



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“FRECUENCIA DE LOS SUBGRUPOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR
EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA “SILVESTRE FRENK FREUND”
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MAYRA AIDÉ SANTILLÁN GARCÍA

TUTORA:

DRA. LAURA PATRICIA THOMÉ ORTIZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. JUAN CARLOS NUÑEZ ENRÍQUEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX

2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

COLABORADORES:

Dra. Blanca Estela Martínez Martínez

Dr. Juan Carlos Marín Santana

Dra. Adriana Del Carmen Luna Castañeda

Dra. Brenda Aguilar Viveros

Índice

| | |
|--|-----------|
| ABREVIATURAS | 4 |
| RESUMEN | 5 |
| ANTECEDENTES | 6 |
| JUSTIFICACIÓN | 23 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 24 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: | 24 |
| OBJETIVO | 25 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 26 |
| VARIABLES DEL ESTUDIO | 27 |
| DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO | 31 |
| RESULTADOS | 34 |
| DISCUSIÓN | 40 |
| CONCLUSIONES | 45 |
| BIBLIOGRAFÍA | 46 |
| ANEXOS | 50 |

Abreviaturas

| | |
|------------------|---|
| CCD | Cateterismo cardiaco derecho |
| CMN SXXI | Centro Médico Nacional Siglo XXI |
| DLCO | Difusión de monóxido de carbono |
| ET-1 | Endotelina - 1 |
| EVOP | Enfermedad venooclusiva pulmonar |
| HAP CC | Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita |
| HAPI | Hipertensión pulmonar idiopática |
| HCP | Hemangiomas capilar pulmonar |
| HP | Hipertensión pulmonar |
| HPTEC | Hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica |
| IMSS | Instituto Mexicano del Seguro Social |
| IPDE-5 | Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 |
| m ² | Metro cuadrado |
| mmHg | Milímetros de mercurio |
| PaO ₂ | Presión arterial de oxígeno |
| PAPm | Presión media de la arteria pulmonar |
| PCO ₂ | Presión parcial de dióxido de carbono |
| PSAP | Presión sistólica de la arteria pulmonar |
| RVP | Resistencias vasculares pulmonares |
| SpO ₂ | Saturación transdérmica de oxígeno |
| TAC | Tomografía |
| TCAR | Tomografía de alta resolución |
| UMAE | Unidad Médica de Alta Especialidad |
| V/Q | Ventilación/Perfusión |
| VD | Ventrículo derecho |
| VW | Unidades Wood |

Resumen

La hipertensión pulmonar en la edad pediátrica es una enfermedad multifactorial, de la que aún se desconoce mucho, se debe generar información válida y medible que nos oriente sobre el abordaje diagnóstico temprano, su clasificación por subgrupo, seguimiento y propuestas terapéuticas dirigidas.

Como parte fundamental para la atención de este grupo de pacientes, en la UMAE consideramos indispensable la creación de una línea de investigación que hasta el momento se ha llevado a cargo del servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” del CMN Siglo XXI, con el objetivo de crear en el corto plazo una clínica especializada para el seguimiento de estos pacientes. El presente trabajo tiene el objetivo específico de clasificar a los pacientes ya cautivos y en seguimiento en la unidad, para describir la frecuencia de los subgrupos de hipertensión pulmonar en los pacientes atendidos en el servicio de neumología del HP CMN SXXI.

Método: Cohorte prospectiva, con un periodo de estudio 01 Septiembre de 2021 al 31 Diciembre 2026, incluyendo a todos los pacientes menores de 18 años de edad, de ambos géneros con tamizaje positivo para Hipertensión Pulmonar, atendidos en Neumología Pediátrica de esta UMAE Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” del CMN Siglo XXI. Presentaremos resultados obtenidos en la primera fase de la cohorte, que fue concluida el 15 de Agosto de 2022.

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes, con tamizaje positivo para HP en seguimiento en nuestra unidad. Estos fueron clasificados de acuerdo a grupo y subgrupo de Hipertensión pulmonar, así como su escala funcional y severidad de la hipertensión con base en ecografía transtorácica, que ha sido el método más rentable en nuestra unidad.

Conclusión: La frecuencia de los subgrupos de hipertensión pulmonar difiere en comparación con lo reportado en la literatura universal.

Antecedentes

La hipertensión pulmonar (HP), es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 1-2 casos por millón de habitantes, es una entidad compleja que genera discapacidad y tiene una mortalidad elevada, con una supervivencia a 2.8 años en países en vías de desarrollo. Su etiología es diversa y en ocasiones difícil de establecer, por lo que su diagnóstico usualmente es tardío ante la presencia de signos y síntomas inespecíficos, más aún en la edad pediátrica y de gran importancia en la edad neonatal, cuyo diagnóstico tardío conlleva a una mortalidad muy elevada.¹

La distribución de la etiología de la HP pediátrica es predominantemente idiopática (HAPI), seguida de la Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita (HAP CC), y enfermedades del desarrollo pulmonar. Lamentablemente en países en vías de desarrollo como el nuestro tanto el diagnóstico como el tratamiento siguen siendo un reto, debido a la limitante de la información, la cual usualmente es obtenida de poblaciones >18 años, así como por el difícil acceso a los medicamentos modificadores de la enfermedad.²

La HP ha sido estudiada desde hace más de un siglo, los primeros reportes que existen se sitúan en 1891, cuando Ernest Von Romberg describió por primera vez alteraciones en la morfología de las arterias pulmonares. Sin embargo fue hasta 1973 cuando inicia a cobrar interés por parte de la comunidad médica, con la primera reunión internacional realizada en Génova dedicada a la HP primaria, cuando la incidencia aumentó notablemente debido al anorexígeno fumarato de aminorex. En 1981 inicia el Registro Nacional Americano, con la idea de sistematizar información de la enfermedad, no es sino hasta la década de los 2000, cuando algunos países como Suiza comienzan a hacer bases de datos con la idea de clasificar a los pacientes debido a la gran variedad que se ha observado en el pronóstico basado en su etiología.³

Etiopatogenia

La HP se caracteriza por una variedad de anomalías vasculares, incluida la hiperplasia de la íntima, hipertrofia de la media, trombosis in situ y diversos grados de inflamación persistente. Dicha disfunción endotelial conduce a un desequilibrio de sustancias vasoactivas pulmonares. Existen 3 vías etiopatogénicas mejor descritas, la vía de la prostaciclina, la del óxido nítrico y la de la endotelina. Su producción o disregulación es la clave de la patogénesis multifactorial de la HP. Es importante resaltar que sin importar la causa, a medida que progresa la enfermedad vascular pulmonar, llegará un punto en el que se presentará disfunción ventricular derecha, el gasto cardíaco en reposo disminuye y sobreviene la falla del ventrículo derecho.⁴

Definición:

HP se define como una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) >20 mmHg, en pacientes >3 meses de edad, de nacimiento a término y con una distribución de flujo regular en todos los segmentos pulmonares. Esta definición no incluye a menores de 3 meses de vida extrauterina, debido a la variabilidad de las resistencias vasculares pulmonares durante la transición perinatal.⁵

Idealmente debemos conocer las resistencias vasculares pulmonares (RVP), según el índice de superficie corporal, para evaluar la presencia de enfermedad vascular pulmonar, siendo patológica valores mayores a 3 UW/m². Conocer este valor es importante en el diagnóstico y manejo de pacientes con Enfermedad vascular pulmonar asociada a cardiopatía congénita.

Con base en las guías Niza de 2018 la **definición hemodinámica** de la hipertensión pulmonar se divide en:

- Hipertensión pulmonar **precapilar** (Grupos clínicos 1,3,4 y 5)
PAPm >20 mmHg

PCP \leq 15 mmHg

RVP \geq 3 UW

- Hipertensión arterial pulmonar **poscapilar aislada** (Grupos clínicos 2 y 5)

PAPm $>$ 20 mmHg

PCP $>$ 15 mmHg

RVP $<$ 3 UW

- Hipertensión pulmonar combinada **pre y poscapilar** (Grupos clínicos 2 y 5)

PAPm $>$ 20 mmHg

PCP $>$ 15 mmHg

RVP \geq 3 UW

Lamentablemente para utilizar de manera adecuada esta clasificación es indispensable contar con un cateterismo cardiaco completo, el cual no siempre es factible.

HP y genética

Se ha descrito que hasta el 10% de los pacientes que desarrollan HP, tienen antecedente de historia familiar de hipertensión pulmonar. Se conoce herencia de tipo autosómica dominante, con mutación de BMPR-II ubicado en el cromosoma 2q33 en el locus PPH1, que es un gen de penetrancia variable (60% de los pacientes con HP Familiar y 25% de los esporádicos), llegando a una probabilidad de 10-20% cuando un paciente tiene el gen implicado, por esto se debe realizar tamizaje por ecocardiograma a todos los familiares de primer grado.³

El gen BMPR-II codifica el receptor morfogenético óseo tipo 2, y es miembro del factor beta de transformación del crecimiento. Existe reporte de pacientes que no presentan enfermedad o incluso algunos que tienen presentación tardía de la enfermedad ($>$ 40 años).⁵

Diagnóstico

Los síntomas de la HP suelen ser inespecíficos y el diagnóstico generalmente es tardío. La disnea de esfuerzo y la fatiga progresiva son las quejas más frecuentes en el niño mayor. Los síntomas son menos específicos en los lactantes pueden incluir falta de apetito, retraso del crecimiento, diaforesis, taquipnea, taquicardia, e irritabilidad. El síncope, presíncope y dolor torácico son características de la enfermedad avanzada, la hemoptisis es un síntoma tardío y fatal. Los signos físicos a la exploración física de pacientes con HP incluyen: elevación del ventrículo derecho, segundo ruido único, soplo diastólico decreciendo temprano de insuficiencia pulmonar, soplo mesotelesistólico de regurgitación tricuspídea o ritmo de galope, distensión venosa yugular, hepatomegalia y edema periférico, estando presentes estos últimos cuatro en relación a insuficiencia cardíaca secundaria⁴

El abordaje diagnóstico de la hipertensión pulmonar es sumamente amplio, siendo muy importante realizar una historia clínica y un examen físico completos, el resto de los estudios complementarios se realizan dependiendo de las características de los individuos en protocolo de estudio. El diagnóstico se realiza con base en los siguientes puntos ⁶, propuestos en algoritmos internacionales.⁵

Radiografía de tórax: Es de suma relevancia para identificar alteraciones a nivel pulmonar. Evaluar presencia de cardiomegalia, enfermedad venooclusiva. Usualmente se trata del primer estudio solicitado en pacientes con síntomas cardiorrespiratorios esta permite iniciar con la sospecha de la causa desencadenante de la HP. Los signos radiológicos clásicos son casi exclusivos de la enfermedad avanzada y estos abarcan: hipertrofia ventricular derecha, dilatación de la arteria pulmonar central, sección de arterias periféricas, aumento de la arteria interlobar derecha en la proyección posteroanterior y, espacio aéreo retroesternal disminuido en las radiografías laterales como resultado de la dilatación ventricular.⁷

Las arterias pulmonares derecha e izquierda no siempre se visualizan en la radiografía frontal o lateral, sin embargo la medición del hilio es más sencilla de

realizar. El índice hilio/diámetro del tórax ≥ 0.44 se ha relacionado a una sensibilidad en el diagnóstico de HP en un 86% ⁸

La presión venosa pulmonar puede ser medida por la presión pulmonar en cuña que refleja la presión auricular y la presión de llenado diastólico del ventrículo. La presión en cuña puede ser estimada en la radiografía de tórax mediante la observación del patrón vascular en presencia de datos de edema. Un patrón vascular de predominio en regiones superiores indica una presión en cuña de 13-17 mmHg, datos de edema intersticial refleja una presión en cuña de 18-25 mmHg, y una radiografía con un patrón alveolar o derrame pleural se corresponde con una presión >25 mmHg. ⁹

Ecocardiograma: La ecocardiografía es la prueba no invasiva de elección para la detección de HP. Es útil para identificar posibles causas de HP, evaluando la función del ventrículo derecho (VD) y evaluando las comorbilidades relacionadas.¹⁰ Proporciona la anatomía del corazón derecho, evaluación hemodinámica no invasiva, evaluación sistólica y diastólica del corazón derecho y seguimiento seriado para esta población de pacientes. La gran desventaja de la ecocardiografía, es que se realiza en reposo y es necesario que esté obstruido al menos el 70% de la circulación pulmonar para que se traduzca el incremento de sus resistencias vasculares en reposo.

