



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

**Facultad de Medicina**  
**División de Estudios de Posgrado e Investigación**

Secretaría de Salud de México

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias  
Dr. Ismael Cosío Villegas

**“Prevalencia y características clínicas de hipertensión arterial pulmonar diagnosticada por ecocardiografía en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias”**

Tesis de Posgrado  
Para obtener el título de especialista en  
**Neumología Pediátrica**

Presenta:  
**Dr. Giovanni Millán Niebla**

Tutor:  
**Dr. Carlos Manuel Aboitiz Rivera**

Co-Tutor:  
**Dra. Beatriz Maldonado Tapia**

**Ciudad de México, a 27 de Septiembre del 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.



**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 está 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.

---

Dr. Juan Carlos Vázquez García  
Dirección de Enseñanza  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas

---

Dra. María del Carmen Cano Salas  
Subdirectora de Enseñanza  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas

---

Dra. Dayanna Álvarez Monter  
Jefe de Departamento de Posgrado  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas

---

Dr. Alejandro Alejandro García  
Jefe de Departamento de Neumología Pediátrica  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas

---

Dr. Carlos Manuel Aboitiz Rivera  
Médico Adscrito del Servicio de Cardiología Pediátrica  
Tutor de Tesis  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas

---

Dra. Beatriz Maldonado Tapia  
Médico Adscrito del Servicio de Cardiología Pediátrica  
Co-Tutor de Tesis  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Ismael Cosío Villegas

---

Dra. Selene Guerrero Zúñiga  
Médico Adscrito al Servicio de Medicina del Sueño  
Co-Tutor de Tesis  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

---

M.C. Saúl Canizales Muñoz  
Departamento de Investigación  
Co-Tutor de Tesis  
Hospital Pediátrico de Sinaloa Dr. Rigoberto Aguilar Pico

---

M. Aurora Leonila Jaimes Medrano  
Departamento de Psiquiatría y Salud Mental  
Co-Tutor de Tesis  
Universidad Nacional Autónoma de México

---

## AGRADECIMIENTOS

---

Agradezco a Dios por permitirme vivir la experiencia y brindarme los medios para sacar adelante la subespecialidad de Neumología Pediátrica.

A mis padres Alfredo Millán y Griselda Niebla por quererme profundamente y brindarme su apoyo siempre, fuera cual fuere la situación, en los buenos y difíciles momentos, por su arduo sacrificio en apoyarme para hacer realidad este sueño.

A mi esposa Lizzette Peña Uriarte quien siempre se ha mantenido a mi lado brindándome siempre su amor incondicional su apoyo moral, económico, por su sacrificio de saber sobrellevar una relación a distancia manteniendo siempre la fidelidad y el respeto.

A mis tíos Eduardo Apodaca y Silvia Niebla, que desde siempre en contado con su apoyo incondicional, moral y económico y de quienes me siento orgulloso de compartir este logro que también es de ellos.

A mi suegra María Concepción Uriarte Rodríguez, quien en todo este tiempo me brindo su apoyo moral y económico, cuidó, apoyó y se hizo cargo de las necesidades de mi familia al encontrarme lejos de ellos.

A mis hijos Kevin, Alejandra, Giovanni y Alfredo Sebastián, quienes han sido, son y serán siempre mi inspiración de donde nazcan mis fuerzas para vencer todo obstáculo y sacrificio.

A mis hermanos Lorena, Alfredo, Louis Alberto y Jesús Adrián quienes han estado siempre conmigo, brindándome desinteresadamente su apoyo, alentándome siempre a luchar y salir adelante.

A la Dra. Claudia Garrido Galindo por sus enseñanzas, por su paciencia, por sus consejos, sobre todo por aquel consejo tan acertado en el momento preciso y que, gracias a Dios y a ese consejo, puedo estar hoy viviendo mi sueño.

Al Dr. Carlos Manuel Aboitiz Rivera y a la Dra. Beatriz Maldonado Tapia por sus enseñanzas, por la confianza que depositaron en mi para realizar este trabajo.

En general a todos los médicos adscritos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias que de una u otra manera compartieron conmigo sus enseñanzas, especialmente Dra. Laura Gochicoa, Dr. Fortunato Juárez, Dra. Paloma Hernández, Dra. Johana Ramírez y Dra. Margarita Salcedo.

# INDICE

<b>I. RESUMEN .....</b>	<b>8</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>10</b>
2.1 Introducción.....	10
2.2 Definición .....	10
2.3 Clasificación .....	10
2.4 Epidemiología .....	11
2.5 Fisiopatología .....	16
2.6 Manifestaciones Clínicas .....	21
2.7 Diagnóstico .....	22
2.8 Tratamiento .....	28
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>36</b>
<b>IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>36</b>
<b>V. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>36</b>
<b>VI. HIPÓTESIS.....</b>	<b>36</b>
<b>VII. OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
7.1 Objetivo Principal .....	36
7.2 Objetivos Secundarios.....	37
<b>VIII. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
8.1 Diseño del estudio .....	37
8.2 Descripción general del estudio.....	37
8.2.1 Lugar de estudio.....	37
8.2.2 Descripción de la población de estudio.....	37
8.2.3 Procedimientos del estudio.....	37
8.2.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	38
8.2.5 Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información.....	38
8.2.6 Descripción de las variables .....	38
8.2.7 Recursos Humanos.....	40
<b>IX. IMPLICACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>41</b>
9.1 Confidencialidad de la información.....	41
9.2 Formación de nuevos recursos humanos durante el proyecto .....	41
<b>X. RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>XI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>50</b>
<b>XII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>XIII. FORTALEZAS.....</b>	<b>54</b>

**XIV. LIMITACIONES..... 55**  
**XV. ÁREAS DE INVESTIGACIÓN ..... 56**  
**XVI. BIBLIOGRAFÍA..... 57**  
**ANEXO 1. DICTÁMEN DE APROBACIÓN..... Error! Bookmark not defined.**



## I. RESUMEN

---

**Introducción:** La hipertensión pulmonar (HP) se define como la presencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) igual o mayor de 20 mmHg en reposo más allá de los 3 meses de edad a nivel del mar, con una presión de enclavamiento en la arteria pulmonar normal (menor de 15 mmHg) y una resistencia vascular pulmonar elevada (RVP mayor de 3 unidades Wood x m<sup>2</sup>, poco frecuente, de mal pronóstico en cualquier etapa de la vida y con una supervivencia sin tratamiento de 2.8 años. Se desconoce la prevalencia real de la enfermedad, pero en el último decenio se han logrado varios avances en el conocimiento de la biopatología y de nuevos medicamentos que han incrementado la supervivencia, con mejoría en su calidad de vida.

**Objetivo:** Conocer la incidencia, prevalencia y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de HP atendidos en Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de HP, cuantificada por ecocardiografía y atendidos por el servicio en el periodo del 1 de agosto del 2014 al 31 de agosto del 2022. Se excluyeron los expedientes que no contenían presión sistólica de la arteria pulmonar. Se midieron las variables demográficas, grado de HP, características clínicas, enfermedades asociadas, pruebas diagnósticas, tratamiento médico y cirugías realizadas.

**Análisis Estadístico:** Se reportaron los resultados mediante medidas de tendencia central y de dispersión.

**Resultados:** En el presente estudio se identificaron 80 pacientes con diagnóstico de HP, encontrando una prevalencia en la población de Neumología Pediátrica del INER de 2.42 por 100 000 derechohabientes de la región, la mayoría en el grupo de edad entre 5 y 16 años, predominando el sexo masculino sobre el femenino con una relación 1.5:1 en todos los grupos de clasificación. Los diagnósticos de acuerdo con la clasificación actual de Dana Point 2018, fueron: HAP, HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda, HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxemia; HP secundaria a tromboembolia crónica, HP secundaria con mecanismos multifactoriales poco claros. En Neumología Pediátrica de esta unidad, el diagnóstico presuntivo se estableció con ecocardiograma; se utilizaron otras pruebas. El tratamiento más utilizado en este estudio se basa en oxígeno suplementario, diuréticos y

sildenafil, observándose cierta mejoría en las condiciones clínicas de los pacientes. Las cirugías fueron realizadas para mejorar la enfermedad asociada.

**Conclusiones:** La prevalencia fue mayor en esta unidad por ser un centro de referencia, las manifestaciones clínicas son similares a lo reportado en adultos, pero en los pacientes pediátricos se deben considerar datos menos específicos como el retraso en el crecimiento y otras formas de valorar la fatiga y disnea. En la edad pediátrica la gran variedad de etiologías y factores desencadenantes, así como la asociación de más de un diagnóstico en un mismo paciente, hace necesaria la creación de un equipo multidisciplinario para establecer el diagnóstico temprano y optimizar el tratamiento de estos pacientes, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevida una vez establecido el diagnóstico. A la vez que es necesario crear estándares de los registros clínicos, funcionales y de calidad de vida para un adecuado seguimiento de los pacientes; mejorar la posibilidad de realizar cateterismo cardiaco con pruebas de vaso-reactividad para el diagnóstico de certeza y tratamiento específico, introducir otros métodos de diagnóstico no invasivos en el seguimiento de los pacientes como es la resonancia magnética, determinación del péptido cerebral natriurético, así como desarrollar más líneas de investigación con los nuevos fármacos disponibles

## II. MARCO TEÓRICO

---

### 2.1 Introducción

La hipertensión pulmonar en niños se asocia a diversas enfermedades de aparición a cualquier edad. La distribución de etiologías de hipertensión pulmonar en la edad pediátrica es muy diferente a las de los adultos, teniendo mayor predominio en los niños la hipertensión pediátrica idiopática (HTPI), la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita (HTP-CC) y las enfermedades pulmonares del desarrollo. Las diferencias en la etiología, la presentación y resultados requieren de un enfoque único en los niños. El manejo de los niños sigue siendo un desafío porque los tratamientos han dependido durante mucho tiempo de estudios en adultos basados en la evidencia y de la experiencia clínica de pediatras expertos. Aunque todavía faltan datos sobre eficacia, formulación, farmacocinética, dosificación óptima y estrategias de tratamiento, están surgiendo datos que permiten definir objetivos de tratamiento apropiados y una terapia orientada a objetivos en niños. Sin embargo, los niños con HAP actualmente son tratados con medicamentos específicos para la HAP observándose beneficios.<sup>1</sup>

### 2.2 Definición

La American Heart Association/American Thoracic Society (AHA/ATS) definen la hipertensión pulmonar como la presencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) igual o mayor de 20 mmHg en reposo más allá de los 3 meses de edad a nivel del mar, con una presión de enclavamiento en la arteria pulmonar normal (menor de 15 mmHg) y una resistencia vascular pulmonar elevada (RVP mayor de 3 unidades Wood x m<sup>2</sup>). La hipertensión pulmonar se produce en el lecho vascular pulmonar precapilar y, por tanto, descarta las causas de la hipertensión venosa pulmonar.<sup>2</sup>

### 2.3 Clasificación

En el año de 1973, el Primer Simposio Mundial de la OMS, clasificó la hipertensión pulmonar (HP) HP primaria y secundaria. En el año de 1998, en el Segundo Simposio Mundial de Evian propusieron una nueva clasificación en la que se catalogaba a la patología vascular pulmonar en función de las similitudes de rasgos clínicos, histopatológicos, hemodinámicos y terapéuticos, clasificándose así en cinco grupos: 1) Hipertensión arterial pulmonar, 2) HP secundaria a patología cardíaca izquierda, 3) HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia, 4) HP tromboembólica crónica y 5) HP multifactorial. En el año 2003, en la reunión celebrada en la

ciudad de Venecia, se cambió el término de hipertensión pulmonar primaria por el de hipertensión pulmonar idiopática.<sup>3-5</sup> En el año 2008, en Dana Point se actualizó aún más esta clasificación, cambiando el término de hipertensión pulmonar familiar por el de hipertensión hereditaria. La enfermedad pulmonar venooclusiva y la hemangiomatosis capilar pulmonar, que comparten muchas similitudes con la HP del grupo I, pero con sutiles diferencias, fueron separadas como grupo I', así como la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en el grupo 1". En el Quinto Simposio Mundial de 2013, celebrado en Niza, se decidió añadir elementos asociados a la HP pediátrica y tener una clasificación integral común para todos los grupos de edad, reflejando el conocimiento de que muchos niños con HP crecerán hasta convertirse en adultos con HP.<sup>4</sup> En el 2018, un grupo de expertos en el Simposio Mundial de la Hipertensión Pulmonar, propusieron refinamientos adicionales de estos grupos, incluyendo una designación separada para afecciones congénitas/adquiridas que conducen a hipertensión pulmonar postcapilar.<sup>1</sup> (Cuadro 1) En el año 2011, los miembros del grupo de trabajo pediátrico del Pediatric Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI) propusieron una clasificación funcional de la HTP en los niños que describe la valoración de la capacidad funcional en niños de diferentes grupos de edad, así como un esquema de 10 categorías para profundizar en las categorías de la enfermedad vascular hipertensiva pulmonar en los niños<sup>6,7</sup>. (Cuadro 2) Dividieron las clases funcionales en las clases I, II, IIIa, IIIb y IV, y también las describieron por separado para grupos de edad de 0-0,5 años, 0,5-1 año, 1-2 años, 2-5 años y 5-16 años. Tiene una importancia particular el reconocimiento de la circulación del ventrículo único, en la que puede haber enfermedad vascular pulmonar sin que la PAP media alcance los 25 mmHg ya que estos pacientes pueden beneficiarse de una terapia dirigida.<sup>7,8</sup> (Cuadros 3, 4, 5, 6 y 7)

## 2.4 Epidemiología

Es una enfermedad, poco frecuente, con una incidencia de 1 a 2 casos por millón de habitantes al año.<sup>9</sup> Aunque existe poca información en niños, la distribución es completamente diferente a la de los adultos, predominando los casos idiopáticos en 34 a 40%<sup>10</sup> y asociados a cardiopatía congénita en 15 a 52%,<sup>10,11,12</sup> predominando en mujeres y asociadas a neumopatías en 13%.<sup>10</sup> La red de hipertensión pulmonar pediátrica (PPHNet) está estableciendo en la actualidad un registro de hipertensión pulmonar pediátrica en Estados Unidos y Canadá, y estamos a la espera de sus resultados.<sup>16</sup> Los estudios a partir de bases de datos nacionales en países con una asistencia centralizada para a HP, como Francia y Gran Bretaña, han sido muy útiles para estimar la prevalencia de la enfermedad.<sup>17,18</sup>

**Cuadro 1. Clasificación clínica actualizada de la hipertensión pulmonar**

<p><b>1. Hipertensión arterial pulmonar</b></p> <p><b>1.1 HAP idiopática</b></p> <p><b>1.2 HAP heredable</b></p> <p><b>1.2.1 BMPR2</b></p> <p><b>1.2.2 ALK 1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3</b></p> <p><b>1.2.3 Desconocida</b></p> <p><b>1.3 Inducida por fármacos y toxinas</b></p> <p><b>1.4 Asociadas a:</b></p> <p><b>1.4.1 Patología del tejido conectivo</b></p> <p><b>1.4.2 Infección por VIH</b></p> <p><b>1.4.3 Hipertensión portal</b></p> <p><b>1.4.4 Cardiopatías congénitas</b></p> <p><b>1.4.5 Esquistosomiasis</b></p> <p><b>1' Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar.</b></p> <p><b>1'' Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HTPPN)</b></p> <p><b>2. Hipertensión pulmonar secundaria a patología cardiaca izquierda</b></p> <p><b>2.1 Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo</b></p> <p><b>2.2 Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo</b></p> <p><b>2.3 Patología valvular</b></p> <p><b>2.4 Obstrucción congénita/adquirida del infundíbulo de entrada/salida del corazón izquierdo y miocardiopatías congénitas</b></p>	<p><b>3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia</b></p> <p><b>3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b></p> <p><b>3.2 Patología pulmonar intersticial</b></p> <p><b>3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón obstructivo o restrictivo</b></p> <p><b>3.4 Alteración de la respiración durante el sueño</b></p> <p><b>3.5 Trastorno de hipoventilación alveolares</b></p> <p><b>3.6 Exposición crónica a grandes altitudes</b></p> <p><b>3.7 Enfermedades del desarrollo pulmonar</b></p> <p><b>4. Hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolia crónica</b></p> <p><b>5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros</b></p> <p><b>5.1 Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica</b></p> <p><b>5.2 Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis</b></p> <p><b>5.3 Trastornos metabólicos: glucogenosis, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos</b></p> <p><b>5.4 Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, HTP segmentaria</b></p>
--	--

