



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

---

---

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**"PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
PULMONAR EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA DEL CENTRO  
MEDICO NACIONAL LA RAZA, IMSS"**

**TESIS**

**Para obtener el título de especialista en:  
PEDIATRIA**

**PRESENTA**

**Dra. Mariana Jaimez García**

**ASESORES DE TESIS**

**Dra. Ma. Del Rocío García Olvera  
Neumóloga Pediatra  
UMAE. Dr. Gaudencio González Garza  
CMN LA RAZA IMSS**

**Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez  
Neumóloga Pediatra  
UMAE. Dr. Gaudencio González Garza  
CMN LA RAZA IMSS**

**México, D.F., 2010**





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.

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

---

**DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

---

**DR. MARIO GONZÁLEZ VITE**

NEUMOLOGA PEDIATRA  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
"DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

---

**DRA. MA DEL ROCIO GARCIA OLVERA**

NEUMOLOGA PEDIATRA  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

---

**DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ**

MEDICO PEDIATRA  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

---

**DRA. MARIANA JAIMEZ GARCIA**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

**Dra. Ma. Del Rocio García Olvera**  
Neumóloga Pediatra  
Médico adscrito al servicio de Neumología Pediátrica  
UMAE. Dr. Gaudencio González Garza  
CMN LA RAZA IMSS

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

**Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez**  
Neumóloga Pediatra  
Jefe de servicio de Neumología Pediátrica  
UMAE. Dr. Gaudencio González Garza  
CMN LA RAZA IMSS

**Dra. Mariana Jaimez García**  
Médico Pediatra  
Residente de 4to año de Pediatría  
UMAE. Dr. Gaudencio González Garza  
CMN LA RAZA IMSS

## AGRADECIMIENTOS

### ***A Dios***

Por permitirme vivir

### ***A la UMAE HG CMN LA RAZA***

Cuna de médicos brillantes

### ***A los niños***

Por su contribución a un mejor conocimiento de su enfermedad.

### ***A mis Maestros***

Por compartir conmigo su experiencia y conocimientos

### ***A la Dra. Ma. Del Rocío García Olvera y la Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez***

Quienes con su experiencia y amor a los niños permitieron la realización de este trabajo.

### ***A los profesionales implicados***

Por el regalo de su tiempo en la inclusión de los datos, por su profesionalidad y buen hacer.

### ***A mis Amigos y Amigas***

Por su compañía y apoyo.

### ***A mi Padre***

Por confiar y creer en mí, por su ejemplo, dedicación y amor, que me impulsa a seguir adelante, quien me ha guiado por el mejor camino y me ha ayudado a construir los “cimientos de mi vida”.

### ***A mi Madre***

Por su amor tan inmenso, por creer y confiar en mí, por su ejemplo de mujer emprendedora, de trabajo diario y de lucha constante. Por enseñarme el amor hacia los demás y por su apoyo y respaldo incondicional.

### ***A Axel Francisco***

Un ser maravilloso; la luz de mi vida y la fuerza que me impulsa a seguir adelante.

### ***A mis Hermanos y Hermanas***

Por estar a mi lado, escucharme y apoyarme aún en los momentos más difíciles.

### ***Al Dr. Jesús Bermeo Méndez***

Porque gracias a su ayuda en una época tan difícil; aún sigo aquí, en lo que me gusta hacer.

### ***A mis tíos y primos***

Por estar siempre al pendiente de mí, ayudarme cuando más los necesité y por sus buenos deseos.

***¡GRACIAS A TODOS!***

***DRA. MARIANA JAIMEZ GARCIA***

## ÍNDICE

Abreviaturas	.....	6
Resumen	.....	7
Marco Teórico	.....	8
Justificación	.....	17
Planteamiento del problema	.....	18
Objetivos	.....	19
Material y métodos	.....	20
Descripción de las variables	.....	21
Consideraciones éticas	.....	24
Recursos	.....	24
Factibilidad	.....	24
Resultados	.....	25
Discusión	.....	28
Conclusiones	.....	31
Anexos	.....	32
Bibliografía	.....	44

## Abreviaturas

AF: Actividad física.  
ANA: anticuerpo antinuclear.  
BMP2: gen del receptor 2 de la proteína morfogenética ósea.  
CMLVP: células del músculo liso vascular pulmonar.  
*CMNR: Centro Médico Nacional La Raza.*  
DLco: difusión pulmonar de monóxido de carbono.  
ECG: Electrocardiograma.  
EC: Expediente clínico  
ECO: Ecocardiograma  
ET-1: endotelina 1.  
FDE-5: Inhibidores de la fosfodiesterasa-5.  
FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.  
FVC: capacidad vital forzada.  
GC: Gasto cardíaco.  
HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar.  
HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática.  
HG: Hospital General.  
IECAs. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina  
ICCD: Insuficiencia Cardíaca Congestiva Derecha.  
IT: Insuficiencia tricuspídea  
LVP: lecho vascular pulmonar.  
mmHg: milímetros de Mercurio.  
MRC: British Medical Research Council.  
*NIH: National Institute of Health.*  
NO: óxido nítrico.  
NSS: número de seguridad social.  
PAD: presión auricular derecha.  
PAPm: presión media en la arteria pulmonar.  
PsAP: presión sistólica arterial pulmonar.  
RX: Radiografía.  
SAHOS: Síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño.  
TC: Tomografía Computada  
TEPC: Enfermedad tromboembólica crónica.  
TGF $\beta$ : factores  $\beta$  transformadores del crecimiento.  
TLC: capacidad vital total.  
Tx: Tratamiento.  
TxA2: tromboxano A2.  
*UMAЕ: Unidad Médica de Alta Especialidad.*  
VD: ventrículo derecho  
VI: ventrículo izquierdo  
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.  
VIP: Péptido intestinal vasoactivo.  
WHO: Organización Mundial de la Salud.  
5-HT: serotonina.  
5-HTT: transportador de la serotonina.  
6MWT: test de la marcha de 6 minutos.

## RESUMEN

**Palabras clave:** Hipertensión Arterial Pulmonar, Hipertensión Pulmonar, sildenafil

**Introducción:** La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad que cursa con elevación de la presión media de la arteria pulmonar por arriba de 25 mmHg en reposo y 30 mmHg en ejercicio, poco frecuente, de mal pronóstico en cualquier etapa de la vida y con una sobrevida 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 sobrevida, con mejoría en su calidad de vida.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de HAP atendidos en Neumología Pediátrica del CMN La Raza, IMSS.

**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 enero del 2006 al 30 de junio del 2009. Se excluyeron los expedientes que no contenían presión sistólica de la arteria pulmonar, peso, talla y tratamiento utilizado. 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 84 pacientes con diagnóstico de HAP con una mediana de la edad al momento del diagnóstico de 1.08 años y una media de 3.1 años (1-182 meses), encontrando una prevalencia en la población de Neumología Pediátrica del CMNR de 2.88 por 100 000 derechohabientes de la región, la mayoría menores de 4 años, predominando el sexo masculino sobre el femenino con una relación 1.8:1 en todos los grupos de clasificación, . Los diagnósticos de acuerdo a la clasificación actual de Dana Point 2008, en orden de frecuencia fueron: HP asociada a neumopatías y/o hipoxemia, HAP asociada a cardiopatías congénitas; HAP idiopática; HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda así como asociada a enfermedad metabólica. En Neumología Pediátrica de esta unidad, el diagnóstico se estableció con la historia clínica, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma; se utilizaron otras pruebas diagnósticas ante la evidencia de otras enfermedades asociadas y sólo se ha corroborado el diagnóstico de certeza de HP con cateterismo cardíaco derecho en el 12% de los casos. 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 cardíaco 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



## MARCO TEORICO

La HP se describió hace más de 100 años (*Romberg y cols*, en 1891) y sus características clínicas hace 50 años; ha sido motivo de estudio en varios simposios *Ginebra 1973*; *Evian, Francia 1998*; *Venecia, Italia 2003*, hasta llegar al 4° en *Dana Point, California*<sup>1, 2</sup> -2008- donde se estableció la clasificación actual, que pretende dirigir la investigación y conocimiento de la misma.