Pruebas de función pulmonar: Las pruebas de función pulmonar y la gasometría arterial pueden ayudarnos detectar la presencia de enfermedades subyacentes ya sea de la vía aérea así como enfermedad parenquimatosa.

Espirometría y volúmenes pulmonares generalmente son normales, la difusión de monóxido de carbono está disminuida debido a la reducción del volumen sanguíneo a nivel del capilar pulmonar, se pueden realizar pruebas de esfuerzo como Caminata de 6 minutos y la Prueba de ejercicio cardiopulmonar que son las más validadas para aplicación en estos pacientes:

Difusión de monóxido de carbono (DLCO): se encuentra habitualmente disminuida usualmente del 40-80% del predicho.

Caminata de 6 minutos: Valora la presencia de desaturación ante el esfuerzo no muy intenso y es de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes así como evaluación de la respuesta al tratamiento, se ha demostrado que correlaciona con el estado hemodinámico y supervivencia a largo plazo de los pacientes.

Prueba de ejercicio cardiopulmonar: Se utiliza como prueba de pronóstico, ya que existe evidencia que demuestra que los pacientes con HP que logran una capacidad de ejercicio superior al 75%, son aquellos que responderán mejor al tratamiento vasodilatador.

Gasometría arterial: se observa una presión arterial de oxígeno (PaO₂) la cual puede ser normal o ligeramente más baja de lo normal y la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) se encuentra disminuida como resultado de la hiperventilación alveolar. ¹¹

Estudios de imagenología:

Gammagrafía pulmonar de ventilación – perfusión:

En la HAP, la gammagrafía pulmonar V/Q puede ser completamente normal. Sin embargo, también puede mostrar pequeños defectos de perfusión, no segmentarios y periféricos. Éstos tienen una ventilación normal y, por lo tanto, representan una disparidad V/Q. La gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar proporciona el método de diagnóstico de la hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica (HPTEC, clase clínica 4).

En la HPTEC, los defectos de perfusión se encuentran normalmente en las regiones lobares y ocasionan defectos segmentarios en la imagen de perfusión. Si estas zonas se encuentran ventiladas de forma normal, los defectos de perfusión se describen como disparidades en relación con los defectos de ventilación. La

gammagrafía de ventilación-perfusión mostró una sensibilidad del 90-100% con una especificidad del 94-100% para distinguir entre la HAPI y la HPTEC. Los defectos de perfusión con ventilación normal también pueden observarse en la enfermedad venooclusiva. Estos pacientes requieren una cuidadosa investigación adicional (véase el apartado TCAR). En pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa, los defectos de perfusión son parejos a los defectos de ventilación.¹²

Tomografía axial computarizada: El rol de la TAC en el diagnóstico de HP se encuentra en protocolos estandarizados consisten en imágenes de alta resolución y angiotomografía, con el objetivo de descartar enfermedad intersticial pulmonar, malformaciones vasculares y, enfermedad tromboembólica.¹³ La TAC de tórax es también realizada de forma temprana en la evaluación del paciente con malestar torácico y disnea de etiología desconocida.¹⁴

Puede identificar la enfermedad parenquimatosa pulmonar y discriminar entre los grupos 3 y 1. Es la mejor modalidad de estudio diagnóstico para el grupo 3, en donde la HP es causada por vasoconstricción hipóxica secundaria a enfermedad del parénquima pulmonar.⁹ Es posible observar datos de HP en la TAC de tórax, la dilatación del tronco de la arteria pulmonar, un corte súbito en la continuación de los vasos pulmonares periféricos, hipertrofia ventricular derecha, arterias bronquiales dilatadas, y un patrón en mosaico secundario a la perfusión variable.⁹ El hallazgo más conocido tanto en la TAC como en la angiotomografía que sugiere HP es la dilatación del Tronco Arteria Pulmonar.¹⁵ Otro hallazgo en la TAC de tórax sugestivo de HP es el agrandamiento de las arterias segmentarias más allá de 1.25 veces el calibre de su bronquio adyacente.⁸

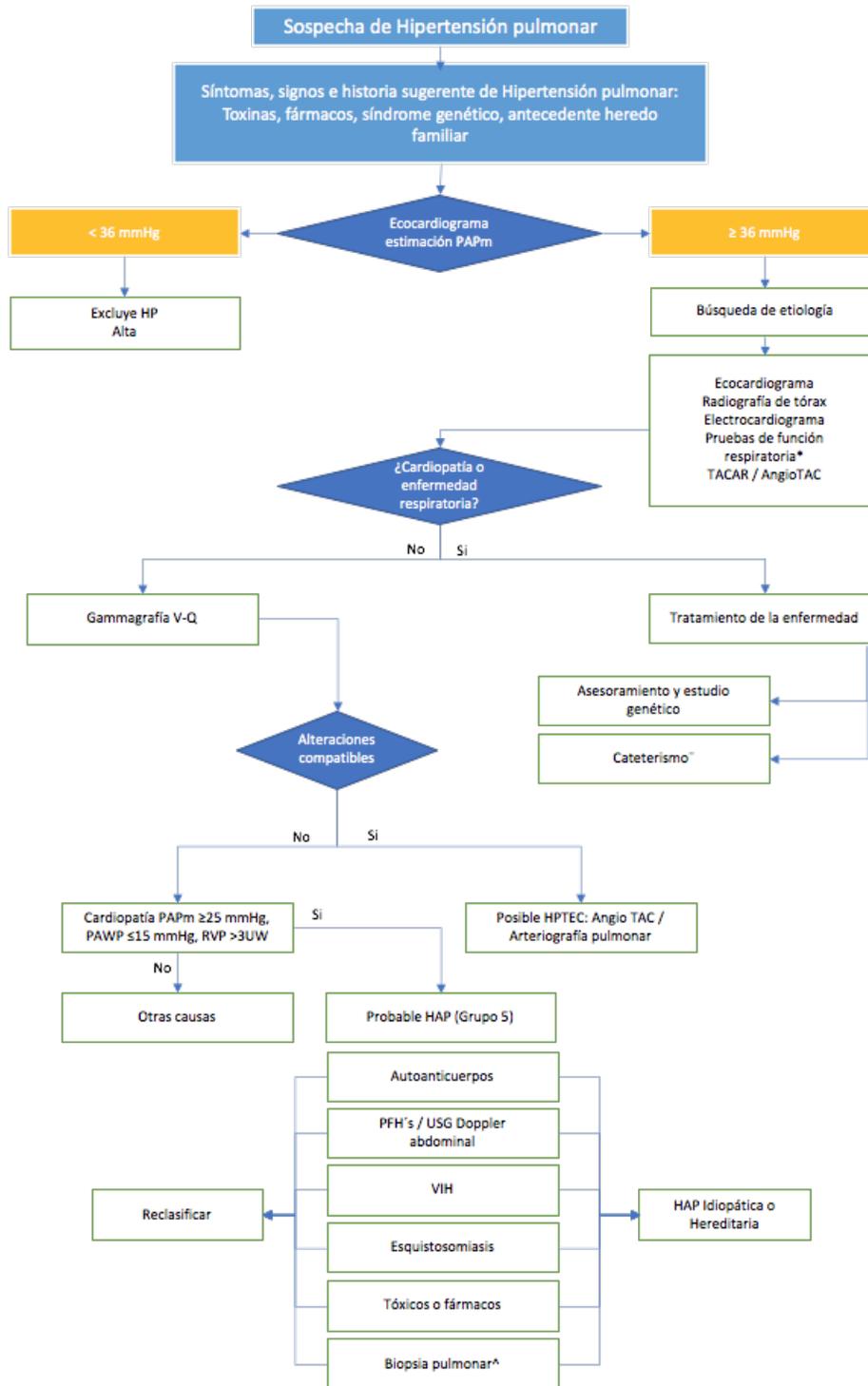
Cateterismo cardiaco derecho (CCD): Sigue siendo el estándar de oro para establecer el diagnóstico de HP, también tiene gran utilidad para determinar sus causas, manejo, estratificación de riesgo y respuesta al tratamiento. En general, la

evaluación invasiva hemodinámica ha de ser el último procedimiento diagnóstico, la tasa de complicaciones serias va del 2 al 6% y la mortalidad del 0 al 1.4% ¹⁶

En la actualidad sabemos que no todos los pacientes ameritan de cateterismo cardiaco, existen algunos criterios con base en lo cual se recomendará su realización, entre los más importantes están: a) Cateterismo para determinar operabilidad midiendo RVPi, sólo se realiza en manos expertas, lo cual sucede en centros especializados. El procedimiento realiza medición de presiones y gasto cardiaco, evalúa la respuesta vasodilatadora, mediante óxido nítrico inhalado el cual tiene ausencia de efectos a nivel sistémico y prostaciclina intravenosa, con la ventaja de su corta vida media y se pueden revertir rápidamente sus efectos si se deteriora la situación del paciente. b) La prueba de vasodilatación positiva, se define por un descenso mayor al 20% de la presión media de la arteria pulmonar, sin cambios o aumento en el índice cardiaco y sin cambios o descenso en el cociente de resistencia vascular pulmonar – resistencia vascular sistémica. Sin embargo esto es actualmente controversial. ¹⁷

A continuación se encuentra el algoritmo traducido para nuestros pacientes tomando en cuenta los diferentes algoritmos existentes en la literatura, pero considerando los recursos materiales y humanos con los que contamos en nuestro hospital.

Figura 1. Algoritmo propuesto para pacientes con sospecha de Hipertensión pulmonar en la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI



*Prueba seleccionada con base en la edad y disponibilidad institucional

**Se sugerirá y realizará en pacientes seleccionados por el servicio de cardiología pediátrica

^Considerada en pacientes que hayan completado el algoritmo y persiste sin diagnóstico etiológico

Clasificación

Se han propuesto múltiples clasificaciones desde el primer simposio mundial realizado en Ginebra en 1973, en donde se sugirió la clasificación de la HP en primaria y secundaria. Sin embargo fue hasta después del cuarto simposio internacional en Panamá en 2011, cuando se consideró hacer una clasificación funcional por grupos etarios. En Niza 2013 se decidió tener una clasificación integral común, la cual se mantuvo en Niza 2018,⁵ llamando la atención la sugerencia e involucro de la hemodinamia del paciente para su clasificación, lo cual hasta cierto punto puede enlentecer aún más el abordaje. A continuación se describe la clasificación sugerida en Niza 2018:⁶

Grupo 1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

1.1 Idiopática

1.2 Hereditaria

1.2.1 Mutación en BMPR2

1.2.2 Otras mutaciones

1.3 Inducida por fármacos y toxinas

1.4 Asociada con

1.4.1 Enfermedad de tejido conectivo

1.4.2 Infección por HIV

1.4.3 Hipertensión portal

1.4.4 Cardiopatías congénitas

1.4.5 Esquistosomiasis

1.5 HAP en respondedores a largo plazo a calcioantagonistas

1.6 HAP con datos de enfermedad venooclusiva / Hemangiomas capilar pulmonar

1.7 HP Persistente del recién nacido

Grupo 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda

2.1 Debida a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada

2.2 Debida a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

2.3 Valvulopatías

2.4 Patología cardiovascular congénita/adquirida que conducen a HP poscapilar

Grupo 3. Secundario a enfermedades pulmonares y/o hipoxia

3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva

3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto (Restrictivo y obstructivo)

3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar

3.5 Enfermedades pulmonares del desarrollo

Grupo 4. HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares

4.1 HP tromboembólica crónica

4.2 Otras obstrucciones de arterias pulmonares

Grupo 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial

5.1 Enfermedades hematológicas

5.2 Enfermedades sistémicas y metabólicas

5.3 Otras

5.4 Enfermedades cardiacas congénitas complejas

Los grupos 1,3 y 5 son los más frecuentes reconocidos en la edad pediátrica.