**Cuadro 2. Esquema general de las 10 categorías básicas de la enfermedad vascular hipertensiva pulmonar pediátrica**

1. Enfermedad vascular hipertensiva pulmonar prenatal o del desarrollo
2. Maladaptación vascular pulmonar perinatal
3. Enfermedad cardiovascular pediátrica
4. Displasia broncopulmonar
5. Enfermedad vascular hipertensiva pulmonar pediátrica aislada
6. Enfermedad vascular hipertensiva pulmonar multifactorial en síndromes de malformación congénita
7. Enfermedad pulmonar pediátrica
8. Enfermedad tromboembólica pediátrica
9. Exposición hipóxica hiperbárica pediátrica
10. Enfermedad vascular pulmonar pediátrica asociada a otros trastornos sistémicos

**Cuadro 3. Clasificación funcional pediátrica para niños de 0 a 0.5 años**

Clase	Niños con Hipertensión Pulmonar
<b>I.</b>	Asintomático. Crecimiento y desarrollo normal. Sin limitación de actividad física. Sostén cefálico y tono muscular propio de 0 a 3 meses. Se rueda y se mantiene sentado con apoyo.
<b>II.</b>	Ligera limitación de la actividad física, presenta disnea y fatiga. Retraso de los hitos del desarrollo físico. Cómodo en reposo. Continúa creciendo a lo largo de sus propios percentiles.
<b>IIIa.</b>	Marcada limitación de la actividad física. Regresión de actividades físicas aprendidas. Deja de gatear. Tranquilo y necesita siestas frecuentes. Vacilante y poco aventurero. Cómodo en reposo. La actividad inferior a la ordinaria causa fatiga indebida o síncope y/o presíncope. Crecimiento comprometido. Poco apetito. Requiere atención médica excesiva
<b>IIIb.</b>	Crecimiento severamente comprometido. Poco apetito. Alimentación suplementaria. Menos de la actividad ordinaria causa fatiga indebida o síncope. Más características de Clase IIIa.
<b>IV.</b>	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin disnea, fatiga o síncope indebidos, sin interacción con la familia. Síncope y/o insuficiencia cardiaca derecha. Más características de Clase III

#### **Cuadro 4. Clasificación funcional pediátrica para niños de 0.5 a 1 años**

<b>Clase</b>	<b>Niños con Hipertensión Pulmonar</b>
<b>I.</b>	Asintomático, con crecimiento en percentiles propios, sin limitación de actividad física. Se mueve, se sienta, agarra objetos, se pone de pie, gatea, juega.
<b>II.</b>	Ligera limitación de la actividad física, disnea y fatiga al jugar. Retraso en el desarrollo físico. Cómodo en reposo. Continúa creciendo a lo largo de sus propios percentiles
<b>IIIa.</b>	Marcada limitación de la actividad física. Regresión de actividades físicas aprendidas. Deja de gatear. Tranquilo y necesita siestas frecuentes. Vacilante y poco aventurero. Cómodo en reposo. La actividad inferior a la ordinaria causa fatiga indebida o síncope y/o presíncope. Crecimiento comprometido. Poco apetito. Requiere atención médica excesiva
<b>IIIb.</b>	Crecimiento severamente comprometido. Poco apetito. Alimentación suplementaria. Menos de la actividad ordinaria causa fatiga indebida o síncope. Más características de Clase IIIa
<b>IV.</b>	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin disnea, fatiga o síncope indebidos, sin interacción con la familia. Síncope y/o insuficiencia cardíaca derecha. Más características de Clase III

#### **Cuadro 5. Clasificación funcional pediátrica para niños de 1 a 2 años**

<b>Clase</b>	<b>Niños con Hipertensión Pulmonar</b>
<b>I.</b>	Asintomático, con crecimiento en percentiles propios, sin limitación de actividad física. Se pone de pie, comienza a caminar/camina, trepa.
<b>II.</b>	Ligera limitación de la actividad física, disnea indebida y fatiga al jugar. Retraso en el desarrollo físico. Cómodo en reposo. Continúa creciendo a lo largo de sus propios percentiles
<b>IIIa.</b>	Marcada limitación de la actividad física. Regresión de actividades físicas aprendidas. Reacio a jugar. Tranquilo y necesita siestas frecuentes. Vacilante y poco aventurero. Cómodo en reposo. La actividad inferior a la habitual provoca disnea, fatiga o síncope y/o presíncope indebidos. Crecimiento comprometido. Poco apetito
<b>IIIb.</b>	Crecimiento severamente comprometido. Poco apetito. Alimentación suplementaria. Menos de la actividad ordinaria causa fatiga indebida o síncope. Más características de Clase IIIa
<b>IV.</b>	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin disnea, fatiga o síncope indebidos, sin interacción con la familia. Síncope y/o insuficiencia cardíaca derecha. Más características de Clase III

**Cuadro 6. Clasificación funcional pediátrica para niños de 2 a 5 años**

Clase	Niños con Hipertensión Pulmonar
I.	Asintomático, creciendo con normalidad asistiendo regularmente a guardería/colegio, sin limitación de actividad física, practica deporte con sus compañeros.
II.	Ligera limitación de la actividad física, presenta disnea y fatiga cuando juega con sus compañeros. Cómodo en reposo. Continúa creciendo a lo largo de sus propios percentiles. Asistencia a guardería/escuela 75% normal. Sin dolor de pecho
IIIa.	Marcada limitación de la actividad física. Regresión de actividades físicas aprendidas. No sube escaleras, reacio a jugar con amigos. Vacilante y poco aventurero. Cómodo en reposo. La actividad menos que ordinaria (vestirse) causa disnea, fatiga, síncope y/o presíncope o dolor torácico. La asistencia a guardería/escolaridad se ve comprometida <50% de lo normal.
IIIb.	Incapaz de asistir a la guardería/escuela, pero activo en casa. Se necesita silla de ruedas fuera de casa. Crecimiento comprometido. Poco apetito. Alimentación suplementaria. Menos de la actividad ordinaria causa fatiga indebida, síncope o dolor en el pecho. Más características de Clase IIIa.
IV.	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin disnea indebida, fatiga, síncope o dolor torácico, incapaz de asistir a la escuela, dependiente de silla de ruedas, sin interacción con amigos. Síncope y/o insuficiencia cardíaca derecha. Más características de Clase III

**Cuadro 7. Clasificación funcional pediátrica para niños de 5 a 16 años**

Clase	Niños con Hipertensión Pulmonar
I.	Asintomático, creciendo en percentiles propios, asistiendo regularmente a la escuela, sin limitación de actividad física, haciendo deporte con sus compañeros
II.	Ligera limitación de la actividad física, presenta disnea y fatiga cuando juega con sus compañeros. Cómodo en reposo. Continúa creciendo a lo largo de sus propios percentiles. Asistencia escolar 75% normal. Sin dolor de pecho
IIIa.	Marcada limitación de la actividad física. Ningún intento de deportes. Cómodo en reposo. La actividad inferior a la habitual provoca disnea excesiva, fatiga, síncope o dolor torácico. Escolaridad comprometida, <50% de asistencia normal
IIIb.	Incapaz de asistir a la escuela, pero activo en casa e interactuando con amigos. Se necesita silla de ruedas fuera de casa. Crecimiento comprometido. Poco apetito. Alimentación suplementaria. La actividad menos que ordinaria (vestirse) causa disnea indebida, fatiga, síncope y/o presíncope o dolor torácico. Más características de Clase IIIa.
IV.	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin disnea indebida, fatiga, síncope o dolor torácico, incapaz de asistir a la escuela, dependiente de silla de ruedas, sin interacción con amigos. Síncope y/o insuficiencia cardíaca derecha. Más características de Clase III

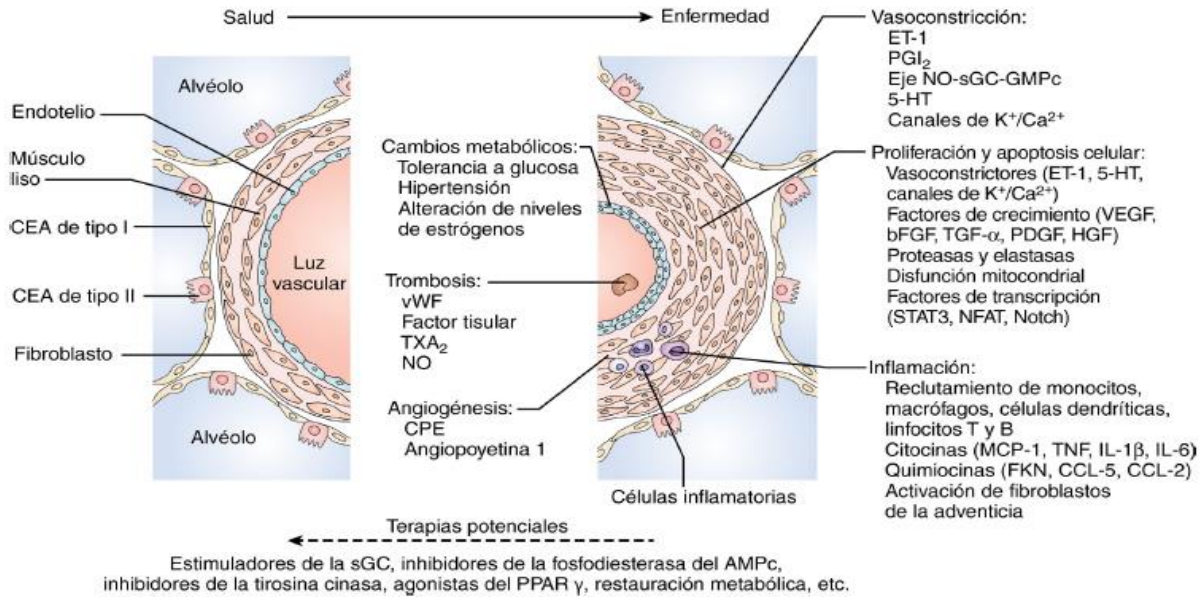


El registro de Reino Unido menciona una incidencia y una prevalencia de 0,48 por millón y 2,1 por millón de niños para la HAPI, mientras que el estudio francés mencionaba una prevalencia de 2,2 casos por millón de niños. La HP-CC es más frecuente en los niños que en los adultos; sin embargo, gracias a la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatía congénita hasta la edad adulta, estas estadísticas están cambiando rápidamente. Un informe del tratamiento y la supervivencia de niños del servicio de HP pediátrica nacional en Reino Unido a lo largo de un periodo de 5 años, desde 2001 hasta 2006, demostró que 60/216 pacientes tenían HPI y 156 padecían hipertensión arterial pulmonar asociada (HAPA).<sup>3,5,19</sup> En el grupo de la HPA, había 49 pacientes con síndrome de Eisenmenger (SE), 47 con una cardiopatía congénita reparada, 29 con enfermedad pulmonar crónica, 9 con PTC y 8 con una cardiopatía congénita compleja. La media de edad en Reino Unido para la HPI era de 7,4 años, mientras que el registro francés mencionaba una media de edad en el momento de la inclusión de 8,9 años. La media de edad en el momento del diagnóstico de 216 pacientes pediátricos reclutados a partir de 54 centros en Estados Unidos incluidos en el registro REVEAL fue de 7 años.<sup>20,21</sup> La distribución por sexo en los adultos se inclina más hacia las mujeres con HPI, mientras que en los pacientes pediátricos la distribución ha sido más variable dependiendo de los criterios de inclusión, con un cociente entre mujeres y hombres que oscila desde 1,09:1 en los registros francés y suizo hasta 1,7:1 en el grupo británico. En otros estudios se ha observado una distribución por sexo más homogénea, de manera que el estudio holandés mencionaba que el 55% de los pacientes con HPI eran del sexo femenino.<sup>22,23</sup> Cuando se incluían todas las etiologías de la HP, el cociente entre mujeres y hombres se aproximaba a 1:1 ya que no existe un predominio por sexo significativo para la CPC con HP. El registro REVEAL mencionaba un cociente de 2:1 entre mujeres y hombres en los niños, y de 4,1:1 en los adultos con HAPI.<sup>20</sup>

## 2.5 Fisiopatología

En la actualidad no se tiene bien claro el mecanismo exacto del desarrollo de la HP, el factor común más consistente es la disfunción celular endotelial, con proliferación, disfunción y alteración de la apoptosis de la célula del músculo liso secundaria a un desequilibrio de mediadores vasoactivos.<sup>24</sup> Fig.1 La patogenia vascular pulmonar es una enfermedad multifactorial con varias causas que conducen a una vasculopatía histopatológica final común. En estudios recientes, se han descubierto varias características bioquímicas/mecanicistas diferentes de la patología obstructiva vascular pulmonar que han conducido a la aparición de tratamientos

novedosos. Entre estas cabe mencionar las anomalías de la vía de la prostaciclina, del sistema de la endotelina (ET) y de la producción/disponibilidad de óxido nítrico (NO).



**Fig.1** Mecanismos anatomopatológicos clave que subyacen en la hipertensión pulmonar (HTP). También se señalan nuevas terapias potenciales para la HTP. AMPc, adenosina monofosfato cíclico; bFGF, factor de crecimiento de fibroblastos básico; CCL, ligando de quimiocina; CEA, célula epitelial alveolar; CPE, célula progenitora endotelial; ET-1, endotelina 1; FKN, fractalquina; GMPc, guanilato ciclasa soluble; STAT3, transductor de señal y activador de la transcripción de tipo 3; TGF- $\alpha$ , factor transformador del crecimiento de tipo  $\alpha$ ; TNF, factor de necrosis tumoral; TXA<sub>2</sub>, tromboxano A<sub>2</sub>; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; vWF, factor von Willebrand. (Tomado de Wilkins MR. *Pulmonary hypertension: The science behind the disease spectrum. Eur Respir Rev. 2012;21(123):19-26.*)

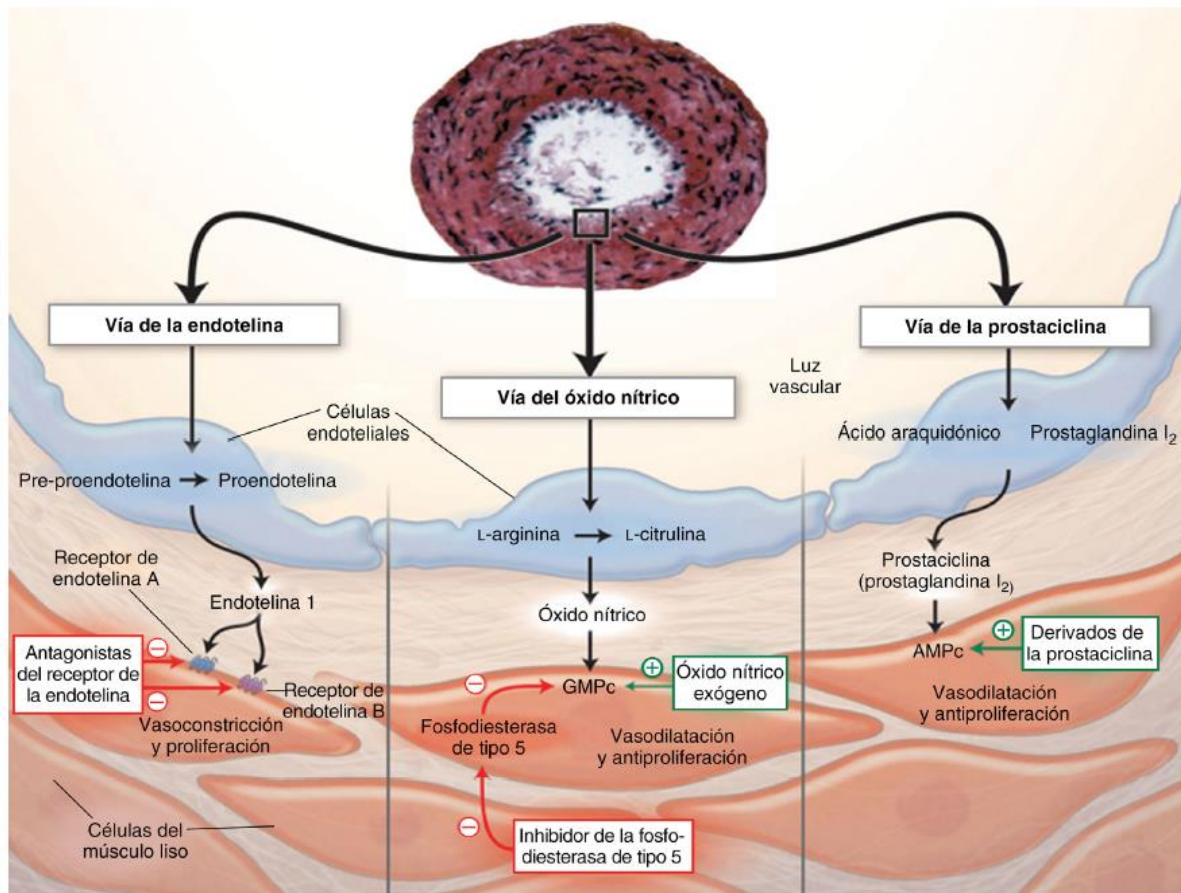
En estudios de autopsia clásicos se ha observado que la hipertrofia de la media vascular pulmonar era más intensa en los pacientes menores de 15 años y normalmente era la única anomalía que se observaba en los lactantes. Al ir creciendo, era más frecuente observar fibrosis de la íntima y lesiones plexiformes. Estos estudios sugerían que la vasoconstricción pulmonar, que conduce a hipertrofia de la media, puede aparecer en etapas tempranas del transcurso de la enfermedad y puede preceder al desarrollo de lesiones plexiformes y de otros cambios vasculares pulmonares fijos. Estas observaciones pueden aportar pistas acerca de las diferencias observadas en la historia natural y de los factores que influyen en la supervivencia de los niños con HAPI en comparación con los adultos. En general, parece que los niños más pequeños tienen un lecho vascular pulmonar más reactivo con respecto a la vasodilatación y la vasoconstricción.