Es una enfermedad, poco frecuente, con una incidencia de 1 a 2 casos por millón de habitantes al año.<sup>3</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>4</sup> y asociados a cardiopatía congénita en 15 a 52%,<sup>4, 5, 6</sup> predominando en mujeres y asociadas a neumopatías en 13%.<sup>4</sup> Existen 2 definiciones de HAP, 1) *European Society of Cardiology* y 2) *National Institute of Health (NIH)* de EUA, nuestro trabajo toma en cuenta la última, que define a la HAP si la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) es  $\geq$  a 25 mmHg en reposo, o 30 mmHg durante el ejercicio.<sup>7,8,9</sup>

### Clasificación de la hipertensión pulmonar (tabla 1)<sup>2</sup>

1 Hipertensión arterial pulmonar
1.1 Idiopática
1.2 Hereditaria
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK1, endogлина (con o sin telangiectasia hereditaria hemorrágica)
1.2.3. Desconocida
1.3. Inducida por fármacos o tóxicos
1.4 Asociada a
1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
1.4.2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
1.4.3. Hipertensión portal
1.4.4. Cardiopatías congénitas
1.4.5. Esquistosomiasis
1.4.6. Anemia hemolítica crónica
1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o Hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardiaca izquierda
2.1. Disfunción sistólica
2.2. Disfunción diastólica
2.3. Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar asociada a neumopatías y/o a hipoxemia
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2. Neumopatías intersticiales
3.3. Otras neuropatías con patrón mixto restrictivo y obstructivo
3.4. Trastornos respiratorios durante el sueño.
3.5. Hipoventilación alveolar
3.6. Exposición crónica a grandes alturas
3.7. Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros
5.1. Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
5.2. Trastornos sistémicos: Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, leiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades del depósito del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos.
5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, falla renal crónica o Diálisis

Independientemente del origen de la HAP, el resultado final es la proliferación y remodelación del endotelio vascular que conduce a insuficiencia cardiaca congestiva derecha (ICCD) hasta la muerte, los factores asociados a riesgo de desarrollarla,<sup>10 11</sup> son:

- a) Drogas y toxinas: aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina, aceite tóxico, anfetaminas, L-triptófano, meta-anfetaminas, cocaína, agentes de quimioterapia, antidepresivos, anticonceptivos orales, estrógenos, tabaquismo.
- b) Condiciones médico-demográficas: género, hipertensión sistémica, obesidad
- c) Enfermedades: infección por VIH, hipertensión portal/hepatopatías, colagenopatías con afectación vascular, cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos, enfermedades tiroideas, enfermedades hematológicas como: asplenia secundaria a esplenectomía quirúrgica, anemia falciforme, talasemia- $\beta$ , enfermedades crónicas mieloproliferativas, enfermedades genéticas o metabólicas raras: enfermedad de depósito de glucógeno tipo 1<sup>a</sup> (Von Gierke), enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria: Osler-Weber-Rendu).

### **Fisiopatología**

La enfermedad tiene una patogénesis multifactorial, donde concurren factores genéticos -que explican la susceptibilidad individual- y factores exógenos desencadenantes (factores de riesgo). Además, incluye varios procesos bioquímicos y distintos tipos de células. 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>12</sup>

**Vasoconstricción:** Es uno de los primeros componentes del proceso de HAP. Se debe a la función o expresión anormal de los canales de potasio en las células del músculo liso y disfunción endotelial. 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>13</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>14</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 HAP. 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 HAP.<sup>15,16 17</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 HAP.<sup>18</sup> Muchos de estos procesos anormales elevan el tono vascular y promueven el...

**Remodelado vascular:** El proceso afecta a todas las capas del vaso, consisten en cambios proliferativos y obstructivos, que implican varios tipos de células<sup>6</sup>, 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 HAP y se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad<sup>19</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>20</sup> Es difícil determinar si este estado protrombótico es primario o secundario, pero la trombosis contribuye a la progresión de la enfermedad.

En la HAP 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>21</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>22</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<sup>23</sup> y menos frecuente mutaciones en otros 2 miembro de la superfamilia de Factores  $\beta$  transformadores del crecimiento (TGF $\beta$ ): receptor de activinas similar a la quinasa ALK-1 y endoglin, que se asocian con telangiectasia hereditaria hemorrágica y/o HAP severa.<sup>24</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>25</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>25,26,27</sup>

## **Manifestaciones Clínicas**

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.

Durante la exploración física de los campos pulmonares se pueden encontrar estertores y sibilancias, pero es el examen cardíaco el que nos brinda mas información con un segundo ruido pulmonar aumentado, que generalmente se desdobra con respecto al segundo ruido aórtico, puede aparecer un soplo de insuficiencia tricuspídea que aumenta en la inspiración a medida que el ventrículo derecho se dilata, así como un tercer ruido derecho que es indicativo de ICCD avanzada e indica mal pronóstico. La Ingurgitación yugular, conjuntamente con hepatomegalia y edema periférico son signos de ICCD, que es un evento tardío en los niños pequeños.<sup>8</sup>

Uno de los síntomas más limitantes para el paciente es la disnea, secundaria a la incapacidad de incrementar el flujo sanguíneo pulmonar con el ejercicio, múltiples escalas evalúan la percepción del individuo. Las más utilizadas son la de Borg y la MRC (*British*

*Medical Research Council*). La escala de Borg (tabla 2) se utiliza durante la valoración con pruebas de ejercicio (caminata de 6 minutos) y permite estimar la percepción de disnea.<sup>28</sup>

**Tabla 2.** Escala de disnea de Borg.

<b>GRADO</b>	<b>SENSACIÓN DEL PACIENTE</b>
0	Sin disnea
0,5	Muy, muy leve
1	Muy leve
2	Leve
3	Moderada
4	Algo severa
5	Severa
6	
7	Muy severa
8	
9	Muy, muy severa (casi máxima)
10	Máxima disnea

Así mismo, en todo paciente con HAP se deben realizar determinaciones de clase funcional y capacidad de ejercicio ya que son marcadores importantes de gravedad, respuesta a la terapia y progresión. La clasificación más usada es la de la *New York Heart Association*, adaptada por la Organización Mundial de la Salud [WHO] para la HAP basada en la relación entre los síntomas y el esfuerzo requerido para provocarlos, así como la clasificación de Ross para lactantes y niños pequeños.(tabla3 y 4)

**Clasificación NYHA/WHO (tabla 3)**

Clase I	Pacientes con HAP que no produce limitación de la actividad física (AF). La AF ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni episodios presincoales.
Clase II	Pacientes con HAP que produce una ligera limitación de la AF. Los pacientes están confortables en reposo. La AF ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales.
Clase III	Pacientes con hipertensión pulmonar que produce una marcada limitación de la AF. Los pacientes están confortables en reposo. La AF, incluso menor de la ordinaria, causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales.
Clase IV	Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier AF. Los pacientes manifiestan signos de ICCD. Puede presentarse disnea y/o fatiga incluso en reposo. La sensación de malestar aumenta con cualquier AF.