A continuación se realiza una breve descripción de los 5 grupos:

Grupo 1. HAP

1.1 Idiopática: El hallazgo principal es la remodelación vascular progresiva de arterias de pequeño y mediano calibre, con disfunción endotelial donde predomina la vasoconstricción que genera cambios metabólicos e incremento del estrés oxidativo mediante producción de radicales libres, citocinas (IL-1 IL6

TNF Alfa) y factores de crecimiento. En este grupo se comparte la característica de desconocer el factor desencadenante.

1.2 Hereditaria: Existen más de 300 mutaciones reconocidas del gen BMPR-2 (gen asociado al Receptor 3 de la Proteína Morfogenética ósea), que se encuentra en el cromosoma 2 y que tiene baja penetrancia. Este gen se implica ya que codifica para el receptor FTC Beta, encargado de la remodelación del crecimiento y apoptosis de las células musculares. Existen otras mutaciones como la del gen KCNK3, responsable de la codificación de canales de potasio independientes de voltaje, que deriva en remodelación vascular secundaria a vasoconstricción persistente. En la actualidad la identificación temprana de las mutaciones apoya para otorgar consejo genético y diagnóstico temprano, sin embargo por la baja penetrancia, no todos los pacientes portadores de la mutación desarrollarán la enfermedad.

1.3 Inducida por fármacos: Infrecuente en la edad pediátrica, debido a la baja ingesta de los fármacos asociados. Dentro de los más frecuentes descritos están: Anorexigénicos (Fenfluramina), metanfetamina y Cocaína.

1.4 Asociada con alguna de las siguientes:

1.4.1 Enfermedades del Tejido Conectivo: Este subgrupo representa uno de los de mayor frecuencia, las enfermedades de este tipo pueden provocar enfermedad vascular pulmonar de casi todos los subgrupos (1,2,3,4) y se considera genera hasta el 50% de los casos del grupo 1. La enfermedad más prevalente es la esclerodermia, seguida por lupus eritematoso sistémico. En estos pacientes existe un incremento de moléculas como Endotelina 1 (ET-1) y Tromboxano A2, que se asocian a la vasoconstricción persistente.

1.4.2 Infección por VIH: En este subtipo existen 3 condiciones las inherentes al virus como la proteína GP120 que estimula la producción de ET-1, los inherentes al huésped en donde hay un incremento variable de interleucina

1 (IL 1), factor de necrosis tumoral y finalmente los asociados al ambiente, en donde se involucran coinfecciones como virus del Herpes, o virus de la Hepatitis B. En este subgrupo también puede coexistir el consumo de cocaína.

1.4.3 Hipertensión Portal/ Hepatopatía crónica: Se ha identificado la presencia de sustancias propias del tubo digestivo que incrementan la presión pulmonar, como Serotonina, Glucagón, Secretina entre otros. Estos pacientes cursan con síndrome circulatorio hiperkinético.

1.4.4 Cardiopatías congénitas: Involucra a todas las alteraciones estructurales que generan un incremento del flujo y de la presión en el lecho vascular pulmonar, este subgrupo se considera curable una vez que se realiza la cirugía correctiva. Es deseable en todo momento evitar un diagnóstico tardío, ya que puede generar remodelación vascular y complicaciones cardíacas que a largo plazo perpetúan la enfermedad.

1.4.5 Esquistosomiasis: Esta enfermedad parasitaria cursa con inflamación crónica endotelial por la presencia per sé del parásito, eventos venooclusivos por embolismo de sus huevos y con la afección hepática secundaria. Esta es una enfermedad de países en vías de desarrollo y actualmente se considera infrecuente.

1.5 Respondedores a Antagonistas de calcio: Este subgrupo se diagnostica con el Test de Vasorreactividad y los pacientes deben cumplir todos los criterios, ya que esto determina la viabilidad de manejo sólo con Calcioantagonistas. Los candidatos al test son los pacientes con HP: Idiopática, hereditaria e inducida por fármacos.

1.6 Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y Hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP): Entidades muy raras con herencia autosómica recesiva, del gen EIF2AK4, su diagnóstico es histológico (biopsia pulmonar), o bien a través

de la identificación de la mutación bialélica. En el caso de EVOP se identifica arteriolización de los capilares pulmonares y en la HCP, se identifica una proliferación atípica del lecho capilar pulmonar.

1.7 HP Persistente del Recién Nacido: Se presenta cuando persiste una vasoconstricción anormal de la vasculatura pulmonar, puede ser secundaria a una enfermedad parenquimatosa (Aspiración de Meconio), hipoplasia pulmonar y de la vasculatura (Hernias diafragmáticas), o idiopática. Generalmente normalizan las resistencias vasculares pulmonares en los primeros 3 meses de vida.

2. Hipertensión pulmonar asociada a Cardiopatía Izquierda:

Enfermedades frecuentes en edad adulta, con HP secundaria a incremento de presión postcapilar.

3. Hipertensión asociada a Enfermedad Pulmonar o Hipoxia:

Su etiología es compleja y multifactorial, aquí se engloban la Displasia Broncopulmonar y Fibrosis Quística como entidades frecuentes en pediatría. Esta etiología engloba cualquier enfermedad pulmonar crónica y es el grupo de peor pronóstico. Mejora sobrevida la oxigenoterapia domiciliaria, pero no modifica la condición hemodinámica.

A este subgrupo invariablemente se le deben realizar pruebas de función respiratoria y TAC de tórax, con frecuencia cursan con alteración importante en la DLCO y en la tomografía de alta resolución observamos cambios en vía aérea, intersticio y parénquima pulmonar. Frente a las pruebas de esfuerzo, tendrá limitación ventilatoria.

4. Hipertensión Pulmonar por Tromboembolismo Crónico y por otras obstrucciones de Arterias Pulmonares:

En este grupo de pacientes nos enfrentamos a la alteración de la circulación pulmonar por obstrucción no resuelta y/o recurrente, así como la remodelación de las arterias. Los mecanismos de fibrinólisis son deficientes y condicionan una proliferación fibrosa irregular en la pared arterial (Arteriopatía secundaria periférica o Lesiones plexiformes).

5. Hipertensión pulmonar asociada a mecanismo no aclarado o multifactorial:

5.1 Anemia hemolítica: De forma característica no presenta lesiones plexiformes y no responde a manejo vasodilatador.

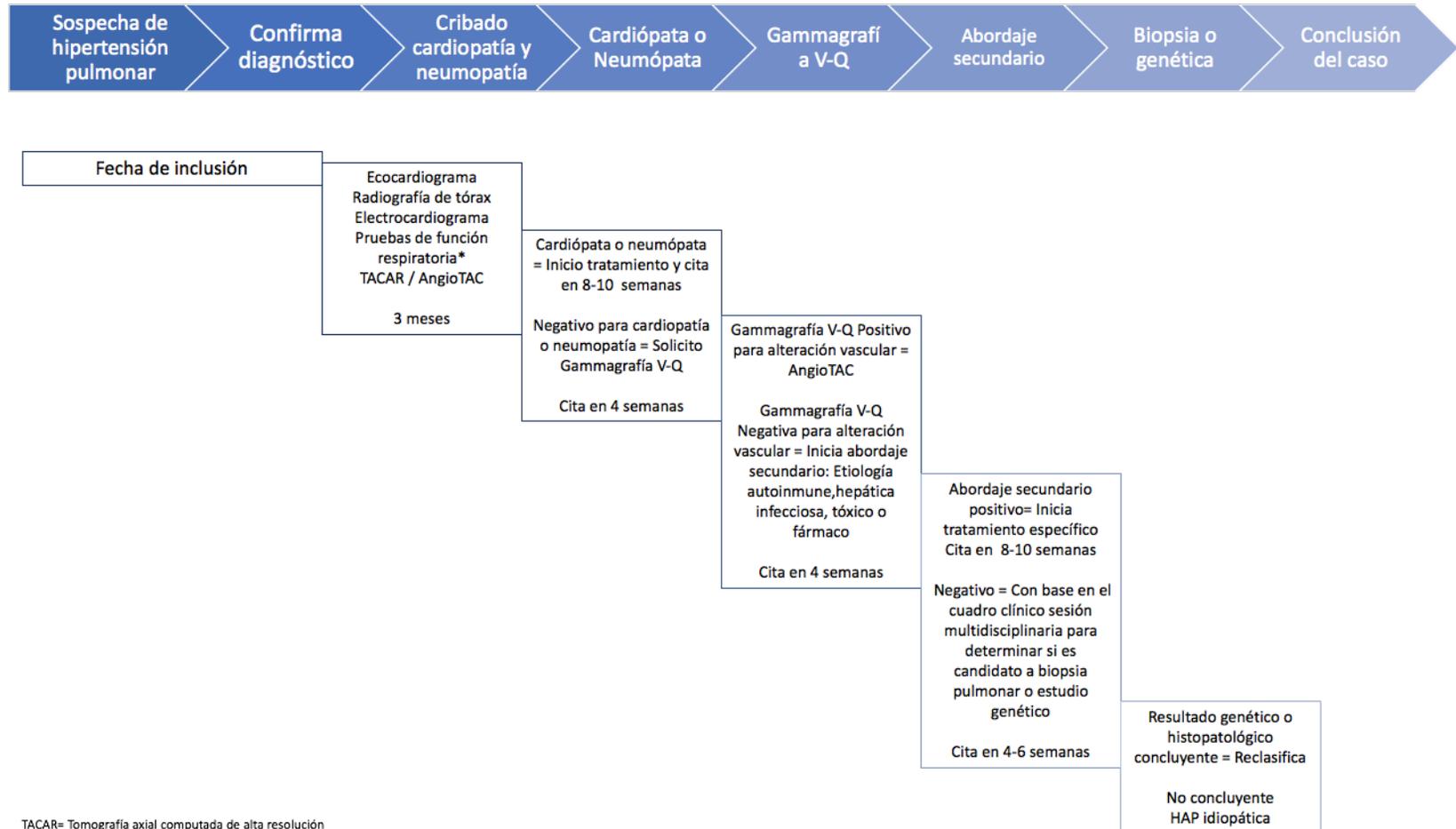
5.2 Sarcoidosis: Cursa con inflamación granulomatosa de la vasculatura pulmonar, compresión vascular extrínseca por granulomas, disfunción endotelial, miocardiopatía sarcoidea y fibrosis pulmonar.

Complicaciones: Las más frecuentemente descritas en el contexto de HP, se han descrito falla cardíaca derecha y/o global, cor pulmonale y muerte, son los desenlaces más frecuentes en los casos de diagnóstico tardío y/o falla o pobre respuesta a la terapia instaurada.

Pronóstico: En la última década ha incrementado la expectativa de supervivencia, debido a la mejora de las técnicas diagnósticas que han permitido un diagnóstico más precoz así como la aparición de nuevos tratamientos, lo cual nos deja la enorme responsabilidad del diagnóstico y clasificación oportuna mediante la protocolización de nuestros pacientes para evitar mayor morbilidad y mortalidad.

