



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

**“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR IDIOPÁTICA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

SUBESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. LESLIE VIRIDIANA RAMÍREZ ANGOA

ASESOR DE TESIS:

DRA. CLARA ANDREA VÁZQUEZ ANTONA

**JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA:
DR. JUAN EBERTO CALDERÓN COLMENERO**



Dirección de Enseñanza

CIUDAD DE MEXICO.

JULIO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



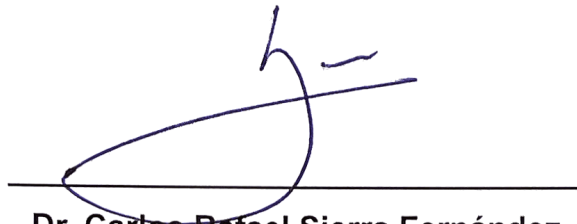
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR IDIOPÁTICA”**



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

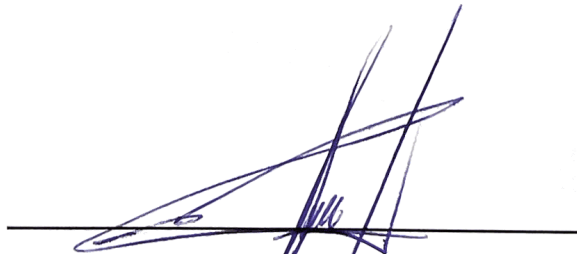
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”



Dr. Juan Eberto Calderón Colmenero

Jefe de Departamento de Cardiología Pediátrica

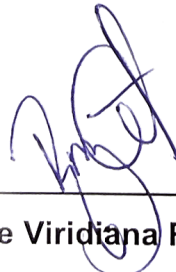
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”



Dra. Clara Andrea Vázquez Antona

Asesor de tesis. Jefa de departamento de Ecocardiografía Pediátrica

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”



Dra. Leslie Viridiana Ramírez Angoa

Residente de Cardiología Pediátrica

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Cardiología que me ha abierto las puertas a un mundo de enseñanza, de pasión por la cardiología y me ha dado todas las bases y más para mi formación como Cardióloga Pediatra.

A cada uno de los maestros que he encontrado aquí y sus enseñanzas, al Dr. Calderón Colmenero y su vasta experiencia, humanismo y entereza para llevar la cabecera de la Cardiología Pediátrica en México, en conjunto con el equipo de médicos adjuntos a este Instituto.

A la Doctora Clara Vázquez por la gran admiración personal que le tengo y el enorme apoyo para llevarme de la mano en este proyecto.

A mi madre, que ha estado para mí en cada instante de mi vida, dándome una fuerza ejemplar y todo su amor. Mamita me enseñaste que los límites no existen, y cada acción de mi vida será un reflejo de lo que aprendí de ti, te amo con el alma.

A mi hermana, que ha sido el regalo más hermoso que me ocurrió en la vida, jamás dejes de brillar, mientras yo exista en la tierra y más allá, estaré siempre a tu lado.

A toda mi familia que jamás ha dejado de creer en mí, a Geo que me ha demostrado ser fortaleza a mi lado, ha sido mi bastón emocional y está siempre lleno de amor y comprensión hacia mí.

A mis amigos de especialidad que han sido un apoyo cuando la situación parecía rebasarnos, y que además comparten esta dedicación y amor por los niños, la Cardiología Pediátrica y el Instituto.

Finalmente y no menos importante, agradecimiento infinito a los niños del Instituto, que me permitieron aprender en todas las situaciones, las adversas y las que no, gracias a ustedes, hoy puedo cumplir un gran sueño, ser Cardióloga Pediatra.

ÍNDICE

Antecedentes y Marco teórico	5
Planteamiento del problema	19
Justificación.....	20
Pregunta de investigación.... ..	20
Objetivos.....	20
Material y métodos.....	21
Criterios de inclusión y exclusión	22
Tamaño de muestra.....	22
Variables.....	22
Análisis estadístico	25
Consideraciones éticas.....	25
Resultados.....	26
Discusión.....	33
Conclusión.....	35
Anexos.....	36
Referencias.....	40

“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR IDIOPÁTICA”

Tutor de tesis: Dra. Clara Andrea Vázquez Antona

Tesista: Leslie Viridiana Ramírez Angoa

ANTECEDENTES

La hipertensión pulmonar (HP) es un grupo de entidades clínicas con un componente heterogéneo que tienen en común cambios histopatológicos en la vasculatura pulmonar, incremento secundario de las resistencias vasculares pulmonares y la presión arterial pulmonar que culminan en disfunción ventricular derecha y fisiopatológicamente en disfunción ventricular izquierda.

La HP es definida de acuerdo desde una forma invasiva y no invasiva por la medición de la presión media de la arteria pulmonar mayor de 20 mmHg y recientemente incluida a su definición la presencia de Resistencias vasculares pulmonares ≥ 3 unidades Wood con finalidad de identificar aquellos pacientes con hipertensión pulmonar precapilar; la HP ha sido abordada y estudiada desde algunas perspectivas para la población pediátrica debido a que a diferencia de población adulta, existe una gran variedad de causas que se asocian como etiología o desenlace, dentro de las que se encuentran: cardiopatías congénitas de hiperflujo pulmonar, enfermedades del tejido conectivo, causas pulmonares directas, endocrinas, metabólicas o infecciosas como es el caso de Virus de Inmunodeficiencia Humana; se conoce a la hipertensión de causa idiopática como la causa más frecuente en la población pediátrica y es en la cual se centra la evaluación en esta tesis.

La hipertensión pulmonar idiopática es una enfermedad relativamente rara, tiene incidencia estimada desde 0.47 a 1-2 casos por millón de niños, con una prevalencia estimada de 2.1 a 4.4 casos por millón de niños, no existen estudios epidemiológicos realizados en Latinoamérica sobre esta patología en la edad

pediátrica, recientemente en 2017 se inició en México de forma multicéntrica el Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar REMEHIP a cargo del Dr. Julio Sandoval Zárate en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en espera de resultados a publicar con un reclutamiento de 4 años de datos; El pronóstico de esta enfermedad en especial en la población infantil era considerado fatal a corto plazo, sin embargo, el avance en el conocimiento de la fisiopatología molecular de esta entidad ha permitido el surgimiento de nuevos fármacos y ha mejorado la calidad de vida de estos pacientes.

Se han propuesto diversas clasificaciones a cargo del Simposio mundial de Hipertensión Pulmonar (WSPH), quienes desde 1998 propusieron 5 categorías.

1. Hipertensión arterial pulmonar
2. Secundaria a enfermedad del corazón izquierdo
3. Secundaria a enfermedad pulmonar crónica o hipoxia
4. Secundaria a tromboembolismo crónico
5. Secundaria a mecanismos multifactoriales

En la **Tabla 1** resumimos las conclusiones del último simposio realizado en el año 2018.

Tabla 1. Grupos de Hipertensión Pulmonar

Grupo 1 Hipertensión Arterial Pulmonar	1.1 Idiopática 1.2 Hereditaria 1.3 Inducida por fármacos o toxinas 1.4 Asociada a: 1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo 1.4.2 Infección por VIH 1.4.3 Hipertensión portal 1.4.4 Cardiopatías congénitas 1.4.5 Esquistosomiasis 1.5 Respondedores a largo plazo a bloqueadores de canales de calcio 1.6 Enfermedad pulmonar venooclusiva
--	--

	1.7 Síndrome de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Grupo 2	Debida a enfermedad cardiaca izquierda
Grupo 3	Debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
Grupo 4	Debida a obstrucciones de la arteria pulmonar
Grupo 5.	Debida a mecanismos multifactoriales o no claros.

Obtenido de: 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 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>].

Fisiopatología esencial de la Hipertensión pulmonar

El gasto cardiaco que lleva el ventrículo derecho en condiciones fisiológicas es llevado a través del tracto de salida del ventrículo derecho, arteria pulmonar y sus ramas, arteriolas, capilares pulmonares, vénulas pulmonares, y venas pulmonares para llegar al atrio izquierdo. La hipertensión precapilar ocurre cuando se incrementa la presión proximal a los capilares pulmonares.

Se han descrito cambios histopatológicos en la vasculatura pulmonar a nivel de la capa arterial media e íntima así como lesiones plexiformes y fragmentación de la lámina elástica. Este proceso de remodelado vascular afecta a todas las capas de la vasculatura. Recientemente se han identificado múltiples mecanismos patobiológicos que favorablemente se han utilizado como objetivo de algunos tratamientos, sin embargo, aún continúan en estudio todas las interacciones precisas en el endotelio vascular que contribuyen a la fisiopatología; Ha sido descrita la alteración en la secreción de vasodilatadores y vasoconstrictores pulmonares, cambios en la capacidad proliferativa y sensibilidad a la apoptosis, la presencia de un fenotipo proinflamatorio celular, fenotipo mesenquimal similar a musculo, disminución en la formación tubular, alteraciones celulares metabólicas y disfunción migratoria celular así como una disregulación del sistema inmune y adaptativo. Esta disfunción endotelial promueve una triada de vasoconstricción, proliferación celular y trombosis a través de la activación de mediadores como

Tromboxano A2, endotelina I y serotonina. Bajo circunstancias fisiológicas son contra reguladas por Prostaciclina, óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo.

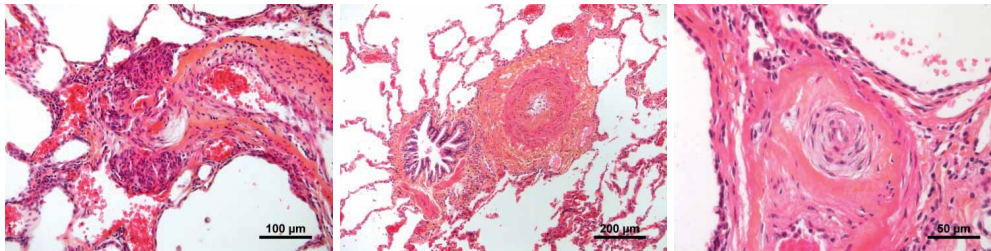


Imagen 1. A la izquierda imagen que muestra las lesiones plexiformes en la vasculatura pulmonar, al centro se demuestra la hiperplasia de la media con fibrosis de la capa adventicia y la derecha mostramos la fibrosis concentrica laminar de la íntima.