#### Clasificación de Ross (Tabla 4)

Clase I	Asintomático
Clase II	Taquipnea leve o diaforesis con la alimentación en lactantes. Disnea de esfuerzo en niños mayores
Clase III	Taquipnea marcada o diaforesis con la alimentación en lactantes. Prolongado tiempo de alimentación con crecimiento inadecuado
Clase IV	Síntomas en reposo: taquipnea, retracción costal, o diaforesis

Ross RD, et al. Am J Cardiol 1987; 59:911-914

#### Diagnóstico

El primer paso es “sospechar” los síntomas, posteriormente se realiza: electrocardiograma (ECG); radiografía (RX) de tórax y se confirma el diagnóstico por ecocardiograma.

Realizado el diagnóstico hay que caracterizar la HAP. Para ello se utiliza una serie de pruebas esenciales como son: pruebas de función respiratoria y gasometría arterial, una gammagrafía pulmonar y/o Tomografía Computada (TC) helicoidal, y serología. En esta última, hay que estudiar la función hepática y tiroidea, el anticuerpo antinuclear (ANA), y la posible existencia de infección por VIH. Otras pruebas adicionales son: TC de alta resolución (para descartar enfermedad venooclusiva y/ o hemangiomas), angiografía y polisomnografía si se sospecha un SAHOS (síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño). El cateterismo cardiaco sigue siendo el método de elección para completar el estudio hemodinámico y seleccionar la opción terapéutica óptima

**ECG:** 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>29</sup>

**Rx 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.

**Ecocardiografía:** El ecocardiograma bidimensional con Doppler color es el estudio no invasivo de elección, cuenta con una sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de HP que varía de 79% a 100% y 60% a 98% respectivamente, permite determinar la función ventricular, el desempeño de las válvulas cardiacas, así como obtener de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (VI) y estimar la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP), es posible medir el grosor del VD como índice de hipertensión del VD. Se puede estimar la PSAP mediante la determinación del flujo de regurgitación a través de la válvula tricuspídea o midiendo directamente la velocidad del flujo a través de la válvula pulmonar por medio de ecocardiografía Doppler color continuo (ecuación modificada de Bernoulli). La ecocardiografía es un método atractivo para aquellos casos donde se requiere la repetición de cateterismo cardiaco derecho en el curso de la enfermedad y para evaluar la respuesta a intervenciones terapéuticas de algunos pacientes. Permite determinar el origen de la HAP en casos donde existe patología del VI, disfunción sistólica o diastólica, anomalía de válvulas aórtica o mitral, septum interauricular o ventricular.<sup>29, 30</sup>

**Cateterismo cardíaco:** En niños con HAP 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 HAP 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>31</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>9</sup>

**Espirometría:** Su determinación es importante para descartar la presencia de enfermedad pulmonar o neuromuscular asociada. Con frecuencia, en pacientes con HAP es normal, se ha encontrado un patrón observado un de restricción con disminución de la capacidad vital forzada (FVC) y total (TLC) en grado leve a moderado. También puede presentarse una disminución en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) o del flujo mesoespiratorio 25-75% como consecuencia de la obstrucción de vías aéreas periféricas.<sup>32</sup> En general la relación FEV1/FVC es > 70%.<sup>28</sup> La prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLco), con frecuencia se encuentra comprometida en pacientes con HP y enfermedades pulmonares, no así en pacientes con HAPI.

**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 PaO2 suele ser normal o ligeramente disminuida y la PaCO2 se encuentra disminuida por hiperventilación alveolar.<sup>33</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 cardíaco 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>29</sup>

**Gammagrafía pulmonar ventilatorio-perfusorio:** Tiene valor en el diagnóstico y para excluir enfermedad tromboembólica crónica (TEPC). En HAP, existen alteraciones de origen trombotico 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.

**Tomografía Computarizada (TC):** Esta indicada en casos de HAP con gammagrafía V/Q con defectos de perfusión segmentarios o subsegmentarios y ventilación normal.<sup>25</sup>

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

**Péptido cerebral natriurético:** Los niveles plasmáticos del péptido cerebral natriurético se utilizan como marcador diagnóstico en la HAP 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 HAP. Utilizando un valor de corte de 33 pg/ml, la sensibilidad y especificidad para demostrar HAP 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>34</sup>

**Acido Úrico:** Es posible observar hiperuricemia en los pacientes con HAP y se correlaciona con las alteraciones hemodinámicas y la supervivencia. Su origen no está bien determinado. Los niveles séricos elevados de endotelina1, troponinas y norepinefrina también se han correlacionado con disminución en la supervivencia.<sup>35</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  $\leq 200 \mu\text{m}$ , 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 HAP, 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>8</sup>

## 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>9</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 ( $\geq 2$  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>36</sup>

d) Deben evitarse fármacos alfa-adrenérgicos contenidos en algunos aerosoles nasales, el uso de antiinflamatorios no esteroideos deben emplearse con moderación, dado el riesgo de precipitar insuficiencia cardíaca, probablemente en relación con la vasoconstricción renal y la inhibición de las prostaglandinas.<sup>36</sup>

### **Tratamiento Convencional**

a) Oxigenoterapia continua domiciliar: 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>8,9</sup>

b) Diuréticos: Están indicados para la reducción de los signos y síntomas de ICCD. La espirolactona está especialmente recomendada.

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

d) Anticoagulantes orales: Se recomienda la anticoagulación en pacientes con HAP 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>8</sup>

e) **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 HAP 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 HAP 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>37</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 HAP asociada a algún padecimiento de base.<sup>41</sup> 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>8</sup>

#### ***Tratamiento Combinado***

Medicamentos como el poprostenol, el treprostinil<sup>42</sup> y el bosentán<sup>15</sup> han demostrado mejoría en la sobrevida de pacientes con HAP 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>43,44</sup> por ejemplo bosentán combinado con prostanoides, bosentán combinado con sildenafil, Sildenafil combinado con prostanoides.

#### ***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>8,9</sup> representa una alternativa viable para pacientes seleccionados con HAP 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>45</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>30, 46</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 cardiaca 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 HAP, incluso en la población atendida en nuestro servicio, de ahí deriva la importancia de llevar a cabo este trabajo.

## **JUSTIFICACIÓN**

Con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar que se atienden en el servicio de Neumología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS (CMNR), se consideró necesario determinar la prevalencia y características clínicas de esta población para que de acuerdo con la información obtenida se establezcan futuras líneas de investigación que permitan mejorar las estrategias diagnóstico- terapéuticas en estos niños.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al considerar que existe poca información sobre hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes pediátricos y que los recientes avances en el conocimiento de la biopatología de la HAP han cambiado la perspectiva de la enfermedad; el interés principal del estudio es poder dar a conocer cuál es la prevalencia y características clínicas de los pacientes que se atienden en el servicio de Neumología Pediátrica del CMNR.

