



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR
EN PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DEL AÑO 2013
AL AÑO 2015

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ANA KARINA FLORES HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS

TUTOR ACADÉMICO:

DRA. LOURDES MARÍA DEL CARMEN JAMAICA BALDERÁS

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. MARÍA ALMUDENA CERVANTES CASTILLO



Ciudad de México, Febrero 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



HOJA DE FIRMAS

Dra Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Director de Tesis

Dra. Lourdes María del Carmen Jamaica Balderas

Adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Asesor Metodológico

Dra. María Almudena Cervantes Castillo

Maestro en Ciencias

Hospital Infantil de México Federico Gómez



DEDICATORIAS

A mi esposo que me ha apoyado incondicionalmente...

A mi hija quien es el motor para culminar este reto y todos mis retos...

A mis padres por su ejemplo...

A Dios por la existencia...



Contenido

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.	8
En México la incidencia es desconocida.	8
Tratamiento	11
TRATAMIENTO EN GRUPOS II AL V DE LA CLASIFICACIÓN DE NIZA 2013	12
TRATAMIENTO DEL GRUPO I DE LA CLASIFICACIÓN DE NIZA 2013	12
Marco Conceptual.....	16
Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 5º Congreso Mundial HP – Niza 2013. ³⁶	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
JUSTIFICACIÓN	27
OBJETIVOS.....	28
OBJETIVO PRINCIPAL:.....	28
OBJETIVOS SECUNDARIOS:	28
HIPÓTESIS.....	29
MÉTODOS	30
Población	30
Criterios de selección:	30
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	31
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	32_Toc423080054
RESULTADOS	38
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	42
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	43
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	44
ANEXOS.....	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46



RESUMEN

Antecedentes: La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad rara que se caracteriza por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, cuya fisiopatología es similar en niños que en adultos pero la etiología en ambos grupos varía. El diagnóstico y tratamiento temprano de la HP es esencial para tener un impacto en el pronóstico a largo plazo.

Material y métodos: Transversal, Descriptivo, Retrospectivo.

Población: Pacientes con diagnóstico de Hipertensión pulmonar del Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2013-2015.

Resultados: A los 121 pacientes estudiados se les realizó el Ecocardiograma cuya medición de Presión sistólica de ventrículo derecho ayudó a la clasificación de severidad de HP, leve 40%, moderada 33% y severa en el 25%. Los grupos, de un total de 121 pacientes, en relación a la clasificación de HP por Niza en 2013, se describe a continuación: grupo 1 (59%), grupo 3 (25%), grupo 5 (2%) y mixto (11%).

Conclusión: Los pacientes con HP del Hospital Infantil de México Federico Gómez del periodo del año 2013 al año 2015, como en la literatura existente descrita, pertenecen en su mayoría al grupo 1 de la clasificación de HP más reciente (Niza 2013).

Palabras clave: Hipertensión pulmonar, clasificación de Niza, hospitalización pulmonar en niños.



INTRODUCCIÓN.

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad que puede estar presente desde la infancia hasta la edad adulta. ¹

La HP con incremento en la resistencia vascular está asociada a mayor mortalidad y morbilidad. ⁶

La distribución de la etiología en niños es diferente que en adultos, en niños es predominantemente de origen idiopática o asociada a enfermedad cardíaca congénita. ¹

Los factores de riesgo para la HP incluyen “cualquier factor o condición que se sospecha que predisponen o desempeñan un papel facilitador en el desarrollo de la enfermedad”. Pueden incluir medicamentos y productos químicos, enfermedades o fenotipo. ²

El diagnóstico se define hoy día con más claridad, de acuerdo a una nueva clasificación clínica, junto con el consenso alcanzado sobre la aplicación de algoritmos con distintas pruebas diagnósticas y procedimientos que permiten excluir otras etiologías y garantizan un diagnóstico más preciso de la HP. ²

En la más reciente clasificación clínica se definen cinco grupos de hipertensión arterial pulmonar. ⁶

La incidencia y prevalencia exacta de HP en la población pediátrica no es aun bien conocida, actualmente el rango de incidencia de HP anual es de 63.7 casos por millón de niños, la incidencia anual de HP idiopática e HP con enfermedad congénita es de 0.7-2.2 casos por millón. ¹



El tratamiento específico de la HP se centra en la utilización de agentes que inducen un efecto vasodilatador en la vasculatura pulmonar, cuyo objetivo es, por lo tanto, la reducción de las resistencias vasculares pulmonares.⁴ Sin embargo es indispensable el conocimiento del origen de dicha HP debido a que el tratamiento también se ajustará dependiendo la causa.

En el presente trabajo, se describen las diferentes causas de Hipertensión Arterial Pulmonar en niños, así como su clasificación según la última clasificación de Niza del año 2013.



MARCO TEÓRICO.

La HP es una rara enfermedad con una incidencia y prevalencia mundial estimada de 2-3 por millón y 25-50 por millón respectivamente.⁷

En Estados Unidos (E.E.U.U.) se presentan de 1-2 casos por millón predominando antes de la adolescencia en hombres de 1.5:1 en donde la HP idiopática se encuentra hasta en un 6-12%.¹¹

No todos los datos epidemiológicos de E.E.U.U. y Europa, reflejan la realidad mundial de la HP, por las múltiples diferencias socioeconómicas, geográficas y de prevalencia de enfermedades asociadas. En países como Brasil, una considerable parte de casos de HP (30%) está vinculada a infección por *Schistosomiasis mansoni*.¹³

En México la incidencia es desconocida.