Obtenido de: Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801887 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>].

Estos cambios histopatológicos inducen incremento de las resistencias y de la presión media pulmonar, que inicialmente es compensado por el ventrículo derecho al elevar la poscarga incrementando la contractilidad y el engrosamiento de la pared ventricular, eventualmente el ventrículo se dilata y presenta disfunción, resultando en falla cardíaca y muerte en caso de no ser tratada.

El principal factor pronóstico de la HP es la disfunción ventricular derecha y su capacidad adaptativa, por lo que algunos pacientes pueden mantenerse asintomáticos en estadios iniciales debido a la adaptación ventricular que en estadios iniciales le permite conservar una fisiología cardíaca cercana a la de pacientes sin HP, se conoce que ocurre una hipertrofia progresiva que permite mantener los diámetros intracavitarios y el volumen sistólico con presiones de llenado normales, posteriormente debido al ya conocido mecanismo de Frank-Starling, el ventrículo se dilata de forma compensatoria y en estadios avanzados se dilata de forma severa llevando a un incremento de la insuficiencia de la

tricuspid, lo que produce una incapacidad para mantener el gasto ventricular derecho de forma adecuada y un aumento de las presiones de llenado ventricular

Abordaje Diagnóstico por Ecocardiografía y valores pronósticos

Para la evaluación inicial de pacientes con HP, además de la evaluación clínica, electrocardiográfica, la evaluación por ecocardiograma transtorácico (ECOTT) permite un abordaje inicial y tiene un papel importante en el seguimiento y establecimiento del pronóstico de estos pacientes; el seguimiento y pronóstico por ecocardiograma transtorácico (ECOTT) es la herramienta no invasiva de elección, el ECOTT permite una descripción detallada de la anatomía cardiovascular, mediciones de flujo y función ventricular. Esta evaluación se realiza con sustento en la fisiopatología, se evalúa de forma integral al ventrículo derecho, así como las interacciones con el ventrículo izquierdo. Es un reto para el ecocardiografista la evaluación del corazón derecho debido a las implicaciones anatómicas conocidas del ventrículo derecho por su posición anterior y las limitaciones debidas a su geometría (**Imagen 2**), por lo que la American Society of Echocardiography (ASE) ha publicado sus recomendaciones para el estudio del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión pulmonar para su evaluación basadas en adultos (**Tabla 2**).¹² 3

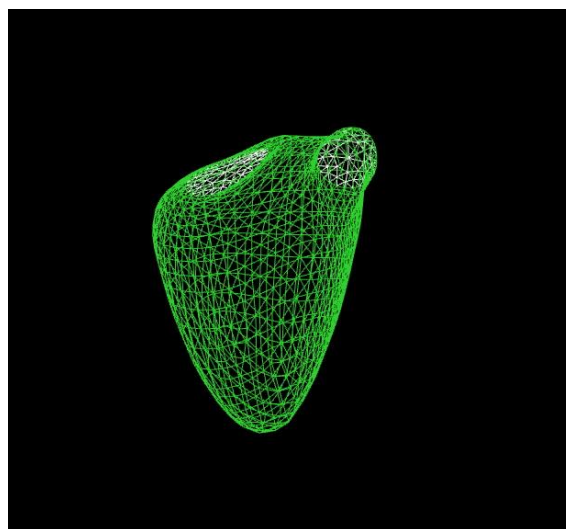


Imagen 2. Geometría ventricular derecha por Ecocardiograma volumen tridimensional. Obtenida del departamento de Ecocardiografía pediátrica del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Es importante la confirmación diagnóstica de la hipertensión pulmonar por medio de cateterismo, sin embargo el ecocardiograma ofrece una herramienta no invasiva para su diagnóstico, seguimiento y pronóstico de este tipo de pacientes sobre todo en pacientes en quienes el cateterismo confiere un alto riesgo de mortalidad.

Tabla 2. Recomendaciones tomadas de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana de Cardiología en relación a la hipertensión pulmonar.

Recomendación	Clase de Recomendación	Nivel de Evidencia
Después del diagnóstico inicial de HP, se sugiere realizar ECOTT 3 a 6 meses o antes si ocurre algún deterioro clínico.	I	C
<i>Incluir las siguientes variables</i>		
PSAP (En ausencia de obstrucción al TSVD.	I	B
PMAP y presión telediastólica de la arteria pulmonar por Doppler continuo de la Insuficiencia pulmonar.	Ila	C
Función sistólica longitudinal del VD (TAPSE y Fracción de acortamiento)	Ila	C
Strain del ventrículo derecho y tasa de strain.	I	B
Tamaño de ventrículo derecho y evaluación de función por Eco 3D	IIb	B
Índice VD base/ápex (Medido en apical 4 cámaras, diámetro interno del VD en la base en telesístole y el diámetro del ápex a nivel distal de la banda moderadora)	IIb	B
Duración sístole del VD/Diástole en Doppler continuo de la insuficiencia tricúspidea	IIb	B
Velocidades tisulares Doppler (VI, septal, VD)	Ila	B
Alargamiento del TSVD (Medido en modo M en eje largo paraesternal al final de la diástole)	IIb	B
Velocidad integral de la velocidad del TSVD y radio de la determinación de la velocidad integral de IT/TSVD. Obteniéndose en Doppler pulsado del TSVD debajo de la válvula pulmonar.	Ila	B
Tiempo de aceleración de la arteria pulmonar	I	B
Determinación de variables del ventrículo izquierdo, índice de excentricidad sistólica del VI, diámetro telediastólico del	Ila	B

VD/VI, indicadores de disfunción ventricular izquierda y todo lo que impacten en la interdependencia ventricular		
Tamaño del atrio derecho y VD en 2D	Ila	B
Función del Atrio derecho (deformación del AD, volumen del AD)	Ilb	B
Parámetros de función diastólica del ventrículo derecho y ventrículo izquierdo (Onda E mitral reducida, duración de flujo de entrada, onda E' mitral, E'/A', E'septal, A'septal, incremento en el tiempo de desaceleración E mitral, tiempo de relajación isovolumétrica del VI, E/E' mitral).	Ila	B
El ECOTE no puede establecer el diagnóstico definitivo de HP	I	C
HP diagnosticada por ECOTE debe ser confirmada con Cateterismo para iniciar tratamiento (excepto en pacientes de alto riesgo)	I	C
Los expertos en ECOTE deben seguir un abordaje multiparamétrico para su abordaje	I	C

Tomado de Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension : The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by. J Hear Lung Transplant. 2019;38(9):879-901.

En consensos generales y de acuerdo a varios autores se han tomado ciertos valores como parte de la evaluación y como determinantes de pronóstico **Tabla 3**.

Tabla 3. Resumen de la literatura. Evaluación ecocardiográfica en pacientes con Hipertensión Pulmonar.	
Migdal A, et al.	TAPSE Índice VD/VI
Boode WP, et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de la PSAP, velocidad pico de la IP, velocidad pico transductal del flujo de derecha a izquierda, configuración del septum interventricular y el índice de excentricidad sistólica del ventrículo izquierdo. • Evaluación de las resistencias vasculares pulmonares por medio de intervalos sistólicos de tiempo del ventrículo derecho, compliance de la arteria pulmonar, índice TRV/VTI. • Evaluación de la función del ventrículo derecho por medio del TAPSE, Fracción de acortamiento, MPI, radio S/D del Ventrículo derecho, TDI de la pared libre del Ventrículo derecho, Speckle tracking ecocardiograma.

Koestenberger M, et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de PSAP, PMAP y presión telediastólica de la arteria pulmonar por la IP, Tiempo de aceleración de la arteria pulmonar (PAAT), TAPSE, FA, Strain del ventrículo derecho, radio S/D del Ventrículo derecho, velocidades tisulares Doppler (S'), Tei del ventrículo derecho, Índice VD/VI, índice de excentricidad del VI, dilatación del AD y VD.
Jone P, et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Planimetría del Atrio derecho, área indexada del atrio derecho como marcador pronóstico y de seguimiento • Dilatación de la vena cava inferior, del ventrículo derecho. • Evaluación del septum interventricular • Índice de excentricidad >1 • Cortocircuitos interatriales • Derrame pleural (no en pediátricos). • Tiempo de aceleración del VD disminuido • Índice S/D • Índice de rendimiento miocárdico, TAPSE, evaluación por doppler tisular. • Strain del Ventrículo derecho
Hansmann G, et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Estimación de la PSAP, PMAP, Presión telediastólica de la arteria pulmonar. • TAPSE • Strain del VD y tasa de Strain. • Tamaño y función del VD por eco-3D • Índice Base del VD/ápex • Índice de duración sistólica y diastólica del VD • Velocidades tisulares • Determinación del IVT del TSVD • Tiempo de aceleración de la arteria pulmonar (TAAP) • Función izquierda • Tamaño del AD y VD. • Función diastólica biventricular
Trittmann JK, et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de aceleración de la arteria pulmonar como herramienta útil que correlaciona la necesidad y/o respuesta al tratamiento. Experimental, aún necesita más estudios para determinar valores de corte.

TAPSE (Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo); VD/VI (Ventrículo derecho/Ventrículo izquierdo); índice TRV/VTI (Índice de insuficiencia tricúspidea/Tiempo de velocidad integral); MPI (Índice de rendimiento miocárdico); TDI (Tissue Doppler Imaging); PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. PMAP presión media de la arteria pulmonar. VTI tiempo de velocidad integral. AD atrio derecho. VD Ventrículo derecho. IP Insuficiencia pulmonar.

Desde el consenso mundial del 2013 se definieron los determinantes de alto riesgo en pacientes pediátricos que incluyen la evidencia de disfunción ventricular derecha, progresión de síntomas, síncope, falla de medro, deterioro de clase funcional, incremento del Peptido natriurético cerebral (BNP), datos ecocardiográficos de severa disfunción derecha (Dilatación ventricular y derrame pericárdico, este último siendo un hallazgo poco frecuente en pediatría, pero característico de severidad), y

parámetros hemodinámicos como PMAP/PSAP >0.75 , presión media del atrio derecho >10 mmHg, índice de resistencias vasculares pulmonares >20 UW m².