La información obtenida será la base para realizar ajustes al protocolo diagnóstico-terapéutico de estos niños que contribuyan a mejorar su calidad de vida, por lo que surge la pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar que se atendieron en el Servicio de Neumología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, del 01 de enero de 2006 al 30 de junio de 2009?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la prevalencia y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de HAP que se atendieron en el servicio de Neumología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza de enero de 2006 a junio de 2009.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Establecer la frecuencia de HAP 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).
2. Conocer los síntomas que se presentan con mayor frecuencia.
3. Identificar los métodos diagnósticos empleados.
4. Identificar el tratamiento más frecuentemente utilizado.
5. Identificar las enfermedades asociadas

## MATERIAL Y METODOS

### **Diseño del Estudio:**

Observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

### **Límite de Espacio:**

Servicio de Neumología Pediátrica Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

### **Universo de Trabajo:**

Expedientes de pacientes del servicio de Neumología Pediátrica del CMNR con diagnóstico de HAP que se atendieron en el periodo del 01 de enero del 2006 al 30 de junio del 2009.

### **Criterios de Selección:**

**Inclusión:** Expedientes de pacientes con diagnóstico de HAP diagnosticada por ecocardiografía, que se encontraron en el archivo clínico y/o en el expediente electrónico.

**Exclusión:** Expedientes que no referían la información de la presión sistólica de la arteria pulmonar, peso, talla y tratamiento utilizado.

### **Tamaño de La Muestra:**

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

### **Análisis Estadístico:**

Se reportan medidas de tendencia central y de dispersión.

**Método:** De los pacientes atendidos en consulta externa del servicio de Neumología Pediátrica CMNR en el periodo de estudio, a través del expediente electrónico o del formato 4-30-6 se obtuvo el número de seguridad social (NSS) 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.

## VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	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
Clase funcional	Clasificación basada en la relación entre los síntomas y el esfuerzo requerido para provocarlo, establecido por la NYHA	Lo referido en el EC	Cualitativa ordinal	I II III IV
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	Gramos
Talla	Estatura o altura de las personas.	Lo referido en el EC al captar al paciente y el último registro	Cuantitativa	Centímetros
Género	Diferencia física y constitutiva de hombre ó mujer	Lo referido en el EC	Cualitativa	Femenino Masculino
Edad al inicio de los síntomas	Periodo de tiempo de vida de una persona al iniciar la sintomatología	Lo referido en el EC	Cuantitativa	Edad en meses
Edad al diagnóstico	Periodo de tiempo de vida de una persona al momento del diagnóstico de HAP	Lo referido en el EC	Cuantitativa	Edad en 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 Soplo de IT 3er ruido derecho Ingurgitación yugular Edema periférico Hepatomegalia Cianosis central Acropaquia Otros

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
<b>PRUEBAS DIAGNÓSTICAS</b>				
Caminata de 6 minutos	Prueba de esfuerzo constante que evalúa la capacidad de ejercicio del paciente al caminar durante seis minutos en condiciones estandarizadas.	Lo referido en el EC	Cuantitativa	Metros
Espirometría	Técnica que mide flujos y volúmenes respiratorios útiles para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades respiratorias	Lo referido en el EC	Cuantitativa	Valor de: FVC (% predicho) FEV1 (% predicho) Rel FEV1/FVC (% predicho) Sat O2 (%)
<b>TRATAMIENTO EMPLEADO</b>				
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 cardiaco	Lo referido en el EC	Cualitativa	Si No

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERATIVA	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
<b>ENFERMEDADES ASOCIADAS</b>				
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.
Seguimiento	Periodo en el que se ha vigilado y tratado un paciente.	Tiempo transcurrido entre las fechas del primer contacto con el paciente y la última valoración clínica.	Cuantitativo	Meses

**Abreviaturas:**

Eco: Ecocardiograma,  
 EC: Expediente clínico  
 FVC: Capacidad vital forzada  
 FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzada en el primer segundo  
 FDE-5: Inhibidores de la fosfodiesterasa-5.  
 NYHA: New York Heart Association  
 IECA: Inhibidor de la Enzima convertidora de angiotensina  
 CoAo: Coartación Aórtica  
 CAVP: Comunicación anómala de venas pulmonares  
 CIA: Comunicación interauricular  
 CIV: Comunicación interventricular  
 PCA: Persistencia del conducto arterioso  
 LES: Lupus eritematoso sistémico  
 ARJ: Artritis reumatoide juvenil



## **CONSIDERACIONES ETICAS**

El estudio cumple con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y normas institucionales; es de riesgo menor al mínimo por estudiar expedientes, fue aprobado por el Comité Local de Investigación con No. de Registro: R-2009-3502-88; y no fue necesario la carta de consentimiento informado.

## **RECURSOS**

### **Recursos humanos:**

*Dra. Mariana Jaimez García.* Medico residente de 4º año de la especialización en Pediatría Médica.

*Dra. Ma. Del Rocío García Olvera.* Neumóloga pediatra, médica adscrita al Servicio de Neumología Pediátrica CMNR.

*Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez.* Neumóloga pediatra, Jefe del servicio de Neumología Pediátrica CMNR.

### **Recursos materiales:**

Expedientes clínicos de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

### **Recursos económicos:**

Propios de la unidad.

### **Factibilidad**

El estudio fue factible porque se cuenta con registros en el Servicio de Neumología Pediátrica CMNR y expedientes en el archivo clínico.

## RESULTADOS

Se revisaron 89 expedientes clínicos de pacientes del servicio de Neumología Pediátrica del CMNR con diagnóstico de HAP, atendidos por consulta externa en el periodo del 01 de enero de 2006 al 30 de junio de 2009, sólo se incluyeron para este estudio 84 pacientes que cumplieron con los criterios de selección establecidos.

De los casos estudiados, en el servicio de Neumología Pediátrica la mediana del tiempo de seguimiento fue de 12 meses y una media de 15.39 meses (13.23 DE), con un mínimo de 0 y máximo de 48 meses.

En el periodo de estudio, en promedio observamos una incidencia anual de 0.9 por 100 000 derechohabientes de la región, que durante los últimos cuatro años ha ido aumentando anualmente un 34%. La prevalencia observada fue de 2.88 por 100 000 derechohabientes de la región.

**Grupos estudiados:** Con base en la clasificación de Hipertensión Pulmonar establecida por el grupo de expertos de la OMS en Dana Point (2008), para el análisis de este estudio se formaron cinco grupos de acuerdo a su etiopatogénesis (Gráfica 1).

Grupo 1. HAP Idiopática 7 pacientes (8.3%).

Grupo 2. HAP asociada a cardiopatías congénitas 15 pacientes (17.9%).

Grupo 3. HP asociada a cardiopatía izquierda y valvulopatía 1 paciente (1.2%).

Grupo 4. HP asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia  
60 pacientes (71.4%).

Grupo 5. HP asociada a trastornos metabólicos (hipotiroidismo) 1 paciente (1.2%).

**Características demográficas:** Se estudiaron en total 54 hombres (64%) y 30 mujeres (36%); (Gráfica 2). La relación masculino/femenino en los grupos previamente descritos fue: Grupo 1, de 4/3; en el Grupo 2 se observó 8/7; el Grupo 3 presentó 1/0; el Grupo 4 aumentó a 40/20 y lo observado en el Grupo 5 también fue de 1/0

Al concentrarlos por grupos de edad se registraron: 36 pacientes menores de 1 año (46%); 27 de 1 a 4 años (32%); 13 de 5 a 10 años (16%); y 5 de 11 a 16 años (6%) (Gráfica 3) y de acuerdo al tipo de Hipertensión Pulmonar se distribuyeron como se muestra en el cuadro No. 1.