Las crisis hipertensivas pulmonares agudas graves ocurren en respuesta a «desencadenantes» vasoconstrictores pulmonares con más frecuencia en los niños pequeños que en los de más edad o que en los adultos. Basándose en estos estudios anatomopatológicos, la vasoconstricción pulmonar fue el mecanismo propuesto para la HPI más ampliamente aceptado hasta finales de la década de 1980 y principios de la década de 1990.<sup>25</sup> El aumento de las resistencias vasculares pulmonares está relacionado con distintos mecanismos, tales como la vasoconstricción, el remodelado obstructivo de la pared de los vasos pulmonares, inflamación y trombosis.<sup>26</sup>

**Vasoconstricción:** Es uno de los primeros componentes del proceso de HP. Se debe a la función o expresión anormal de los canales de potasio en las células del músculo liso y disfunción endotelial. Las tres vías importantes que se han estudiado a fondo son la vía de la prostaciclina, la vía del NO y la vía de la ET. **Fig. 2** La disfunción endotelial se expresa por un desequilibrio entre la producción de sustancias vasodilatadores como prostaciclina y óxido nítrico (NO) y sustancias vasoconstrictoras como tromboxano A2 (TxA2) y endotelina 1 (ET-1).<sup>27</sup> La endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor producido por el endotelio, incrementa los niveles de calcio en citosol y activando el aparato contráctil en la célula de músculo liso. Es un importante inductor de la remodelación vascular; produce hipertrofia de la media; proliferación de fibroblastos (fibrosis); e incrementa la reacción inflamatoria (aumenta la permeabilidad vascular, la producción de citoquinas y la quimiotaxis).<sup>28</sup> La ET-1 tiene dos tipos de receptores, el receptor ET-A y el ET-B. El ET-B va a tener dos localizaciones diferentes: la célula de músculo liso lisa y el endotelio vascular. La acción o el estímulo de los receptores sobre la célula muscular lisa producen vasoconstricción y proliferación. El estímulo sobre el receptor de la célula endotelial activa la síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina produciendo vasodilatación. El efecto sobre los receptores ET-A (que únicamente se encuentran en la célula de músculo liso) es vasoconstrictor y proliferativo. Existe una mayor expresión de ET-1 en las células del endotelio vascular pulmonar, sugiriendo que la producción local de ET-1 puede contribuir a la patogenia de la HP. Los resultados de la terapia crónica con antagonistas de los receptores de la ET-1 apoyan la relevancia de esta vía en la patogenia la HP.<sup>29,30,31</sup>

Se han observado concentraciones plasmáticas e inmunorreactividad reducidas de péptido intestinal vasoactivo (VIP) en pacientes con HAP idiopática, así como elevación de sus receptores específicos en el músculo liso de los vasos arteriales pulmonares, lo que sugiere deficiencia de VIP, sustancia con actividad vasodilatadora y antiproliferativa. Recientemente se ha demostrado que el VIP inhalado produce vasodilatación pulmonar en un reducido número de pacientes con

HP.<sup>32</sup> Muchos de estos procesos anormales elevan el tono vascular y promueven el remodelado vascular.



**Fig. 2** Dianas para las terapias actuales y emergentes en la hipertensión arterial pulmonar. Se muestran tres vías importantes implicadas en la proliferación anormal y la contracción de las células del músculo liso de la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Estas vías se corresponden con dianas terapéuticas importantes en esta patología y desempeñan un papel para determinar cuál de las clases de fármacos deberá usarse: antagonistas del receptor de la endotelina, óxido nítrico, inhibidores de la PDE-5 y derivados de prostaciclina. En la parte superior de la figura, un corte transversal de una arteria pulmonar pequeña (menos de 500  $\mu\text{m}$  de diámetro) de un paciente con hipertensión arterial pulmonar grave muestra la proliferación de la íntima y una hipertrofia notable de la media. Las células endoteliales de la arteria pulmonar disfuncional (azul) tienen menor producción de prostaciclina y de óxido nítrico endógeno, con un aumento de la producción de endotelina 1, una situación que promueve la vasoconstricción y la proliferación de células del músculo liso en las arterias pulmonares (rojo). Terapias actuales y emergentes interfieren con objetivos específicos en las células del músculo liso en las arterias pulmonares. Además de sus acciones sobre las células del músculo liso, los derivados de la prostaciclina y el óxido nítrico tienen otras muchas propiedades, como efectos antiplaquetarios. Los signos + denotan un aumento en la concentración intracelular; los signos -, el bloqueo de un receptor, la inhibición de una enzima o un descenso en la concentración intracelular. AMPc, adenosina monofosfato cíclico; GMPc, guanosina monofosfato cíclico; PDE-5, fosfodiesterasa 5. (Tomado de Wilkins MR. *Pulmonary hypertension: The science behind the disease spectrum*. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):19-26.)

**Remodelado vascular:** El proceso afecta a todas las capas del vaso, consisten en cambios proliferativos y obstructivos, que implican varios tipos de células, proliferando la matriz

extracelular (colágeno, elastina, fibronectina y tenascina). La angiopoyetina 1, un factor angiogénico esencial para el desarrollo vascular pulmonar, está hiperactivado en pacientes con HP y se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad.<sup>33</sup>

**Inflamación:** Las células inflamatorias están presentes en todos los cambios patológicos de la HAP y las citocinas proinflamatorias están elevadas en estos pacientes. Sin embargo, todavía se precisan nuevos estudios para determinar su relevancia.

**Trombosis:** En la HAP la actividad de las plaquetas está aumentada, con incremento en la actividad de serotonina, inhibidor del plasminógeno, TxA2 y fibropéptido A y disminución de los niveles de trombomodulina. Que conduce a un estado protrombótico, formando trombos in situ tanto en la microcirculación como en las arterias pulmonares elásticas.<sup>34</sup> Es difícil determinar si este estado protrombótico es primario o secundario, pero la trombosis contribuye a la progresión de la enfermedad.

En la HP los niveles de serotonina (5-HT) circulantes están elevados, mientras que los niveles intraplaquetarios están bajos por liberación de depósitos. La serotonina contribuye al remodelado vascular pulmonar tanto en modelos clínicos como experimentales de HAP.<sup>35</sup> Actualmente se están investigando las implicaciones del incremento en la expresión de varios receptores de la serotonina, con actividad vasoconstrictora, en la HAP.<sup>36</sup>

**Alteraciones genéticas:** Aquí se han observado mutaciones del gen del receptor 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2) gen que se encuentra en el cromosoma 2q31 y menos frecuente mutaciones en otros dos miembros de la superfamilia de Factores  $\beta$  transformadores del crecimiento (TGF $\beta$ ): receptor de activinas similar a la kinasa ALK-1 y endoglin, que se asocian con telangiectasia hereditaria hemorrágica y/o HAP severa.<sup>37</sup> Mutaciones similares se han encontrado hasta en 26% de pacientes con HAP aparentemente esporádica en la mayoría de los casos de HAP familiar, sin embargo sólo el 20% de los portadores de la mutación genética del BMP2 manifiesta la enfermedad,<sup>38</sup> por lo que es son precisos otros mecanismos adicionales para el desarrollo de la misma.

Los factores implicados en la patogenia deben considerarse en conjunto, considerando el desequilibrio entre estos factores vasoconstrictores, trombogénicos y proinflamatorios, en

contraposición con mecanismos anticoagulantes, antimitóticos y vasodilatadores, como causa de origen y mantenimiento de procesos patológicos que condicionan la HAP.<sup>38,39,40</sup>

## 2.6 Manifestaciones Clínicas

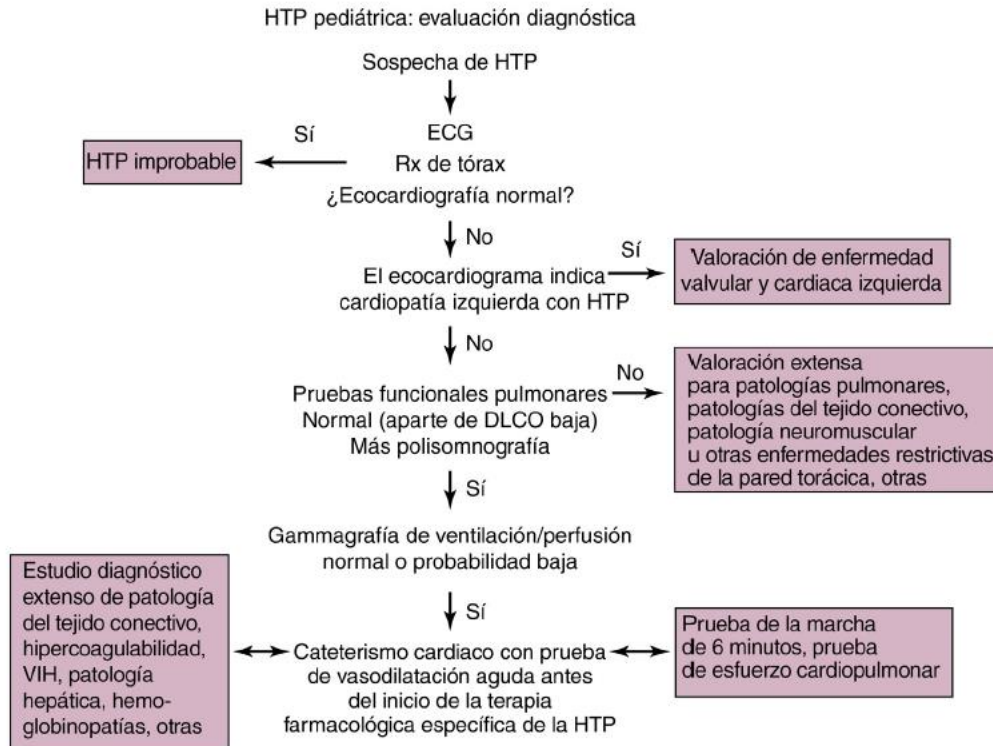
Las manifestaciones clínicas de la hipertensión pulmonar pediátrica a menudo son indistinguibles de otras enfermedades cardiorrespiratorias crónicas. La sintomatología es muy variable en la HAP y el síntoma más relevante es la disnea, otros incluyen: cansancio, debilidad, angina -por isquemia del ventrículo derecho (VD)-, síncope, distensión abdominal, edema periférico, hemoptisis y dolor pleurítico. Los resultados que arrojaron un estudio de 216 niños inscritos en el registro REVEAL fue que la disnea de esfuerzo y la fatiga fueron los 2 síntomas más frecuentes, observados hasta en un 53% y 25% respectivamente en HAPI. El síncope, presentes hasta en el 36% de los casos en HAPI, y solamente el 4% en de la HTP-CC, ocurre más frecuente en los niños, que en los adultos, esto debido a un descenso agudo en la eyección desde el ventrículo izquierdo, con abombamiento del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo, restringiendo así su volumen sistólico y la fracción de eyección.<sup>23</sup> La cianosis se observa a menudo en pacientes con cortocircuitos de derecha a izquierda de base o en cortocircuitos que se invierten con el esfuerzo por el aumento de trabajo del ventrículo derecho. Esta puede ocurrir en presencia de un cortocircuito auricular. La hemoptisis puede ser secundaria a infartos pulmonares con trombosis arterial secundaria. El dolor torácico puede deberse a isquemia endotelial del ventrículo derecho o secundario a una angina aguda por dilatación de las arterias pulmonares que comprimen la circulación coronaria. El fallo de medro es otro síntoma importante en los lactantes con HAP, junto con ellos atribuidos a la insuficiencia cardiaca derecha, como irritabilidad, intolerancia a las tomas, edema pedio y sacro, y mala absorción por edema intestinal.<sup>41,42</sup> Los dos mecanismos de muerte más frecuentes son la insuficiencia ventricular derecha progresiva y la muerte súbita. Comorbilidades, como neumonías y otras infecciones sistémicas, dan lugar a hipoxia alveolar, lo que condicionará una espiral descendente de vasoconstricción pulmonar y de compromiso del gasto cardiaco, provocando shock cardiogénico y muerte. Además de la hipertrofia del ventrículo derecho (HVD) y la dilatación del ventrículo derecho (VD), la elevación de las presiones telediastólicas del VD dará lugar a una dilatación de la aurícula derecha y a arritmias auriculares, como fibrilación auricular, y a arritmias ventriculares. La acidosis puede empeorar las arritmias y la pérdida de la «patada auricular» en la fibrilación y el flúter auricular pueden dar lugar a una disminución del gasto cardiaco y a la muerte. Entre los posibles mecanismos para la muerte súbita destacan las arritmias ventriculares, la embolia pulmonar aguda, la hemorragia pulmonar masiva, la isquemia súbita del ventrículo derecho y los

incrementos agudos en la presión del VD, provocando un abombamiento septal posterior hacia el ventrículo izquierdo y un descenso agudo en el gasto cardiaco.<sup>1</sup> A la exploración física podemos encontrar una disminución de los percentiles para el peso y la talla, que representa un indicador de la cronicidad. En algunas patologías como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia puede haber manifestaciones cutáneas. Se pueden apreciar signos como taquicardia, taquipnea, edema y hepatoesplenomegalia, esto por la insuficiencia cardiaca. La hipotensión se asocia a menudo a crisis de HTP y conlleva a un pronóstico grave. La exploración cardiaca en los niños con HAPI puede poner de manifiesto un impulso palpable del ventrículo derecho, un componente pulmonar sonoro del segundo ruido cardiaco, un chasquido sistólico de la arteria pulmonar, el soplo holosistólico de la insuficiencia tricuspídea (IT), un galope del ventrículo derecho y un soplo protodiastólico notorio de insuficiencia pulmonar (IP). En la HTP asociada a cardiopatía congénita, los hallazgos cardiacos dependerán de la cardiopatía subyacente. Las acropaquias y la cianosis suelen asociarse al Síndrome de Eisenmenger. La exploración pulmonar debería ser normal, a menos que hubiese una patología pulmonar asociada o derrames pleurales.