Se define como HP a una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) en reposo mayor a 25 mmHg o mayor de 30 mmHg en ejercicio, ambas mediciones realizadas durante el cateterismo cardiaco derecho.⁸ Por ecocardiograma se considera HP a partir de una presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) > 35 mmHg, y se clasifica de acuerdo a esta en: leve de 36 a 45 mmHg, moderada de 45 a 60 mmHg y grave o severa cuando es > 60 mmHg.³⁰

La HP es en realidad un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que ocasiona, sin un tratamiento adecuado, falla ventricular derecha y muerte.⁸

La mayoría de los pacientes son identificados durante la evaluación de los síntomas (disnea, cianosis, síncope, insuficiencia cardiaca, Otros síntomas inespecíficos pueden ser: fatiga, debilidad, angina, y distensión abdominal). Los signos clínicos de HP incluyen: acentuación del S2 pulmonar, soplo de regurgitación tricuspídea, soplo diastólico de insuficiencia pulmonar y S3



ventricular. La ingurgitación yugular, la hepatomegalia, edemas periféricos o la cianosis son indicativos de enfermedad avanzada). La HP también puede ser sospechada por hallazgos anormales en el electrocardiograma, la radiografía del tórax o en un ecocardiograma realizados por otras razones clínicas.⁹ Por hallazgo incidental o durante la evaluación de pacientes asintomáticos.¹⁰

En la última clasificación de HP, se categorizan 5 grupos que comparten similitud en fisiopatología, mecanismos, curso clínico y opciones terapéuticas.¹⁴

Para realizar un diagnóstico adecuado se deben tener en cuenta los antecedentes generales junto a estudios diagnósticos de rutina que pueden incluir evaluaciones suplementarias adaptadas a los requerimientos clínicos individuales de cada paciente.^{14, 15}

La radiografía de tórax, aunque algunas veces puede ser normal en los niños con HP, puede aportar claves muy útiles, (dilatación de la arteria pulmonar, dilatación de las cavidades derechas, etc.) tanto para su sospecha como para el diagnóstico etiológico.¹⁵

El electrocardiograma habitualmente constituye el primer estudio diagnóstico que puede sugerir HP al demostrar hipertrofia del ventrículo derecho y agrandamiento de la aurícula derecha.¹⁴

La ecocardiografía es la herramienta de detección no invasiva más útil para evaluar pacientes con sospecha clínica de HP ya que documenta el tamaño y la función del ventrículo derecho, la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, la morfología y la función de las válvulas cardíacas y la presencia de derrame pericárdico o foramen oval permeable.¹⁴ Un estudio ecocardiográfico completo permitirá en muchos casos la clasificación etiopatogénica de la HP, al excluir o confirmar la presencia de enfermedad del corazón izquierdo o de cardiopatía congénita.¹⁵



La ecocardiografía tratorácica con Doppler puede proporcionar una estimación de la presión arterial pulmonar sistólica. En ausencia de obstrucción del flujo pulmonar, la presión arterial pulmonar sistólica es equivalente a la presión sistólica ventricular derecha. La ecocardiografía puede identificar las posibles causas de la HP como enfermedad del corazón izquierdo o enfermedad cardíaca congénita. El agrandamiento de la aurícula izquierda sugiere elevadas presiones de llenado del lado izquierdo que pueden contribuir al aumento de la presión pulmonar. ¹⁴

La ecocardiografía bidimensional es de gran ayuda en la visualización de los defectos intracardiacos y la identificación de anomalías cardíacas asociadas o alteraciones valvulares. ¹⁴

El cateterismo cardíaco derecho se requiere para confirmar el diagnóstico de HP, evaluar la gravedad de la alteración hemodinámica y orientar el tratamiento, en este procedimiento se mide la presión de la arteria pulmonar y la presión de enclavamiento pulmonar, también se determina el tamaño del cortocircuito, el flujo circulatorio pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, que se calcula con la división del gradiente de presión en los pulmones por el flujo circulatorio pulmonar. ¹⁴

La disponibilidad de nuevas medidas terapéuticas ha aumentado considerablemente el interés por la HP en pediatría. Aunque no existen tantas evidencias de sus beneficios en los niños como en los adultos, ya que no se han realizado ensayos clínicos. ¹⁵



Sin tratamiento la supervivencia media después del diagnóstico se ha reportado de 2.8 años en adultos, sin embargo en niños la supervivencia es más baja.²²

Antes de 1995 los antagonistas del calcio eran el único tratamiento disponible para la HP. En ese año se aprobó el uso de epoprostenol en y a partir del año 2001 se dispone de nuevos fármacos incluyendo los análogos de la prostaciclina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y antagonistas de los receptores de la endotelina. Aunque no existen tantas evidencias de los beneficios de estos tratamientos en los niños como en los adultos, ya que no se han publicado ensayos clínicos controlados, existen series pediátricas amplias que avalan sus efectos favorables.¹⁸

Sin tratamiento específico la hipertensión pulmonar idiopática tiene un pronóstico fatal con una supervivencia media en los niños de menos de 1 año.¹⁶ La disponibilidad de los nuevos tratamientos y la organización de unidades específicas pediátricas para tratar a estos pacientes ha conseguido supervivencias superiores al año al 85% y a los 5 años al 70%.^{17,18} Estas nuevas posibilidades también se han acompañado de un incremento sustancial en los costos, por lo cual debemos ser cautos en la elección de la terapéutica y considera especialmente a estos avances en función de las evidencias.