La edad al inicio de los síntomas tuvo una mediana de 10 meses, mínimo 1 mes y máximo 181 meses (15.08 años). Al clasificarlos por la edad al inicio de los síntomas, se encontró: 42 pacientes menores de 1 año (50%); 26 casos de 1 a 4 años (31.0%); 12 fueron de 5 a 10 años (14.3%); y solo 4 de 11 a 16 años (4.8%) (Gráfica 4).

La edad al diagnóstico tuvo una mediana de 13.0 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 182 meses (15.2 años). Al clasificarlos por grupo de edad, 39 pacientes fueron diagnosticados antes del año de vida (46.4%); 27 casos entre 1 y 4 años (32.1%); 13 niños de 5 a 10 años (15.5%); y 5 enfermos entre los 11 a 16 años (6.0%).

**Enfermedades asociadas:** Las cardiopatías congénitas asociadas a HAP que se encontraron en este estudio, por orden de frecuencia fueron: Comunicación interauricular en 7 pacientes (8.3%); Persistencia del conducto arterioso 2 (2.4%); PCA, CIA y CIV 2

(2.4%); Comunicación interventricular 1 (1.2%); PCA y CIV 1 (1.2%) y un paciente con Canal Aurículo-Ventricular (1.2%) (Gráfica 5).

Las enfermedades respiratorias y/o causas de hipoxemia que se observaron asociadas a la HP fueron: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica 1 caso (1.2%); Enfermedad pulmonar intersticial 4 (4.8%); Otras neumopatías con patrón mixto (restrictivo y obstructivo) 25 (29.8%); Trastornos respiratorios durante el sueño 11 (13.1%); Hipoventilación Alveolar 1 (1.2%) y Anomalías del desarrollo 18 pacientes (21.4%) (Gráfica 6).

En el subgrupo de enfermedades pulmonares con patrón funcional mixto (restrictivo y obstructivo) se incluyeron 18 pacientes con Displasia broncopulmonar, 5 con Fibrosis quística y 2 con Neumonía recurrente que ameritó lobectomía.

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.

**Gravedad.** De acuerdo a la medición inicial de la presión sistólica de la arteria pulmonar por ecocardiograma, la media fue de 51.37 mmHg  $\pm$  21.70 DE; los pacientes se agruparon en 3 categorías según la gravedad, al considerar todos los pacientes encontramos hipertensión leve en el 35.7%, moderada en 29.8% y severa en 34.5% (Gráfica 8); al diferenciar los pacientes según los grupos etiopatogénicos, encontramos que en el Grupo 1 (hipertensión pulmonar idiopática) hubo 2 casos leves (2.4%), 1 moderado (1.2%) y 4 severos (4.8%); en el Grupo 2 (cardiopatías congénitas) la hipertensión pulmonar fue leve 3 (3.6%), moderada 6 (7.1%) y severa 6 (7.1%); el único caso del Grupo 3 fue de grado moderado (1.2%); en el Grupo 4 (neumopatías y/o hipoxemia) fue Leve en 25 pacientes (29.8%), moderada 27 (20.2%), severa 18 (21.4%); y el paciente del Grupo 5 (hipotiroidismo) presentó HAP severa 1 (1.2%) (Cuadro 2).

Los pacientes que contaban con reporte de ecocardiograma de control, se clasificaron por gravedad de acuerdo a la última medición registrada en el expediente como: normal 17 (20.2%), leve 17 (20.2%), moderada 9 (10.7%) y severa 10 (11.9%) (Gráfica 9) (Cuadro 3)

**Manifestaciones clínicas:** Los síntomas referidos al momento del diagnóstico, en orden de frecuencia fueron: fatiga 53 (63.1%), disnea 24 (28.6%), intolerancia al ejercicio 24 (28.6%), palpitaciones/taquicardia 11 (13.1%), síncope 2 (2.4%) (Gráfica 10).

Al diagnóstico los signos más frecuentemente observados fueron: segundo ruido pulmonar aumentado 60 (71.4%), cianosis central 46 (54.8%), soplo de Insuficiencia tricuspídea 24 (28.6%), acropaquia 8 (9.5%), hepatomegalia 8 (9.5%) y edema periférico 2 (2.4%) (Gráfica 11).

La clase funcional en la que se encontraban los pacientes al momento del diagnóstico fue: Clase I, 12 pacientes (14.3%); clase II, 44 (52.4%); clase III, 21 (25%) y 7 en clase IV (8.3%) (Gráfica 12).

**Métodos Diagnósticos:** A los 84 pacientes (100%) se les estableció el diagnóstico de HP mediante: Historia clínica, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma. Para establecer el diagnóstico por exclusión o para identificar factores contribuyentes se realizaron otras pruebas, las más utilizadas fueron la tomografía de tórax 6 (7.1%), la espirometría 7 (8.3%) (en mayores de 6 años), el cateterismo cardiaco 10 (8.4%), y la polisomnografía 16 (19%). La caminata de 6 minutos se realizó para determinar el estado clínico inicial y vigilar la evolución de la enfermedad en 2 pacientes (2.4%) (Cuadro 4).

**Tratamiento Médico:** Los medicamentos utilizados en el tratamiento (Gráfica 13) fueron: oxígeno suplementario 62 (73.8%), espironolactona 46 (54.8%), captopril 40 (47.6%), furosemide (39) 46.4%, sildenafil 34 (40.5%) (Gráfica 14), cirugía 13 (15.5%), digoxina 11 (13.1%), warfarina 3 (3.6%), enalapril 1 (1.2%) y conservador 1 (1.2%).

**Tratamiento Quirúrgico:** Para corregir el factor contribuyente de la HP se realizaron las siguientes cirugías (Gráfica 15): adenoamigdalectomía en 7 pacientes (8.3%), corrección de la cardiopatía congénita en 4 (4.8%), funduplicatura y gastrostomía en 2 (2.4%).

En una paciente con clase funcional IV se realizó septostomía atrial sin que se modificara sustancialmente la evolución clínica de la paciente.

## DISCUSION

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.<sup>47</sup>

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<sup>48</sup> 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 presente estudio se identificaron 84 pacientes con diagnóstico de HAP con una mediana de la edad al momento del diagnóstico de 1.08 años y una media de 3.1 años (1-182 meses), encontrando una prevalencia en la población de Neumología Pediátrica del CMNR de 2.88 por 100 000 derechohabientes de la región, mayor a lo publicado en otras series, seguramente por tratarse de un centro médico de referencia en un país con una población pediátrica aún considerable.

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 HAP 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 displasia broncopulmonar (DBP), anomalías en el desarrollo broncopulmonar como la hipoplasia pulmonar y los trastornos respiratorios durante el sueño (SAHOS)], seguido del grupo de HAP asociadas a cardiopatías (principalmente CIA). Haciendo mención que en nuestra muestra, en gran parte de los casos (58%), coexisten 2 o más enfermedades en un mismo paciente, y llama la atención la presencia del Sx de Down hasta en un 17.8% del total de la población. No identificamos hipertensión arterial hereditaria; secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico; alteraciones hematológicas ni enfermedades del tejido conectivo.

Un aspecto relevante es que predomina el sexo masculino en una relación 1.8:1 con respecto al femenino, en todos los grupos de HAP identificados, a diferencia de lo reportado en la literatura 1.7/1 donde predomina el sexo femenino en la población

adulto; el reporte español con pacientes pediátricos no refiere la frecuencia por género. Algunos investigadores proponen que exista una asociación hormonal aún no establecida.