De acuerdo a la literatura, los factores con mayor utilidad pronóstica son la Clase funcional, NT-proBNP/BNP (Valor >180 pg/ml), la presión media del atrio derecho, Índice de resistencias vasculares, índice cardiaco y la respuesta al vasodilatador; sin embargo no existe un parámetro diagnóstico establecido como meta para el tratamiento oportuno y han sido poco estudiados las nuevas herramientas ecocardiográficas en pacientes pediátricos como la evaluación por Strain de la pared libre del ventrículo derecho. En el estudio REVEAL se encontró valor arriba de 1500 pg/ml de ProBNP como valor para predecir mal pronóstico. ²¹

En pacientes adultos, la caminata de 6 minutos ha mostrado buena correlación con la respuesta al tratamiento farmacológico, sin embargo en pediatría se realiza en pacientes mayores de 6 años con capacidad física de realizarla, por lo que ofrece una limitante en su disponibilidad en nuestra población, así mismo la prueba cardiopulmonar al ejercicio.

Actualmente el TAPSE ha sido la herramienta más útil por ecocardiografía que ha demostrado mayor evidencia en el seguimiento durante el tratamiento, y ofrece como ventaja que existen parámetros validados para la población pediátrica y un valor z menor a <2 refleja una alteración sistólica del ventrículo derecho, sin embargo no refleja la función contractil del ventrículo derecho ni la función segmentaria; se sabe que la dilatación del ventrículo derecho es considerada un signo de maladaptación secundaria a la sobrecarga de presión del mismo ventrículo, sin embargo se necesitan más estudios para determinar el diámetro del Ventrículo derecho basal en niños con Hipertensión pulmonar y su evaluación progresiva como signo temprano de disfunción.

El atrio derecho se dilata a lo largo del tiempo en pacientes con HP, representa la disminución de la complianza del ventrículo derecho y la disfunción diastólica del

mismo, el indexar el área del atrio en telesistole se utiliza de forma rutinaria como marcador predictor de mortalidad y marcador pronóstico en el seguimiento. De igual forma, el diámetro de la vena cava inferior puede utilizarse como reflejo de la presión del atrio derecho.

En México la experiencia con Eco-3D inició en el departamento de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en 1999 y desde entonces ha ofrecido ventajas para la visualización de morfología, cuantificación de volúmenes de cámaras y guía para procedimientos intraoperatorios, en el caso de la HP ha mostrado ser útil en la evaluación de volúmenes con una alta correlación comparada con el gold-estándar que es la Resonancia Magnética cardíaca, así como en el estudio de análisis funcional y segmentario, y el estudio de la disincronia, es importante considerar que se tiene como limitante la reproducibilidad debido a la ventana ecocardiográfica limitada que ofrecen algunos pacientes.

El radio del tamaño telesistólico del Ventrículo derecho/Ventrículo izquierdo es un predictor pronóstico también estudiado (**Imagen 3**) encontrando el valor de 2.49 como cociente de riesgo predictor de un evento clínico con un IC 95% (1.92-3.24). Se ha evaluado que el índice de excentricidad sistólica se encuentra más deteriorado en pacientes con hipertensión primaria que en aquellos con hipertensión secundaria a cardiopatía congénita, con un valor de corte de 1 relacionada con la sobrecarga de presión del ventrículo derecho.

En un estudio realizado por Koestenberg en el 2016 se encontró que en adultos el radio del IVT de la IT/TSVD mayor de 0.2 mostró una sensibilidad y especificidad altas para RVP mayor a 6UW, en pacientes con frecuencia de 60 a 100 lpm por lo que los datos en pacientes pediátricos y el punto de corte han sido evaluados en estudios más pequeños; Pande et al. encontraron en población pediátrica un valor de corte de 0.14 con una sensibilidad de 96% y especificidad de 93% para correlacionar una RVP de 6 unidades Wood.

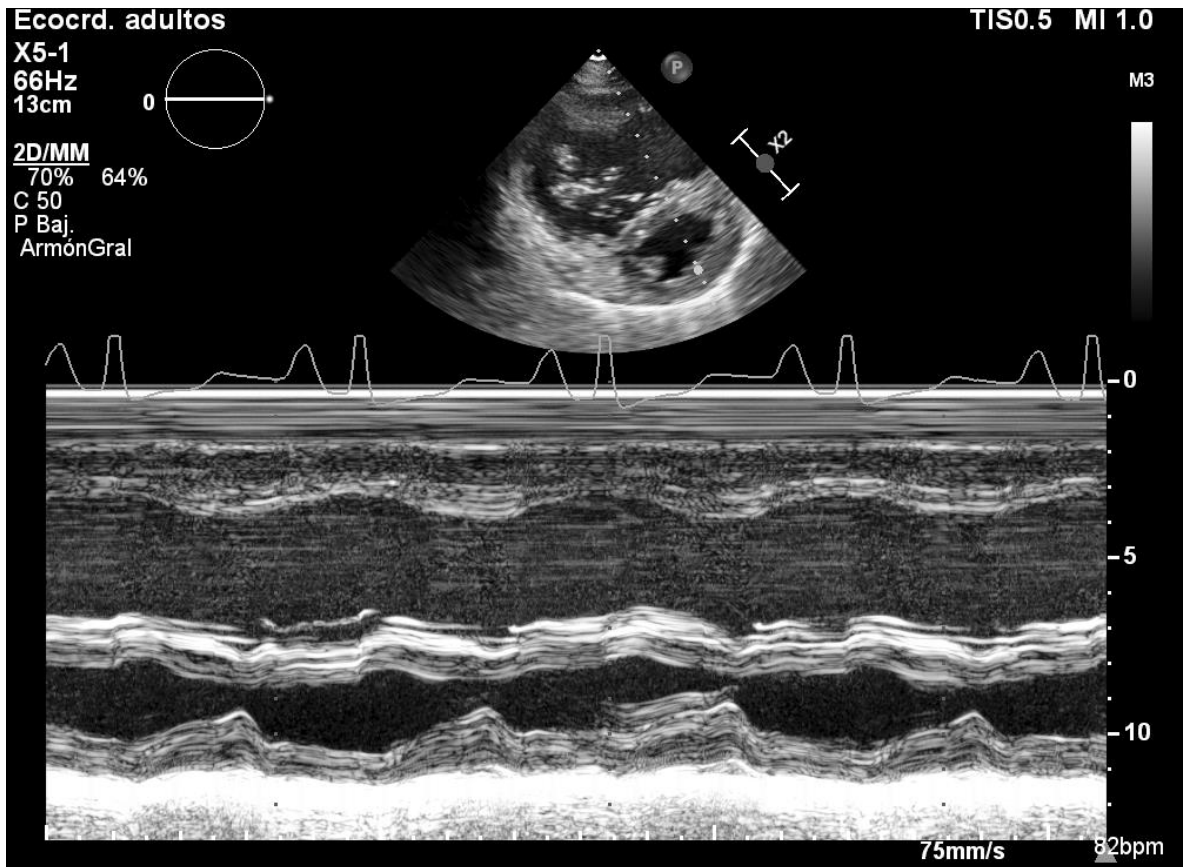


Imagen 3. Eje corto paraesternal a nivel de músculos papilares que muestra la relación VD/MI a nivel telesistólico. Imagen obtenida del departamento de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

La insuficiencia pulmonar y las características evaluadas por doppler son útiles para estimar de forma no invasiva la presión diastólica de la arteria pulmonar y la presión media de la arteria pulmonar.

Conforme la disfunción ventricular progresa, la etapa sistólica del ciclo cardiaco se alarga, incrementando la relación Sistole/Diastole (descrita desde 2006) (**Imagen 4**) (1.38 ± 0.61 vs 0.72 ± 0.16 , $P < .001$) la cual se ha relacionado con un acortamiento de la distancia de caminata de 6 minutos, deterioro de la clase funcional y disminución de la Fracción de acortamiento, otros autores mencionan como punto de corte >1.4 y han descrito su relación inversa con la supervivencia.

La presencia de una onda E´ tricuspidea menor de 8 cm/s se ha correlacionado inversamente a la PMAP y presión telediastólica del ventrículo derecho.

El tiempo de aceleración de la arteria pulmonar (TAAP) menor del 100 ms ha sido también descrito como una herramienta útil para la evaluación inicial y seguimiento, en el año 2021 se publicó un estudio por Trittman en donde el estudio del TAAP ofrece un método de evaluación inicial y de seguimiento de forma no invasiva.

El índice VD/VI mayor a 1 predice el riesgo de eventos adversos en pacientes pediátricos. La estimación ecocardiográfica de la complianza de la arteria pulmonar puede ser útil en la determinación de HP, encontrándose disminuida en estos pacientes, se realiza al analizar un cálculo del jet de Insuficiencia tricuspidea midiendo el diámetro de la pulmonar en sístole y diástole.