Tratamiento

Tratamiento convencional

El tratamiento convencional, siguiendo las mismas recomendaciones que en los pacientes adultos, tiene un papel importante en el manejo de la HP en niños, de acuerdo con una experiencia clínica amplia y un consenso médico general, aunque no existan estudios clínicos amplios.¹⁸

Si existe hipoxemia, está indicada la administración de oxígeno durante todo el día o durante la noche, que en algunos niños puede disminuir en alguna medida la



resistencia vascular periférica. En caso de fallo ventricular derecho, está indicada la administración de diuréticos y digoxina. En los niños con HP el aumento de la presión en la aurícula derecha puede dificultar el drenaje de los linfáticos pulmonares produciendo un aumento de líquido pulmonar, taquipnea y disnea, y los diuréticos pueden ayudar en el tratamiento de estos síntomas y en el de la congestión hepática.¹⁹ Los diuréticos se deben iniciar con cuidado, ya que estos pacientes son muy dependientes de la precarga para mantener el gasto cardiaco, pero se puede llegar a necesitar dosis altas.¹⁵

En los niños, dado que tienen un árbol vascular más reactivo que los adultos, las infecciones respiratorias pueden tener consecuencias graves, por el desequilibrio ventilación- perfusión con hipoxemia importante, desencadenando crisis de HAP o incluso un síndrome de distrés respiratorio del adulto, y se deben tratar de forma intensiva.¹⁵

TRATAMIENTO EN GRUPOS II AL V DE LA CLASIFICACIÓN DE NIZA 2013

El tratamiento debe dirigirse a la enfermedad de base: patología respiratoria, enfermedad del corazón izquierdo, tromboendarterectomía en los casos de hipertensión pulmonar tromboembólica que sean susceptibles de cirugía. El tratamiento con vasodilatadores en estas situaciones puede estar indicado en algunos casos seleccionados cuando las cifras de presión pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares (RVP) sean “desproporcionadas”.¹⁵

TRATAMIENTO DEL GRUPO I DE LA CLASIFICACIÓN DE NIZA 2013

La experiencia publicada sobre la eficacia y seguridad de muchos de estos fármacos en el enfermo pediátrico es limitada. Se sugiere debido a experiencia el uso de vasodilatadores:



Bloqueantes de los canales del calcio

Se ha observado una supervivencia del 97% a los 5 años en los niños con respuesta positiva a los vasodilatadores. Sin embargo, el tratamiento pierde eficacia con el tiempo, y en el seguimiento realizado a los 10 años, la supervivencia fue del 81%, y solo un 47% no precisó otros tratamientos.²⁰

Epoprostenol

El epoprostenol en infusión intravenosa continua es el tratamiento más efectivo de la HP en los niños. El inconveniente principal es la necesidad de disponer de un acceso venoso central permanente, con el subsiguiente riesgo de infección, trombosis o malfuncionamiento del catéter. La interrupción brusca del tratamiento puede originar una crisis de HP y el fallecimiento del paciente.¹⁵

Iloprost

Análogo estable de la prostaciclina, se puede administrar por vía intravenosa o nebulizada. En niños se han publicado experiencias con iloprost nebulizado con efecto equivalente al del óxido nítrico, para el tratamiento de las crisis hipertensivas tras intervenciones de cirugía cardíaca²³ y en el tratamiento crónico de la HP.²⁴

Antagonistas de las endotelinas (bosentán)

El bosentán es un antagonista de los receptores A y B de la endotelina, aprobado para su utilización en pacientes de 12 o más años de edad. Recientes estudios europeos lo han utilizado en niños a partir de los 2 años, con HP asociada a cardiopatías, la mayoría de ellos con síndrome de Eisenmenger. Con el tratamiento con bosentán se produjo una mejoría inicial, aunque a partir del primer año de tratamiento hubo un deterioro progresivo.¹⁵



Sildenafil

Se ha utilizado con éxito el sildenafil en el tratamiento crónico de la HP idiopática o asociada a cardiopatías congénitas en niños. También se han publicado experiencias de la utilidad del sildenafil en la HP asociada a displasia broncopulmonar ^{25,26}, Hipertensión Pulmonar persistente del recién nacido ²⁷ asociada a hernia diafragmática congénita ²⁸ y en el postoperatorio de cardiopatías congénitas.¹⁵

Septotomía auricular

La realización de una septotomía auricular puede mejorar los síntomas y la calidad de vida en los niños con HP grave, especialmente en los que presentan síncope.¹⁵

Trasplante pulmonar

En los casos de falta de respuesta al tratamiento con fármacos vasoactivos, el trasplante pulmonar puede ser una opción.²⁹ Aunque también se están produciendo avances que mejoran el pronóstico del trasplante pulmonar, la supervivencia del trasplante pulmonar a los 5 años es del 50-60%, y a los 10 años, del 30-40%.¹⁵

Una de las complicaciones más graves de la HP es el síndrome de Eisenmenger (SE), que consiste en “la hipertensión pulmonar en los niveles sistémicos con cortocircuito bidireccional o invertido en un defecto del *septum* interventricular”. Posteriormente, el término se ha utilizado para describir la enfermedad vascular pulmonar y la cianosis resultante de la conexión entre la circulación pulmonar y la sistémica (como en defectos del septo atrial, tabique ventricular, conducto arterioso persistente y ventana aortopulmonar). Por lo tanto, el síndrome de



Eisenmenger representa la forma más avanzada de la HP asociada a defectos cardíacos congénitos.³¹



MARCO CONCEPTUAL

La clasificación inicial de la HP aparece en 1973, en una conferencia internacional sobre hipertensión pulmonar primaria celebrada en Ginebra (Suiza) y respaldada por la Organización Mundial de la Salud. Se designaron sólo 2 categorías: hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar secundaria, dependiendo de la ausencia o presencia de causas identificables o factores de riesgo.^{32, 33}

En 1998, veinticinco años más tarde, en Evian (Francia), se propuso una clasificación de la Hipertensión pulmonar basada en datos clínicos, El propósito de esta clasificación era individualizar diferentes categorías de hipertensión pulmonar que compartían similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica y las opciones terapéuticas. Una clasificación de este tipo es fundamental para estandarizar el diagnóstico y el tratamiento, y para desarrollar ensayos clínicos con grupos homogéneos de pacientes que comparten una misma biopatogenia³⁴. Los grupos eran los siguientes:

Grupo 1. Hipertensión pulmonar arterial

Grupo 2. Hipertensión pulmonar venosa

Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades Respiratorias y/o a hipoxemia

Grupo 4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembolia crónica

Grupo 5. Hipertensión debida a enfermedades de la vasculatura pulmonar

En el año 2003, durante el Tercer Congreso Mundial sobre Hipertensión Pulmonar celebrado en Venecia (Italia) se brindó la oportunidad de valorar el impacto y la utilidad de la clasificación de Evian, manteniendo la estructura general y los fundamentos de esta clasificación clínica. Se propusieron algunos cambios: Abandonar el término hipertensión pulmonar primaria y sustituirlo por hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), hipertensión arterial pulmonar familiar (HAPF) si hay antecedentes familiares de Hipertensión arterial pulmonar (HAP), o hipertensión arterial pulmonar asociada (HAPA) si están presentes otras causas,



como enfermedades del tejido conectivo o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Reclasificar la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP). Actualizar los factores de riesgo y enfermedades asociadas con la HP. El objetivo de estas modificaciones fue hacer que la clasificación clínica de Venecia resultara más comprensible y fácil de seguir, y que se utilizara como herramienta habitual de trabajo³⁴.

El Segundo y Tercer Simposio Internacional sobre Hipertensión pulmonar tuvieron gran impacto al:

- Reclasificar la enfermedad en 5 grupos, siendo el grupo 1 el que reúne las HAP (tanto las idiopáticas como las asociadas a diversas causas).
- En el grupo 1, las características clínicas, anatomopatológicas y opciones terapéuticas de las HAP, son semejantes.
- Actualizar los factores de riesgo y enfermedades asociadas con la HAP.

El 4º Simposio Mundial celebrado en 2008 en Dana Point, California (EEUU), redefinió la HP, modificó parcialmente la clasificación de Venecia, actualizó algunos factores de riesgo y condiciones asociadas con la Hipertensión pulmonar, dándoles categoría de “fuerza de asociación” y dio grados de recomendación al tratamiento³⁴.

La reunión de Dana Point modificó ligeramente las anteriores clasificaciones clínicas, con cambios que competen principalmente al grupo 1 (HAP). Las 5 categorías de Hipertensión Pulmonar correspondientes a la “clasificación clínica” comparten características patológicas y biopatogénicas, así como similares opciones terapéutica.³⁴



Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar - Dana Point 2008.³⁴

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

1.1. Idiopática (HAPI)

1.2. Hereditaria

1.2.1. BMPR2

1.2.2. ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)

1.2.3. Desconocida

1.3. Inducida por drogas y toxinas (metanfetaminas)

1.4. Asociada con (HAPA)

1.4.1. Enfermedades vasculares del colágeno

1.4.2. Enfermedades cardíacas congénitas

1.4.3. Hipertensión portal

1.4.4. Infección por VIH

1.4.5. Esquistosomiasis

1.4.6. Anemia hemolítica crónica

1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomatosis

Capilar pulmonar (HCP)

Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca Izquierda

2.1. Disfunción sistólica

2.2. Disfunción diastólica

2.3. Enfermedad valvular

Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia

3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

3.2. Enfermedad pulmonar intersticial

3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo

3.4. Síndrome de apneas durante el sueño

3.5. Hipoventilación alveolar



3.6. Exposición crónica a grandes alturas

3.7. Displasias pulmonares

Grupo 4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC)

Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

5.1. Desordenes hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía

5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, vasculitis.

5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desordenes tiroideos.

5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.

La clasificación actual de la hipertensión pulmonar que ha sido revisada recientemente en el Simposio de Hipertensión Pulmonar llevado a cabo en Niza, Francia, del 27 de Febrero al 1 de Marzo de 2013, incluye a la Hipertensión Pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia en el grupo 3 de esta enfermedad.³⁵

Se identificaron cinco grupos:

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar
- Grupo 2: hipertensión pulmonar secundaria a patología de corazón izquierdo
- Grupo 3: hipertensión pulmonar secundaria a patología respiratoria
- Grupo 4: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- Grupo 5: hipertensión pulmonar de origen indeterminado o multifactorial

Tanto la estructura como la filosofía de la clasificación se ha mantenido, si bien se han ido introducido pequeños cambios de acuerdo con la evidencia en cada momento.



Es importante mencionar que la población pediátrica no ha sido bien estudiada sin embargo ya que la fisiopatología es similar que en el adulto se utiliza dicha clasificación:

Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 5º Congreso Mundial HP – Niza 2013. ³⁶

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

1.1. Idiopática (HAPI)

1.2. Hereditaria

1.2.1. BMPR2

1.2.2. Mutaciones en los genes ALK1, endoglin, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

1.2.3. Desconocida

1.3. Inducida por drogas y toxinas (metanfetaminas)

1.4. Asociada con (HAPA)

1.4.1. Enfermedades de tejido conectivo

1.4.2. Infección por VIH

1.4.3. Hipertensión portal

1.4.4. Enfermedades cardíacas congénitas

1.4.5. Esquistosomiasis

1´ Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

1” Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca Izquierda

2.1. Disfunción sistólica

2.2. Disfunción diastólica

2.3. Enfermedad valvular

2.4. Cardiopatías congénitas o adquiridas afectando la entrada o salida del ventrículo izquierdo



Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o a hipoxemia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Síndrome de apneas durante el sueño
- 3.5. Hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a grandes alturas
- 3.7. Displasias pulmonares

Grupo 4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC)

Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

- 5.1. Desórdenes hematológicos: Anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
- 5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, vasculitis.
- 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos.
- 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis, hipertensión pulmonar segmental.