## 2.7 Diagnóstico

Es importante que el diagnóstico y la evaluación de los niños con sospecha de HP se realice en un centro especializado con experiencia en el tratamiento de la HP. En la [Fig. 3](#) se representa un algoritmo en el que se esquematiza el estudio diagnóstico para la HP pediátrica.<sup>43</sup> El diagnóstico de HAPI es de exclusión. Es fundamental descartar todas las patologías asociadas o probablemente relacionadas que pudieran tratarse de un modo diferente. Deberá realizarse una anamnesis y una exploración física detalladas, así como las pruebas apropiadas para descubrir los factores etiológicos potenciales o contribuyentes, además de valorar la función cardiaca y la clase funcional basal del paciente.

La evaluación diagnóstica de los niños con sospecha de HP es similar a la de los adultos. Las evaluaciones de seguimiento se llevarán a cabo cada 3-6 meses con el objetivo de valorar la clase funcional detallada, tanto con la historia como con las pruebas, las cuales deberían incluir una prueba de marcha de 6 minutos, una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP), estudios de imagen y pruebas de laboratorio.



**Fig. 3** Algoritmo que muestra el estudio diagnóstico general de la hipertensión arterial pulmonar pediátrica. DLCO, capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; ECG, electrocardiograma; HTP, hipertensión pulmonar; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Tomado de Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. *Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation. 2015;132(21):2037-2099.*)

**Biometría hemática** Utilizada para diferenciar entre las consecuencias hematológicas de la HP y/o su asociación a padecimientos hematológicos, reumatológicos, etc. que pudieran condicionar HP.

**Péptido cerebral natriurético** Los niveles plasmáticos del péptido cerebral natriurético se utilizan como marcador diagnóstico en la HP asociada a neuropatía crónica. Leutche et al, en pacientes con neumopatía intersticial difusa encontraron niveles plasmáticos de 242 pg/ml en comparación con 24 pg/ml en pacientes sin HP. Utilizando un valor de corte de 33 pg/ml, la sensibilidad y especificidad para demostrar HP grave fue de 100% y 89%. Además, los niveles del péptido cerebral natriurético elevados coexisten con el incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP).<sup>53</sup>

**Ácido Úrico** Es posible observar hiperuricemia en los pacientes con HP y se correlaciona con las alteraciones hemodinámicas y la supervivencia. Su origen no está bien determinado. Los



niveles séricos elevados de endotelina-1, troponinas y norepinefrina también se han correlacionado con disminución en la supervivencia.<sup>54</sup>

**Radiografía de tórax** Las alteraciones frecuentemente se encuentran en el corazón. El ventrículo derecho está aumentado, el tronco pulmonar engrosado y la trama parahiliar tiene un franco contraste con la periferia del pulmón.

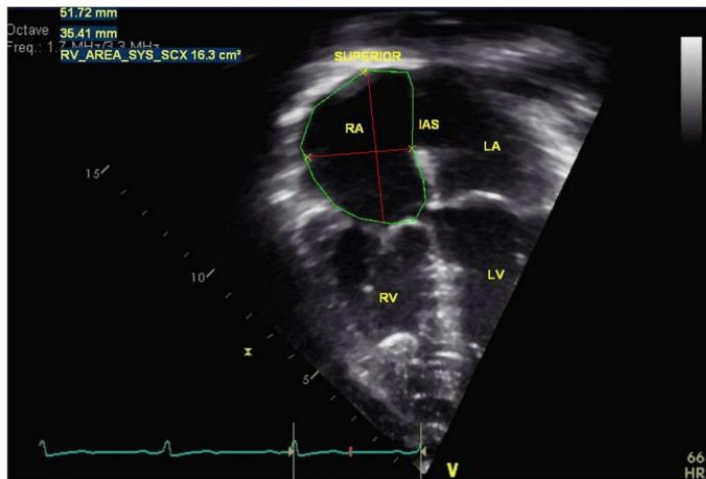
**Tomografía Computarizada (TC)** Está indicada en casos de HAP con gammagrafía V/Q con defectos de perfusión segmentarios o subsegmentarios y ventilación normal.<sup>38</sup>

**Gammagrama pulmonar ventilatorio-perfusorio** Tiene valor en el diagnóstico y para excluir enfermedad tromboembólica crónica (TEPC). En HAP, existen alteraciones de origen trombótico de la microcirculación pulmonar, no asociado a trombosis venosa de arterias segmentarias o subsegmentarias. La TEPC tiene similitudes hemodinámicas con HAP, para la primera se cuenta con Tx. correctivo potencial y es necesario descartarse, no así para la segunda que sólo cuenta con Tx. farmacológico a largo plazo.

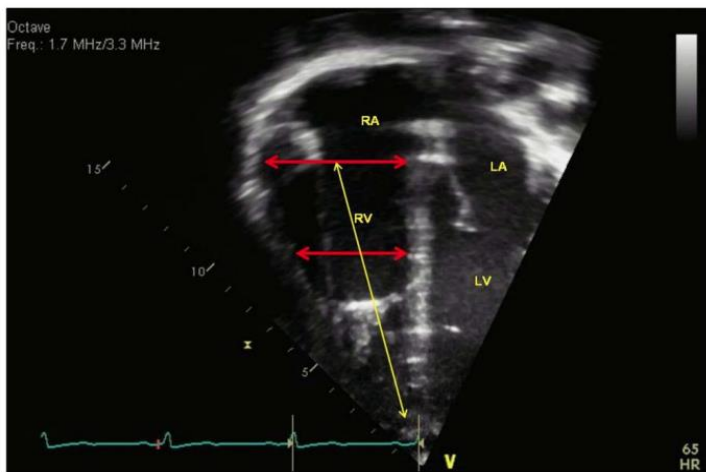
**Electrocardiograma** Es un método no invasivo, pero su papel en el diagnóstico de la HP es limitado, puede mostrar diferentes patrones eléctricos, que dependerán de la evolución de la enfermedad y cambios cardiacos secundarios, de 13% a 20% de los casos con HAP grave el ECG no muestra alteraciones, hallazgos comunes son desviación del eje eléctrico a la derecha, crecimiento auricular derecho, e hipertrofia del ventrículo derecho, con una sensibilidad del 73% y 55%, y especificidad del 70% para ambos.<sup>55</sup>

**Ecocardiografía** La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad progresiva que conlleva una alta morbimortalidad. Aunque el cateterismo cardíaco se usa para definir la HP, la ecocardiografía es la herramienta no invasiva más importante que se usa para detectar la HP.<sup>44</sup> Proporciona la anatomía del corazón derecho, evaluación hemodinámica no invasiva, evaluación sistólica y diastólica del corazón derecho y seguimiento en serie para esta población de pacientes. La ecocardiografía desempeña un papel muy importante en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con HAP. Se utiliza como cribado para la HTP, para descartar cardiopatías estructurales asociadas, para determinar la función cardíaca y para calcular la PSAP con Doppler.<sup>45,46</sup> El protocolo de ecocardiografía sugerido para un paciente con HAPI consta de una

evaluación bidimensional (2D) y con Doppler de un aumento de tamaño e hipertrofia auricular y ventricular. Fig. 4 y 5



**Fig. 4** Medición de las dimensiones de la aurícula derecha (eje mayor y menor) y del área de la aurícula derecha en telesístole en un paciente con hipertensión pulmonar. RA = aurícula derecha, RV = ventrículo derecho, LA = aurícula izquierda, LV = ventrículo izquierdo.



**Fig. 5** Medición de las dimensiones del ventrículo derecho en telediástole con dimensión basal a nivel de la válvula tricúspide, la cavidad media dimensión (flechas rojas) y dimensión longitudinal (flecha amarilla). RA = aurícula derecha, RV = ventrículo derecho, LA = aurícula izquierda, LV = ventrículo izquierdo.

Es posible determinar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) midiendo el gradiente de presión sistólica máximo desde el ventrículo derecho hasta la aurícula derecha (se calcula utilizando la ecuación de Bernoulli:  $P = 4v$ , donde  $v$  es la velocidad máxima del chorro de IT medido por la onda de Doppler continua) y añadiendo la presión estimada de la aurícula derecha. Es posible que el chorro de IT no sea el idóneo para calcular la velocidad máxima en el 10-25%

de los pacientes y en todos los estudios debería documentarse la presión arterial (PA) sistémica simultánea. Utilizando la velocidad del chorro de IT (TRV) como una estimación de la PSAP, es posible sobreestimar o infravalorar la PAP, y el médico utilizará otras características del ecocardiograma para apoyar el diagnóstico.<sup>46-49</sup> Los estudios en adultos cifran la sensibilidad y la especificidad del Doppler TRV en 0,79-1 y en 0,68-98, respectivamente, pero es menor en los lactantes con patología pulmonar. La estimación de la función del VD supone un reto debido a la complejidad geométrica del VD comparado con el izquierdo. Se han descrito varios parámetros para estimar el grado de disfunción del VD, como el índice Tei (índice de rendimiento miocárdico), el Doppler tisular, la fracción de eyección del VD, el cambio de área fraccionado del VD y la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE).<sup>50</sup> El Doppler de la arteria pulmonar también proporciona pistas útiles para estimar indirectamente la RVP.<sup>48</sup> La prolongación del tiempo de preeyección de la AP sugiere una elevación de la RVP. El acortamiento del tiempo de aceleración de la AP y la presencia de una escotadura sistólica en el Doppler de la AP sugieren una elevación de la RVP. En una IP se puede usar el perfil de velocidad del chorro regurgitante pulmonar para calcular la presión diastólica de la arteria pulmonar. La IP máxima y los gradientes telediastólicos de la IP se relacionan con la presión media y la presión telediastólica de la AP. En presencia de cortocircuitos ventriculares o a nivel de las grandes arterias, el gradiente de Doppler a través de los cortocircuitos puede proporcionar una estimación de las presiones sistólicas del VD y de la AP. El aplanamiento septal ventricular y el abombamiento sistólico posterior ocurre cuando el aumento de la presión del ventrículo derecho supera a la del ventrículo izquierdo. El cociente de los ejes menor y mayor del ventrículo izquierdo (VI) en la proyección de eje corto paraesternal a la altura de las cuerdas de la válvula mitral constituye el índice de excentricidad, el cual cuantifica el aplanamiento septal y las interacciones del Vd y el VI. Cuando la hipertensión del ventrículo derecho es grave, el tamaño y el llenado diastólico del VI disminuyen ya que el tabique se abomba en sentido posterior comprimiendo el VI y, de este modo, se verá comprometida su función diastólica. La función sistólica del VI suele estar preservada en este momento. La disminución de la distensibilidad viene reflejada por una redistribución del llenado del ventrículo izquierdo desde la protodiástole hasta la telediástole demostrada por el Doppler.<sup>47,48,51,52</sup> La disfunción diastólica de los ventrículos se puede cuantificar mediante las velocidades de los flujos de entrada diastólicos mitral y tricuspídeo, por los patrones del flujo venoso pulmonar y sistémico, y mediante las imágenes de Doppler tisular del anillo mitral y tricuspídeo.

**Cateterismo cardiaco** En niños con HP confirma el diagnóstico y asegura que las conclusiones de las pruebas no invasivas fueron completas y precisas, es importante en pacientes que presentan evidencia de HP moderada a severa, ya que las variables hemodinámicas tienen importancia pronóstica. La elevación de la presión auricular derecha (PAD) y PAPm, con un gasto cardíaco (GC) y saturación venosa central reducidos, son datos de mal pronóstico. Considerando HAP por PAPm; en rangos de leve, moderada y severa a los siguientes: 25-35mmHg, 36-45mmHg, > 45mmHg.<sup>56</sup>

El estudio hemodinámico diagnóstico debe acompañarse de la valoración de la respuesta vasodilatadora aguda, para lo cual se empleará uno de los agentes recomendados (epoprostenol intravenoso, óxido nítrico inhalado o adenosina intravenosa). El resultado de la prueba vasodilatadora tiene importantes implicaciones en el tratamiento y el pronóstico. Se considera positiva cuando se produce un descenso de la PAPm de como mínimo 10 mmHg, con un valor de PAPm final igual o inferior a 40 mmHg, sin que se produzca descenso del GC.<sup>15</sup>

**Gasometría arterial** Estos pacientes generalmente tienen una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) y una reducción leve de los volúmenes pulmonares. La PaO<sub>2</sub> suele ser normal o ligeramente disminuida y la PaCO<sub>2</sub> se encuentra disminuida por hiperventilación alveolar.<sup>57</sup>

**Pruebas de ejercicio** Estas proporcionan información acerca de la relación de la ventilación/perfusión durante el ejercicio, metabolismo del oxígeno y su relación con el intercambio de gases durante la actividad física; dichas modificaciones en ocasiones no se observan durante el reposo. Las pruebas utilizadas durante la práctica clínica por orden de complejidad son caminata en escalera, caminata de 2, 6 y 12 minutos, caminata Shuttle, estudio cardiaco de estrés y prueba de ejercicio cardiopulmonar.

La prueba de caminata 6 minutos (PC6M), se utiliza como un instrumento para monitorizar la respuesta al Tx. sin necesidad de invasión, por lo que debe aplicarse desde el momento de la detección del caso y después de forma regular para su seguimiento.<sup>55</sup>

**Biopsia Pulmonar** Permite diagnóstico preciso y establece criterios de manejo. La clasificación publicada en 1958 por Heath y Edwards<sup>5</sup> se reconoce y utiliza hasta hoy:

I. Hipertrofia de la capa media y pequeñas arterias musculares (particularmente arterias de pequeño calibre <200 µm, pacientes con HAP idiopática).

- II. Proliferación celular progresiva y engrosamiento de la capa íntima con disminución de su calibre.
- III. Oclusión progresiva con fibrosis de la íntima,
- IV. Dilatación anormal de arterias musculares por atrofia de la media y aparición de lesiones plexiformes.
- V. Adelgazamiento y fibrosis de la media superpuesto con numerosas lesiones plexiformes y finalmente el grado
- VI. Representado por necrosis fibrinoide

Sin embargo, la biopsia pulmonar rara vez se justifica en la H, excepciones son la sospecha de enfermedad pulmonar venoclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar, sospecha de hipoplasia o displasia alveolar asociada a HAP persistente del neonato y raramente en niños con cardiopatía congénita compleja en las que aún es posible operar. <sup>58</sup>

## 2.8 Tratamiento

El manejo de la HAP deberá ser siempre individualizado y se puede dividir en medidas generales, tratamiento convencional, tratamiento específico y tratamiento quirúrgico.

### Medidas Generales:

- a) Ejercicio físico puede aumentar la PAPm, así que evite aquel que produzca síntomas graves (síncope o presíncope). El ejercicio aeróbico suave y progresivo, con una frecuencia de 4-5 días a la semana, es recomendable. <sup>15</sup>
- b) Evitar grados leves de hipoxia hipobárica que comienzan en altitudes superiores a 2,800 m. En vuelos comerciales se aconseja el uso de oxígeno suplementario si se realiza un viaje prolongado (> 2 h) o si hay insuficiencia respiratoria.
- c) Infecciones pulmonares son mal toleradas, haciendo necesario un diagnóstico y Tx. precoz. Se recomienda vacunación para influenza y neumococo. <sup>59</sup>
- d) Deben evitarse fármacos alfa-adrenérgicos contenidos en algunos aerosoles nasales, el uso de antiinflamatorios no esteroideos debe emplearse con moderación, dado el riesgo de precipitar insuficiencia cardíaca, probablemente en relación con la vasoconstricción renal y la inhibición de las prostaglandinas. <sup>59</sup>

### Tratamiento Convencional

**Oxigenoterapia continua domiciliaria:** El oxígeno es un potente vasodilatador pulmonar, debe prescribirse cuando haya insuficiencia respiratoria, tratando de mantener una saturación arterial de oxígeno superior al 90%. <sup>14,15</sup>

**Diuréticos:** Están indicados para la reducción de los signos y síntomas de ICCD. La espironolactona está especialmente recomendada.