En nuestra unidad se realiza el siguiente seguimiento médico ambulatorio:

Figura 2. Diagrama de pacientes en protocolo para determinación etiológica de Hipertensión pulmonar propuesto para pacientes del HP CMN SXXI



TACAR= Tomografía axial computada de alta resolución
 AngioTAC= Angiotomografía
 V-Q= Ventilación - perfusión

Descripción de la logística del seguimiento Neumológico de pacientes con HAP:

- Cita subsecuente a Neumología cada 3-4 meses o antes en caso de mala evolución (Progresión de disnea y síncope, mayor desaturación, afección en PFP, etc). Se otorgará una hoja informativa dirigida a los familiares, con un listado con los signos/síntomas de alarma.
- Citas subsecuentes: Se solicitarán los exámenes complementarios de Laboratorio y Gabinete de acuerdo al algoritmo diagnóstico y adaptándonos a resultados recabados que puedan ir orientando sobre la causa y potencial clasificación.
- Al cumplir 6 años de edad se podrán realizar las Pruebas de Función Pulmonar, por lo menos semestralmente
- De acuerdo con resultados de exámenes complementarios se solicitarán las Interconsultas a los servicios de los cuáles se requiera intervención para el manejo integral de nuestros pacientes
- Se llevará a cabo sesión conjunta al interior de Neumología en los casos que no se ha identificado causa de la HP y no ha podido clasificarse después de 8-12 meses de seguimiento y/o 3 citas efectivas, o bien en los casos de mala evolución
- Cita a Cardiología para ECOTT de control de acuerdo con evolución y disponibilidad, mínimo 2 veces al año
- Sesión conjunta entre Cardiología y Neumología en los casos que ameriten CCD o una evaluación cardiológica extensiva, o bien para redirigir protocolo diagnóstico y/o terapéutico ante evolución insidiosa o refractaria
- De acuerdo a la evolución del paciente y a su entorno familiar se solicitarán las interconsultas específicas que amerite, por ejemplo: Salud Mental, Reumatología, Hematología, Clínica de sueño para Polisomnografía (gestión en 2o Nivel de atención)
- En los pacientes en quienes se logre su clasificación, el seguimiento estará en base a subtipo de HP, estado clínico, evolución y clase funcional, función cardiopulmonar, respuesta terapéutica y pronóstico

- En quienes no se logre identificar causa de HP se llevarán a cabo las sesiones conjuntas entre Cardiología y Neumología o demás servicios involucrados en su atención para dar continuidad al seguimiento de acuerdo al algoritmo

Justificación

La presente línea de investigación permitirá armonizar los abordajes de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con Hipertensión Pulmonar atendidos en el Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se busca incidir acortando los tiempos para lograr diagnósticos más oportunos, clasificar al mayor porcentaje de pacientes con tamizaje positivo para Hipertensión Pulmonar, de modo que el seguimiento pueda ser multidisciplinario y con mejores expectativas de sobrevida.

Así mismo nos va a permitir identificar áreas de oportunidad en la dinámica de atención actual, al tener los resultados del diagnóstico situacional que se hará en una primera fase del presente proyecto.

Y se podría generar información válida con fines de investigación al tener una homogeneización de variables que a mediano plazo logren influir en un mejor pronóstico de los pacientes con Hipertensión Pulmonar.

A largo plazo se busca formar equipos médicos multidisciplinarios que logren un mayor impacto en la calidad de la atención de estos pacientes y sus familias. Y tal vez de la mano con la evidencia que se vaya generando en la terapéutica actual del grupo pediátrico de pacientes con HP se pueda incidir en la actualización de los cuadros de medicamentos disponibles en el IMSS para su indicación y beneficio potencial.

Planteamiento del problema

La hipertensión pulmonar en la edad pediátrica es una enfermedad multifactorial, de la que aún se desconoce mucho, se debe generar información válida y medible que nos dé una orientación válida sobre lo que actualmente se hace para diagnosticar tempranamente a estos pacientes, clasificarlos por subgrupo, seguirlos en su evolución y en sus respuestas terapéuticas.

Además de que las enfermedades crónicas le plantean un reto al sistema de salud, no solo de índole médico, sino que también nos retan ante la necesidad de adoptar un enfoque holístico y humanista, donde se considere la relevancia del manejo multidisciplinario, la educación del paciente y familiares como parte activa del grupo en el que interactuamos y nos obliga a tomar en cuenta la calidad de vida y la ansiedad que genera en el seno de una familia la enfermedad crónica que padece un niño que forma parte de ella.

Es importante iniciar en nuestro hospital con una línea de investigación en pacientes pediátricos con Hipertensión Pulmonar porque es una enfermedad silente, que actualmente se diagnostica tardíamente, lo cual genera un impacto negativo en la sobrevida de los niños afectados por esta patología.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de los subgrupos de HP de los pacientes atendidos en el servicio de neumología pediátrica del HP CMN SXXI?

Hipótesis

Hipótesis alterna:

1. La frecuencia del subgrupo 5, será dos veces mayor en comparación con el resto de los subgrupos de HP atendidos en el servicio de neumología pediátrica del HP CMN SXXI.

Hipótesis nula:

1. No habrá diferencia entre la frecuencia de los subgrupos de HP atendidos en el servicio de neumología pediátrica del HP CMN SXXI

Objetivo

Objetivo general

Iniciar una línea de investigación sobre Hipertensión Pulmonar en el servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” del CMN Siglo XXI

Objetivo específico

Clasificar a los pacientes y describir la frecuencia de los subgrupos de HP:

- a. HP Idiopática
- b. HP asociada a cardiopatía izquierda
- c. HP asociada a neumopatía crónica o hipoxemia (SpO2 arterial < 60 mmHg)
- d. HP asociada a tromboembolismo crónico o a obstrucciones de otras arterias
- e. HP asociada a mecanismo multifactorial

Material y métodos

Diseño del estudio:

Cohorte prospectiva, observacional, longitudinal, analítico.

Periodo de estudio:

Periodo prospectivo: 01 Febrero de 2022 al 15 de Agosto de 2022.

Lugar de estudio:

Servicio de Neumología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

Universo del estudio:

Todos los pacientes menores de 18 años de edad, de ambos géneros con tamizaje positivo para Hipertensión Pulmonar, atendidos en Neumología Pediátrica de esta UMAE Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund" del CMN Siglo XXI.

Criterios de selección

1. Criterios de inclusión

- Pacientes de 3 meses a 18 años de edad
- Cualquier sexo
- Enviados para evaluación por neumología con diagnóstico de HP por medición alterada de cifras de presión pulmonar medidas por ecocardiograma transtorácico

- Que hayan llevado tratamiento y seguimiento en nuestro hospital

2. Criterios de exclusión

- Paciente en quién no sea factible realizar medición de PSAP por ECOTT

3. Criterios de eliminación

- Pacientes pérdida de seguimiento (>12 meses sin atención en Neumología pediátrica)
- Pacientes que tras el estudio integral por el servicio de neumología se haya descartado HP

Técnica de muestreo

No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra

Por conveniencia, se incluirán a todos los pacientes que cumplan con criterios de inclusión.

VARIABLES DEL ESTUDIO

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Unidad de medición |
|----------|---|--|--------------------------------|--------------------|
| Edad | Período en el que transcurre la vida de un ser vivo | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico a partir de la fecha de nacimiento | Cuantitativa discreta | Años |
| Sexo | Condición orgánica que puede ser masculina o femenina | De acuerdo a registrado en el | Cualitativa nominal dicotómica | Masculino |

| | | | | |
|------------------------|--|---|--------------------------------|--|
| | | expediente clínico, masculino o femenino | | Femenino |
| Peso | Fuerza de gravitación universal que ejerce un cuerpo celeste sobre una masa | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en el momento de determinación de tamizaje positivo y en última consulta de neumología | Cuantitativa continua | Kilogramos |
| Talla | Estatura o altura de las personas | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en el momento de determinación de tamizaje positivo y en última consulta de neumología | Cuantitativa continua | Metros |
| IMC | Razón matemática que asocia masa y talla al cuadrado de un individuo | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en el momento de determinación de tamizaje positivo y en última consulta de neumología | Cuantitativa continua | Kg/m ² |
| Tiempo de seguimiento | Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos, estableciendo un pasado, un presente y un futuro, y cuya unidad en el sistema internacional es el segundo | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, desde la fecha de realización de ecocardiograma y última consulta en servicio de neumología pediátrica | Cuantitativa discreta | Meses |
| Comorbilidades | Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo | Presencia de otro padecimiento que tenga o no relación con las etiologías descritas de hipertensión pulmonar | Cualitativa nominal dicotómica | Si No |
| Tipo de comorbilidades | Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo | Tipo de padecimiento que tenga o no relación con las etiologías descritas de hipertensión pulmonar | Cualitativa nominal politómica | Gastrointestinal Cardiovascular Respiratoria Metabólica Genética |

| | | | | |
|---|---|---|--------------------------------|--|
| Estado nutricional en diferentes etapas del seguimiento | Condición corporal resultante de balance entre ingestión de alimentos y su utilización por parte del organismo | Se clasificará peso para la edad, peso para la talla e IMC para sexo y edad de cada una de las consultas que haya tenido el paciente. ANEXOS | Cualitativa ordinal | Desnutrición Normal Sobrepeso Obesidad |
| Clase funcional | Método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca, Designa 4 clases (I, II, III y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en el momento de la consulta de Cardiología. | Cualitativa ordinal I | Clase I Clase II Clase III Clase IV |
| Antecedente heredofamiliar de HP | Registro de ciertas enfermedades que padecen o padecieron familiares cercanos al paciente como lo son padres, abuelos, tíos, hermanos. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico e interrogatorio. | Cualitativa nominal dicotómica | Si No |
| PAPm inicial | Estimación inicial de la presión arterial media pulmonar es posible por ecocardiografía a través de la medición del tiempo de aceleración pulmonar utilizando ecuaciones matemáticas; así mismo, a partir del cálculo de la presión arterial sistólica utilizando el gradiente tricuspídeo medido por Doppler continuo, esta sera registrada como la reportada en las consultas subsecuentes. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en el momento de la consulta de Cardiología al momento de que el paciente resultó con tamizaje positivo para HP. | Cuantitativa discreta | mmHg |
| PAPm seguimiento | La estimación de la presión arterial media pulmonar es posible por ecocardiografía a través de la medición del tiempo de aceleración pulmonar utilizando ecuaciones matemáticas; así mismo, a partir del cálculo de la presión arterial sistólica utilizando el gradiente tricuspídeo medido por Doppler continuo, esta sera registrada como la reportada en las consultas subsecuentes. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en cada una de las consultas subsecuentes de Cardiología. | Cuantitativa discreta | mmHg |
| Tipo de cardiopatía asociada a HP | Enfermedades que afectan el corazón o los vasos sanguíneos provocando hipertensión arterial pulmonar, siendo las cardiopatías congénitas las malformaciones más frecuentes al nacimiento. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en el momento de la consulta de Cardiología. | Cualitativa nominal politémica | Comunicación interauricular o interventricular Foramen oval Conducto arterioso persistente |

| | | | | |
|---|---|--|---------------------------------|---|
| Tipo de neumopatía asociada a HP | Enfermedad pulmonar crónica asociada a hipertensión pulmonar. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en el momento de la consulta de Neumología. | Cualitativa nominal politómica | Ejemplos: Neumonitis por aspiración, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, asma, etcétera. |
| Gammagrafía V-Q compatible con HPTEC | Estudio de imagen que evalúa la ventilación/perfusión (G V/Q) tiene una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, permite descartar la presencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) como una causa de hipertensión pulmonar | Si se realizó o no de acuerdo a sospecha dirigida de tromboembolismo crónico. | Cualitativa nominal dicotómica | Si No |
| Resultado de Gammagrafía V-Q compatible con HPTEC | Reporte realizado por el servicio de Medicina nuclear. | Descripción de los hallazgos reportados por servicio de medicina nuclear | Cualitativa nominal politómica | Descripción de los hallazgos reportados por servicio de medicina nuclear |
| Otras etiologías asociadas a HP | Otras causas o enfermedades que condicionen la presencia de hipertensión arterial. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico. | Cualitativa nominal politómica | Hipertensión portal, cirrosis, esquistosomiasis, VIH, fármacos, anorexigénicos, etcétera |
| Pérdida de seguimiento | Falta de asistencia a su servicio hospitalario como parte de la HP | Si el paciente ya no acudió a sus consultas subsecuentes en más de 6 meses | Cualitativa nominal dicotómica. | Si No |
| Mortalidad relacionada a HP | Se refiere a la tasa de muertes, tasa de mortalidad o el número de defunciones en cierto grupo de personas en determinado período. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico. | Cualitativa nominal dicotómica. | Si No |
| Causas de mortalidad | Se define como el número de muertes que ocurren por la causa | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico. | Cualitativa politómica | Describir las causas de muerte |
| Fecha de inclusión | Tiempo, determinado por el día, el mes y el año, en que se hace u ocurre la inclusión | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico a la fecha otorgada a la inclusión | Descriptiva | Fecha |
| Fecha de conclusión del caso | Tiempo, determinado por el día, el mes y el año, en que se hace u ocurre la conclusión del caso | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico a la fecha otorgada a la conclusión del caso | Descriptiva | Fecha |
| Tiempo de seguimiento | Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos, estableciendo un pasado, un presente y un futuro, y cuya | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, desde la fecha de realización de | Cuantitativa discreta | Meses |

| | | | | |
|-----------------|--|---|--------------------------------|---|
| | unidad en el sistema internacional es el segundo | ecocardiograma y última consulta en servicio de neumología pediátrica | | |
| Fármaco | Molécula bioactiva que en virtud de su estructura y configuración química puede interactuar con macromoléculas proteicas, generalmente denominadas receptores, localizadas en la membrana, citoplasma o núcleo de una célula, dando lugar a una acción y un efecto evidenciable. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en el momento de la consulta de Neumología | Cualitativa politómica | Si No |
| Síndrome | Cuadro clínico o un conjunto de signos y síntomas que presenta alguna enfermedad con cierto significado y que por sus propias características posee cierta identidad. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, en el momento de la consulta de Genética | Cualitativa politómica | Disnea, dolor torácico, síncope |
| Subgrupos de HP | Conjunto de enfermedades que son agrupadas dentro de otro grupo más amplio. | De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico, Clasificación Niza 2018 | Cualitativa nominal politómica | Grupo 1 Grupo 2 Grupo 3 Grupo 4 Grupo 5 |