La mayor parte de los cambios en la clasificación de la hipertensión pulmonar reciente se han introducido en el Grupo 1 donde se han mantenido todos los subgrupos, excepto la hipertensión persistente del recién nacido que ha pasado a denominarse '1', por tener más diferencias que similitudes con el resto de las enfermedades incluidas en este grupo.³⁶ En el subgrupo de hipertensión arterial pulmonar hereditaria, se han identificado dos nuevos genes: una mutación en el



gen caveolin-1 (CAV1) que codifica una proteína de membrana muy abundante en las células endoteliales pulmonares, y el KCNK3 que es un gen que codifica un canal de potasio de la superfamilia K. Estos genes se unen a aquellos que ya se habían identificado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, como son el BMPR2, el ALK1, ENG o Smad9³⁶.

En el subgrupo de hipertensión arterial pulmonar asociada a fármacos o tóxicos, se han incluido dos nuevos fármacos que producen hipertensión arterial pulmonar:

a) Benfluorex, un fármaco hipolipemiante y diabético que se dejó de comercializar en España en el año 2003, pero que en Francia se comercializó hasta el 2009, y que ha sido identificado como fármaco causante de hipertensión arterial pulmonar.

³⁶

b) El consumo de inhibidores de la recaptación de serotonina durante la segunda mitad del embarazo (después de la semana 20) se ha establecido como causa de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Sin embargo, no está claro que el consumo de estos fármacos incremente el riesgo de hipertensión arterial pulmonar.³⁶.

Entre los fármacos que probablemente produzcan hipertensión pulmonar se ha incluido el Dastinib, utilizado en el tratamiento de pacientes con síndrome proliferativo crónico. Por último, la nueva clasificación recomienda monitorizar a los pacientes tratados con interferón α y β o con fármacos similares a las anfetaminas (fentermina/topiramato, metilfenidato, ropirinol o mazindol) debido a un incremento en la literatura de casos que han desarrollado hipertensión arterial pulmonar.³⁶

En el grupo de hipertensión pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares se introduce el concepto de corregible y no corregible, y por primera vez se establecen criterios para el cierre de cortocircuitos basados en el cálculo de



la resistencia vascular pulmonar indexada. Por otro lado, se elimina la definición de cortocircuito pequeño, presente en la clasificación previa. Por último, se hace mención a la dificultad de clasificar algunos pacientes con hipertensión pulmonar y cardiopatías congénitas, como son los pacientes con transposición de grandes vasos corregida con switch auricular o los pacientes con circulación de Fontan, grupo este último en el que hacen falta más estudios antes de hacer recomendaciones terapéuticas específicas.³⁶

En el caso de las anemias hemolíticas, especialmente la anemia de células falciformes, que se habían incluido en el Grupo 4 en el simposio mundial de Evian (1998) y luego en el Grupo 1 en el de Venecia (2003) y Dana Point (2008), se han pasado, en la clasificación de Niza, al Grupo 5 en base a diferentes estudios que parecen demostrar que tanto su fisiopatología, hemodinámica, como la respuesta terapéutica son diferentes al resto de patologías incluidas en el Grupo 1.³⁶

En los subgrupos de hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades de tejido conectivo, hipertensión arterial pulmonar asociada al VIH e hipertensión portopulmonar, no ha habido ningún cambio significativo en lo que a la clasificación se refiere.³⁶

En el Grupo 2, hipertensión pulmonar asociada a patología de corazón izquierdo, se ha incluido un nuevo subgrupo que son los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a una obstrucción, congénita o adquirida, del tracto de entrada o de salida del ventrículo izquierdo. Los demás subgrupos se han mantenido como estaban anteriormente.³⁶



En el Grupo 3, hipertensión pulmonar asociada a patología respiratoria, y en el Grupo 4, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, no se han hecho modificaciones en la clasificación.³⁶

Por último, en el Grupo 5, hipertensión pulmonar de origen indeterminado o multifactorial, se han incluido algunas patologías nuevas como son la anemia hemolítica crónica y la hipertensión pulmonar segmentaria presente en pacientes con atresia pulmonar en la que los pulmones están perfundidos mediante colaterales aorto-pulmonares.³⁶



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Hipertensión Pulmonar es un padecimiento frecuente en el paciente pediátrico y constituyen una causa importante de morbi-mortalidad.

La identificación del origen de dicha HP, así como su tratamiento específico según al grupo en que pertenecen de la Clasificación de Niza del año 2013 y el adecuado seguimiento, de acuerdo a la literatura, permitirían disminuir dicha morbi-mortalidad. Por lo que la búsqueda de tal origen utilizando las pruebas complementarias deberá adaptarse a cada caso en particular.

A su vez, el mayor conocimiento de los factores de riesgo para desarrollar la HP ha permitido establecer tanto actitudes preventivas como facilitar un diagnóstico precoz.

Por lo que, surge el planteamiento de conocer las causas de HP en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo específico de tiempo.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de Hipertensión pulmonar en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2013 al año 2015?



JUSTIFICACIÓN

Se decide realizar el presente trabajo ya que la información actual sobre la Hipertensión Pulmonar en pacientes pediátricos ha sido traspolada de estudios en adultos; obtenida de bases de datos de países de primer mundo; sin contar con un registro actual y específico de Hipertensión pulmonar en toda Latinoamérica; siendo este un centro de referencia y diagnóstico de paciente con Hipertensión pulmonar en Pediatría con la finalidad de mejorar el diagnóstico etiológico así mismo su tratamiento específico en pacientes pediátricos.

Ya que los pacientes no son adecuadamente diagnosticados y/o clasificados así mismo no son individualmente tratados por lo que se predispone a un mayor riesgo de no control de la hipertensión Pulmonar que finalizaría en síndrome de Eisenmenger.



OBJETIVOS.