**Digoxina:** Utilice en casos de ICCD clínicamente evidente o fibrilación auricular.

**Anticoagulantes orales:** Se recomienda la anticoagulación en pacientes con HP idiopática y formas asociadas, a excepción de la hipertensión portopulmonar con varices esofágicas. Los niños mayores reciben warfarina y más jóvenes por lo general reciben aspirina. Se recomienda mantener un cociente internacional normalizado (INR) entre 1,5 y 2,5. <sup>14</sup>

**Calcioantagonistas:** Su administración crónica en dosis altas prolonga la supervivencia de pacientes que presentan respuesta significativa en la prueba vasodilatadora aguda. Los fármacos más utilizados son diltiazem y nifedipino. La eficacia de los antagonistas del calcio debe evaluarse cada 3-6 meses desde su inicio. Se considera un tratamiento eficaz si la clase funcional es I o II y la PSAP es cercana a su valor normal. Si no se consiguen estos objetivos, está indicado iniciar tratamiento con fármacos específicos. No se recomienda el reto vasodilatador agudo ni el Tx. a largo plazo con calcioantagonistas en pacientes con HP asociada a enfermedades de la colágena, cardiopatías congénitas o debida a otras etiologías. No existe indicación de Tx. con calcioantagonistas en el síndrome de Eisenmenger y la hipertensión portopulmonar.

### **Tratamiento Específico**

**Prostanoides:** Los pacientes con HP presentan disminución en los niveles circulantes de prostaciclina y niveles elevados de tromboxano, su antagonista fisiológico. La prostaciclina, descubierta en 1976, es una sustancia vasodilatadora y antiagregante, metabolito del ácido araquidónico, producida en el endotelio. Los derivados sintéticos de la prostaciclina son: Epoprostenol, Treprostinil, iloprost y beraprost.<sup>37</sup>

**Antagonistas de endotelina:** La endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor producido por el endotelio, incrementa los niveles de calcio en citosol y activando el aparato contráctil en la célula de músculo liso.<sup>38</sup> Dentro de los medicamentos de este grupo se encuentran el bosentán (antagonista no selectivo) y los medicamentos selectivos sitaxsentán (más afín para el receptor ET-A que para el receptor ET-B) y ambrisentán <sup>39</sup> (260 veces más afín para el receptor ET-A que para el receptor ET-B.) <sup>60</sup>

**Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (FDE-5):** El óxido nítrico en las células musculares lisas de la pared vascular, activa la guanilciclase que genera GMPc. Éste es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación celular sin embargo, su acción es muy breve, ya que rápidamente es degradado por la fosfodiesterasa tipo-5. El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de esta enzima (ampliamente presente en el lecho vascular pulmonar) lo que incrementa los

niveles de GMPc, produciendo un efecto favorable en la circulación pulmonar,<sup>40</sup> fue el primer fármaco de esta clase y es todavía el más usado comúnmente, especialmente en niños pequeños con HP asociada a algún padecimiento de base. Los principales efectos secundarios incluyen erecciones e hipotensión sistémica cuando se utilizan dosis altas. La dosis es de 0,5-1 mg / kg / dosis, administrado tres a cuatro veces al día, rara vez más.<sup>14</sup>

### Tratamiento Combinado

Medicamentos como el epoprostenol, el treprostinil<sup>61</sup> y el bosentán<sup>29</sup> han demostrado mejoría en la supervivencia de pacientes con HP cuando se utilizan de forma individual. Sin embargo, la mortalidad de la enfermedad sigue siendo elevada. Por esta razón, un esquema terapéutico basado en la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción podría obtener mejores resultados que la monoterapia.<sup>62,63</sup> Por ejemplo bosentán combinado con prostanoïdes, bosentán combinado con sildenafil, Sildenafil combinado con prostanoïdes.

### Tratamiento No Farmacológico

**Septostomía auricular:** Consiste en crear un cortocircuito derecha-izquierda a través de la fosa oval. Es un procedimiento paliativo que en general se utiliza como puente al trasplante pulmonar. La septostomía descomprime el VD e incrementa la precarga izquierda, mejorando el GC y el transporte tisular de oxígeno, a pesar del descenso de la PaO<sub>2</sub><sup>14,15</sup> representa una alternativa viable para pacientes seleccionados con HP grave. Las indicaciones para el procedimiento incluyen: 1) Falla en el tratamiento actual (incluyendo prostaciclina IV o bosentán) en pacientes con persistencia de falla del VD y/o síncope recurrente, 2) Como puente a trasplante pulmonar, 3) Cuando no estén disponibles otras opciones terapéuticas.<sup>64</sup>

**Trasplante pulmonar:** El trasplante está indicado en pacientes con HAP sintomáticos con clase funcional III avanzada y IV de la NYHA, refractarios a los tratamientos disponibles o en pacientes que continúan con deterioro clínico a pesar de un manejo médico máximo.<sup>65,66</sup>

La elección del tipo de procedimiento (unipulmonar, bipulmonar o cardiopulmonar) depende de la enfermedad subyacente y de la situación hemodinámica. El procedimiento preferido es el trasplante bipulmonar, cuya supervivencia actuarial a los 5 años es del 50%. El trasplante cardiopulmonar está indicado cuando hay afectación insuficiencia cardíaca grave, en lugar del trasplante pulmonar aislado.

Este es el panorama de la enfermedad a nivel mundial y su manejo, pero en nuestro medio aun desconocemos la prevalencia de la HP, incluso en la población atendida en nuestro servicio, de ahí deriva la importancia de llevar a cabo este trabajo.

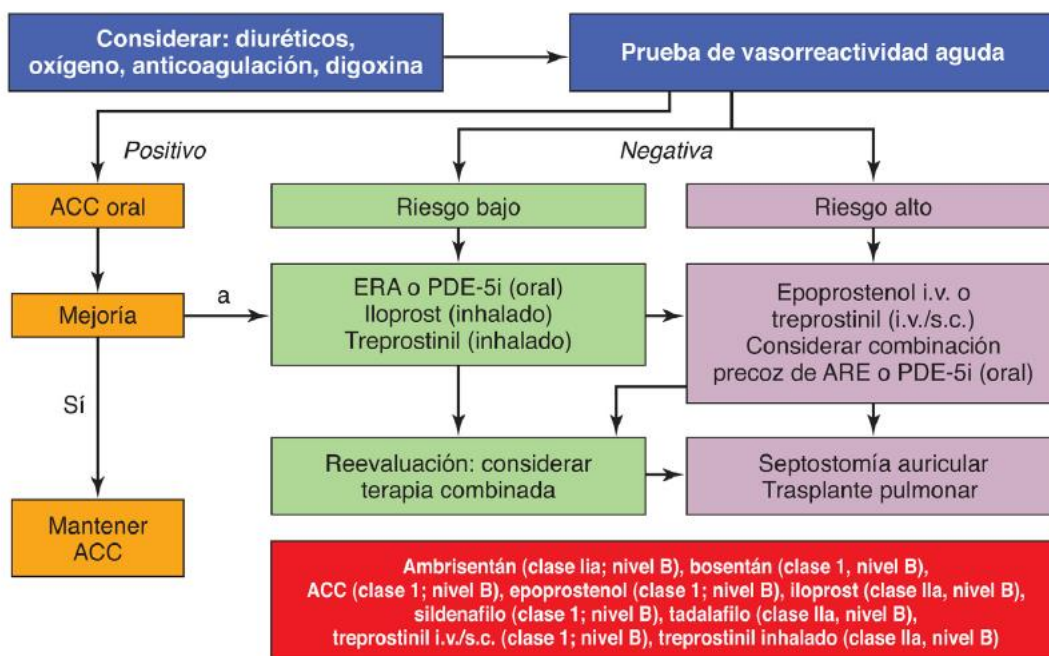
AHA/ATS Consensus Pediatric PAH: gravedad de la enfermedad

RIESGO BAJO	DETERMINANTES DEL RIESGO	RIESGO ALTO
No	Evidencia clínica de insuficiencia del VD	Sí
I,II	Clase de la OMS	III,IV
Ninguno	Síncope	Síncope recurrente
Aumento de tamaño/ disfunción mínima del VD	Ecocardiografía	Aumento de tamaño/disfunción significativa del VD Derrame pericárdico
PVRI <10 WU × m <sup>2</sup> CI >3,0 L/min/m <sup>2</sup> PVR/SVR <0,5	Hemodinámica	PVRI >20 WU × m <sup>2</sup> CI <2,0 L/min/m <sup>2</sup> PVR/SVR >1,0
Mínimamente elevado	BNP/NTproBNP	Notablemente elevado
Más largo (>500 m)	6MWD	Más corto (<300 m)
VO <sub>2</sub> máximo >25 ml/kg/min	PECP	VO <sub>2</sub> máximo <15 ml/kg/min

**Fig. 6** Características que distinguen la gravedad de la enfermedad en la hipertensión arterial pulmonar pediátrica. BNP, péptido natriurético cerebral; IC, índice cardíaco; IRVP, índice de resistencia vascular pulmonar; 6MWD, prueba de la marcha de 6 minutos; OMS, Organización Mundial de la Salud; PECP, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVS, resistencia vascular sistémica; UW, unidades wood; VD, ventrículo derecho. (Tomado de Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. *Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation.* 2015;132(21):2037-2099.)



AHA/ATS Consensus Pediatric PAH: algoritmo terapéutico



**Fig.7** Algoritmo que muestra el planteamiento farmacológico para la hipertensión arterial pulmonar pediátrica. ACC, antagonista del canal del calcio; ARE, antagonista del receptor de la endotelina; PDE-5i, inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5. (Tomado de Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132(21):2037-2099.)

**Cuadro 8. Tratamiento farmacológico para la HTP pediátrica**

Clase farmacológica	Fármaco	Dosificación	Efectos secundarios	Comentarios COR/LOE
Digitálicos	Digoxina	Dosificación habitual según la edad y el peso 5 µg/kg por vía oral dos veces al día hasta los 10 años y, a continuación, 5 µg/kg una vez al día Dosis máxima, 0,125 mg/día por vía oral	La bradicardia limita la dosis y puede restringir la eficacia en la HTP	COR IIb LOE C Los datos son limitados y rara vez se utilizan actualmente en la HTP pediátrica No es eficaz para el deterioro agudo Monitorizar la función renal
Diuréticos	Varios fármacos	La dosificación de los diuréticos de asa, de las tiazidas y de la espironolactona se calcula en función del peso y no son diferentes de otras formas de insuficiencia cardiaca	Hay que tener cuidado ya que la diuresis excesiva puede disminuir la precarga del VD que está fracasando	COR IIa LOE C
Oxígeno	Oxígeno	Ritmo de flujo en función de las necesidades a través de cánula nasal para lograr las saturaciones de O <sub>2</sub> deseadas	Un flujo demasiado alto puede reseca las narinas y provocar epistaxis o rinitis	COR IIb LOE C El oxígeno no suele prescribirse para los niños con HTP a menos que las saturaciones diurnas sean bajas (<92%) La polisomnografía es útil para delinear la necesidad de oxigenoterapia por la noche Puede ser útil en pacientes sintomáticos de la clase IV

Clase farmacológica	Fármaco	Dosificación	Efectos secundarios	Comentarios COR/LOE
Antagonistas de la vitamina K (anti-coagulación)	Warfarina	Suele marcarse como objetivo un INR entre 1,5 y 2,0 para esta indicación Pueden necesitarse INR más altos cuando haya antecedentes de trombosis o de hipercoagulabilidad	Debe sopesarse el riesgo de la anticoagulación en los pacientes pediátricos con los beneficios hipotéticos Efectos teratogénicos	Para la HAPI/HAPH: COR IIa LOE C La utilización de warfarina en niños antes de que caminen bien o con problemas del desarrollo o neurológicos, como convulsiones o síncope, añade más riesgo Puede ser útil en la HTP con insuficiencia cardiaca, catéter venoso central o cortocircuito de derecha a izquierda Es razonable la utilización de warfarina en pacientes con estados de hipercoagulabilidad Para la HAPA: COR IIb LOE C La utilización de warfarina en esta población está escasamente estudiada La utilización de warfarina en pacientes con estados de hipercoagulabilidad es razonable
ACC	Nifedipino	Dosis de inicio: 0,1-0,2 mg/kg por vía oral, 3 veces al día Intervalo de dosis: 2-3 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> Dosis máxima en adulto: 180 mg/d por vía oral Ajustar siempre al alza desde una dosis más baja Cuando sea posible, usar preparados de liberación sostenida	Bradicardia Disminución del gasto cardiaco Edema periférico Exantema Hiperplasia gingival Estreñimiento	COR I LOE B La duración del beneficio puede ser limitada, incluso con una respuesta inicial favorable; están indicadas las reevaluaciones periódicas de la respuesta
ACC	Amlodipino	Dosis de inicio: 0,1-0,3 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> por vía oral Intervalo de dosis: 2,5-7,5 mg/d por vía oral Dosis máxima en adulto: 10 mg/d por vía oral Ajustar siempre al alza desde una dosis menor	Bradicardia Disminución del gasto cardiaco Edema periférico Exantema Hiperplasia gingival Estreñimiento	COR I LOE B La duración del beneficio puede ser limitada, incluso con una respuesta inicial favorable
Inhibidor de la PDE-5	Sildenafil	Edad <1 año: 0,5-1 mg/kg, 3 veces al día por vía oral Peso <20 kg: 10 mg, 3 veces al día por vía oral Peso >20 kg: 20 mg, 3 veces al día por vía oral Retrasar su uso en lactantes extremadamente pretérmino hasta que se haya establecido la vascularización retiniana	Cefalea Congestión nasal Rubefacción Agitación Hipotensión Puede ser preocupante la pérdida visual y auditiva Priapismo Evitar nitratos	COR I LOE B Evitar dosis altas en los niños por el riesgo de mortalidad mayor de lo normal observado en el estudio STARTS-2 en niños con HAPI tratada con dosis altas de sildenafil en monoterapia El sildenafil está aprobado en Europa y en Canadá Hay una advertencia de la FDA sobre su uso en niños de 1-17 años
Inhibidor de la PDE-5	Tadalafil	Dosis de inicio: 0,5-1 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> Dosis máxima: 40 mg/día por vía oral Solamente se ha evaluado en niños > 3 años	Cefalea Congestión nasal Rubefacción Agitación Hipotensión Puede ser preocupante la pérdida visual y auditiva Priapismo Epistaxis Evitar nitratos	COR IIa LOE B Dosificación una vez al día Los datos sobre seguridad y eficacia en niños son limitados

Prostaciclina	Treprostinil (Remodulin)	Intravenosa o subcutánea: Dosis de inicio: 2 ng·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> sin un máximo conocido en pacientes pediátricos, una dosis estable suele estar entre 50 y 80 ng·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> i.v. o s.c. Es preciso aumentar las dosis Inhalado: 1-9 respiraciones activadas por el paciente cada 6 horas Oral: las dosis no están evaluadas por completo en los niños	Rubefacción, mialgias, cefaleas y diarrea son efectos secundarios frecuentes La frecuencia y la intensidad de los efectos secundarios son menores que con epoprostenol La semivida de eliminación es de 4,5 horas El fármaco es estable a temperatura ambiente Pueden producirse complicaciones del catéter central, como infecciones por gramnegativos con la vía intravenosa El dolor en el punto de inyección subcutáneo puede limitar esta vía La inhalación del fármaco puede agravar los síntomas de hiperreactividad de las vías respiratorias Los efectos secundarios GI pueden ser mayores que con las vías intravenosa, subcutánea o inhalada	Para la vía intravenosa y subcutánea: COR I LOE B Para inhalación: COR IIa LOE B El nebulizador exige la activación del paciente y la inhalación controlada está limitada por la edad y el desarrollo
Prostaciclina	Iloprost (inhalación intermitente)	No se han determinado las dosis pediátricas, pero se necesitan 6-9 inhalaciones al día y cada una dura 10-15 minutos Empezar con una dosis de 2,5-μg y ajustar al alza hasta 5 μg según la tolerancia	Rubefacción y cefaleas son efectos secundarios frecuentes La hipotensión sistémica es rara La semivida es breve La inhalación del fármaco puede agravar los síntomas de hiperreactividad de las vías respiratorias	COR IIa LOE B La frecuencia de la dosificación puede limitar su utilidad en pediatría