Descripción general del estudio

Se sometió esta línea de investigación a evaluación por el Comité local de investigación y Ética y fue aprobado con el número de registro R- 2021-3603-077. A continuación se expone el protocolo que se ha llevado a cabo en el servicio de Neumología Pediátrica para el abordaje, tratamiento y seguimiento de los pacientes con tamizaje positivo para HP.

Para el objetivo específico:

Se realizaron reuniones al interior del servicio cada vez que no se podía lograr la identificación de la causa de la HP, para intentar lograr por consenso la clasificación por grupo etiológico, reevaluación de los casos y toma de decisiones colegiadas. La sistemática del trabajo contempla:

- a. Seguimiento médico a Consulta Neumológica cada 3-4 meses.
 - b. Radiografía de tórax mínimo anualmente
 - c. Pruebas de Función Pulmonar al diagnóstico, por lo menos semestralmente, o bien de acuerdo a evolución y/o factores de riesgo
 - d. Evaluar necesidad de manejo médico disponible en la UMAE (Sildenafil), cada 3-4 meses basados en disponibilidad de agenda de Consulta subsecuente de Neumología, en caso de ser necesario se buscará acortar tiempo de atención subsecuente, o bien se hospitalizarán nuestros pacientes en caso de que así lo requiera su condición.
 - e. Evaluar la necesidad de la periodicidad de ECOTT
 - f. Sesiones conjuntas entre Neumología y Cardiología de cada paciente con HP que cumpla criterios de realización de CCD
 - g. Elaborar Hoja de Atención Médica específica del paciente con HP
- Aplicación del algoritmo diagnóstico en los pacientes que cumplan criterios para ingreso al estudio.
 - Aplicación del algoritmo de seguimiento ambulatorio en los pacientes con tamizaje positivo para HP
 - Aquellos niños que falten a alguna de las consultas se les localizará vía telefónica a sus padres o cuidadores primarios, para conocer el motivo de la inasistencia y la condición de salud de nuestro paciente
 - En colaboración con la Dra. Mayra Aidé Santillán García, se recabaron los datos de los expedientes clínico y electrónico referentes a la clasificación por grupo etiológico de nuestros pacientes con Hipertensión Pulmonar, así como reportes de laboratorio de fisiología pulmonar.

- Se elaboró una base de datos y se realizó análisis de los mismos

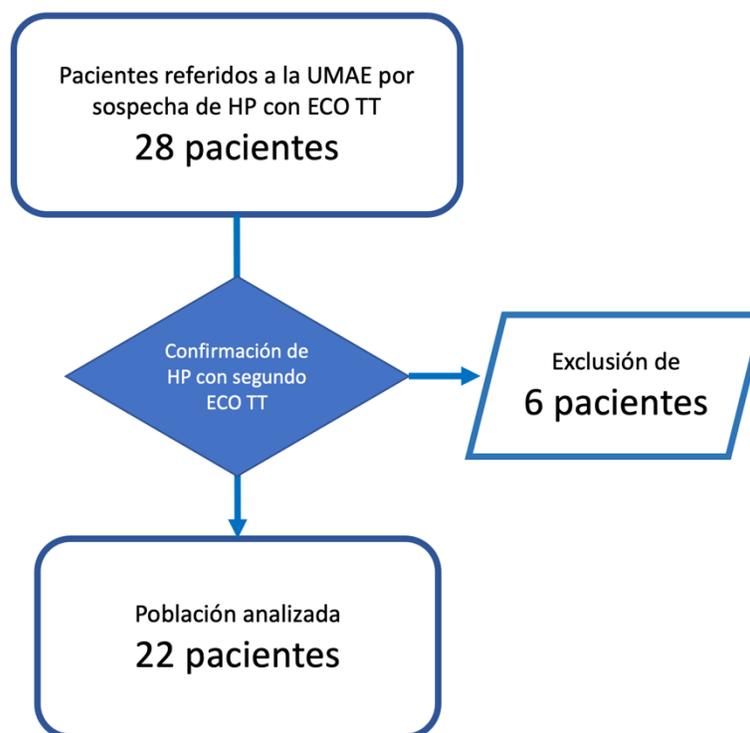
Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS versión 25. Se calculó estadística descriptiva y analítica. Se realizó análisis comparativos mediante el cálculo de Chi cuadrada para variables categóricas, cálculos de riesgos relativos, intervalos de confianza al 95%. Regresión logística multivariada. Considerando un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó T de student o U-Mann Whitney en caso de que la distribución sea de tipo paramétrico o no paramétrico, respectivamente.

Resultados

Durante el periodo de estudio se atendieron 28 pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar mediante ecocardiograma, de los cuales 6 fueron excluidos al tener cifras de presión pulmonar estimada por insuficiencia tricuspídea dentro de la normalidad tras realizarse un segundo ecocardiograma en la UMAE. Por lo tanto, finalmente se incluyeron en el análisis del presente trabajo a 22 pacientes quienes se encuentran en seguimiento en el servicio de Neumología pediátrica de la UMAE HP CMN SXXI. (Figura 3)

Figura 3. Flujograma de selección de pacientes



Abreviaturas: UMAE= Unidad Médica de Alta Especialidad. HP= Hipertensión pulmonar. ECO TT= Ecocardiograma transtorácico.

En la tabla 1 se resumen las características generales de los pacientes, en donde se pudo observar predominio de la población de sexo masculino, en una relación hombre:mujer 1.4:1. La edad promedio al momento de inclusión al protocolo fue de 6 años, con una edad mínima de 8 meses y una máxima de 16 años.

Acerca del estado nutricional, encontramos que el 31% de los pacientes (siete niños) tuvieron estado nutricional normal, versus el 69% (n=15) que tuvieron una alteración del mismo, la más frecuente fue desnutrición en el 59% de los casos (n=13). Un paciente presentó sobrepeso y otro de ellos obesidad grado 3 con base en la clasificación de los CDC.

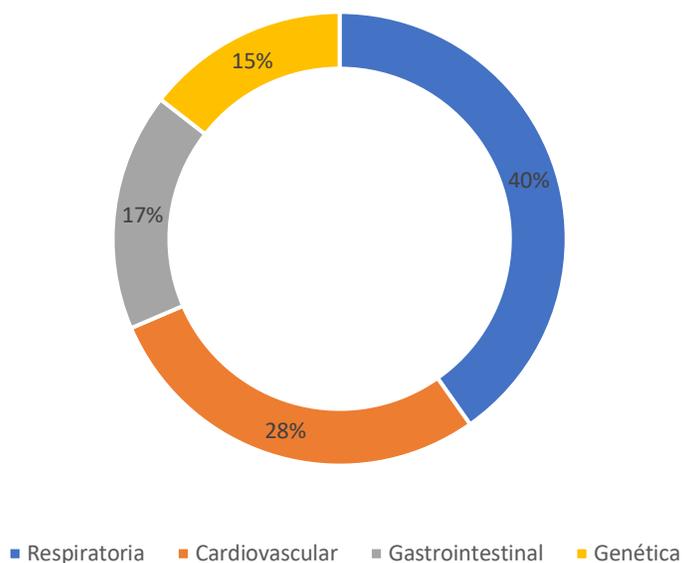
Tabla 1. Características generales de pacientes con hipertensión pulmonar en seguimiento por Neumología pediátrica de la UMAE HP CMN SXXI

| Variable | Total n=22 |
|---------------------------|-----------------------|
| | n (%) |
| Sexo | |
| Femenino | 9 (41) |
| Masculino | 13 (59) |
| Enfermedad de base | |
| Respiratoria | 14 (64) |
| Cardiovascular | 10 (45) |
| Gastrointestinal | 6 (27) |
| Genética | 5 (23) |
| Estado nutricional | |
| Normal | 7 (31) |
| Desnutrición | 13 (59) |
| Sobrepeso | 1 (5) |
| Obesidad | 1 (5) |
| Edad (en años) | |
| Mediana (Q1/Q3) | 4.5 (2.2/10.7) |

n= número de pacientes, Med= Mediana, Q= Cuartil

Dentro de la población estudiada, el 100% de los pacientes presentaron al menos una enfermedad de base (Figura 4) con un evidente predominio de patología respiratoria en el 45% (n=14), seguidas de enfermedades cardiovasculares con diez pacientes, seis niños con enfermedad gastrointestinal que representa el 27% de las patologías presentes y cinco pacientes con enfermedad sindromática (Síndrome de Down o Síndrome de Prader-Willi). El 54% (n=12) de los pacientes presentaron al menos dos patologías asociadas.

Figura 4. Distribución de las patologías de base en pacientes con HP atendidos en el servicio de Neumología pediátrica de CMN SXXI



Abordaje inicial para el diagnóstico de HP

A este respecto, encontramos que el 100% de los pacientes tenían al menos una estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar. Se excluyeron seis pacientes que en su segunda ecografía transtorácica tenían valores normales de PSAP estimada a partir de insuficiencia tricuspídea. De los 22 pacientes analizados hubo un tiempo promedio entre el primer y segundo ECOTT de 12.4 meses con un mínimo de 1 mes y un máximo de 53 meses. Encontramos que solamente a tres de ellos se les realizó cateterismo, que representa el 13% de la población estudiada y en ninguno de estos se reportó la PmAP.