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 10 años, descrito de forma similar en la literatura actual.

Con una mediana de la edad al inicio de los síntomas de 10 meses y una media de 2.7 años (1-181 meses); la mayoría en clase funcional II en el grupo de neumopatías y/o hipoxemia (DBP) y en el grupo con asociación a cardiopatías congénitas (CIA y PCA con descompensación), así como con predominancia de la clase funcional IV en el grupo de HAP idiopática sin tratamiento.

En la literatura internacional se establece que el diagnóstico de certeza se realiza con el cateterismo cardíaco 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 historia clínica, radiografía de tórax, ECG y ecocardiograma que ayudaron a establecer la presión pulmonar, alteraciones cardíacas estructurales y función cardíaca derecha; se solicitaron otras pruebas diagnósticas específicas de acuerdo a la presentación clínica, como la polisomnografía en 16 pacientes con sospecha de trastornos respiratorios durante el sueño (de los cuales 15 fueron positivos para SAHOS). A pesar de que el cateterismo sigue siendo necesario para la confirmación diagnóstica, medir la respuesta vascular pulmonar a los vasodilatadores pulmonares y determinar el tratamiento específico, en esta unidad sólo se realizó en 10 pacientes (en 2 de ellos se confirmó HAP idiopática moderada y severa), otros estudios que se utilizaron en el protocolo diagnóstico fueron: TC de tórax, espirometría y caminata de 6 minutos, éstos dos últimos dependiendo de la edad del paciente; para evaluar el pronóstico y evolución. En nuestra unidad no se determina el péptido cerebral natriurético, parámetro que se asocia a la evolución y el pronóstico de la enfermedad, aún no bien establecido en los pacientes pediátricos.

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 70 mmHg (límites de 30 y 139 mmHg) y un promedio de  $75.86 \text{ mmHg} \pm 41.7 \text{ DE}$ , a dos pacientes de este grupo se les corroboró por cateterismo PAPm en 37 y 45 mmHg respectivamente, estas últimas cifras diferentes a la media reportada en el estudio antiguo del INC.

En este estudio, de los pacientes que contaban con ecocardiograma de control después de varios meses de seguimiento, se pudo identificar un grupo con cifras de PsAP en rangos normales lo que podría traducir una buena respuesta terapéutica.

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 se utilizaron las clasificaciones de Ross para lactantes menores de 2 años y la de la NYHA/WHO para escolares y adolescentes para establecer la clase funcional y se identificaron como principales síntomas, en orden de frecuencia: fatiga, disnea, Intolerancia al ejercicio, palpitaciones/ taquicardia, síncope, sin embargo como la mayoría de nuestros pacientes presentaban cierto grado de desnutrición ello podría traducir la falla en el crecimiento reportado por otros investigadores como una característica clínica en los niños. En este estudio los signos observados, en orden de frecuencia fueron: ruidos cardíacos con segundo ruido pulmonar aumentado, cianosis central, soplo de IT, acropáquia, hepatomegalia, edema periférico.

Todos los pacientes tuvieron un seguimiento en el servicio con una mediana de 12 meses (0 – 48 meses), y una media  $15.39 \pm 13.2$ DE, al inicio se clasificaron por su estado nutricional como desnutridos hasta un 85.7% de los pacientes sin alcanzar a cambiar al final del estudio, en forma global el estado nutricional de la muestra, pero sí fue posible observar que durante su evolución hubo un aumento de peso con una mediana de 3.77Kg y una media de 3.73kg, no así el aumento en la talla fue mínimo con una mediana de 0.13cm y una media de 0.13cm; se puede inferir una respuesta favorable, pero se requiere ampliar el tiempo de estudio y medir la asociación con otras enfermedades.

El tratamiento de la HAP ha evolucionado rápidamente en la última década. El sildenafil y los inhibidores de la endotelina<sup>49</sup> (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 HAP en adultos se inicia con la anticoagulación oral<sup>50</sup> (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%.<sup>51</sup>

En nuestro estudio se empleó oxígeno suplementario con fracciones inspiradas bajas para lograr una Sat O<sub>2</sub> >90% en 62 pacientes; también en 34 pacientes reportados con PsAP en cifras de HP moderada a severa, se utilizó el sildenafil con una dosis promedio de 0.78mg/Kg/dosis  $\pm 0.28$ DE en los que se observó mejoría de su clase funcional y disminución de las cifras de PsAP cuantificadas por ecocardiograma después de varios meses de tratamiento; otros medicamentos empleados fueron diuréticos principalmente espirolactona y en menor número furosemida; IECAs y digitálicos; en tres pacientes estudiados, dos con HP asociada a SAHOS y uno con HAP Idiopática, inicialmente portadores de hipertensión pulmonar suprasistémica medida por ecocardiograma, se emplearon los anticoagulantes del tipo warfarina además de sildenafil y oxígeno suplementario, observándose mejoría de la presión pulmonar por ecocardiogramas de seguimiento realizados posterior al inicio del tratamiento.

Trece pacientes se sometieron además a tratamiento quirúrgico, predominando la Adenoamigdalectomía y la corrección de la cardiopatía congénita subyacente.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de HP en la población manejada en el servicio de Neumopediatría es de 2.88 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 1.8/1 respecto al sexo femenino).

Los grupos de edad con mayor prevalencia son el de niños menores de 1 año y el de niños de 1 a 4 años.

De acuerdo a la clasificación actual de Hipertensión Pulmonar<sup>2</sup>, en nuestro medio se diagnosticó HAP asociada a cardiopatías congénitas, HAP idiopática, HP asociada a neumopatías / o hipoxemia, HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda así como HP asociada a enfermedades metabólicas.

En Neumología Pediátrica de esta unidad, el diagnóstico se establece con la historia clínica, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma; se utilizan otras pruebas diagnósticas cuando existe evidencia de otras enfermedades asociadas y sólo se ha corroborado el diagnóstico de certeza de HP con cateterismo cardíaco derecho en el 12% de los casos.

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

Lo anteriormente referido son datos interesantes obtenidos en el estudio, sin embargo 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.

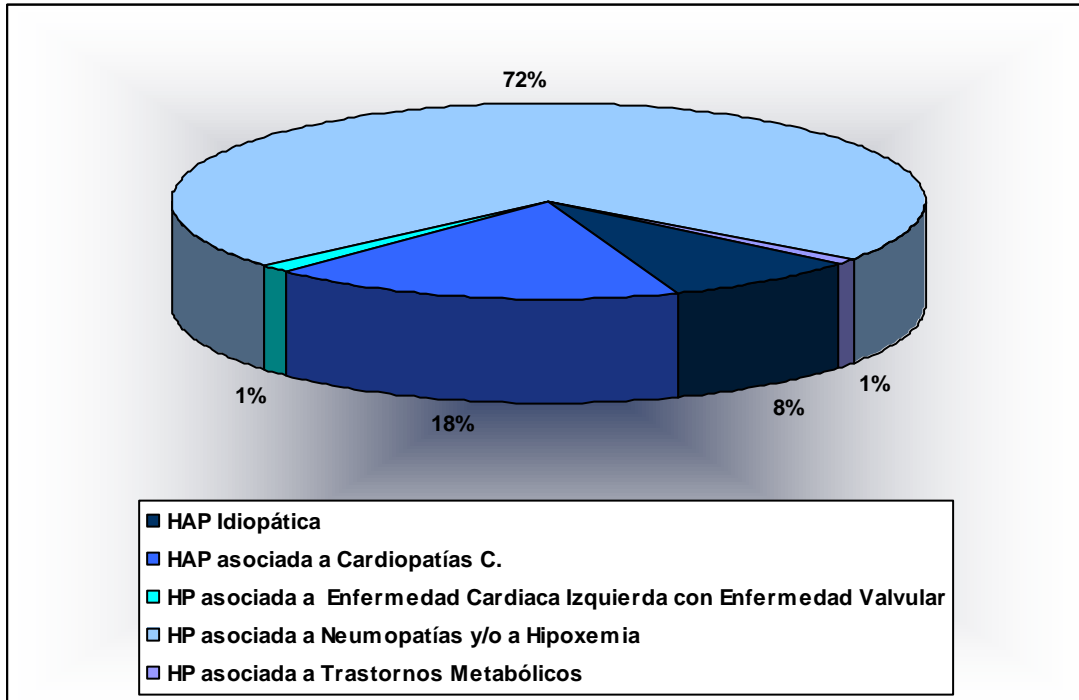
A la vez que es necesario crear estándares de los registros clínicos, funcionales y de calidad de vida para un adecuado seguimiento de los pacientes; mejorar la posibilidad de realizar cateterismo cardíaco con pruebas de vaso-reactividad para el diagnóstico de certeza y tratamiento específico, introducir 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.