Clase farmacológica	Fármaco	Dosificación	Efectos secundarios	Comentarios COR/LOE
ARE	Bosentan (antagonista dual de receptores ET <sub>A</sub> y ET <sub>B</sub> )	La dosis de inicio es la mitad de la dosis de mantenimiento Dosis de mantenimiento: Peso < 10 kg: 2 mg/kg, dos veces al día por vía oral Peso 10-20 kg: 31,25 mg, dos veces al día Peso > 20-40 kg: 62,5 mg, dos veces al día Peso > 40 kg: 125 mg, dos veces al día	Se necesitan PFH mensuales por el riesgo de hepatotoxicidad Es preciso determinar mensualmente la HCG y una prueba de embarazo La incidencia de elevación de AST/ALT es menor en los niños que en los adultos Retención de líquidos Teratogenicidad Infertilidad masculina Puede disminuir la concentración de sildenafilo	COR I LOE B Se han publicado datos sobre la eficacia en la HTP con síndrome de Eisenmenger Se necesitan métodos de control de la natalidad Interacción farmacológica con sildenafilo
ARE	Ambrisentan (antagonista sumamente selectivo del receptor ET <sub>A</sub> )	Intervalo de dosis: 5-10 mg/día por vía oral No se ha estudiado su administración en pacientes pediátricos < 5 años	Se recomienda realizar PFH de rutina Es preciso determinar la HCG y una prueba de embarazo La incidencia de elevación de AST/ALT es menor en los niños que en los adultos Retención de líquidos Teratogenicidad Infertilidad masculina	COR IIa LOE B Los datos de seguridad y eficacia en los niños son limitados Evitar su uso en neonatos o lactantes porque la glucuronidación es inmadura
Prostaciclina	Epoprostenol (Flolan), Veletri (termoestable)	Infusión intravenosa continua Interacción farmacológica con sildenafilo Dosis de inicio: 1-2 ng·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> i.v. sin un máximo conocido en pacientes pediátricos, una dosis estable suele estar entre 50 y 80 ng·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> i.v. Se han usado dosis > 150 ng·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> i.v. Se necesita aumentar las dosis Puede producirse un síndrome de gasto cardíaco alto a dosis altas	Rubefacción, dolor de mandíbula, pie y hueso, cefaleas y diarrea Es posible la hipotensión sistémica La semivida es breve (2-5 min), de modo que pueden producirse crisis de HTP rápidamente si se detiene la infusión Es preciso enfriar con bolsas de hielo y remezclar cada 24 horas Puede haber complicaciones derivadas del catéter central	COR I LOE B Terapia estándar para la HTP grave Existe una formulación termoestable



### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

El diagnóstico de hipertensión pulmonar dentro de la edad pediátrica en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias es común. Sin embargo, no contamos con un registro de los pacientes, ni una correlación diagnóstica para poder establecer un manejo adecuado, al considerar que existe poca información sobre los diagnósticos asociados que conllevan a un riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar en la población pediátrica

### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

---

¿Cuál es la prevalencia de pacientes con riesgo de hipertensión arterial pulmonar por estudio ecocardiográfico en niños hospitalizados en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y sus diagnósticos asociados?

### **V. JUSTIFICACIÓN**

---

Con la finalidad de conocer, por medio de estudio ecocardiográfico, la incidencia de pacientes cuyo diagnóstico asociado conlleva al riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar, así como para poder establecer el pronóstico riesgo de desarrollo de HAP en pacientes del INER para poder determinar el tratamiento más adecuado

### **VI. HIPÓTESIS**

---

No requiere hipótesis por ser un estudio observacional.

### **VII. OBJETIVOS**

---

#### **7.1 Objetivo Principal**

Conocer la prevalencia y características clínicas de los pacientes con diagnóstico ecocardiográfico de HP que se hospitalizaron en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de agosto de 2014 a agosto de 2022.

## 7.2 Objetivos Secundarios

1. Establecer la frecuencia de HP por género y grupos de edad (menores de un año, de 1 a 4 años, de 5 a 10 años, de 11 a 16 años), por clasificación de Dana Point (2018) gravedad.
2. Describir los síntomas que se presentan con mayor frecuencia.
3. Identificar las enfermedades asociadas
4. Identificar el tratamiento más frecuentemente utilizado.

## VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 8.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

### 8.2 Descripción general del estudio

#### ***8.2.1 Lugar de estudio:***

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

#### ***8.2.2 Descripción de la población de estudio:***

No requirió por tratarse de un estudio observacional, se incluyeron todos los expedientes que cumplieron con los criterios de selección.

#### ***8.2.3 Procedimientos del estudio***

De los pacientes atendidos en hospitalización del servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo de estudio, a través de la base de datos de pacientes atendidos en el servicio de Cardiología Pediátrica se obtuvo el número de expediente de los niños que tienen diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar. Se solicitó el expediente al archivo clínico y/o se consultó la información directamente en el sistema electrónico, se registraron las variables de estudio en la hoja de recolección de datos, posteriormente se procesaron en el programa SPSS V18 para su análisis estadístico, se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión, finalmente se reportaron los resultados y las conclusiones.

## 8.2.4 Criterios de inclusión y exclusión

### Criterios de inclusión

Pacientes menores de 15 años, de cualquier sexo, a los cuales se les realizó ecocardiografía por sospecha de HP en el periodo agosto 2014 a agosto 2022, con expediente clínico INER completo en el archivo clínico.

### Criterios de exclusión

Expedientes que no referían la información de la presión sistólica de la arteria pulmonar por estudio de ecocardiografía.

## 8.2.5 Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información

Se recabó la información en hojas de recolección de datos, se almacenó en Excel y se analizó con SPSS Statistic V26. Para resumir las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron el promedio y desviación estándar o, en caso de no tener una distribución normal, mediana e intervalo intercuartilar.

## 8.2.6 Descripción de las variables

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION OPERATIVA	NIVEL DE MEDICION	INDICADORES
Hipertensión Arterial Pulmonar	Se denomina así cuando la PAPm es igual o superior a 25 mmHg en reposo o a 30 mmHg durante la realización de ejercicio	Paciente con diagnóstico de HAP por ecocardiograma, atendido en el servicio de Neumología pediátrica en el periodo de estudio.	Cualitativa nominal	-Sí -No
Presión sistólica de la arteria pulmonar	Valor máximo de la tensión arterial pulmonar en sístole	Valor de la PSAP cuantificado por eco, y registrada en el Expediente clínico (EC) al momento del diagnóstico	Cuantitativa	-mmHg
Peso	Fuerza de gravitación universal que ejerce un cuerpo celeste sobre una masa, expresado en gramos.	Lo referido en el EC al captar al paciente y el último registro	Cuantitativa	-Kilogramos

Talla	Estatura o altura de las personas.	Lo referido en el EC al captar al paciente y el último registro	Cuantitativa	-Metros
IMC	El índice de masa corporal (IMC) es un número que se calcula con base en el peso y la estatura de la persona.	Lo referido en el EC al captar al paciente	Cuantitativa	-kg/m <sup>2</sup>
Género	Diferencia física y constitutiva de hombre ó mujer	Lo referido en el EC	Cualitativa	-Femenino -Masculino
Edad al diagnóstico	Período de tiempo de vida de una persona al momento del diagnóstico de HAP	Lo referido en el EC	Cuantitativa	-Edad en años y meses
Síntomas iniciales	Referencia subjetiva que da el paciente o familiar, sobre el inicio de la enfermedad	Lo referido en el EC	Cualitativa nominal	-Fatiga -Disnea -Sincope -Otros
Signos iniciales	Dato objetivo en la exploración del paciente, al momento del diagnóstico	Lo referido en el EC	Cualitativa	-2° ruido pulmonar aumentado -Ingurgitación yugular -Edema periférico -Hepatomegalia -Cianosis central -Acropaquia -Otros
Clasificación funcional pediátrica con HAP	Clasificación basada en la relación entre los síntomas y el esfuerzo requerido para provocarlo, establecido por la PVRI	Lo referido en el EC	Cualitativa ordinal	-I -II -IIIa -IIIb -IV
Clasificación de la HAP		Lo referido en el EC	Cualitativa ordinal	-Leve -Moderada -Severa
Cardiopatías congénitas	Defectos de formación embriológica y estructural del corazón.	Defecto cardiaco que presenta el niño al nacer, referido en el EC	Cualitativa	-Transposición de grandes vasos -Co Ao CAVP -Estenosis pulmonar -CIA, CIV -PCA -Insuficiencias valvulares
Enfermedades del tejido conectivo	Grupo heterogéneo de trastornos, hereditarios o adquiridos, que se caracterizan por poseer una estructura o función anormal de uno o más de los elementos del tejido conectivo.	Tipo de trastorno del tejido conectivo, referido en el EC	Cualitativa	-Esclerodermia -LES ARJ -Dermatomiositis -Polimiositis
Enfermedades respiratorias	Todas aquellas enfermedades que afectan el tracto respiratorio	Enfermedades crónicas del tracto respiratorio que presenta el paciente al momento del diagnóstico, referidas en el EC	Cualitativa	-Displasia broncopulmonar -Fibrosis quística -Neumopatías intersticiales -Trastornos respiratorios durante el sueño -Hipoventilación alveolar -Exposición crónica a grandes alturas -Anomalías del desarrollo -Otras.



Síndromes genéticos	Grupo heterogéneo de afecciones con un componente genético en su origen.	Enfermedades que se caracterizan por un defecto genético que presenta el paciente al momento del diagnóstico.	Cualitativa	Síndrome de Down Síndrome de DiGeorge
Oxígeno	Gas inodoro, incoloro, flamable, encontrado en una concentración al 21% en el medio ambiente	Lo referido en el EC	Cualitativa	-Si -No
Sildenafil	Potente inhibidor selectivo de FDE-5	Lo referido en el EC	Cualitativa	-Si -No
Captopril	Agente antihipertensivo IECA	Lo referido en el EC	Cualitativa	-Si -No
Warfarina	Agente anticoagulante que interfiere la síntesis hepática de factores de la coagulación k dependientes	Lo referido en el EC	Cualitativa	-Si -No
Furosemide	Agente antihipertensivo diurético de asa	Lo referido en el EC	Cualitativa	-Si -No
Espironolactona	Agente antihipertensivo diurético ahorrador de potasio	Lo referido en el EC	Cualitativa	-Si -No
Digoxina	Agente antiarrítmico, glucósido cardíaco	Lo referido en el EC	Cualitativa	-Si -No

### 8.2.7 Recursos Humanos

- A) Tutor de Tesis: Dr. Carlos Manuel Aboitiz Rivera.** Cardiólogo Pediatra adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”. Diseñó el protocolo, medición de la PSAP por estudio ecocardiográfico, así como la interpretación del mismo, apoyo en análisis estadístico, discusión y conclusiones, valora la posibilidad de continuar con el estudio en años posteriores.
- B) Co-tutor de tesis: Dra. Beatriz Maldonado Tapia.** Cardiólogo Pediatra adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. Ismael Cosío Villegas”. Colaboración en el diseño del protocolo, revisión de expedientes, apoyo en discusión y conclusiones.
- C) Co-tutor de tesis: Dra. Selene Guerrero Zuñiga.** Neumóloga Adultos con Alta especialidad en Medicina del Sueño adscrita al servicio de Unidad de Medicina del sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Colaboración como asesora de tesis, así como en el análisis estadístico.

- D)** Co-tutor de tesis: **M. Aurora Leonila Jaimes Medrano**. Maestra en Ciencias adscrita al Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Universidad Nacional Autónoma de México. Colaboración en el análisis estadístico.
- E)** Co-tutor de tesis: **M.C. Saúl Muñoz Canizalez**. Maestro en Ciencias adscrito al departamento de Investigación del Hospital Pediátrico de Sinaloa “Dr. Rigoberto Aguilar Pico”.
- F)** Tesista: **Dr. Giovanni Millán Niebla**, Médico Residente de segundo año de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Realizó marco teórico, revisión de expedientes, captura de datos, análisis de resultados, discusión y conclusiones.

## **IX. IMPLICACIONES ÉTICAS**

---

La presente investigación es considerada investigación sin riesgo, debido a que fue retrospectivo y solo se revisaron expedientes clínicos. Todos los datos fueron tratados con estricto apego a la confidencialidad.

El estudio se condujo de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1996 en Sudáfrica, así como la buena práctica clínica. Este estudio se realiza en estricto apego a los lineamientos que dicta el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título Segundo Capítulo I Artículo 17 Categoría II.

### **9.1 Confidencialidad de la información**

Se mantiene la confidencialidad de toda la información obtenida de los pacientes, la identificación de los mismos se maneja con iniciales y el número correspondiente secuencial de acuerdo a la manera como fueron ingresados en el estudio.

### **9.2 Formación de nuevos recursos humanos durante el proyecto**

Este estudio es la tesis del Dr. Giovanni Millán Niebla, quien es residente de segundo año de Neumología Pediátrica del INER, perteneciente a la Facultad de Medicina, UNAM, realizada bajo

la tutoría de la Dr. Carlos Manuel Aboitiz Rivera (INER) y co-tutoría de la Dra. Beatriz Maldonado Tapia

## X. RESULTADOS

---

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes del servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con datos de HAP por estudio ecocardiográfico, atendidos por consulta externa en el periodo del 01 agosto de 2014 al 31 de agosto de 2022, sólo se incluyeron para este estudio 80 pacientes que cumplieron con los criterios de selección establecidos.

Se estima una prevalencia global de hipertensión arterial pulmonar diagnosticada por ecocardiografía en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de 2.42%, asumiendo 80 casos entre los 3,304 pacientes hospitalizados en el INER en el mismo periodo de tiempo (registro administrativo del servicio) (IC 95% 1.90 a 2.95).

La media de edad en años fue de 6.68 con mínimo de 0.1 a 15 años, el grupo de edad de 5 a 15 años representa más del 50% de los casos. Las características demográficas y antropométricas se presentan en la [Tabla 1](#).

**Tabla 1. Características demográficas y antropométricas de los pacientes que con HP ingresados al servicio de Neumología Pediátrica del INER.**

	Frec (%)	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Niños	48(60)				
Niñas	32 (40)				
Peso Kg		26.09	23.19	4.1	140
Talla m		1.12	0.32	0.53	1.76
PSAP mmHg		41.05	12.08	30	115
IMC Kg		17.29	5.51	11.1	45.2
Estado nutricional					
Desnutrición	56 (70)				
Normal	5 (6.25)				
Sobrepeso/obesidad	19 (23.75)				
Edad, años		6.68	4.68	0.1	15
0 a 0.5 años	3 (3.8)	0.23	0.22		
0.5 a 1 año	11 ( 13.8)	0.9	0.13		
1 a 2 años	6 (7.5 )	2	0		
2 a 5 años	15 ( 18.8)	3.93	0.96		
5 a 16 años	45 ( 56.3)	10.06	3.26		

El estado nutricional al momento del diagnóstico fue de 72 pacientes desnutridos (85.7%), 9 con peso normal (10.7%) y 3 obesos (3.6%) (Gráfica 7); y de acuerdo a las notas de evolución, el estado nutricional al momento del último registro en el expediente no varió significativamente ya que al final persistían desnutridos 73 (86.9%), con peso normal 8 (9.5%) y obesos 3 (3.61%).

El índice de masa corporal (IMC) inicial tuvo una mediana de 14.99, con un valor mínimo de 9.8 y máximo de 44.1; según los últimos registros de peso y talla la mediana final del IMC fue de 15.52.

**Características demográficas:** Se estudiaron en total 48 hombres (60%) y 32 mujeres (40%). La relación masculino/femenino en los grupos previamente descritos fue: Grupo 1, de 7/9; en el Grupo 2 se observó 2/2; el Grupo 3 presentó 39/20; el Grupo 4 0/0 y en el Grupo 5 fue de 0/1.