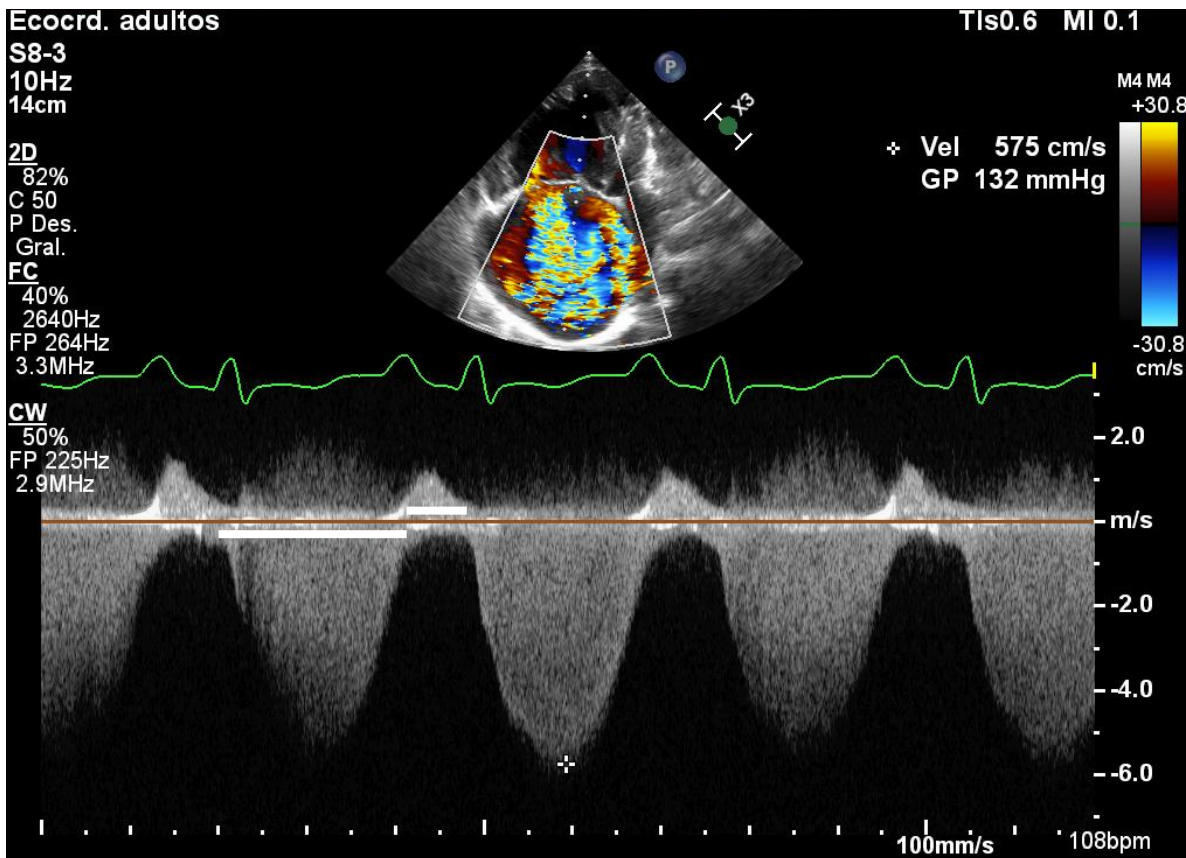


Imagen 4. Radio Sístole/Diástole de la velocidad de la Insuficiencia tricúspidea por Doppler continuo. Imagen obtenida del departamento de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Dentro de la evaluación ecocardiográfica y la repercusión sobre el ventrículo izquierdo, se debe incluir también de forma descriptiva la configuración del ventrículo izquierdo en eje corto paraesternal, la configuración de tipo O que estima una presión ventricular derecha menor al 50% de la izquierda, D estima una presión ventricular del 50-100% y una conformación de semiluna estima una presión mayor o igual al 100%; además se añade la evaluación rutinaria que se realiza a la función ventricular izquierda que refleja la interdependencia ventricular.

Evaluación por Strain y Tasa de deformación de Strain del ventrículo derecho

Esta herramienta introducida desde el año 2003 ha sido ampliamente estudiada y aplicada a la evaluación de la función ventricular izquierda, en los últimos tiempos se ha extrapolado para cálculos de función ventricular derecha.

Correlaciona directamente con la contractilidad miocárdica y puede medir la función regional y global. Para el ventrículo derecho se ha estudiado el strain longitudinal y radial y la tasa de deformación; encontrando un valor predictivo de eventos de -23% en la pared libre del ventrículo derecho, considerando que la contracción ventricular derecha es primariamente longitudinal por la posición de las fibras; Koestenberg et al en el 2016 describió como valor de corte -12.5% como correlación de severidad de la HP. **Imagen 5.**

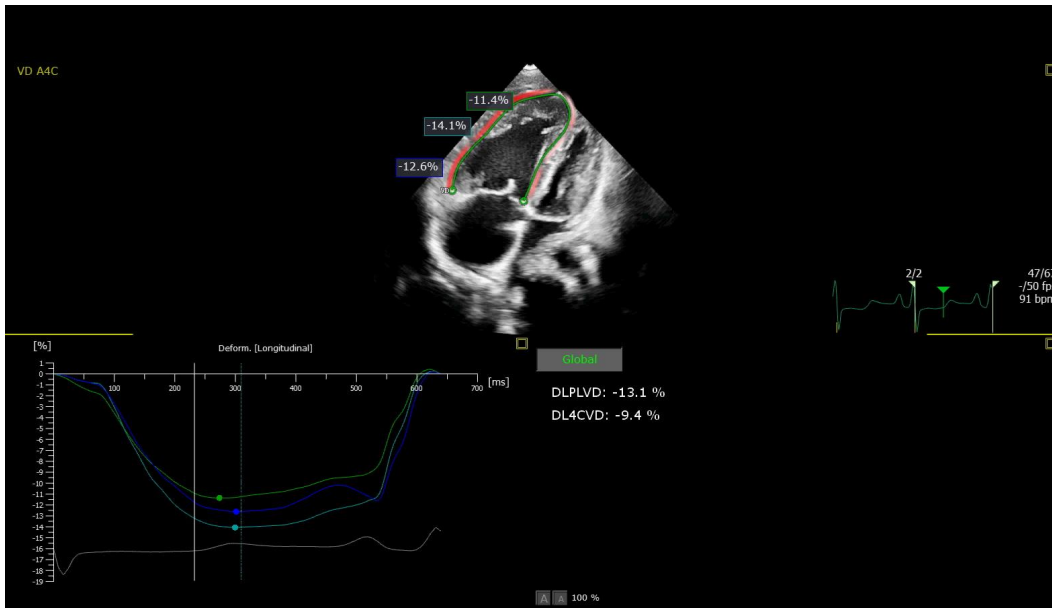


Imagen 5. Medicion de Strain longitudinal de pared libre del ventriculo derecho. Imagen obtenida del departamento de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Fine, N, et al hicieron un estudio prospectivo en Rochester Minnesota con el objetivo de evaluar la funcion ventricular derecha en pacientes adultos con hipertension pulmonar demostrando que el Strain del ventriculo derecho es una herramienta util para predecir desenlaces en pacientes con hipertension pulmonar y factible de usar en el seguimiento de este tipo de pacientes. En pacientes adultos el cambio fraccional de 6.7% fue encontrado como predictor de un incremento de 1.46 veces mas riesgo de mortalidad.

Ya se han publicado algunos estudios donde se documentan valores normales para el Strain del ventriculo derecho, sin embargo aun continua en estudio la evaluación en pacientes con hipertension arterial pulmonar asi como el estudio de su utilidad como herramienta clinica para la toma de decisiones y seguimiento. Se ha encontrado tambien a esta herramienta como predictor de supervivencia al disminuir un cambio fraccional de 5%.

Como consideraciones importantes se deberá tomar en cuenta las limitaciones del Strain 2D al no poder realizar un mapa polar, la dificultad para valorar el tracto de salida del ventrículo derecho, así como que los resultados que se obtienen dependen de los diferentes equipamientos y la reproducibilidad del estudio, no existen suficientes estudios multicéntricos para extrapolar esta herramienta al contexto de pacientes con HP idiopática.

El futuro en el seguimiento de la función ventricular incluye la evaluación del trabajo cardíaco y su aplicación en pacientes con hipertensión pulmonar. El trabajo ventricular derecho (RVSW) que consiste en el producto de la PMAP y el volumen latido, integra la contractilidad, poscarga y el emparejamiento ventrículo-vascular; El RVSW ha mostrado en algunos estudios una adecuada correlación entre la clase funcional y la necesidad de realizar atrioseptostomía.

Planteamiento del problema

La hipertensión pulmonar idiopática tiene incidencia estimada desde 0.47 a 1-2 casos por millón de niños, con una prevalencia estimada de 2.1 a 4.4 casos por millón de niños, en general, los pacientes pediátricos con HP tienen una supervivencia estimada al 60% a 10 años de su diagnóstico (Zijlsra, et al 2014). En nuestro país no ha sido evaluada la supervivencia, sin embargo en registros del NIH (National Institute of Health) de Estados Unidos se reporta una media de supervivencia de pacientes no tratados de 10 meses comparada con 2.8 años con pacientes adultos; existen cada vez nuevas terapias farmacológicas e incluso quirúrgicas que han mostrado un incremento importante en el pronóstico de estos pacientes, por lo que el diagnóstico oportuno, y sobre todo el seguimiento con herramientas no invasivas como el ecocardiograma que ofrece una ventaja importante al ser capaz de detectar de forma oportuna la posibilidad de realizar o no alguna intervención, esto ha sido motivo de estudio en pacientes adultos y en menor medida en pacientes pediátricos.

Justificación

La hipertensión pulmonar es una entidad caracterizada por su alta mortalidad, requiere un abordaje integral utilizando las herramientas diagnósticas disponibles actualmente; el ecocardiograma representa una herramienta esencial para su evaluación; existen escasos estudios que describan las características de la población del grupo 1.1 de Niza, así como su evaluación ecocardiográfica en pediatría. ²⁸

Se pretende con este trabajo describir la función ventricular derecha y describir las herramientas ecocardiográficas útiles para su evaluación y en segundo término la descripción de herramientas que puedan ser de utilidad para vigilancia de la evolución y pronóstico de estos pacientes de forma complementaria al cateterismo cardiaco.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los parámetros ecocardiográficos que pueden ser de utilidad en la evaluación del ventrículo derecho en pacientes pediátricos con Hipertensión arterial pulmonar idiopática?

Objetivo general

- Analizar la utilidad de los parámetros ecocardiográficos previamente establecidos para evaluación de la función ventricular derecha en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática en el Instituto Nacional de Cardiología de Enero del 2016 a Diciembre del 2021.

Objetivos específicos

- Búsqueda de parámetros significativamente útiles como parte del seguimiento así como parámetros que marquen un factor pronóstico que permitan realizar intervenciones terapéuticas oportunas.
- Describir la población pediátrica con hipertensión pulmonar idiopática evaluada en el Instituto Nacional de Cardiología de Enero del 2016 a Diciembre del 2021.

Material y Métodos

a. Clasificación de la investigación:

Estudio Retrospectivo, retrolectivo, transversal y descriptivo.

b. Población Objetivo.

Expedientes y ecocardiogramas de pacientes mayores de 3 meses a 18 años con diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar idiopática por ecocardiografía.

c. Población elegible.

Expedientes de pacientes mayores de 3 meses a 18 años que hayan sido evaluados por ecocardiograma transtorácico de 2016 al 2021.

Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados y ambulatorios concluidos portadores de hipertensión arterial pulmonar idiopática definiendo una PMAP mayor de 20 mmHg o presencia de Resistencias vasculares pulmonares ≥ 3 unidades Wood mayores de 3 meses a 18 años Instituto Nacional de Cardiología de enero del 2016 a diciembre del 2021.
- Pacientes concluidos portadores de hipertensión arterial pulmonar idiopática.

- Que cuenten con un estudio ecocardiográfico disponible para su análisis en la plataforma de Syngo Dynamics institucional.

Criterios de exclusión

- Se excluirán aquellos que se encuentren diagnosticados con hipertensión arterial pulmonar secundaria a otra etiología que no correspondan al grupo 1.1 de la clasificación del Simposio de Niza 2018.
- Se excluirán aquellos expedientes donde no se encuentren completos los datos para su análisis.

Tamaño de la muestra

- Se hará un muestreo a conveniencia y se recolectará todos los expedientes y estudios ecocardiográficos del 1 de Enero del 2016 al 31 de Diciembre del 2021.

Variables

Tabla 4. Definiciones de las variables utilizadas.

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Medición de la variable
Edad	Duración de la vida de un ser humano a partir de su nacimiento medida en una unidad de tiempo.	Duración de la vida de un ser humano a partir de su nacimiento medida en una unidad de tiempo hasta el momento de la evaluación por ECOTT.	Cuantitativa discreta	Meses
Sexo	Clasificación de los individuos de una especie según sus características sexuales.	Sexo biológico otorgado al nacimiento y reportado en el expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Clase funcional	Limitación de las funciones diarias impuestas por la insuficiencia cardíaca	Grado de limitación funcional descrito e el expediente.	Cualitativa ordinal	1,2,3,4.
Síncope	Pérdida del estado de alerta	Pérdida de estado de alerta documentada en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Caminata de 6 minutos	Prueba realizada para medir la capacidad funcional.	Prueba documentada en el expediente clínico.	Cuantitativa	1. Mas de 440 metros 2. Entre 165 y 440 metros 3. Menos de 165 metros

Presión sistólica de la arteria pulmonar	Presión de la arteria pulmonar medida en sístole.	Valor estimado de la presión sistólica de la arteria pulmonar por medio de insuficiencia tricuspídea.	Cualitativa continua	En mmHg
Presión media de la arteria pulmonar	Presión promedio de la arteria pulmonar durante el ciclo cardíaco.	Tomado del gradiente de la insuficiencia pulmonar y PSAP multiplicado por 0.6 mas 2 mmHg	Cualitativa continua	En mmHg
TAPSE	Desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo	Valor de la distancia de excursión sistólica del anillo tricuspídeo evaluado en modo M.	Cualitativa continua	Valor en mm
Onda S`	Velocidad de la onda sistólica del anillo tricuspídeo medida por doppler tisular pulsado	Velocidad de la onda sistólica del anillo tricuspídeo medida por doppler tisular pulsado	Cuantitativa continua	Centímetros/segundo
Relación sístole/diástole	Relación del tiempo de sístole sobre el tiempo de diástole del ventrículo derecho	Duración sístole del VD/Diástole en Doppler continuo de la insuficiencia tricúspidea	Cuantitativa continua	Sin unidad
Relación del diámetro del Ventrículo derecho/Ventrículo izquierdo	Medición del diámetro anteroposterior del ventrículo derecho con el ventrículo izquierdo	Relación del diámetro telesistólico de ambos ventrículos	Cuantitativa continua	Sin unidad
Deformación global longitudinal del ventrículo derecho	Valor promedio del acortamiento de cada uno de los segmentos del miocardio de la pared libre del ventrículo derecho	Porcentaje promedio de acortamiento de los segmentos del miocardio de la pared libre del ventrículo derecho evaluado por seguimiento de puntos en ecocardiografía.	Cuantitativa continua	Porcentaje

Tabla 5. Clasificación de las variables evaluadas para su estudio y análisis.

Variables a analizar.	
•	Datos sociodemográficos
•	Clase socioeconómica (1 al 8)
•	Edad al diagnóstico
•	Edad al momento del estudio ecocardiográfico
•	Sexo
•	Lugar de Origen
•	Datos clínicos
•	Clase Funcional (I-IV)
•	Presencia de Sincope (si o no)
•	Diagnostico de referencia
•	Mortalidad
•	Tratamiento (Sildenafil, Bosentan/Macitentan, Rociguat, Diuréticos, Anticoagulación, Uso de Oxígeno)
•	Prueba de Caminata de 6 minutos (metros)
•	BNP (pg/ml)
•	Cateterismo (si o no)
•	Análisis de Ecocardiograma
•	Mediciones en 2D
•	Defecto septal interatrial y Cortocircuito
•	Diámetro de la Vena cava inferior
•	Presión de Atrio derecho
•	Colapsabilidad de la Vena cava inferior
•	Diámetro y parámetro z de Anillo pulmonar, TAP, RIAP, RDAP, Diámetro telediastólico del Ventriculo izquierdo y derecho.
•	Volumen de atrio derecho y volumen indexado. Volumen telediastólico del Ventriculo derecho, volumen indexado.
•	Índice Ventriculo derecho/Ápex en telesístole
•	Índice diámetro del ventriculo derecho/Ventrículo izquierdo en telesístole
•	Índice de excentricidad sistólica del Ventriculo izquierdo
•	Conformación del Septum interventricular sobre le VI (O, D, Semilunar)
•	Grosor de la pared libre del Ventriculo derecho
•	FEVI, FAVI, FAVD, FEVD.
•	Derrame pericárdico si o no
•	Análisis por doppler
•	PMAP, PSAP
•	IT, IP
•	Radio S/D en la Insuficiencia Tricuspídea
•	Tiempo de Aceleración de la arteria pulmonar en mesa.
•	IVT TSVD (cm)
•	Radio de la velocidad de la IT/IVT delTSVD.
•	Análisis por doppler pulsado y tisular
•	Para Ventriculo derecho y ventriculo izquierdo análisis de: Onda E, z onda E, onda A, z onda A, Relación E/A, z relación E/A, onda E´, z onda E´, onda A´, z onda A´, Relación E´/A, onda s´, z de onda s´, Relación E/E, Z de relación E/e´, Tei.
•	Análisis por Modo M
•	TAPSE, z del TAPSE
•	IT, IP
•	Análisis por Strain
•	Strain de la pared libre del Ventriculo derecho

Análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de las características demográficas de la población y de cada uno de los parámetros de función descritos en la operacionalización de variables.

Desde el punto de vista estadístico, se describirán las variables numéricas continuas con mediana y valor mínimo-máximo o media con desviación estándar dependiendo de la normalidad de los datos evaluados por Shapiro Wilks. Se compararán las variables categóricas a través de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Las variables numéricas continuas se compararán a través de la prueba de t de student o U de Mann Withney en el caso de la comparación de dos medias o a través de ANOVA de una vía o Kruskal Wallis en el caso de comparación de más de dos medias. Se considerarán diferencias estadísticamente significativas las asociadas a un valor de $p \leq 0.05$.

La información será compilada en una tabla del programa Microsoft Excel. Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS y los resultados serán resumidos y, mostrados en tablas y gráficos.

Consideraciones éticas

Dado que el estudio es retrospectivo y se hará revisión de expedientes, no se requiere de consentimiento informado, sin embargo el investigador se compromete a mantener el anonimato y confidencialidad de los pacientes cuyos expedientes se revise.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de Enero del 2016 al 31 de Diciembre del 2021 se encontraron 61 casos en la base de datos de Syngo dynamics del departamento de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con la búsqueda “HAP Tipo I” “Hipertensión arterial pulmonar primaria” “Hipertensión pulmonar primaria”, “Hipertensión pulmonar idiopática” “HAP idiopática” así como el censo de diagnósticos del archivo de del departamento, de los resultados obtenidos se descartaron 43 casos al considerarse no cumplir con la totalidad de criterios de inclusión para este estudio, y se decidió continuar con el análisis de 18 pacientes **Tabla 12.**

Del total de pacientes, el 55.6% (n=10) pertenecían al sexo femenino; la edad promedio de los pacientes al diagnóstico fue de 103 meses \pm 59 meses. El lugar de referencia más frecuente fue la Ciudad de México en un 22.2% (n=4) y en segundo de un 16.7% (n=3) el Estado de México y a la par con las mismas cifras referencia del estado de Oaxaca.

En cuanto al estado clínico de los pacientes se encontró que la mayoría pertenecían a Clase Funcional I el 33.3% (n=6) y solo el 11.1% (n=2) pertenecía a una Clase funcional IV. Se encontró una saturación al momento del estudio de 85-95% con una media de 90%; Únicamente el 44.4% (n=8) contaba con cateterismo como parte de su evaluación.

En cuanto a la prueba de caminata de 6 minutos, fue realizada en 8 pacientes y se encontró que en los pacientes realizados tuvieron resultados de 349.3 metros con un rango de 283-415 metros. **Anexo 3.**

Los pacientes tenían antecedente de síncope en el 50% de los casos (n=9). El 27.8% de pacientes fallecieron durante el seguimiento (n=5). Se encontró como

hallazgo clínico y ecocardiográfico la presencia de derrame pleural en 1 paciente del estudio.

Al realizar un sub-análisis de los fallecidos, se describe el fallecimiento de un paciente a los 14 años tras 5 años de diagnóstico y seguimiento por deterioro de clase funcional, (CF III), sin antecedente de síncope, con antecedente de desaturación (83%), y con prueba caminata de 382 metros, BNP 6044pg/ml; el segundo paciente 4 años al momento de la defunción, con antecedente de clase funcional III y síncope, BNP 70 000 pg/ml, el tercero con 18 años al momento de la defunción, con antecedente de síncope y clase funcional II, BNP 11499 pg/ml, caminata de 329 metros, la cuarta paciente de 14 años al momento de la defunción con Clase funcional IV, saturación de 89%, antecedente de síncope la cual fue llevada a cateterismo con el riesgo alto de fallecimiento con intención de realizar procedimiento paliativo, cursando con mayor deterioro posterior al procedimiento y el último paciente de 15 años 8 meses a la defunción con antecedente de Clase Funcional IV, síncope, prueba de caminata de 399 metros.