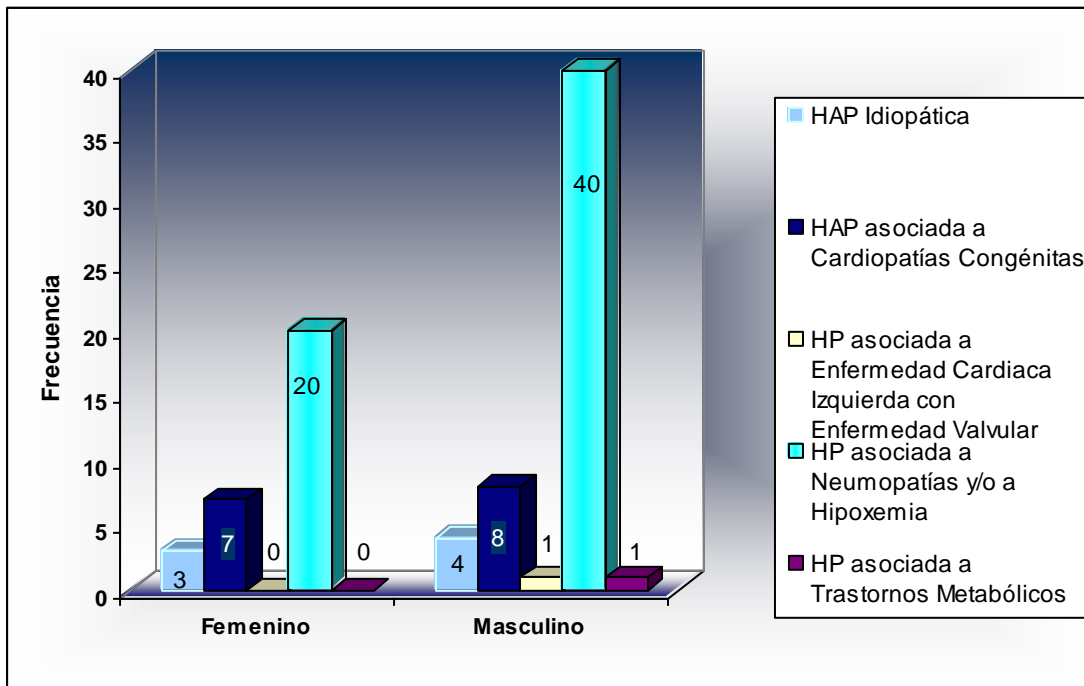
## ANEXOS

### Anexo 1. Gráficas y Cuadros

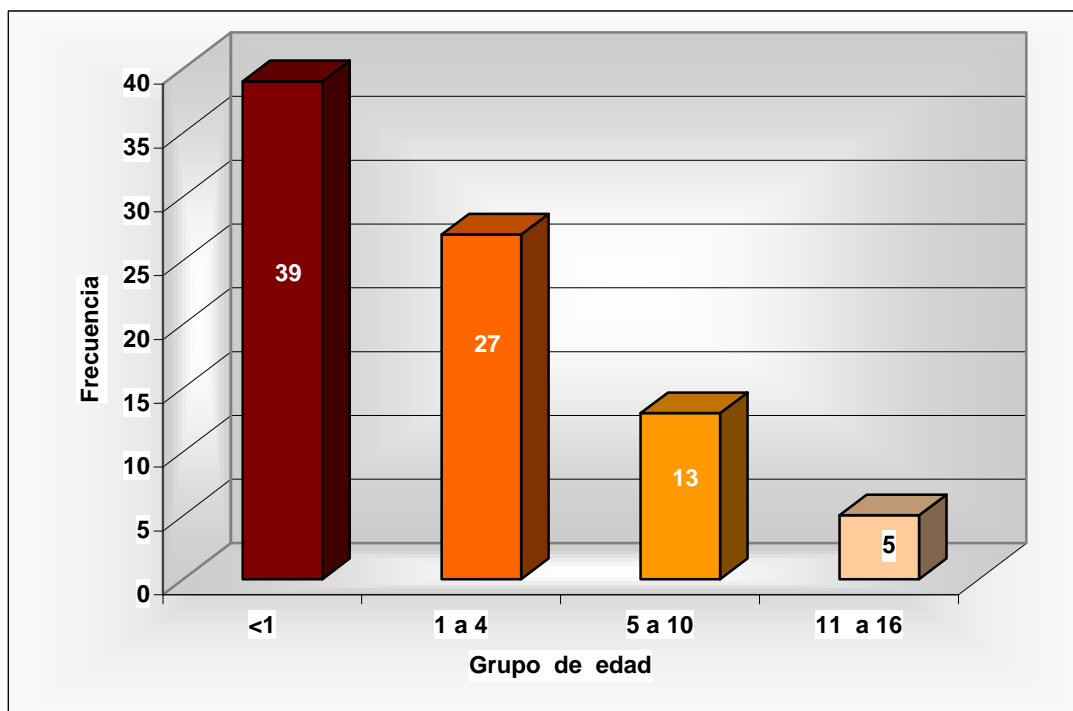
**Gráfica 1. Distribución por grupos de acuerdo a clasificación Dana Point 2008**