OBJETIVO PRINCIPAL:

Describir la frecuencia de Hipertensión Pulmonar en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Describir el grado de severidad de la hipertensión arterial pulmonar al momento de diagnóstico

Clasificar la hipertensión pulmonar de acuerdo a su diagnóstico de base con la clasificación de NIZA del año 2013



HIPÓTESIS

Debido a que el presente trabajo es un diseño transversal no se requiere de hipótesis.



MÉTODOS

Diseño de estudio: Observacional – Descriptivo – Retrolectivo - Longitudinal.

Tipo de investigación: Observacional.

Tipo de diseño: Descriptivo.

Método de observación: Retrolectivo.

Temporalidad: Longitudinal.

Población: Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Periodo de realización: 2013-2015.

Plan de análisis de datos: Estadístico.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión: Paciente con diagnóstico de Hipertensión pulmonar del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero de 2013 a enero de 2015.

Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico erróneo en el momento de su clasificación. Expedientes en los que no se encontrara la información completa sobre el padecimiento.

Criterios de eliminación: Ninguno.

Consideraciones éticas y bioseguridad.

Por las características del estudio, y dado que se tomaron los datos del expediente, y no se intervendrá directamente con el paciente, no se requieren de consideraciones especiales; Resguardando los datos personales de los pacientes.



PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó la recolección de datos en el programa 'Microsoft Office Excel 2007' obteniendo las frecuencias y las gráficas para la explicación de los resultados. Para la descripción de los sujetos de estudio se utilizaron medidas de resumen, tendencia central y dispersión (media, mediana y desviación estándar). Al ser este un estudio descriptivo, no fue requerida la utilización del paquete estadístico 'IBM SPSS 21'.



DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Es la edad en años y meses registrada en el expediente al momento de la aparición de la complicación pulmonar	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1-6 meses 2. 7-12 meses 3. 1-5 años 4. 6-10 años 5. 11-15 años 6. Más de 15 años
Sexo	Característica fenotípica del sujeto en estudio	El sexo escrito en el expediente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino
Edad gestacional	Es la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla.	Es la edad gestacional al alta o a las 36 semanas	Escala de Bancalari <32 semanas ≥32 semanas
Utilización de oxígeno (clasificación de displasia broncopulmonar según Bancalari)	Es el suministro de oxígeno	FIO ₂ suministrada al paciente	Leve < 32semanas Respirando aire ambiente a las 36 semanas postmenstrual o parto Leve >32semanas Respirando aire



			<p>ambiente a los 56 días de edad postnatal o parto</p> <p>Moderada < 32 semanas Necesidad de oxígeno de menos de 30% de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual</p> <p>Moderada > 32 semanas Necesidad de menos de 30% de oxígeno a los 56 días de edad postmenstrual</p> <p>Severa < 32 semanas Necesidad de más de 30% de oxígeno con o sin ventilación de presión positiva o presión positiva continua a las 36 semana postmenstrual o parto</p> <p>Severa > 32 semanas Necesidad de más de 30% de oxígeno con o sin ventilación de presión positiva o presión positiva</p>
--	--	--	--



			continua a las 36 semanas posmenstrual o parto
Hipertensión pulmonar	Presión media de arteria pulmonar mayor de 25 mm de Hg en reposo, o mayor de 30 mm de Hg por cateterismo cardiaco.	Es la elevación de la presión de salida del ventrículo derecho por encima de 35 mmHg medida por ecocardiograma	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leve de 35 a 45 mmHg 2. Moderada de 46 a 50 mmHg 3. Severa de 60 mmHg a más
Número de Neumonías	Es la inflamación de los espacios alveolares de los pulmones, producto de una infección. En cantidad de presentación.	Patología respiratoria con aumento de la frecuencia respiratoria, fiebre y tos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menos de 3 2. Más de 3
Síndrome de Down	Es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 ó	Presencia de trisomía 21	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No



	una parte del mismo.		
Tipo de cardiopatía congénita	Son lesiones anatómicas de una o varias de las cuatro cámaras cardíacas, de los tabiques que las separan, o de las válvulas o tractos de salida de origen congénito (de nacimiento) cuya causa exacta se desconoce.	Tipo de anomalía cardíaca de nacimiento.	<ol style="list-style-type: none"> 1.PCA (persistencia de conducto arterioso) 2.CIA(comunicación interauricular) 3.CIV(comunicación interventricular) 4.PCA + CIA 5.PCA +CIV 6.CIA +CIV 7.PCA+CIA + CIV 8.FOP(foramen oval permeable 9.Conexión anómala venas pulmonares+ CIA+ CIV 10.CIA+ FOP 11.CIA+ CIV+ FOP 12.Canal AV(canal aurículo-ventricular) 13.Tronco arterioso 14.Coartación aorta +PCA 15.Coartación de la aorta 16.Coartación aorta+ PCA + Estenosis mitral
	Se realizó la	Es la patología	1.Cardiopatía



<p>Causa de Hipertensión pulmonar</p>	<p>Clasificación de hipertensión pulmonar para individualizar diferentes categorías de hipertensión pulmonar que compartían similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica y las opciones terapéuticas</p>	<p>que origina la presencia de Hipertensión pulmonar,</p>	<p>la congénita 2. Neumopatía intersticial 3. Pectum excavatum 4. Neumonía recurrente 5. Cifoescoliosis 7. Estenosis subglótica 8. Displasia broncopulmonar 9. Histiocitosis células Langerhans 10. Enfermedad Mieloproliferativo 11. Enfermedad renal crónica 12. Vasculitis 13. Fibrosis quística 14. Enfermedad tiroidea 15. Idiopática 16. Enfermedad hepática crónica 17. Síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño 18. Hipoventilación alveolar</p>
---------------------------------------	---	---	---



			19.VIH
--	--	--	--------



RESULTADOS

Se realizó el estudio en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en cual fue evaluado el periodo de enero de 2013 a enero de 2015, cumpliendo los criterios de inclusión 121 pacientes llevando acabo la recolección de los datos en los expedientes clínicos.