Resultados de la aplicación del algoritmo para identificar la patología asociada a HP

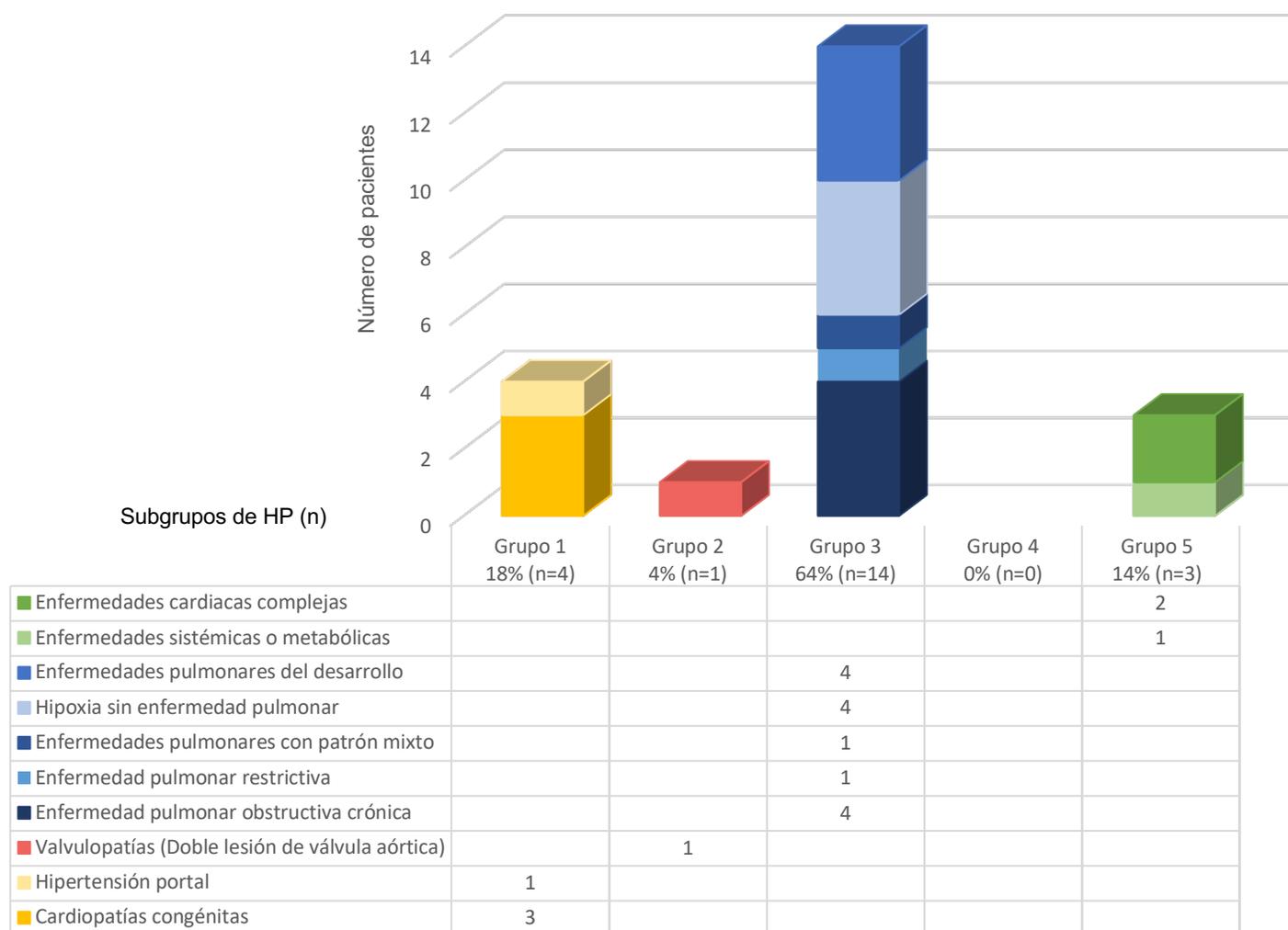
Durante la aplicación del algoritmo para la determinación de la patología asociada a la hipertensión pulmonar, se observó que 18 pacientes tuvieron tamizaje inicial positivo para patología respiratoria o cardiovascular por lo que se concluyeron las etiologías asociadas de estos casos como neumopatía o cardiopatía, sin embargo, hubo tres pacientes en los que no se pudo concluir etiología de la vasculopatía pulmonar tras los primeros pasos del algoritmo. En estos niños, se solicitaron estudios de extensión. Un caso ameritó biopsia pulmonar con resultado histopatológico de enfermedad intersticial usual. Un segundo paciente tuvo diagnóstico de sarcoidosis Estadio II por imágenes tomográficas. La confirmación se realizó mediante estudio de biopsia renal y hepática. Finalmente, el tercer paciente contaba con antecedente de atresia de la vía biliar e hipertensión pulmonar severa, en quién hasta el momento no se ha logrado la identificación etiológica. En este momento, se considera como principal posibilidad diagnóstica que sea portador de hipertensión portal, sin embargo, no se completó el protocolo de estudio por diagnóstico de SARS-CoV-2 durante el último internamiento. La familia solicitó el egreso voluntario de su paciente.

Frecuencia de grupos y subgrupos de HP (NIZA 2018)

En la figura 5 se muestra la frecuencia de los grupos y subgrupos de hipertensión pulmonar con base en la aplicación del algoritmo adaptado de las guías europeas para el paciente con hipertensión pulmonar.

Se encontró un 68% de pacientes clasificados en el grupo 3 (Hipertensión por enfermedad pulmonar y/o hipoxemia), de la clasificación sugerida en el último simposio de NIZA 2018. Continuando en frecuencia el 18% representado por 4 pacientes se ubicó el grupo (Hipertensión arterial pulmonar en relación a cardiopatía congénita) y finalmente dos pacientes del grupo 5 (Hipertensión pulmonar con mecanismos no claros o multifactorial) y finalmente un paciente en el grupo 2 (4.5%). No tuvimos pacientes clasificados dentro del grupo 4.

Figura 5. Frecuencia de los grupos y subgrupos de HP atendidos en el servicio de Neumología pediátrica del HP CMN SXXI



Clasificación de la severidad de la HP

En cuanto a la severidad de la HP, clasificada de acuerdo a la PSAP estimada por ECOTT, observamos un ligero predominio de la hipertensión leve (36%) 8 pacientes en comparación con la moderada y severa que representaban cada una 32% (n=7). Hablando particularmente de la clase funcional en la que se encuentran los pacientes, podemos observar que el 64% (n=14) se clasifican en clase funcional I, seis pacientes en clase II, dos en clase III y ninguno en clase IV.

En cuanto a las pruebas de función pulmonar, se realizaron 4 espirometrías (18%) 2 con diagnóstico de obstrucción, 1 sugerente de restricción y uno con

resultado normal. También se realizaron dos oscilometrías (9%) una de ellas sin criterios de aceptabilidad y la segunda con datos de obstrucción de la vía aérea central. Solo un paciente realizó la prueba de caminata, equivalente al 4.5% de la población, con resultado normal.

Describiendo los hallazgos en relación a la terapia utilizada (Tabla 2.), sólo cuatro pacientes no recibieron algún tratamiento. De los 18 pacientes en tratamiento, nueve se encuentran en monoterapia y nueve en régimen de terapia combinada. La terapia utilizada con mayor frecuencia, el oxígeno como monoterapia en el 23% (5 pacientes). Y la combinación oxígeno, sildenafil y diurético fue la terapia combinada más frecuente. Cabe mencionar que solo un paciente presentó efectos adversos probablemente relacionados a la administración de sildenafil, refiriendo la presencia de cefalea intensa holocraneal intensidad moderada (6 escala de EVA) y taquicardia posterior al inicio del fármaco, por lo que el mismo fue suspendido antes de cumplir el primer mes de tratamiento. Posterior al retiro del mismo sin presentar nuevamente cefalea, ni otro síntoma.

Tabla 2. Terapéutica utilizada en pacientes con hipertensión pulmonar en seguimiento por Neumología pediátrica de la UMAE HP CMN SXXI.

| Terapia utilizada | Total n (%) |
|------------------------------|------------------------|
| Sin terapia | 4 (18) |
| Monoterapia | 9 (41%) |
| Oxígeno suplementario | 5 (23) |
| IPDE-5 | 2 (9) |
| Diurético | 2 (9) |
| Terapia combinada | 9 (41%) |
| IPDE-5 + Oxígeno | 1 (4) |
| Diurético + Oxígeno | 3 (14) |
| IPDE-5 + Diurético | 1 (4) |
| Oxígeno + IPDE-5 + Diurético | 4 (18) |

n= Número absoluto

Discusión

La hipertensión pulmonar es una enfermedad clasificable dentro de las enfermedades raras, por su baja incidencia y prevalencia⁴. A pesar de esto, debemos recordar y tener en cuenta que esta enfermedad conlleva una elevada morbilidad y mortalidad. A nivel internacional no se cuenta con evidencia suficiente en la población pediátrica para conocer las características de esta población, seguimiento en el tiempo y mucho menos para conocer respuestas terapéuticas o el desenlace de estos pacientes⁵.

Con base en los resultados descritos en esta primera fase prospectiva de la línea de investigación de HP en la UMAE Hospital de Pediatría, se analizó una población de 22 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, encontrando una edad de diagnóstico promedio de 6 años, muy similar a la reportada por Rolf et al en 2019^{22,37}. No obstante, debemos considerar que es una edad “tardía” para el diagnóstico tomando en cuenta que en una frecuencia considerable de pacientes se pueden presentar alteraciones estructurales y funcionales desde el nacimiento. Realizando el análisis de los datos de nuestra unidad, identificamos lapsos de tiempo muy variables y en la mayoría prolongados para la confirmación diagnóstica mediante ECOTT, con un promedio entre los dos ecocardiogramas de 12.4 meses, un tiempo mínimo reportado de 1 mes y máximo de 51 meses, se espera en un futuro mediato poder implementar estrategias para hacer más eficientes los tiempos entre primer ecocardiograma (tamizaje) y segundo ECOTT (confirmatorio), de modo que exista un mejor seguimiento y un inicio oportuno de maniobras terapéuticas.

Podemos decir que, por el tiempo de evolución de su patología, se esperaba encontrar diversas alteraciones en el estado nutricional de nuestros pacientes, lo cual se demostró cuantitativamente en casi el 70% de la población estudiada. Acerca de la distribución hombre: mujer, nosotros obtuvimos una relación 1.4 hombres por cada mujer, diferente a lo reportado en otras cohortes, en donde se observa predominio femenino incluso en pacientes adultos.³⁷

Etiológicamente conocemos de la multiplicidad de causas potenciales, asociadas a hipertensión pulmonar en la edad pediátrica. La distribución de los subgrupos de hipertensión pulmonar descritos en el presente estudio difiere de lo

reportado en adultos e incluso en cohortes previas. En la cohorte pediátrica TOPP en donde se obtuvo información de 362 pacientes se describió un 50% de pacientes pertenecientes al grupo 1 en relación a cardiopatía congénita.^{22,38,39} Los resultados de nuestro estudio difieren de estos reportes, ya que nosotros identificamos un mayor porcentaje de pacientes del grupo 3 (Hipertensión por enfermedad pulmonar y/o hipoxemia), en segundo lugar de frecuencia resultó el grupo 1 (Hipertensión arterial pulmonar) y finalmente el grupo 5 (Hipertensión pulmonar con mecanismos no claros o multifactorial). Cabe mencionar que, estos resultados pueden estar en relación a un probable sesgo de selección o de referencia también llamado sesgo de Berkson⁴⁰ por tratarse de pacientes referidos al servicio de neumología de una unidad médica de tercer nivel de atención para su evaluación.

Ha sido reportado en la literatura que la principal patología en relación a la clasificación del grupo 3, es la displasia broncopulmonar³⁷, lo cual no fue consistente con nuestros hallazgos en donde la principal patología en el grupo 3 de hipertensión pulmonar fue la hipoplasia pulmonar. Sin embargo, el tamaño de la muestra reportada es muy pequeño y eso limita nuestro análisis.