Acerca de el tratamiento en el que se encontraban nuestros pacientes, el 77.8% (n=14) se encontraba con Sildenafil, 55% (n=10) con tratamiento diurético, y solo un paciente en protocolo de tratamiento con Rociguat, el 16.7% (n=3) con uso de oxígeno y 3 pacientes fueron llevados a Atrioseptostomía como tratamiento paliativo. **Tabla 13.**

Tabla 6. Resultados descriptivos de variables epidemiológicas y clínicas.

Variable	N=18	Test normalidad (p)
Sexo, (%) - Femenino	10 (55.6)	
Clase funcional, (%)		
I	6 (33.3)	
II	5 (27.8)	
III	5 (27.8)	
IV	2 (11.1)	
Peso, media (DE)	39 (21.5)	0.901
Saturación, media (DE)	90 (5)	1.00
Edad al diagnóstico, media (DE)	103 (59)	1.00
Uso de oxígeno, (%)	3 (16.7)	

Caminata de 6 minutos	349.3 (66)	0.913
BNP	12361.8 (23563)	0.430
Sincope, (%)	9 (50)	
Mortalidad, (%)	5 (27.8)	
Tratamiento, (%)		
- Sildenafil	14 (77.8)	
- Bosentán/Macitentán	3 (16.7)	
- Rociguat	1 (5.6)	
- Diurético	10 (55.6)	
- Anticoagulación	2 (11.1)	
Defecto interauricular, (%)	3 (16.7)	
Cortocircuito, (%)		
- Derecha a izquierda	2 (11.1)	
- Bidireccional	1 (5.6)	
Derrame pericárdico, (%)	1 (5.6)	
Cateterismo, (%)	8 (44.4)	

La evaluación ecocardiográfica realizada a estos pacientes mostró una presión de atrio derecho de 15 mmHg en el 50% de pacientes (n=9), se encontró insuficiencia tricuspidea importante en el 44.4% de los casos (n=8) así como Insuficiencia pulmonar moderada en el 33.3% (n=6) de los casos. En el total de pacientes estudiados, la presencia de disfunción diastólica del ventrículo derecho fue la más frecuente de forma global en el 83.3% (n=15) en segundo lugar, la presencia de disfunción sistólica del ventrículo derecho (n=12) y ningún paciente presentó disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Tabla 7. Resultados descriptivos de parámetros ecocardiográficos

Parámetros ecocardiográficos	N=18
Presión de AD, (%)	
- 5 mmHg	3 (16.7)
- 10 mmHg	6 (33.3)
- 15 mmHg	9 (50)
Conformación del VI	
- "O"	1 (5.6)
- "D"	11 (61.1)
- Semiluna	6 (33.3)
Severidad de la IT, (%)	
- Ligera	5 (27.8)
- Moderada	5 (27.8)
- Severa	8 (44.4)
Severidad de la IP	
- Ligera	7 (38.9)
- Ligera a moderada	5 (27.8)
- Moderada	6 (33.3)
Disfunción sistólica del VI	0
Disfunción diastólica del VI	7 (38.9)

Disfunción sistólica del VD	12 (66.7)
Disfunción diastólica del VD	15 (83.3)

Se realizó un análisis de normalidad de Shapiro Wilks en los parámetros ecocardiográficos evaluados en búsqueda de parámetros con un nivel de significancia <0.05 para un análisis estadísticamente significativos encontrando que el grosor de la pared libre del ventriculo derecho, la PSAP, el radio de la IT/Velocidad del IVT del TSVD y el Z de la relación E/A del VD mostraron un nivel de significancia adecuado para su análisis. **Tabla 8.**

Tabla 8. Analisis de normalidad de Shapiro Wilks de parámetros ecocardiográficos.

Parámetros ecocardiográficos		Prueba de normalidad Shapiro Wilks (valor p)
Diámetro de VCI	1.55 (0.56)	0.30
Z score de anillo pulmonar	1.56 (0.96)	0.08
Z score TAP	1.9 (1.4)	0.16
Z score RIAP	2.8 (1.46)	0.46
Z score RDAP	1.9 (1.3)	0.55
Z score de DTDVI	-3,0 (2.0)	0.90
Z score del DTDVD	2.9 (1.2)	0.85
Volumen de AD	79.8 (68.2)	0.49
Volumen indexado de AD	67.4 (50.7)	0.31
Volumen telediastólico del VD	97.66 (65.8)	0.73
Volumen telediastólico del VD indexado	78.5 (33.1)	0.47
Relación diámetro VD/Ápex	0.79 (0.41)	0.14
Relación diámetro VD/diámetro VI	1.43 (0.46)	0.56
Índice de excentricidad del VI	2 (0.85)	0.58
Grosor de la pared libre del VD, mediana (rango)	10.3 (5.6-24.2)	0.01
Presión media de la arteria pulmonar	65.2 (20.67)	0.66
Presión sistólica de la arteria pulmonar, mediana (rango)	107.5 (39-140)	0.04
Relación sístole/diástole de la IT	2.0 (0.74)	0.97
Gradiente de insuficiencia tricuspídea	88.9 (30.3)	0.05
Insuficiencia pulmonar	61.1 (14.9)	0.94
Tiempo de aceleración de la arteria pulmonar	83.3 (31.9)	0.82
IVT del TSVD	12.8 (4.5)	0.98
Radio Velocidad IT/velocidad del IVT TSVD, mediana (rango)	0.38 (0.18-1753)	0.01
Z score de la onda E del VI	-1.5 (1.52)	0.92
Z score de la onda A del VI	0.69 (1.3)	0.06
Z score de la relación E/A	-1.3 (1.01)	0.80
Z score de la onda e´ del VI	-2.2 (1.5)	0.25

Z score de la onda a' del VI	0.39 (1.3)	0.99
Relación e'/a'	1.2 (1.14)	0.66
Z score de la onda S	-0.83 (1.3)	0.78
Z score de la relación E/e'	1.08 (2.2)	0.61
Tei del ventrículo izquierdo	0.46 (0.13)	0.32
Z score de TAPSE	-3.4 (2.4)	0.83
Z score de la onda E del VD	-0.19 (2.2)	0.8
Z score de la onda A del VD	0.51 (1.1)	0.64
Z score de la relación E/A del VD, mediana (rango)	-0.81 (-2.46-1.75)	0.03
Z score de la onda e' del VD	-2.1 (1.8)	0.09
Z score de la onda a' del VD	-0.47 (0.82)	0.38
Relación e'/a' del VD	1.0 (0.54)	0.57
Z score de la relación E/e' del VD	3.5 (3.9)	0.55
Z score de la onda S del VD	-1.6 (1.5)	0.40
Tei del ventrículo derecho	0.50 (0.2)	0.55
FEVI	65.6 (6.9)	0.87
FACVI	42.1 (12.1)	0.96
FACVD	28.9 (8.2)	0.20
FEVD	28.7 (15.1)	0.32

Se realizó un análisis cruzado con las variables (**Tabla 9**) de Presión del Atrio derecho, colapsabilidad de la vena cava inferior, conformación del septum interventricular, severidad de la insuficiencia tricuspídea, severidad de la insuficiencia pulmonar, así como, presencia de disfunción sistólica y diastólica de ambos ventrículos comparándolo con los casos de mortalidad, encontrando una correlación significativa con la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y severidad de la Insuficiencia tricuspídea.

Tabla 9. Analisis de pruebas cruzadas.

Parámetros ecocardiográficos	Grupo vivo al seguimiento n=13	Grupo de mortalidad n=5	p
Presión de AD, (%)			
- 5 mmHg	3 (23.1)	0	0.36
- 10 mmHg	4 (30.8)	2 (40)	
- 15 mmHg	6 (46.2)	3 (60)	
Colapsabilidad de la VCI			
- Más del 50%	3 (23.1)	0	0.36
- 25% al 50%	4 (30.8)	2 (40)	
- Menos del 50%	6 (46.2)	3 (60)	
Conformación del septum IV del VI			
- "O"	1 (7.7)	0	0.14
- "D"	9 (69.2)	2 (40)	
- "D"	3 (23.1)	3 (60)	
- Semiluna			

Severidad de la IT, (%)			
- Ligera	5 (38.5)	0	0.05
- Moderada	4 (30.8)	1 (20)	
- Severa	4 (30.8)	4 (80)	
Severidad de la IP			
- Ligera	6 (46.2)	1 (20)	0.17
- Ligera a moderada	4 (30.8)	1 (20)	
- Moderada	3 (23.1)	3 (60)	
Disfunción sistólica del VI	0	0	-
Disfunción diastólica del VI	3 (23.1)	4 (80)	0.02
Disfunción sistólica del VD	7 (53.8)	5 (100)	0.06
Disfunción diastólica del VD	10 (76.9)	5 (100)	0.23

Así mismo, realizamos un análisis de variables cruzadas de parámetros ecocardiográficos y el análisis de sobrevida (**Tabla 10**), encontrando estadísticamente significativo la dilatación de tronco y ramas pulmonares, el Z score de la onda e' del VD, Z score de la relación E/e' del VD y la fracción de acortamiento del ventriculo izquierdo estadísticamente significativas para la presencia de mortalidad en los pacientes.

Tabla 10. Analisis de pruebas cruzadas sobrevida y parámetros ecocardiográficos evaluados.