La edad promedio fue de 4 ± 3 años de edad, y el 56% del sexo masculino y 44% femenino. Del total de pacientes 19% padecen Síndrome de Down, el 25% tiene patologías agregadas las cuales pueden producir o agravar HP. En la gráfica 1 se describen las causas de HP.

En los pacientes en los que existía cardiopatía congénita, la principal causa fue CIV en el 19% de los pacientes, seguida de PCA en un 13%, CIA+CIV en 12%. (Ver gráfica 2)

La presentación de neumonías asociadas a HP fue en un 14%, teniendo un promedio de neumonías recurrentes de hasta 3 ± 2 veces. El 15% tenía antecedentes de displasia broncopulmonar, de los cuales la displasia leve se presentó en 16% (3/18) con un promedio de edad de 32 SDG, el 55% (10/18) fue displasia moderada con un promedio de edad de 32 SDG y el grado severo de la displasia fue en el 27% (5/18) con un promedio de edad de 29 SDG.

A los 121 pacientes estudiados se les realizó el ECG cuya medición de PSVD ayudo a la clasificación de severidad de HP, leve 40%, moderada 33% y severa en el 25%.

Los grupos en relación a la clasificación de HP por Niza en 2013 se describe a continuación: grupo 1 59%, grupo 3 25%, grupo 5 2% y mixto 11%.



Gráfico 1. Causas de HP en pacientes pediátricos del HIMFG durante el periodo 2013 a 2015

- 1. Cardiopatía congénita
- 2. Neumopatía intersticial
- 3. Pectum excavatum
- 4. Neumonía recurrente
- 5. Cifoescoliosis
- 6. Estenosis subglótica
- 7. Displasia broncopulmonar
- 8. Enfermedad mieloproliferativa
- 9. Enfermedad renal crónica
- 10. Fibrosis quística
- 11. Enfermedad hepática crónica
- 12. Síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño
- 13. Hipoventilación alveolar
- 14. Mixto

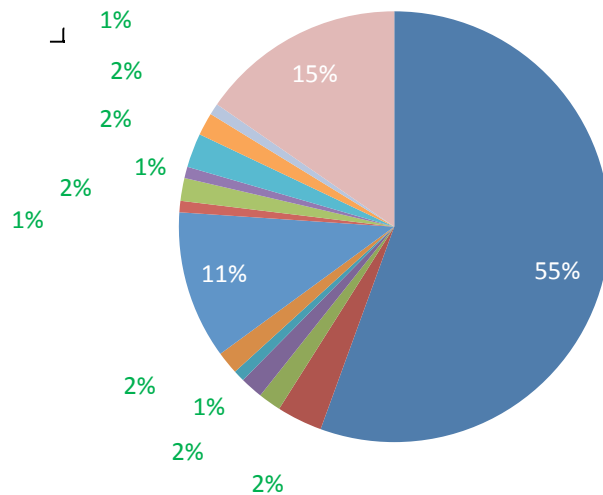
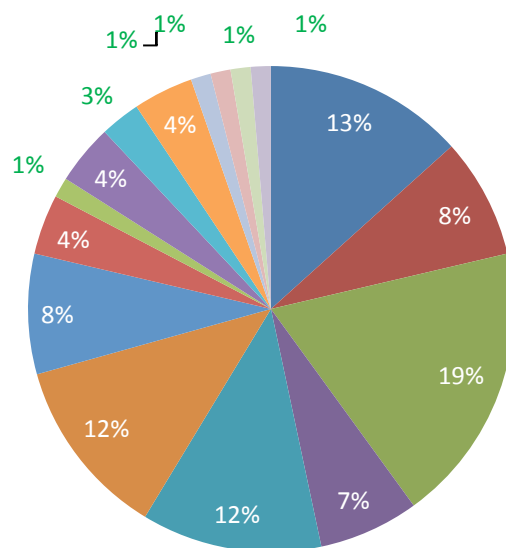




Gráfico 2. Cardiopatías congénitas relacionadas a HP

- 1. PCA
- 2. CIA
- 3. CIV
- 4. PCA + CIA
- 5. PCA + CIV
- 6. CIA + CIV
- 7. PCA+CIA + CIV
- 8. FOP
- 9. Conexión anómala venas pulmonares+ CIA+ CIV
- 10. CIA+ FOP
- 11. CIA+ CIV+ FOP
- 12. Canal AV
- 13. TRONCO ARTERIOSO





DISCUSION

En los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico confirmado de Hipertensión Pulmonar en el periodo del año 2013 al año 2015 se encontró que el 33%(41/121) cuentan con historia de enfermedad cardiaca congénita la cual se estimó es la causa de la HP en todos ellos, esta cifra es similar a lo reportado en la poca literatura existente.

En la más reciente clasificación de HP (Niza 2013) éstos pacientes con cardiopatía congénita pertenecen al grupo 1, así mismo en los estudios reportados es éste el grupo que más predomina en las causas de HP, así también en éste estudio se encontraron a más de la mitad de los pacientes con un 56% del total de pacientes (49/121) en el grupo 1.

Se observó además que la displasia broncopulmonar, la cual está asociada al desarrollo de una vasculatura pulmonar anormal, también estuvo presente en el 90%(18/20) de los pacientes pertenecientes al grupo 3 de la clasificación de HP. Por lo que el continuo seguimiento de los pacientes prematuros así como el tratamiento, que no es suficientemente claro hasta el momento, debe continuar intensificándose.