Al concentrarlos por grupos de edad se registraron: 3 pacientes de 0.1 a 0.5 años (3.8%); 11 de 0.5 a 1 años (13.8%); 6 de 1 a 2 años (7.5%); 15 de 2 a 5 años (18.8%); y 45 de 5 a 16 años (56.3%) y de acuerdo con el tipo de Hipertensión Pulmonar se distribuyeron como se muestra en el cuadro. (Tabla 2)

**Tabla 2. Frecuencia de HP por sexo y grupo de edad**

Grupo de edad	Masculino	Femenino	Total
0 a 0.5 años	2	1	3
	66.7%	33.3%	100.0%
0.5 a 1 año	7	4	11
	63.6%	36.4%	100.0%
1 a 2 años	4	2	6
	66.7%	33.3%	100.0%
2 a 5 años	8	7	15
	53.3%	46.7%	100.0%
5 a 16 años	27	18	45
	60.0%	40.0%	100.0%
Total	48	32	80
	60.0%	40.0%	100.0%

**Grupos estudiados:** Con base en la clasificación de Hipertensión Pulmonar establecida por el grupo de expertos de la OMS en Dana Point (2018), para el análisis de este estudio se formaron cinco grupos de acuerdo a su etiopatogénesis. (Tabla 3)

Grupo 1. Hipertensión Arterial Pulmonar 16 pacientes (20%).

Grupo 2. HP secundaria a patología cardiaca izquierda 4 pacientes (5%).

Grupo 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia 59 pacientes (73.8%).

Grupo 4. HP secundaria a tromboembolia crónica 0 pacientes (0%).

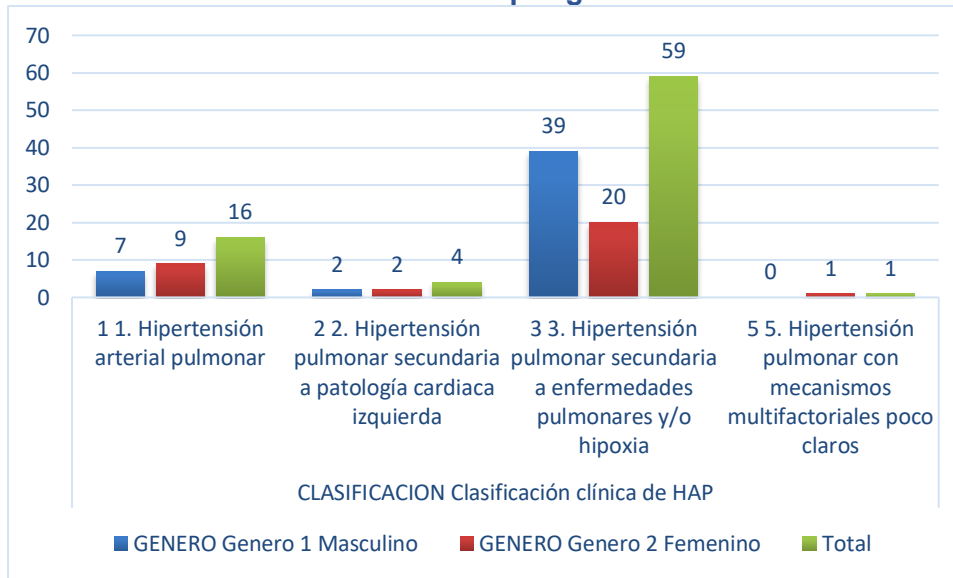
Grupo 5. HP con mecanismos multifactoriales pocos claros 1 paciente (1.3%).

**Tabla 3. Clasificación Clínica de HP por grupos de edad.**

Clasificación	Grupo en años					Total
	0.1 a 0.5 años	0.5 a 1 año	1 a 2 años	2 a 5 años	5 a 16 años	
Hipertensión arterial pulmonar	1 1.3%	4 5.0%	1 1.3%	2 2.5%	8 10.0%	16 20.0%
Hipertensión pulmonar secundaria a patología cardiaca izquierda	1 1.3%	1 1.3%	0 0.0%	2 2.5%	0 0.0%	4 5.0%
Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia	1 1.3%	6 7.5%	5 6.3%	11 13.8%	36 45.0%	59 73.8%
Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	1 1.3%	1 1.3%
<b>Total</b>	<b>3 3.8%</b>	<b>11 13.8%</b>	<b>6 7.5%</b>	<b>15 18.8%</b>	<b>45 56.3%</b>	<b>80 100.0%</b>

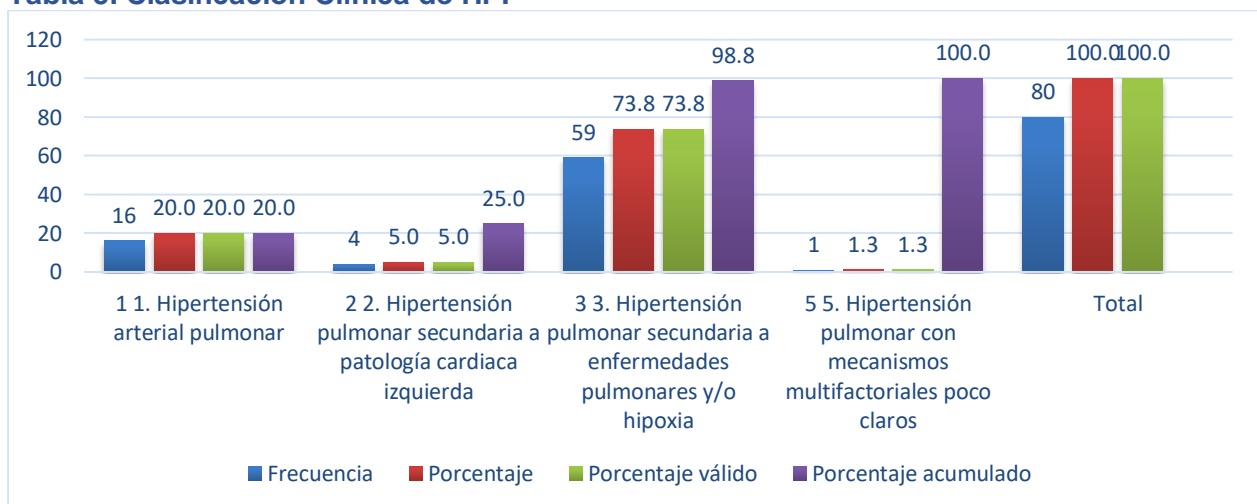
Analizando la relación entre los grupos de HP según la Clasificación de Dana Pint (2018) y el género, encontramos que dentro del grupo 1 predomina el sexo femenino con un total de 9 (11.2%) casos. En el grupo 2 no encontramos diferencia, observándose 2 casos. En el grupo 3, predomina el sexo masculino, observándose 39 casos contra 20. En el grupo 5, vimos 1 caso por cada sexo. (Tabla 4)

**Tabla 4. Clasificación Clínica de HP por género.**



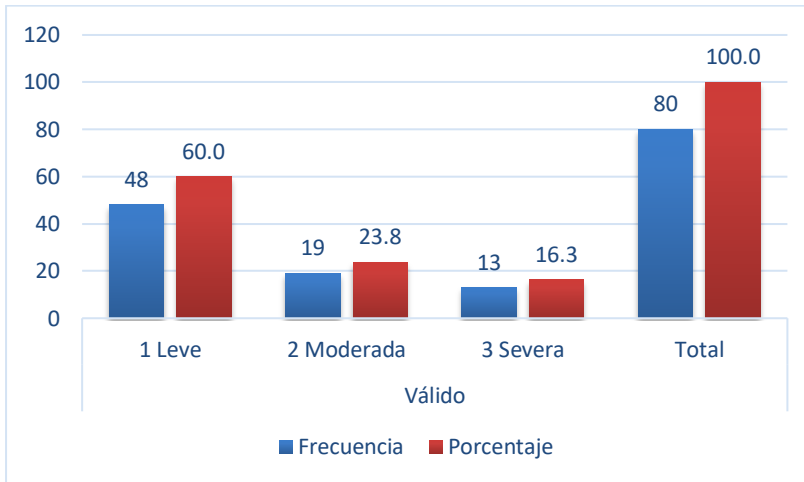
Según el grupo la Clasificación de Hipertensión Pulmonar de Dana Point (2018), en nuestro estudio pudimos encontrar que el grupo que mas predomino fue el grupo 3. Cabe mencionar que estudios publicados encontramos que el grupo que mas predomina es el 1. Esto puede explicarse que el lugar donde llevamos a cabo nuestro estudio, se atiende exclusivamente patología pulmonar. (Tabla 5)

**Tabla 5. Clasificación Clínica de HP.**



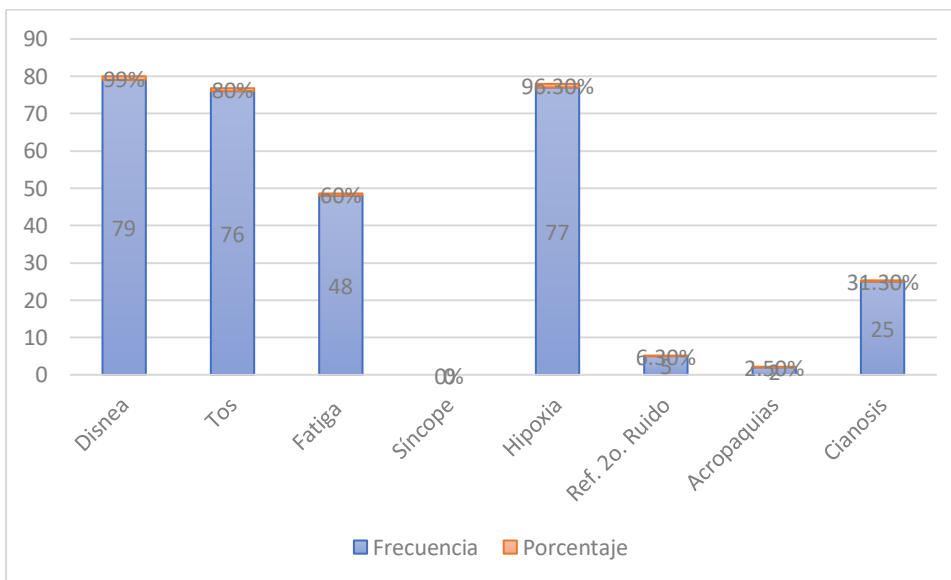
**Gravedad.** De acuerdo con la medición inicial de la presión sistólica de la arteria pulmonar por ecocardiograma, la media fue de 41.05 mmHg  $\pm$ 12.08 DE; los pacientes se agruparon en 3 categorías según la gravedad, al considerar todos los pacientes encontramos hipertensión leve en el 60%, moderada en 23.8% y severa en 16.3%. (Tabla 6)

**Tabla 6. Clasificación de la severidad en HP**



**Síntomas y signos:** Los síntomas referidos al momento del diagnóstico, en orden de frecuencia fueron: tos 76 (80%), fatiga 48 (60%), disnea 79 (98.8%), síncope 0, hipoxia 77 (96.3%), reforzamiento del segundo ruido 5 (6.3%), acropaquias 2 (2.5%), cianosis 25 (31.3%). (Tabla 7)

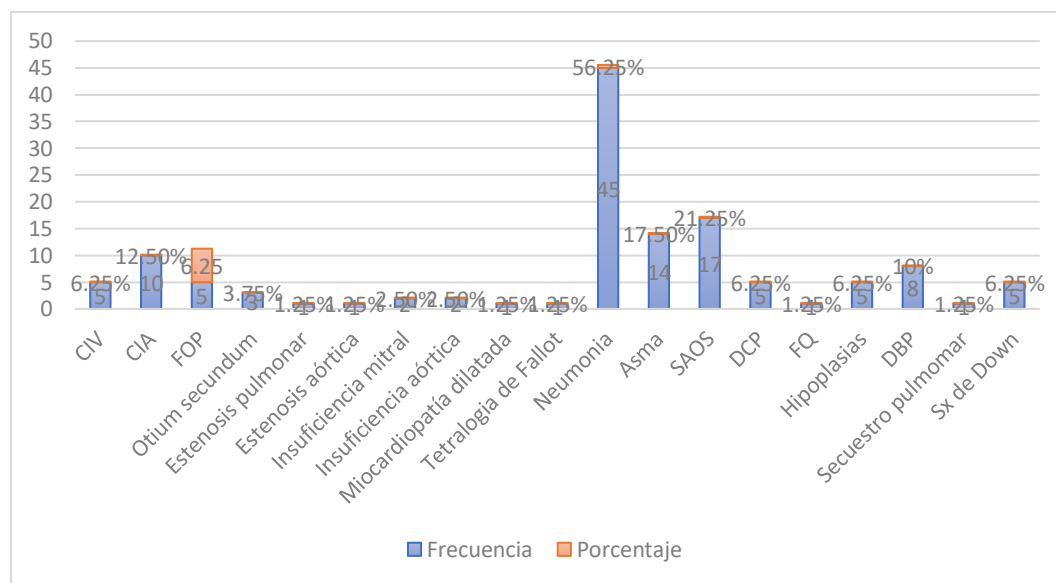
**Tabla 7. Síntomas y signos asociados a HP**





**Enfermedades asociadas:** Las cardiopatías congénitas asociadas a HP que se encontraron en este estudio, por orden de frecuencia fueron: Comunicación interauricular en 10 pacientes (12.5%); persistencia del conducto arterioso 8 (10%); comunicación interventricular 5 (6.25%); foramen oval permeable 5 (6.25%), Ostium secundum 3 (3.75%), estenosis pulmonar 1 (1.25%), estenosis aórtica 1 (1.25%), insuficiencia mitral 2 (2.50%), insuficiencia tricuspídea 2 (2.50%), miocardiopatía dilatada 1 (1.25%), tetralogía de Fallot 1 (1.25%). Las neumopatías que se asociaron a HP en nuestro estudio fueron neumonías 45 (56.25%), SAOS 17 (21.25%), asma 14 (17.5%), displasia broncopulmonar 8 (10%), discinesia ciliar primaria 5 (6.25%), hipoplasia pulmonar 5 (6.25%), fibrosis quística 1 (1.25%), secuestro pulmonar 1 (1.25%). Dentro de las anomalías genéticas predominó el síndrome de Down con un total de 5 casos (6.25%). (Tabla 8)

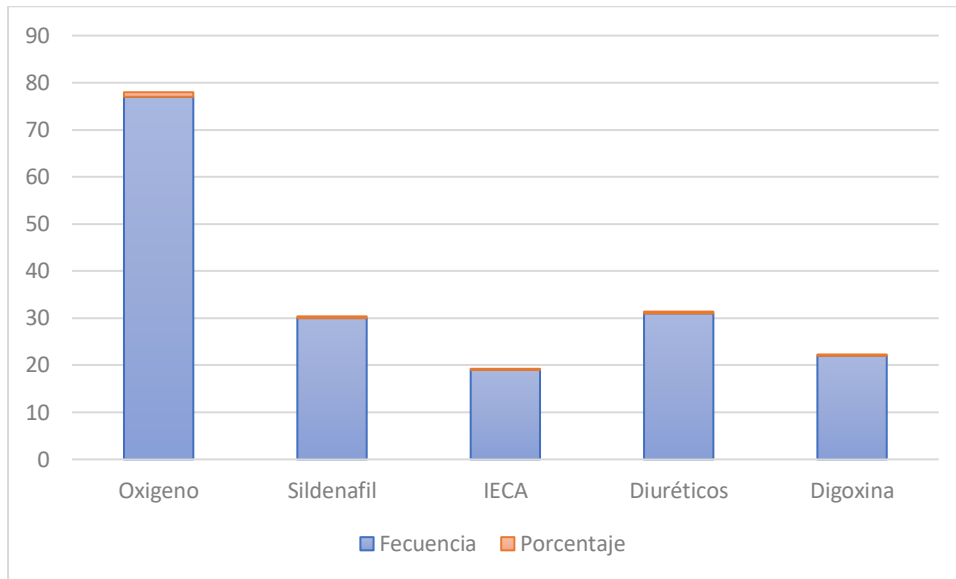
**Tabla 8. Enfermedades asociadas a HP**



**Tratamiento Médico:** Los medicamentos utilizados en el tratamiento fueron: oxígeno suplementario 77 (96.3%), IECA 19 (23.8%), diurético 31 (38.8%), sildenafil 30 (37.5%) digoxina 22 (27.5%).