Parámetros ecocardiográficos	Grupo vivo al seguimiento n=13	Grupo de mortalidad n=5	p
Diámetro de VCI	1.49 (0.62)	1.69 (0.38)	0.52
Z score de anillo pulmonar	1.38 (0.86)	2.0 (1.14)	0.21
Z score TAP	1.43 (1.17)	3.1 (1.43)	0.01
Z score RIAP	2.2 (1)	4.6 (0.4)	0.01
Z score RDAP	1.35 (1)	3.65 (0.49)	0.01
Z score de DTDVI	-2.6 (2)	-3.9 (1.8)	0.21
Z score del DTDVD	2.69 (1.34)	3.7 (0.47)	0.12
Volumen de AD	73.7 (57.8)	95.4 (96.6)	0.56
Volumen indexado de AD	64.9 (50.6)	73.7 (56.4)	0.75
Volumen telediastólico del VD	94.3 (71)	106.2 (55)	0.74
Volumen telediastólico del VD indexado	75.1 (36.5)	87.3 (22.8)	0.41
Relación diámetro VD/Ápex	0.77 (0.36)	0.86 (0.56)	0.69
Relación diámetro VD/diámetro VI	1.3 (0.43)	1.72 (0.44)	0.09
Índice de excentricidad del VI	1.96 (0.98)	2.15 (0.4)	0.68
Grosor de la pared libre del VD, mediana (rango)	9 (5.6-24.2)	10.7 (8.8-13.8)	0.21
Presión media de la arteria pulmonar	60.6 (20.8)	77.2 (16.3)	0.13
Presión sistólica de la arteria pulmonar, mediana (rango)	106 (39-140)	112 (105-134)	0.23
Relación sístole/diástole de la IT	1.93 (.81)	2.4 (0.34)	0.21
Gradiente de insuficiencia tricuspídea	81.6 (32.4)	108.2 (10.3)	0.09
Insuficiencia pulmonar	58.9 (15.8)	67 (11.5)	0.31
Tiempo de aceleración de la arteria pulmonar	88.8 (28)	70.1 (40)	0.28

IVT del TSVD	14 (3.9)	9.9 (4.9)	0.08
Radio Velocidad IT/velocidad del IVT TSVD, mediana (rango)	0.31 (0.18-1754)	0.73 (0.29-1233)	0.19
Z score de la onda E del VI	-1.1 (1.6)	-2.5 (0.37)	0.10
Z score de la onda A del VI	0.51 (1.2)	1.1 (1.8)	0.38
Z score de la relación E/A	-1.06 (1.05)	1.98 (0.51)	0.08
Z score de la onda e´ del VI	-1.9 (1.6)	-2.9 (0.94)	0.21
Z score de la onda a´ del VI	0.048 (1.1)	1.1 (1.5)	0.14
Relación e´/a´	1.4 (1.3)	0.89 (0.66)	0.42
Z score de la onda S del VI	-0.72 (1.4)	-1.11 (0.97)	0.63
Z score de la relación E/e´	1.16 (2.4)	0.87 (1.8)	0.80
Tei del ventrículo izquierdo	0.47 (0.14)	0.42 (0.12)	0.49
Z score de TAPSE	-2.9 (2.5)	-4.79 (-1.74)	0.17
Z score de la onda E del VD	-0.21 (2.0)	-0.13 (2.9)	0.98
Z score de la onda A del VD	0.37 (1.3)	0.83 (0.72)	0.48
Z score de la relación E/A del VD, mediana (rango)	-0.46 (-2.46-1.1)	-1.75 (-2.1-1.75)	0.91
Z score de la onda e´ del VD	-1.5 (1.8)	-3.4 (0.62)	0.04
Z score de la onda a´ del VD	-0.64 (0.73)	-0.1 (0.98)	0.31
Relación e´/a´ del VD	1.3 (0.46)	0.65 (0.37)	0.01
Z score de la relación E/e´ del VD	2.3 (2.6)	6.5 (5.2)	0.03
Z score de la onda S del VD	-1.4 (1.22)	-2.0 (2.2)	0.52
Tei del ventrículo derecho	0.49 (0.22)	0.55 (0.09)	0.53
FEVI	66.3 (7.4)	63.7 (5.6)	0.48
FACVI	38 (10.9)	52.6 (8.7)	0.01
FACVD	31 (8.4)	23.6 (4.8)	0.09
FEVD	32.1 (14.9)	20 (13.3)	0.13

Tabla 11. Descripción clínica de pacientes analizados por Strain.

N	Sexo (1 F, 2 M)	Saturación (%)	CF	Sincope (0 No, 1 Si)	Edad al diagnóstico (meses)	Mortalidad (0=No, 1=Si)	Caminata 6 minutos (m)	BNP (pg/ml)	Strain de Pared libre del VD (%)
B	1	94	3	1	108	0	240	2588	-12.3
E	2	84	2	1	168	1	329	11499	-7.7
G	1	97	2	1	120	0	406	165	-9.4

DISCUSIÓN

La hipertensión pulmonar idiopática en pediatría es una entidad relativamente rara sin estudios epidemiológicos descritos en Latinoamérica; esta enfermedad continua presentando una alta mortalidad incluso con múltiples terapéuticas moleculares descritas en los últimos años lo cual nos lleva a pensar que pese al avance de la medicina, aún se deberá encontrar el momento preciso para inicio de un tratamiento más agresivo en este tipo de pacientes y muchas de las decisiones clínicas van de la mano con la herramienta del Ecocardiograma. En nuestro estudio pudimos incluir a 18 pacientes dentro de los que se encontraron la mayoría pertenecientes al sexo femenino y en un rango de edad de 103 meses \pm 59 meses, pese a que la mayoría presentaba clase funcional I, se describe de forma notoria la asociación de síncope, deterioro de clase funcional y desaturación como variable de desenlace que presentó más correlación con los casos fallecidos lo cual correlaciona con lo descrito desde el 2013 en el Consenso Mundial de Hipertensión pulmonar, en donde se describieron los determinantes de alto riesgo para pacientes pediátricos.

Al análisis de disfunción ventricular, de forma global y derivado de la fisiopatología de la HP, los pacientes en su mayoría fueron categorizados y evaluados con disfunción diastólica del ventrículo derecho, llama la atención la asociación importante de mortalidad en los pacientes que presentaban disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (**p < 0.05**), a considerar la presencia de esta disfunción como un factor de mal pronóstico para el desenlace de muerte, así como la severidad de la insuficiencia tricuspídea con una relación directamente proporcional a la mortalidad (**p < 0.05**).

Al análisis de pruebas cruzadas de los parámetros ecocardiográficos de utilidad para predicción de mortalidad, encontramos en nuestro estudio estadísticamente significativos (**p < 0.05**) el z score de la dilatación de tronco y ramas pulmonares, el

z score de la onda E`del ventriculo derecho, el z de la relación E`/A`del ventriculo derecho y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo.

Nuestro estudio no encontró con un nivel de significancia adecuado al TAPSE (p 0.17), así como de la onda S del ventriculo derecho por doppler pulsado (p 0.52) lo cual llama la atención con lo descrito en la literatura **(Koestenberger, et al 2015)**, así como el radio Sístole/Diastole de la insuficiencia tricuspídea **(Kassem, et al 2013)**.

Se pretendía encontrar al Tiempo de aceleración de la arteria pulmonar como un parámetro útil en el diagnóstico y seguimiento de acuerdo a lo descrito por Trittman, et en el 2021, sin embargo no obtuvimos resultados significativamente estadísticos por lo que habría que considerar algunas diferencias en cuanto a población pediátrica y su extrapolación de parámetros adultos, se describe como valor de corte menos de 100 mseg para su evaluación inicial en pacientes con HP, encontrando en nuestro estudio un valor de 83.3 mseg (± 31.9) con una p 0.28.

Se realizó análisis de Strain de la pared libre del ventriculo derecho a tres pacientes debido a que no se contaba con equipo de procesamiento previo al año 2020 (Paciente B, E, G) , encontrando valores de -12.3%, -7.7%, -9.4% respectivamente, en los 3 casos se encontraban criterios de severidad y en el segundo paciente con Strain de -7.7% se documentó mortalidad. Ninguno de nuestros pacientes fue evaluado en una segunda ocasión con esta herramienta para monitorizar el comportamiento del Strain **Tabla 11**.

CONCLUSIÓN

La hipertensión pulmonar idiopática en pediatría es una entidad que continua con una amplia necesidad de incremento de las herramientas para su evaluación integral inicial, estratificación de riesgo y para el seguimiento de forma no invasiva; la aplicabilidad de las herramientas ecocardiográficas descritas en las guías internacionales para pacientes adultos sigue siendo objeto de estudio.

Históricamente se ha confirmado la utilidad del TAPSE en la evaluación ventricular derecha, así como la onda S del ventrículo derecho, al análisis cruzado con mortalidad no obtuvimos significancia estadística, sin embargo al subanálisis de tendencias se encontraron las reportadas en la literatura. Encontramos en nuestro estudio estadísticamente significativos el análisis del z score de la dilatación de tronco y ramas pulmonares, el z score de la onda E' del ventrículo derecho, el z de la relación E'/A' del ventrículo derecho y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo como parámetros útiles para predecir mortalidad ($p < 0.05$), esta última probablemente debido al incremento paradójico del acortamiento que ocurre al incrementar la disfunción ventricular derecha. Nuestro estudio da pie a nuevas investigaciones para determinar parámetros ecocardiográficos en la evaluación del ventrículo derecho y la repercusión de la interdependencia ventricular que nos permitan dar un mejor seguimiento en pediatría.

El análisis por Strain ofrece desde hace ya muchos años una ventaja en la evaluación y seguimiento, con la limitante de disponibilidad en algunos centros, sin embargo en nuestro Instituto es un recurso disponible y factible para su aplicación en el paciente pediátrico a partir del 2020, por lo que se pretende en los nuevo casos realizar su análisis integral con las nuevas herramientas. El futuro en el seguimiento de la función ventricular incluye la evaluación del trabajo cardiaco y su aplicación en pacientes con hipertensión pulmonar.

ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de Actividades.

Actividades	Marzo- Abril	Mayo- Junio	Julio-Agos	Sep-Nov
Búsqueda bibliográfica	x	x		
Marco teórico. Antecedentes Planteamiento del Problema	x	x		
Justificación, Objetivos (General y Específicos)	x	x		
Materiales y Métodos.	x	x		
Plan de análisis	x	x		
Recolección de la información		X		
Procesamiento de la información		X	X	
Análisis de la información			X	
Redacción de la Tesis			X	
Presentación de tesis				x
Publicación de tesis y artículo original				x

Anexo 2. Autorización de Confidencialidad de datos.

Ciudad de México a 22 de Julio del 2022

Asunto: Confidencialidad de datos

Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”
Presente

Por medio de la presente hacemos constar que:

1. Se realizó el proyecto de tesis titulado **“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR IDIOPÁTICA”** por medio de revisión de expedientes clínicos siguiendo lo establecido en el protocolo de investigación.
2. Que los datos obtenidos se obtuvieron del expediente clínico físico y electrónico, así como de la base de datos de imágenes del departamento de Ecocardiografía.
3. Que nos comprometemos a mantener estricta confidencialidad de los datos personales obtenidos en el expediente clínico.
4. Los resultados obtenidos podrán ser mencionados en congresos, reuniones académicas y publicaciones científicas salvaguardando la confidencialidad.