Los pacientes con Síndrome de Down tienen riesgo de desarrollar HP porque tienen factores de riesgo como: cardiopatías congénitas, complicaciones respiratorias frecuentes, anormalidades inmunológicas entre otras. En éste estudio del total de pacientes el 19 % (23/121) de los pacientes tenían HP, coincidiendo con la literatura.



CONCLUSIONES

Como ya lo dice la portada, se realiza el presente trabajo para optar por el título de especialista en Neumología Pediátrica. Sin embargo, la finalidad de esta presentación también parte del deseo de aportar mi grano de arena al conocimiento de la medicina en Latinoamérica.

El motivo por el cual se optó por el presente tema, es porque es un espacio incompleto en el conocimiento. Ya sea porque los datos que se tienen hasta la fecha fueron obtenidos de población adulta o porque fueron obtenidos en países de primer mundo; sin encontrarse en la literatura datos equiparables del todo a nuestros pacientes. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez existieron en el periodo del año 2013 al año 2015 a 121 pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar, de los cuales el mayor porcentaje (59%) de los pacientes pertenecieron al grupo I de la clasificación de Hipertensión pulmonar de Niza 2013, en segundo lugar (25%) el grupo 3 perteneciente a enfermedades pulmonares e hipoxemia, encontrándose de origen mixto (dentro de varios grupos) en un 11% y en el grupo 5 el 2%. Así mismo de acuerdo a la severidad de la HP se presentaron con grado de HP leve un 40%, moderada un 33% y severa un 25%.

Al no haber un estudio similar reportado a la fecha, este trabajo se presenta para que se convierta en la punta de lo que podrían ser futuras líneas de investigación.



LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.

A pesar de que el estudio es longitudinal, el análisis de datos será de forma retrospectiva, por lo que muchos de los datos puedan estar incompletos.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Fecha	Búsqueda de información	Elaboración de protocolo	Presentación de protocolo	Recopilación de la información	Procesamiento y análisis de la información	Elaboración de informe final	Presentación de la tesis
04/2014	x						
05/2014	x						
06/2014		x					
07/2014		x					
08/2014		x					
09/2014			x				
10/2014			x	x			
11/2014				x			
12/2014				x			
01/2015				x			
02/2015				x			
03/2015					x		
04/2015					x		
05/2015						x	
06/2015							x



ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.

EDAD	SEXO	SINDROME DE DOWN	CAUSA DE HAP	TIPO DE CARDIOPATIA CONGÉNITA	GRADOS DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR (CLASIFICACIÓN BANCALARI) Y SEMANAS DE GESTACIÓN	NUMERO DE NEUMONIAS



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ivy D. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*; 2013;62:117–26.
2. Naval Norma. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2011; 6: 1:30-38.
3. Herrera Ana. Hipertensión pulmonar idiopática en pediatría: Caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Chil Enf Respir* 2008; 24: 309-314.
4. Rello J. Hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2013;13(D):1.
5. Mazzei Juan. Hipertensión pulmonar en las enfermedades respiratorias crónicas. Prueba de marcha de 6 minutos: técnica y utilidad en el diagnóstico funcional, pronóstico y seguimiento. *Insuf Card* 2013; 8:125-133.
6. Berger R. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012; 379: 537–46.
7. Naval Norma. Epidemiología de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2010; 4:192-196.
8. Spiro S. Tratado de Neumología. Madrid: Harcourt, 2001;51:1-51.7.
9. Paniagua M. Comunicación interauricular-seno venoso con hipertensión pulmonar severa. Presentación de un caso. *Rev Mex Cardiol* 2010; 21: 31-38.
10. Zamanian R, Haddad F, Doyle RL. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35: 2037-2050.
11. Berger S, Konduri G. Pulmonary hypertension in children: The twenty century. *Pediatr Clin N Am* 2006;53:961-987.



12. Ñamendys-Silva A, Ocotlán M. Hipertensión arterial pulmonar por ecocardiografía en pacientes con enfermedades de tejido conectivo. *Rev Med Chile* 2013; 141: 58-62.
13. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centres in the city of Sao Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:139-143.
14. Banjar HH. Review of Management Guidelines of Pulmonary Arterial Hypertension in the Pediatric Population Revisión de la Hipertensión Pulmonar en Niños. *PVRI Review* 2010; 3:100-113.
15. Van Loon RL, Van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JT. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009; 155: 176-82.
16. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, y col. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
17. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, y col. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:66-74.
18. Barst RJ. Children deserve the same rights we do: the need for paediatric pulmonary arterial hypertension clinical drug development. *Heart* 2010;96:1337-8.
19. Wessel DL. Current and future strategies in the treatment of childhood pulmonary hypertension. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001; 12: 289-318.
20. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004; 110: 660-5.



21. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161-9.
22. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21: 155-76.
23. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129: 333-8.
24. Lammers AE, Munnery E, Hislop AA, Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2009;1:26.
25. Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 1082-6.
26. Mourani PM, Sontag MK, IVY DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* 2008;10:23.
27. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006; 117: 1077-83.
28. Noori S, Friedlich P, Wong P, Garingo A, Seri I. Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *Neonatology* 2007; 91: 92-100.
29. Radley-Smith R, Aurora P. Transplantation as a treatment for end-stage pulmonary hypertension in childhood. *Paediatr Respir Rev.* 2006; 7: 117-22.



30. Gómez M, Escribano P. Protocolos de Actuación en Hipertensión Pulmonar. Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Doce de Octubre. Primera edición. Madrid, Editores México. 2010.
31. Azevedo F, Montes F. Síndrome de Eisenmenger en un paciente con comunicación interauricular. A propósito de un caso. *Insuf Card* 2010; 5 :201-204.
32. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
33. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
34. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008;31:343-348.
35. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.
36. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013:D34–41.