Las alteraciones cromosómicas encontradas en relación a hipertensión pulmonar fueron el Síndrome de Down y el Síndrome de Prader Willi, con un total de 5 pacientes. Se ha descrito que, es mucho más compleja la presentación clínica en los casos de los pacientes con estas alteraciones genéticas y la hipertensión pulmonar. En el caso de la Trisomía 21, debemos considerar la asociación con cardiopatía congénita, obstrucción de la vía aérea por macroglosia e hipotonía que condicione Síndrome de apnea obstructiva del sueño y muchos otros escenarios que favorezcan, perpetúen o interfieran en la respuesta al tratamiento instaurado. Asimismo, se ha reportado que la coexistencia de obesidad y Síndrome de Prader Willi elevan el riesgo de trastornos del sueño, hipoxemia, alteraciones vasculares y ventilatorias por restricción que generan hipertensión pulmonar. La correlación clínica y la complejidad de su presentación entre estas dos alteraciones genéticas y la HP son buenos ejemplos de lo valiosa y significativa que es la sensibilización de médicos de primer contacto para la sospecha diagnóstica temprana de la hipertensión pulmonar, de modo que ellos puedan orientar a los pacientes y sus familiares acerca de la necesidad de estudios de tamizaje oportunos, de la

evaluación cardiopulmonar temprana, identificación de comorbilidades, clasificación funcional, pronóstico y riesgo de mortalidad.³⁸

Acerca del abordaje diagnóstico el cual se basó en el algoritmo propuesto y tomando en cuenta la clasificación de hipertensión pulmonar más reciente, podemos decir que, de los 22 pacientes analizados, tres de ellos ameritaron internamiento para un abordaje intrahospitalario más extenso. En uno de los pacientes no pudo completarse el abordaje diagnóstico por haber presentado durante su estancia intrahospitalaria infección por SARS CoV 2, por lo cual se solicitó egreso voluntario. Sin embargo, el 95% de los pacientes tuvieron diagnóstico y abordaje etiológico completo de acuerdo al algoritmo que podemos ofrecer en la UMAE a cargo de neumología, lo cual es un alto porcentaje considerando lo descrito en la literatura, donde hasta el 20% de los pacientes se clasifican como hipertensión idiopática.^{22,37} No son del todo comparables nuestros hallazgos por diferencias significativas entre países en vías de desarrollo y países con mayor desarrollo. Por otro lado, pudimos confirmar la baja frecuencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en la población pediátrica, ya que no se observó en nuestra serie ningún paciente con estas características.

Es importante reconocer que, una de las principales desventajas de nuestro estudio es que en solo tres pacientes se pudo realizar el cateterismo cardiaco derecho, el cual se reconoce como el estándar de oro diagnóstico. No obstante, es relevante considerar los riesgos que implica la realización de un estudio intervencionista, como el desarrollo de complicaciones hemodinámicas.²² Sin embargo, a pesar de los múltiples riesgos del cateterismo, la expectativa debería ser en un hospital como el nuestro, que se realicen reuniones interdisciplinarias para la correcta selección de los mejores candidatos a CCD, dado que este procedimiento los permite complementar el diagnóstico definitivo y funcional, evaluar la severidad, el impacto hemodinámico de la patología a nivel de la vasculatura pulmonar, evaluación pronóstica, toma de decisiones, ajustes de tratamiento y categorización del paciente.

Con relación a la clasificación y subclasificación de los pacientes consideramos indispensable recordar la importancia del abordaje interdisciplinario y completo de cada paciente, cada evaluación debe ser personalizada para acercarnos a una clasificación correcta y oportuna dada la complejidad de la HP. Es muy relevante ampliar el conocimiento y aplicación de las nuevas clasificaciones, para uso y aplicación del gremio médico, por ejemplo lo que sucede con los pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita, ya que si bien la mayor parte de los pacientes se podría clasificar como del grupo 1 de la Niza, no es el caso de cardiopatías más complejas, o aquellas que involucran alteraciones estructurales del corazón izquierdo como fue el caso de uno de nuestros pacientes con doble lesión de la válvula aórtica.

De la terapia utilizada en nuestros pacientes, solo uno presentó efectos adversos aparentemente atribuibles al uso de inhibidor de fosfodiesterasa 5, por lo que se suspendió el tratamiento, sin embargo, como se ha sugerido en estudios realizados en pacientes pediátricos necesitamos realizar seguimiento encaminado a la tolerancia y efectos de la terapéutica en este grupo de pacientes ²².

Acerca de las pruebas de función pulmonar, hasta el momento solo cuatro pacientes (mayores de 5 años) pudieron realizar caminata, espirometría y uno de ellos oscilometría evaluable, con resultados funcionales de patrón obstructivo, sin embargo la muestra que se obtuvo es muy pequeña, por lo que no nos es factible obtener conclusiones objetivas en relación a esta variable. Con el seguimiento a mediano plazo se ha propuesto que, una mayor proporción de pacientes puedan ser evaluados funcionalmente y poder programarles al menos semestralmente su evaluación funcional pulmonar en el seguimiento de nuestros pacientes.³⁸

Con base en lo anteriormente descrito, nuestra propuesta y objetivo es continuar con el estudio de esta cohorte, para lograr un mayor tamaño poblacional, mayor tiempo de seguimiento, realización de pruebas de función pulmonar y medición de la respuesta a la terapia instaurada.

En un tiempo futuro deberemos establecer el perfil hemodinámico en estos pacientes idealmente mediante cateterismo de corazón derecho y ajustándonos a los recursos que se tienen en nuestra unidad, lo más relevante es plantear la posibilidad de trabajar conjuntamente con los servicios involucrados para ofrecer certeza diagnóstica, patrones hemodinámicos y de ser necesario evaluar la necesidad de reclasificación con base en dichas características hemodinámicas. Ya que es probable que como se reporta por Berger et al, exista un porcentaje significativo de pacientes que no cumplan los criterios hemodinámicos para esta patología.²²

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, es unicéntrico, solo evaluamos pacientes referidos a neumología pediátrica lo cual puede excluir a un número significativo de pacientes en abordaje por otros servicios como cardiología, en tercer lugar nuestra limitante más significativa es no contar con cateterismo cardiaco derecho en muchos de nuestros pacientes y por último las edades, condiciones clínicas y características de los pacientes de nuestra cohorte solo nos permitieron evaluación funcional pulmonar en cuatro de ellos. Si trabajamos integralmente a través del tiempo, habrá impacto en la calidad de la atención, oportunidad al diagnóstico, seguimiento y respuesta terapéutica, de igual forma la cohorte se robustecerá y se podrán hacer afirmaciones y/o retroalimentaciones de mayor objetividad.

A pesar de las deficiencias que podemos observar, es importante mencionar que este es el inicio de una línea de investigación que tiene un futuro prometedor, existen en la actualidad un incremento en las herramientas para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, así como nuevos medicamentos capaces de modificar el curso de la enfermedad, por lo que es deseable continuar con la aplicación de algoritmos, evaluación de mejora real de nuestras propuestas y la instauración de acciones de mejora en el diagnóstico, atención y seguimiento de la población pediátrica que vive con hipertensión pulmonar.

Conclusiones

- La frecuencia de los subgrupos de hipertensión pulmonar difiere en comparación con lo reportado en la literatura universal.
- El grupo más frecuente de Hipertensión pulmonar fue el grupo 3 (pulmonar y/o hipoxemia).
- Las pruebas de función pulmonar realizadas (Espirometría, oscilometría) muestran tendencia hacia la obstrucción como patrón funcional, en el caso de la prueba de caminata de 6 minutos los resultados fueron normales.
- Es indispensable la realización de cateterismos cardiacos derechos en pacientes seleccionados y reuniones colegiadas para su programación.
- A pesar del avance en la aplicación del algoritmo diagnóstico y mejoras en el seguimiento por consulta externa de nuestros pacientes con HP, necesitamos un mayor trabajo multidisciplinario.
- Debemos continuar el fortalecimiento de la investigación en los pacientes con hipertensión pulmonar.

Bibliografía

1. Lakshminrusimha, S. Neonatal and Postneonatal Pulmonary Hypertension. *Children* 2021, 8, 131.
2. Thomas, Christopher A; Anderson, Ryan J; Condon, David F; Perez, Vinicio A de Jesus (2019): Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in The Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Adis Journals*.
3. Loscalzo, J. (2001). Genetic Clues to the Cause of Primary Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 367-371.
4. Boyer D, Pittman JE, Dy FJ, Arunachalam A, Dweik RA, Abman SH, Wilson KC, Thomson CC. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jun;13(6):967-9.
5. Galiè, N., McLaughlin, V. V., Rubin, L. J., & Simonneau, G. (2018). An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*.
6. Hansmann, G., Koestenberger, M., Alastalo, T.-P., Apitz, C., Austin, E. A., Bonnet, D., Zartner, P. (2019). 2019 Updated Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension. The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.
7. Muñiz SH. Pulmonary Hypertension: How the Radiologist Can. 2012; Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A, et al. Imaging of pulmonary hypertension: Pictorial essay. *Chest [Internet]*. 2019;(May):1–17.
8. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A, et al. Imaging of pulmonary hypertension: Pictorial essay. *Chest [Internet]*. 2019;(May):1–17.
9. Barbosa, E. J., Jr, Gupta, N. K., Torigian, D. A., & Geftter, W. B. (2012). Current role of imaging in the diagnosis and management of pulmonary hypertension. *AJR. American journal of roentgenology*, 198(6), 1320–1331.
10. Koestenberger, M., Friedberg, M. K., Nestaas, E., Michel-Behnke, I., & Hansmann, G. (2016). Transthoracic Echocardiography in the Evaluation of Pediatric Pulmonary Hypertension and Ventricular Dysfunction. *Pulmonary Circulation*, 6(1), 15–29.
11. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (2001), pp. 1256-76

12. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. (2005). *Revista Española de Cardiología*, 58(5), 523–566.
13. Latus, H., Kuehne, T., Beerbaum, P., Apitz, C., Hansmann, G., Muthurangu, V., & Moledina, S. (2016). Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart (British Cardiac Society)*, 102 Suppl 2, ii30–ii35.
14. Mahammedi, A., Oshmyansky, A., Hassoun, P. M., Thiemann, D. R., & Siegelman, S. S. (2013). Pulmonary artery measurements in pulmonary hypertension: the role of computed tomography. *Journal of thoracic imaging*, 28(2), 96–103.
15. Truong, Q. A., Massaro, J. M., Rogers, I. S., Mahabadi, A. A., Kriegel, M. F., Fox, C. S., O'Donnell, C. J., & Hoffmann, U. (2012). Reference values for normal pulmonary artery dimensions by noncontrast cardiac computed tomography: the Framingham Heart Study. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 5(1), 147–154.
16. Caicedo-Cuenca, L. M. (2017). Enfoque de la hipertensión pulmonar en el paciente pediátrico. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24, 89–97.
17. (Nawaytou H, Fineman JR, Moledina S, Ivy D, Abman SH, Cerro MJD. Practice patterns of pulmonary hypertension secondary to left heart disease among pediatric pulmonary hypertension providers. *Pulm Circ*. 2021 Feb 9;11(1):2045894021991446.
18. Taussig LL. *Pediatric Respiratory Medicine*. Segunda edición. Filadelfia. Mosby-Year Book; 2008.
19. Hansmann, G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 69(20), 2551–2569.
20. Barst, R. J. Children deserve the same rights we do: the need for paediatric pulmonary arterial hypertension clinical drug development. *Heart*. 2010. 96(17), 1337–1338.
21. Moledina, S., Hislop A., Foster H., Schulze-Neick, I, Haworth, S. G. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010; 96(17).1401–1406.
22. Berger, R. M., Beghetti M., Humpl T., Raskob G. E., Ivy D.D., Jing Z.-C. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *The Lancet*. 2012. 379(9815), 537–546.
23. Ivy D.D., Abman S. H., Barst R. J., Berger R. M. F., Bonnet D., Fleming, T. R., Beghetti, M. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. 62(25), D117–D126.

24. Frank B.S, Ivy D.D. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Pediatr Clin N Am.* 2020. 67. 903–921.
25. Olguntürk, F. R. An update on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2020 1-5.
26. Douwes, J. M., Berger, R. M. F.. Pediatric pulmonary arterial hypertension. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2017. 23(5), 398–403.
27. Barst R. J., McGoon M. D., Elliott C. G., Foreman A. J., Miller D. P., Ivy D. D. Survival in Childhood Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management. *Circulation.* 2011. 125(1), 113–122. doi:10.1161/circulationaha.111.026591.
28. Rossi, R., Nuzzo, A., Lattanzi, A., Coppi, F., & Modena, M. G. (2008). Sildenafil improves endothelial function in patients with pulmonary hypertension. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 21(1), 172–177.
29. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart.* 2006;92:664–670.
30. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(1):2–22.
31. SEPAR 2017 Barberà, J. A., Román, A., Gómez-Sánchez, M. Á., Blanco, I., Otero, R., López-Reyes, R., Escribano, P. (2018). Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *Archivos de Bronconeumología*, 54(4), 205–215.
32. Taylor, C. J., Derrick, G., McEwan, A., Haworth, S. G., & Sury, M. R. (2007). Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension. *British journal of anaesthesia*, 98(5), 657–661.
33. Sandoval, J., Aguirre, J. S., Pulido, T., Martínez-Guerra, M. L., Santos, E., Alvarado, P., Rosas, M., & Bautista, E. (2001). Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(9), 1682–1687.
34. Davidson, D., Barefield, E. S., Kattwinkel, J., Dudell, G., Damask, M., Straube, R., Rhines, J., & Chang, C. T. (1998). Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics*, 101(3 Pt 1), 325–334.
35. Ortiz, R. M., Cilley, R. E., & Bartlett, R. H. (1987). Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric respiratory failure. *Pediatric clinics of North America*, 34(1), 39–46.
36. Kwiatkowska, J. et al. (2020). Children and Adolescents with Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline and Follow-Up Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL). *Journal of clinical medicine*, 9 (6), s. 1717.