Atentamente

Dra. Leslie Viridiana Ramírez Angoa
Residente de Cardiología Pediátrica
Tesista

Dra. Clara Andrea Vázquez Antona
Asesor de tesis. Jefa de departamento de Ecocardiografía Pediátrica
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Tabla 12. Datos clínicos de los pacientes evaluados.

N	Sexo (1 F, 2 M)	Saturación (%)	CF	Síncope (0 No, 1 Si)	Diagnóstico de referencia	Edad al diagnóstico (meses)	Mortalidad (0=No, 1=Si)	Uso de Oxígeno 1=Si 0=No	Caminata 6 minutos (m)	BNP (pg/ml)	CTT (0 No, 1 Si)
A	1	97	1	0	MNC + HAP	17	0	0			0
B	1	94	3	1	HP	108	0	0	240	2588	1
C	2	83	1	0	Soplo cardiaco	96	1	0	382	6044	0
D	2	92	3	1	HP	48	1	0		70000	0
E	2	84	2	1	HP	168	1	1	329	11499	1
F	1	89	4	1	Anomalia de Ebstein	168	1	0		3406	1
G	1	97	2	1	HP	120	0	0	406	165	1
H	2	95	1	0	Coartación aortica	132	0	0			0
I	1	83	1	0	CIV, PCA, HP	60	0	1			0
J	1	88	3	1	HP	36	0	0			0
K	2	95	1	0	HP	132	0	1	430		0
L	1	92	1	0	HP	10	0	0			0
M	1	95	2	1	HP	108	0	0			0
N	1	89	2	0	HP	192	0	0	281	4670	1
Ñ	2	89	3	1	HP	18	0	0		522.7	1
N	2	78	3	0	Cardiomegalia	180	0	0		No	0
O	2	95	2	0	HP	144	0	0	328	no	1
P	1	89	4	1	HP	132	1	0	399	No	1

MNC: Miocardio no compacto. HP: Hipertensión pulmonar. CIV: comunicación interventricular.

PCA: Persistencia de conducto arterioso.

Grafico 1. Se muestra estados de referencia de los pacientes estudiados.

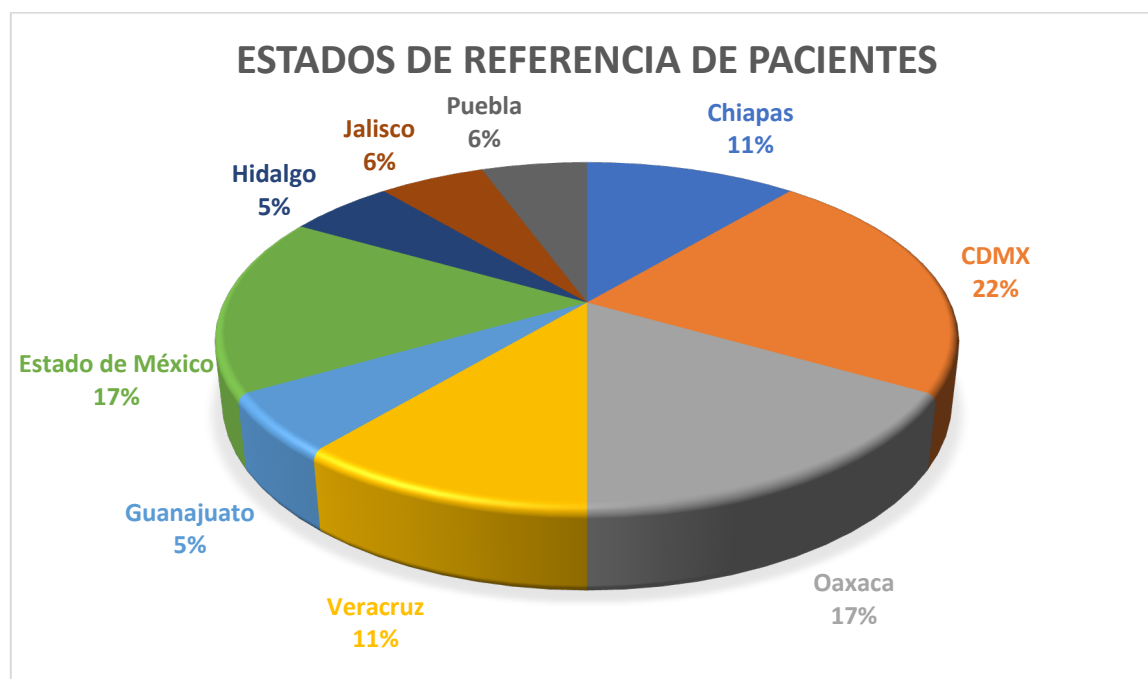


Tabla 13. Tratamiento utilizado en pacientes estudiados.

Paciente	Sildenafil 1=Si 0= No	Bosentán/Macitentan 1= Si 0=No	Rociguat	Diuretico 1=Si 0= No	Anticoagulación	Uso de Oxigeno 1=si 0= No
A	1	0	0	0	0	0
B	1	0	0	1	0	0
C	1	0	0	1	0	0
D	1	0	0	1	0	0
E	1	0	0	0	1	1
F	0	0	0	1	0	0
G	1	1	0	0	0	0
H	1	0	0	1	0	0
I	1	0	0	1	0	1
J	1	0	0	1	0	0
K	1	1	0	1	0	1
L	0	0	0	0	0	0
M	1	0	0	1	0	0
N	0	1	1	1	1	0
Ñ	1	0	0	0	0	0
N	0	0	0	0	0	0
O	1	0	0	0	0	0
P	1	0	0	0	0	0

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. AHA / ATS Guideline Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132:2037–99.
2. Attie F, Zabal C, Buendia HA. *Cardiología Pediátrica. Temas selectos*. Buenos aires: Médica Panamericana; 1993.
3. Bartelds B, Elzenga NJ, Weerd D Van De, Ploegstra M-J, Roofthoof MTR, Douwes J, et al. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1–10.
4. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42(3):689–700.
5. Boode WP De, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, et al. Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res*. 2018;84:S68–77.
6. Critser PJ, Schneider PDEK, Hirsch R, Taylor MD, Woods JC, Lang SM. Echocardiography - derived septal curvature correlated with invasive hemodynamics in pediatric pulmonary hypertension. *J Echocardiogr* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12574-021-00545-6>
7. Dasgupta S, Richardson JC, Aly AM, Jain SK. Role of functional echocardiographic parameters in the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension. *J Perinatol*. 2022;42:19–30.
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–9.
9. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Outcome Prediction by Quantitative Right Ventricular Function Assessment in 575 Subjects Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:711–21.
10. Frommelt, Peter C. Kutty, Shelby. Deatsman, Sara L. Nugent, Melodee. Russell D. Assessment of Regional Right Ventricular Velocities , Strain , and Displacement in Normal Children Using Velocity Vector Imaging. *ECHOCARDIOGRAPHY*,. 2008;25(3):294–307.
11. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801887 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>].
12. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo T, Aplitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension : The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by. *J Hear Lung Transplant*. 2019;38(9):879–901.
13. Ivy D. Pulmonary Hypertension in Children. *Cardiol Clin* 34. 2016;34:451–72.
14. Jone P, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Front Pediatr*. 2014;2(November):1–15.
15. Jone P, Duchateau N, Pan Z, Ivy DD, Mocerri P. Right ventricular area strain from 3-dimensional echocardiography : Mechanistic insight of right ventricular dysfunction in pediatric pulmonary hypertension. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2020;111.<https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.11.005>
16. Jone P, Ivy DD. Echocardiography in Pediatric Pulmonary Hypertension Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Front Pediatr*. 2014;2(November):1–15.

17. Koestenberger M, Friedberg MK, Nestaas E, Michel-behnke I, Hansmann G. Transthoracic echocardiography in the evaluation of pediatric pulmonary hypertension and ventricular dysfunction. *Pulm Circ.* 2016;6(1):15–29.
18. Koestenberger M, Avian A, Sallmon H, et al. The right ventricular outflow tract in pediatric pulmonary hypertension—Data from the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network. *Echocardiography.* 2018;00:1–8. <https://doi.org/10.1111/echo.13852>
19. Kassem E, Humpl T, Friedberg MK. Prognostic significance of 2-dimensional , M-mode , and Doppler echo indices of right ventricular function in children with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J [Internet].* 2013;165(6):1024–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.027>
20. Lammers AE, Apitz C, Michel-behnke I, Koestenberger M. A guide to echocardiographic assessment in children and adolescents with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(3):1160–77.
21. Meinel K, Koestenberger M, Sallmon H, Hansmann G, Pieles GE. Echocardiography for the Assessment of Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease in the Young. *Diagnostics.* 2021;11(29):1–25.
22. Migdał A, Żuk M, Jagiełłowicz D, Zuzanna K. Which Functional Classification Scale is Optimal for Children with Pulmonary Hypertension (PAH)? New York Heart Association classification. *Pediatr Cardiol [Internet].* 2020;41(8):1725–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02434-8>
23. Malbrue RA, Trittmann JK, Almazroue H, Nelin LD, Shaffer TA, Celestine CR, et al. PATET ratio by Doppler echocardiography : noninvasive detection of pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Res.* 2021;(May):1–6.
24. Nomenclature Committee. Nomenclature and classification of pulmonary hypertension. En: Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium Primary Pulmonary Hypertension 1998, 25-27. World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
25. Pande, A. et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance in patients of pulmonary hypertension in congenital heart disease with unobstructed pulmonary flow. *Ann. Pediatr. Cardiol.* 7, 92–97 (2014).
26. Rajagopal, Hari.Karnik, Ruchika. Sahulee R. Pediatric Pulmonary Hypertension. *Pediatr Rev.* 2016;37(3):129–31.
27. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J [Internet].* 2019;53:1–18.
28. Vázquez-Antona, C., Alva-Espinosa, C., Yáñez-Gutiérrez, L., & Márquez-González, H. (2018). *Gaceta medica de México*, 154(6), 698–711. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.24875/GMM.18004659>
29. Wyman Lai, et al. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease : from Fetus to Adult. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ :Wiley-Blackwell, 2009.