**Tratamiento Quirúrgico:** Para corregir el factor contribuyente de la HP se realizaron las siguientes cirugías: adenoamigdalectomía en pacientes con SAOS, corrección de la cardiopatía congénita en aquellos que la presentaban y que eran candidatos a la misma

**Tabla 9. Tratamiento médico usado en HP**



## XI. DISCUSIÓN

---

La HP es una enfermedad poco frecuente, sin embargo, el esfuerzo en establecer tratamientos eficaces y crear líneas de investigación ha sido muy intenso en la última década, modificando drásticamente el pronóstico y la calidad de vida.

Actualmente es obligado e imprescindible disponer de una fuente de datos que permita aproximarnos a la realidad sobre las características de la población implicada, ello permitirá formar grupos multidisciplinarios que reflejen los conocimientos adquiridos permitiendo un diagnóstico temprano, y tratamiento óptimo para mejorar la calidad de vida, con mayor sobrevida. Existen algunos estudios epidemiológicos respecto al tema dentro de los cuales se pueden mencionar: desde 1987 el de D'Alonzo y cols, donde publicaron datos obtenidos en 187 pacientes sin mencionar incidencia ni prevalencia. En 1996, se publicaron los datos de 220 centros europeos, donde predominó la asociación a anorexígenos. Posteriormente, se mencionan otros registros como: 1) el registro escocés (con pacientes registrados de 1986-2001); 2) el registro suizo (pacientes recogidos entre 1999 y 2004); 3) el registro chino (con 72 pacientes registrados durante 1999-2004); Hasta el registro francés, con datos de pacientes registrados de octubre 2002-octubre 2003; pero todos ellos realizados en población adulta.

Un grupo de médicos españoles presenta en forma de póster un estudio realizado en población pediátrica con datos de 28 pacientes en el periodo de marzo 2004 a diciembre 2006. Sin embargo, en nuestro medio desde 1995 no se han publicado estudios relacionados, sabemos que en el Instituto Nacional de Cardiología, México (INC), se cuenta con una cohorte de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar pero hasta el momento no se han publicado nuevos resultados al respecto.

En el estudio español de población pediátrica, la muestra es menor comparada con la de nuestro trabajo, en el grupo español predominan los pacientes con HP Idiopática y la asociada a cardiopatías congénitas sobre todo CIA y PCA, en cambio en nuestro estudio la mayor frecuencia se asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia, principalmente neumonía complicada, SAOS, asma, además de anormalidades en el desarrollo broncopulmonar como la hipoplasia pulmonar y los trastornos respiratorios durante el sueño (SAHOS), seguido del grupo de HP asociadas a cardiopatías (principalmente CIA). Cabe hacer mención que en nuestra muestra, en gran parte de los casos coexisten 2 o más enfermedades en un mismo paciente, y llama la atención la presencia del Sx de Down hasta en un 6.5% del total de la población, cifra que se encuentra por debajo de la media comparada con otros hospitales como el CMN La Raza, donde

la frecuencia de esta gira alrededor del 18%. No identificamos hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico; alteraciones hematológicas ni enfermedades del tejido conectivo

La prevalencia que se calculó en el servicio fue de 2.42 por mil pacientes, esta está por encima de lo publicado por Lin Li et al en el 2017 donde calcularon una prevalencia para estados unidos de 0.0257 por mil habitantes. En España y los países Bajos del Cerro Marin MJ et al en 2014 y Van Loon RL et al. en el 2011 publicaron una prevalencia 0.005 casos en mil casos. Es de esperarse debido que nuestro hospital es un centro nacional de referencia recibe muchos más casos con esta patología.

Un aspecto relevante es que predomina el sexo masculino en una relación 1.5:1 con respecto al femenino, en todos los grupos de HP identificados, lo que corresponde a lo reportado en la literatura predominando de igual manera el sexo masculino con respecto al femenino. El reporte español con pacientes pediátricos no refiere la frecuencia por género.

En este estudio observamos una mayor frecuencia en los grupos de menores de 1 año y de 1 a 4 años, muy en relación con la detección temprana por ecocardiograma de las cardiopatías congénitas y a las complicaciones de entidades clínicas propias de la prematuridad como lo es la DBP. La presencia de SAHOS sólo predominó en el grupo de 5 a 16 años, descrito de forma similar en la literatura actual.

En la literatura internacional se establece que el diagnóstico de certeza se realiza con el cateterismo cardiaco derecho, midiendo la PAPm y la respuesta vascular a vasodilatadores pulmonares, sin embargo en nuestro medio por el tamaño y tipo de población que se maneja, así como a la falta de recursos no es posible realizar el cateterismo a todos los pacientes, se ha valorado riesgo contra beneficio e individualizado a cada paciente de acuerdo a un protocolo previamente establecido en Neumología Pediátrica de esta unidad para tratar de identificar la etiología, clase funcional y gravedad.

A todos los pacientes incluidos en este estudio se les realizó ecocardiograma que ayudó a establecer la presión pulmonar, alteraciones cardiacas estructurales y función cardiaca derecha. El ecocardiograma fue el método diagnóstico no invasivo crucial para determinar la presencia de hipertensión pulmonar en los pacientes de esta unidad médica, encontrando las cifras de presión sistólica de la arteria pulmonar más elevadas en aquellos pacientes clasificados como HAP idiopática, con una mediana de 38 mmHg (límites de 30 y 115 mmHg) y un promedio de 41.05 mmHg  $\pm$ 12.08 DE.

En la práctica clínica, el diagnóstico de la HP es problemático por varias razones, entre las que figuran lo infrecuente de la enfermedad, y lo inespecífico de sus manifestaciones clínicas

(referidos en adultos: disnea, fatiga, dolor torácico y síncope, principalmente). De esta forma, es frecuente que los síntomas de HP se atribuyan a otras enfermedades cardíacas o pulmonares más comunes, y el diagnóstico puede demorarse algunos meses. En este estudio los signos observados, en orden de frecuencia fueron: Disnea tos, fatiga, hipoxia, cianosis, acropaquías, segundo ruido pulmonar aumentado, soplo de IT, hepatomegalia, edema periférico.

El tratamiento de la HAP ha evolucionado rápidamente en la última década. El sildenafil y los inhibidores de la endotelina (Bosentán, Sitaxsentán Ambrisentán.) se están perfilando como los fármacos de elección para iniciar el tratamiento, pero todavía es necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorizados que permitan demostrar esta hipótesis.

En líneas generales, el tratamiento de la HP en adultos se inicia con la anticoagulación oral 50 (si no existe contraindicación) pero ésta es poco recomendada en niños, sugiriéndose su uso de preferencia cuando se haya documentado trombos; los diuréticos están indicados cuando hay falla cardíaca derecha y el oxígeno para mantener la saturación de oxígeno [Sat O<sub>2</sub>] > 90%.

En nuestro estudio se empleó oxígeno suplementario con fracciones inspiradas bajas para lograr una Sat O<sub>2</sub> >90% en 77 pacientes; se utilizó el sildenafil en 30 pacientes con una dosis promedio de 0.78mg/Kg/dosis; otros medicamentos empleados fueron diuréticos principalmente espironolactona y en menor número furosemida; IECAs y digitálicos.

## XII. CONCLUSIONES

---

La prevalencia de HP en la población manejada en el servicio de Neumopediatría es de 2.42 por 100 000 derechohabientes de la región, mayor que en otras series reportadas seguramente por ser esta unidad un centro de referencia; pero se requieren estudios multicéntricos nacionales para confirmarlo.

En este estudio predomina el género masculino en todos los grupos de clasificación (relación 1.5/1 respecto al sexo femenino).

Los grupos de edad con mayor prevalencia son el de niños menores de entre 5 y 15 años.

De acuerdo a la clasificación actual de Hipertensión Pulmonar, en nuestro medio se diagnosticó HAP, HP asociada a enfermedad cardiaca izquierda, HP asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia, siendo esta la mas predominante, HP con mecanismos multifactoriales poco claros.

En Neumología Pediátrica de esta unidad, el diagnóstico de sospecha de HP se estableció mediante la práctica ecocardiograma, observándose en este una PSAP mayor de 30

El tratamiento más utilizado se basa en Oxígeno suplementario, diuréticos y sildenafil.

La asociación de más de un diagnóstico en un mismo paciente, hace necesaria la creación de un equipo multidisciplinario para establecer el diagnóstico temprano y optimizar el tratamiento de estos pacientes, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevivencia una vez establecido el diagnóstico.

A la vez que es necesario crear estándares de los registros clínicos, funcionales y de calidad de vida para un adecuado seguimiento de los pacientes; mejorar la posibilidad de realizar cateterismo cardiaco con pruebas de vaso-reactividad para el diagnóstico de certeza y tratamiento específico, introducir otros métodos de diagnóstico no invasivos en el seguimiento de los pacientes como es la resonancia magnética y determinación del péptido cerebral natriurético, así como desarrollar más líneas de investigación con los nuevos fármacos disponibles.

### **XIII. FORTALEZAS**

---

Los estudios ecocardiográficos fueron realizados por el mismo cardiólogo pediatra con amplia experiencia y formación de alta especialidad en ecocardiografía.

El equipo ecocardiográfico con el que se realizaron los estudios, cumplen con las especificaciones de la mas alta calidad.

## **XIV. LIMITACIONES**

---

El presente es un estudio retrospectivo, se revisaron expedientes únicamente de los pacientes a los cuales se le solicitó ecocardiograma por cualquier causa y resultaron con PSAP mayor de 30 mmHg, por lo que se desconocen características diagnósticas del ecocardiograma en términos de sensibilidad y especificidad y valores predictivos dado que no fueron motivo del presente estudio.

Actualmente no contamos con personal adiestrado en procedimientos de hemodinamia pediátrica con el que se pueda definir el diagnóstico de hipertensión pulmonar, por lo que nos limitamos a establecer factores de riesgo a desarrollar hipertensión pulmonar por manifestaciones clínicas y hallazgos ecocardiográficos.



## **XV. ÁREAS DE INVESTIGACIÓN**

---

Seguimiento prospectivo de los pacientes con hp por ecocardiografía que permita definir factores pronósticos de discapacidad, morbilidad y mortalidad, así como posibles predictores de respuesta a tratamiento farmacológico.

## XVI. BIBLIOGRAFÍA

---

1. 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):1801916. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>.
2. Wilmott RW, Bush A, Deterding RR, Ratjen F, Sly P, Zar H, et al. *Kendig. Enfermedades Respiratorias En Niños*. 9a ed. Elsevier; 2019.
3. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S-12S.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 suppl):D34-D41.
5. Van Albada ME, Berger RMF. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease—the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol Young* 2008;18(1):10-17.
6. Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *PulmCirc* 2011;1:280-285.
7. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011;1(2):286-298.
8. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-2099.
9. Austin D, Loyd E. Genetics and mediators in pulmonary arterial hipertensión. *Clin Chest Med* 28 (2007) 43–57.
10. Suzanne F, Tolsa J, Beghetti M, The swiss registry for pulmonary arterial hipertensión: the paediatric experience. *Swiss Med WKLY* 2007; 137: 510-513.
11. De Wolf D, Clinical practice: pulmonary hipertensión in children. *Eur J Pediatr*. Mayo 2009;168(5): 515-522.
12. Landzberg J, congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28 (2007) 243–253.
13. Badesch et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol*.2009; 54: 55-66.

14. Haworth S, The management of pulmonary hypertension in children Arch Dis Child 2008;93:620–625.
15. Barbera J, Escribano P, Morales p, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar Rev Esp Cardiol. 2008;61(2):170-84.
16. Abman SH, Raj U. Towards improving the care of children with pulmonary hypertension: the rationale for developing a Pediatric Pulmonary Hypertension Network. Prog Pediatr Cardiol 2009;27(1–2):3-6.
17. Moledina S, Hislop AA, Foster H, et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. Heart 2010;96(17):1401-1406.
18. Fraise A, Jais X, Schleich JM, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. Arch Cardiovasc Dis 2010;103(2):66-74.
19. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007;30(1):104-109.
20. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. 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(2):164-172.
21. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol 2013;62.
22. Van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation 2011;124(16):1755-1764.
23. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. Lancet 2012;379(9815):537-546.
24. Wilkins MR. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. Eur Respir Rev 2012;21(123):19-26.
25. Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension. Annu Rev Pathol 2007;2:369-399.
26. Humbert M, Morrell NW and Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43 Suppl 5 :13-24.
27. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Circulation. 2004;109 (2):159-165.
28. Channick R, Sitbon O, Barst R, et al. Endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 62S-68S.
29. McLaughlin V, Sitbon O, Rubin JL, et al. Survival with first-line bosentan in patients with

primary pulmonary hypertension *Eur Respir J* 2005; 25: 244–249

30. Raposo S, Otero G, Blanco A, et al. Tratamiento con sildenafil y/o bosentán en niños y jóvenes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmenger *López Rev Esp Cardiol*. 2007;60(4):366-72
31. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-1436.
32. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2003; 111 (9):1339-46.
33. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(6):500-9.
34. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl 5 :S25-32.
35. MacLean MR, Hervé P, Eddahibi S, et al. 5-Hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevante to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000;131(2):161-8.
36. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 12 Suppl 5:33S-9S.
37. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial hipertensión Machado et al. *J Am Coll Cardiol*.2009; 54: S32-S42
38. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 523-66.
39. Bautista B E, Santos L y Hernández J. Biopatología de la hipertensión arterial pulmonar idiopática. *Neumología y Cirugía de Tórax* Vol.65 S4:S6-S18, 2006
40. Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho M-P, et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1559-1572.
41. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL registry. *Chest* 2012;141(4):906-915.
42. Nakanishi N. 2009 ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines and connective tissue disease. *Allergol Int* 2011;60(4):419-424.
43. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. . *Pediatric Pulmonary Hypertension* 2015;132. doi: 10.1161/CIR.0000000000000329.
44. IvyDD, AbmanSH, BarstRJ, BergerRM, BonnetD, FlemingTR, et al. Pediatric pulmonary hypertesion. *J AmCollCardiol* (2013) 62(25 Suppl):D117–26.doi:10.1016/j.jacc.2013.10.028

45. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(1):1-14.
46. Forfia PR, Trow TK. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34(4):665-681.
47. Lammers AE, Haworth SG, Riley G, et al. Value of tissue Doppler echocardiography in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(5):504-510.
48. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):615-621.
49. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, et al. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics* 2008;121(2):317-325.
50. Forfia PR, Vachiéry J-L. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2012;110(6 suppl):16S-24S.
51. Dyer K, Lanning C, Das B, et al. Noninvasive Doppler tissue measurement of pulmonary artery compliance in children with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(4):403-412.
52. Takatsuki S, Nakayama T, Jone P-N, et al. Tissue Doppler imaging predicts adverse outcome in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2012;161(6):1126-1131.
53. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, et al. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-5.
54. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.
55. Morales B, Campos C y Rosas R. Proceso diagnóstico en la hipertensión arterial pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax* Vol.2006 65(S4):S28-S42
56. Segovia M, Gómez B, García P, et al. Diagnóstico y clasificación. *Avances en Hipertensión Pulmonar*. 2008(13):1-5.
57. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assesment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 (12 Suppl 5):40S-7S
58. Haworth S, The management of pulmonary hypertension in children *Arch Dis Child* 2008;93:620–625

59. Galié N, Manes A, Branzi A. Conventional medical therapies. In: Peacock AJ, Rubin LJ. Pulmonary circulation: Diseases and their treatment. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 244-254.
60. Pulido Z, Domínguez C, Del Valle Z, Manejo médico y tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar. Neumología y Cirugía de Tórax Vol. 65(S4):S58-S67, 2006
61. Lang I, Gómez S, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. Chest 2006; 129: 1636-1643.
62. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. Eur Resp J 2004; 24: 339-40.
63. Hoeper MM, Welte J, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2005; 26: 858-63.
64. Sandoval Z, Carrillo A, Córdova J, et al. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar. Alternativas de intervencionismo y cirugía Neumología y Cirugía de Tórax; Vol 65(S4):S68-S76, 2006
65. Rubin JL. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 7S–10S.
66. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities for treatment in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 73s-