37. Del Cerro Marin et al REHIPED Data from Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 190, Iss 12, pp 1421–1429, Dec 15, 2014
38. Raymond L. Benza, Dave P. Miller, Mardi GombergMaitland, Robert P. Frantz, Aimee J. Foreman, Christopher S. Coffey, Adaani Frost, Robyn J. Barst, David B. Badesch, C. Gregory Elliott, Theodore G. Liou and Michael D. McGoon Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) *Circulation*. 2010;122:164-172 6.)
39. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801916
40. Haber G, Sampson J, Graubard B. Bias due to Berkson error: issues when using predicted values in place of observed covariates. *Biostatistics*. 2021 Oct 13;22(4):858-872. doi: 10.1093/biostatistics/kxaa002.

Anexos

Anexo 1. Consentimiento y asentimiento informados



Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

CON FUNDAMENTO EN EL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD, EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA, ART. 80,81,82, 83, Y A LA NORMA OFICIAL MEXICANA 168-SSA1-1998, DEL EXPEDIENTE CLÍNICO

Ciudad de México a _____ de _____ del año 2022.

Por medio de la presente, yo _____, autorizo que mi hijo (a) _____, con número de seguridad social _____, participe en el protocolo de investigación titulado **“Línea de Investigación de Hipertensión Pulmonar en pacientes atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI”** y que se realicen los estudios necesarios para su estudio, a cargo de la Dra. Laura Patricia Thomé Ortiz con matrícula 99383964 y la Dra. Mayra Aidé Santillán García con matrícula 99238207.

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, del Servicio de Neumología Pediátrica, este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Programa a Efectuar

El objetivo es iniciar una línea de investigación sobre Hipertensión Pulmonar en el servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” del CMN Siglo XXI, con lo cual se ofrecerá estandarizar el algoritmo diagnóstico y seguimiento médico de nuestros pacientes.

Este trabajo tiene la finalidad, según sea el caso, de promover y mejorar el diagnóstico temprano de la Hipertensión Pulmonar, en la medida de lo posible la identificación de su causa subyacente, enfermedades asociadas y un seguimiento médico sistematizado de su hijo(a), sin que signifique la recuperación absoluta de dicha comorbilidad.

Procedimientos del estudio

Si usted acepta que su hijo/a participe en este estudio, su participación como padre y/o tutor consiste en traer a las consultas de seguimiento a su hijo(a), acudir a realización de estudios de laboratorio y gabinete necesarios para su diagnóstico integral, llevar a cabo con apego su tratamiento y seguimiento, así como responder algunas encuestas.

La realización de este estudio tiene algunos riesgos para su hijo y para usted:

A) RIESGOS DEL TRATAMIENTO: Los inherentes a la realización de estudios complementarios para el diagnóstico y seguimiento multidisciplinario que requiera su hijo (a) en su evaluación individual, algunos de éstos son invasivos, o ameritan exposición a anestésicos, medios de contraste,

toma de muestras sanguíneas, etc. Otros son no invasivos pero importantes para completar su protocolo de diagnóstico y seguimiento como las pruebas de función pulmonar o de esfuerzo, podrían generar tos, cansancio, broncoespasmo, de fácil y rápida resolución.

Ventajas Posibles

1.- En su hijo se espera un aumento en la probabilidad de lograr un diagnóstico temprano de la HP, sus comorbilidades asociadas, su clasificación por grupo etiológico puede traducir la ventaja de lograr un tratamiento dirigido de la enfermedad causal y así intentar mejorar su respuesta terapéutica y pronóstico

2.- Indirectamente usted y su hijo, ayudarán a otros pacientes, ya que, con base en los hallazgos durante su evaluación, diagnóstico y seguimiento, posteriormente, se implementarán de forma rutinaria los algoritmos para diagnóstico y tratamiento en todos los pacientes que así lo requieran por tamizaje positivo para HP

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas y encuestas son confidenciales. Se asignará un código a los expedientes, por lo que el nombre de su hijo(a), no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida, como se especifica en el archivo anexo de "Aviso de privacidad"

Disposiciones Generales

Si usted tiene necesidad de información complementaria no dude en comunicarse con la responsable del proyecto, Dra. Laura Patricia Thomé Ortiz o Dra Mayra Aidé Santillán García, durante horas regulares de trabajo al **TELÉFONOS CEL 55 33 33 44 38 o 56 27 69 00 EXT 22290**

No se le cobrará ningún recargo económico por la realización de la evaluación relacionada con esta investigación, ni usted obtendrá algún beneficio económico por su participación.

La participación es voluntaria y previa consulta con los investigadores asignados, podrá retirarse del estudio en el momento que lo desee sin que esto afecte su atención y tratamiento en esta Institución. Así mismo de no desear que su hijo participe en el protocolo no lo excluye de su atención para diagnóstico, tratamiento y seguimiento como paciente con probable Hipertensión Pulmonar en la UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" en el servicio de Neumología Pediátrica o ninguno otro que requiera para su atención multidisciplinaria

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio y cuáles son las maniobras que se realizarán en mi hijo. He hablado con el responsable del estudio, ha contestado todas mis preguntas y entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado en esta información, acepto voluntariamente que mi hijo(a) participe en este estudio. Entiendo que puedo negarme a participar o retirar mi consentimiento para nuestra participación en cualquier momento, sin que esto tenga consecuencias en la atención médica de mi hijo(a), no se suspende su protocolo diagnóstico, seguimiento médico, ni la terapia instaurada ofrecida. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, comprendo que no recibiré ningún pago, estímulo económico u otro bien material por aceptar la participación de mi hijo(a) en el protocolo. He entendido y recibí una copia de la hoja de información.

Nombre del Padre/Tutor _____ Y Huella dactilar del participante
Firma del Padre/Tutor _____
Fecha _____ (Día/mes/año)

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmó que el individuo había dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo 1 _____
Firma del testigo 1 _____

Fecha _____ Día/mes/año

Nombre del testigo 2 _____

Firma del testigo 2 _____

Fecha _____ Día/mes/año

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____ Día/mes/año

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado _____ (iniciales del investigador.)

Anexo 2. Hoja de Recolección de datos



Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI
Neumología pediátrica

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Línea de investigación de Hipertensión Pulmonar

CÓDIGO PRIMARIO: _____

FECHA TAMIZAJE POSITIVO: _____ FECHA DE NAC: _____

ECO TT POSITIVO HP: _____ (mmHg)

| | Evaluación inicial | Segunda evaluación | Tercera evaluación | Cuarta evaluación | Quinta evaluación |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Fecha | | | | | |
| Edad | | | | | |
| Peso | | | | | |
| Talla | | | | | |
| Diagnóstico de base | | | | | |
| Diagnóstico Neumológico | | | | | |
| Clase funcional OMS | | | | | |
| Clase funcional (NYHA) | | | | | |
| ECO TT | | | | | |
| PSAP | | | | | |
| FEVI | | | | | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| FA | | | | | |
| Hallazgos VD | | | | | |
| Otros hallazgos | | | | | |
| Disnea (Si/No) | | | | | |
| Síncope (Si/No) | | | | | |
| Manifestaciones respiratorias (Tos, sibilancias, estertores finos) | | | | | |
| Espirometría (> 6 años) | | | | | |
| Pletismografía (>6 años) | | | | | |
| Gasometría | | | | | |
| DLCO | | | | | |
| Caminata 6 minutos | | | | | |
| PiMáx | | | | | |
| PeMáx | | | | | |
| Hallazgos Rx de tórax | | | | | |

| | | | | | |
|----------------------------|--|--|--|--|--|
| (Mínimo cada 6 meses) | | | | | |
| Fecha TAC | | | | | |
| Hallazgos TAC | | | | | |
| Fecha AngioTAC | | | | | |
| Hallazgos AngioTAC | | | | | |
| Fecha Gammagrafía V/Q | | | | | |
| Hallazgos Gammagrafía | | | | | |
| Fecha Cateterismo | | | | | |
| Hallazgos del cateterismo | | | | | |
| Fecha Biopsia pulmonar | | | | | |
| Hallazgos Biopsia pulmonar | | | | | |

Abordaje secundario (Probable HP Grupo 5)

| | |
|--|-------------------|
| | Fecha y hallazgos |
|--|-------------------|

| | |
|--|--|
| Autoanticuerpos Anticoagulante lúpico ANA ANCAS Anti Jo Anti La Antifosfolípidos | |
| Inmunoglobulinas | |
| PFH's AST ALT Bilirrubinas | |
| USG doppler abdominal | |
| Perfil tiroideo | |
| VIH | |
| Esquistosomiasis | |
| Tóxicos | |
| Fármacos | |
| Evaluación por genética | |

Tratamiento

| | Fecha de inicio: | Flujo: | Fecha de retiro: |
|---------------|------------------|--------|------------------|
| Oxígeno | | | |
| CPAP | | | |
| Farmacológico | Fecha de inicio | Dosis | Fecha de retiro |
| Sildenafil | | | |
| Furosemide | | | |

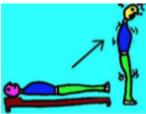
| | | | |
|-------------------------|--|--|--|
| IECA | | | |
| Inhibidor de endotelina | | | |

Anexo 3. Carta de signos alarma dirigida al familiar



HOJA INFORMATIVA PARA FAMILIAR DATOS QUE TRADUCEN PROBABLE DESCOMPENSACIÓN CARDIACA O PULMONAR DE PACIENTES CON TAMIZAJE POSITIVO PARA HIPERTENSIÓN PULMONAR

En caso de identificar la presencia de alguno de los signos o síntomas listados en la siguiente columna, se sugiere acudir a evaluación **urgente** o prioritaria de Unidad Médica más cercana.

| SIGNO O SÍNTOMA | PICTOGRAMA |
|---|--|
| Síncope o Desmayo |  |
| Disnea o sensación de falta de aire |  |
| Incapacidad de realizar actividades rutinarias como caminar |  |
| Incapacidad de realizar ejercicio que antes sí podía hacer | |
| Cianosis o color morado en dedos, área del bigote o bien generalizado |  |
| Tos persistente |  |
| Sibilancias o silbido de pecho |  |
| Dificultad para respirar |  |
| Estertores finos o un sonido como ronroneo de gato en el pecho |  |

Anexo 4. Clasificación Funcional en la Hipertensión Pulmonar de la OMS

| Clasificación funcional en la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud |
|---|
| Clase I. Pacientes con hipertensión pulmonar sin limitación en la actividad física. |
| Clase II. Pacientes con hipertensión pulmonar con leve limitación de la actividad física; sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope. |
| Clase III. Pacientes con hipertensión pulmonar con limitación marcada de la actividad física, sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope. |
| Clase IV. Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de falla derecha y síncope. La disnea o fatiga pueden estar aún presentes en reposo. |

Anexo 5. Clase Funcional NYHA

Escala NYHA (New York Heart Association) Valoración funcional de Insuficiencia Cardíaca

| | CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA |
|------------------|--|
| Clase I | No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |
| Clase II | Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |
| Clase III | Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |
| Clase IV | Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta. |