**Gráfica 2. Distribución por género y grupo de Hipertensión Pulmonar**



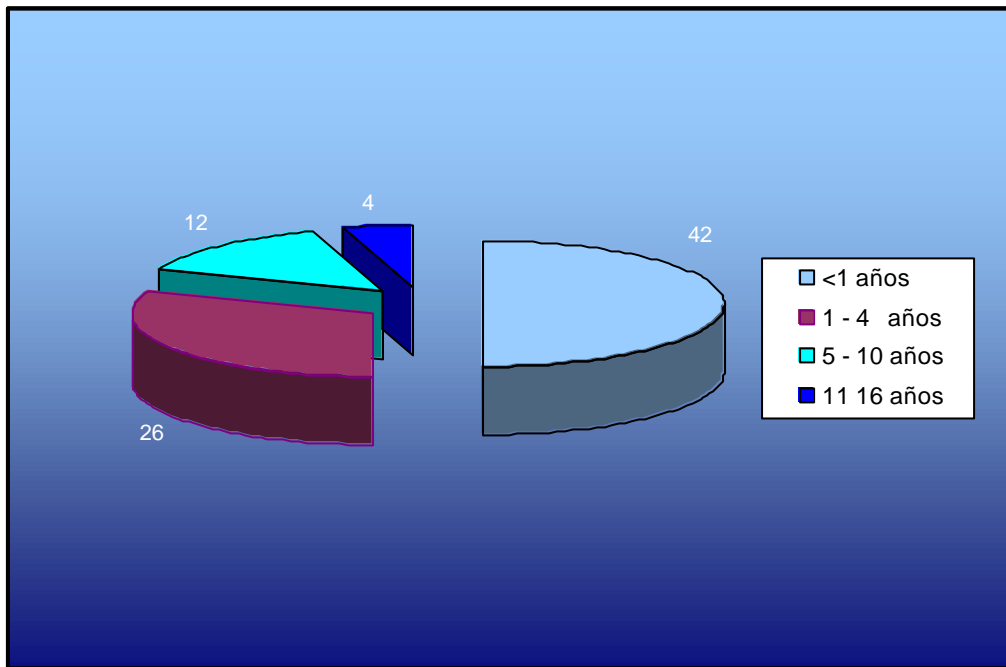
**Gráfica 3. Distribución de pacientes por grupos de edad (años)**



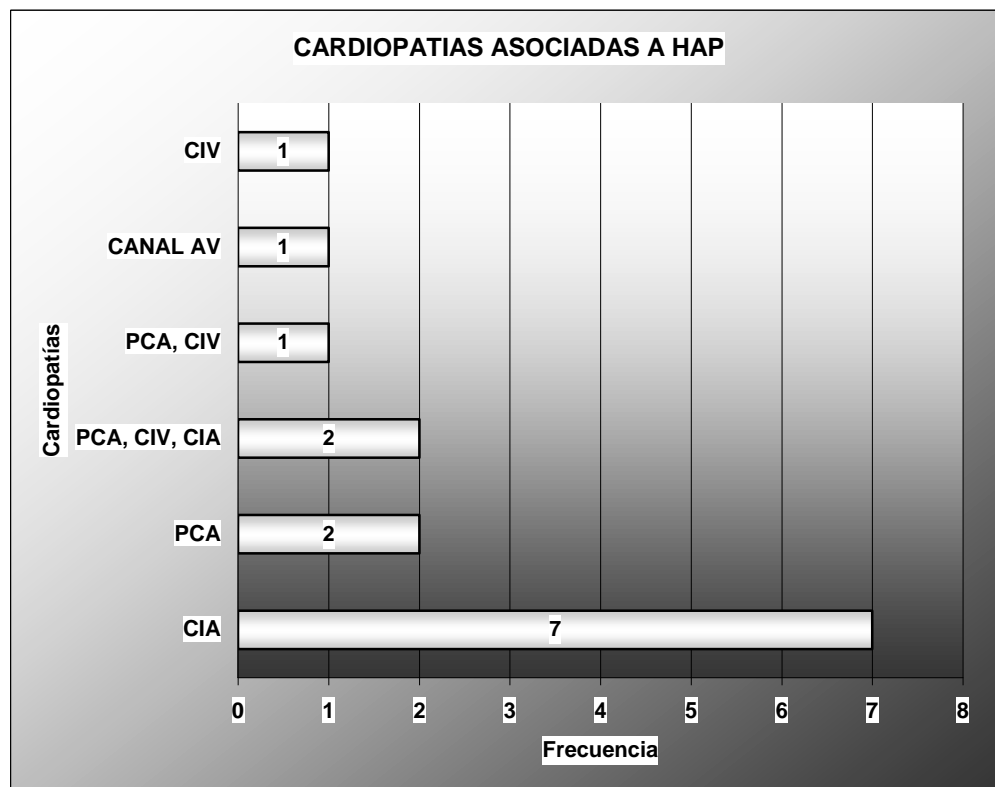
**Cuadro 1. Distribución de pacientes por grupos de edad según tipo de HP**

Grupos de Hipertensión Pulmonar	Grupo en años				Total
	<1	1 a 4	5 a 10	11 a 16	
Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática	3 3.6%	2 2.4%	1 1.2%	1 1.2%	7 8.3%
Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a Cardiopatías Congénitas	12 14.3%	3 3.6%	0 .0%	0 .0%	15 17.9%
Hipertensión Pulmonar con Enfermedad Cardíaca Izquierda con Enfermedad Valvular	1 1.2%	0 .0%	0 .0%	0 .0%	1 1.2%
Hipertensión Pulmonar asociada a Neumopatías y/o a Hipoxemia	22 26.2%	22 26.2%	12 14.3%	4 4.8%	60 71.4%
Hipertensión pulmonar asociada a Trastornos Metabólicos (hipotiroidismo)	1 1.2%	0 .0%	0 .0%	0 .0%	1 1.2%
<b>Total</b>	<b>39</b> 46.4%	<b>27</b> 32.1%	<b>13</b> 15.5%	<b>5</b> 6.0%	<b>84</b> 100.0%

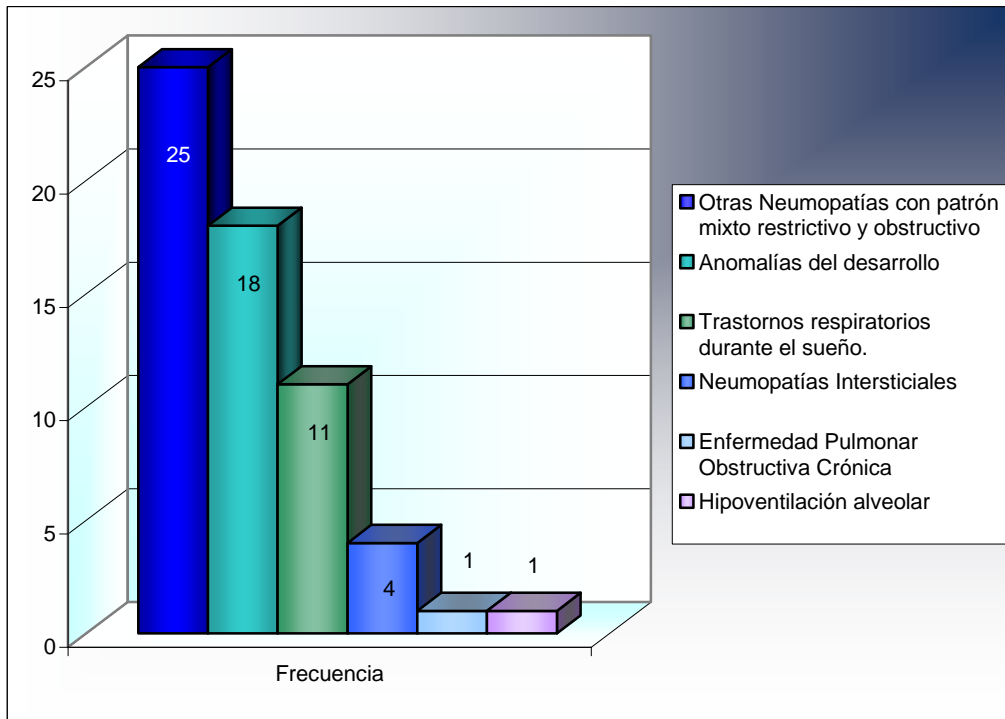
**Gráfica 4. Edad al Inicio de los síntomas por grupos de edad**



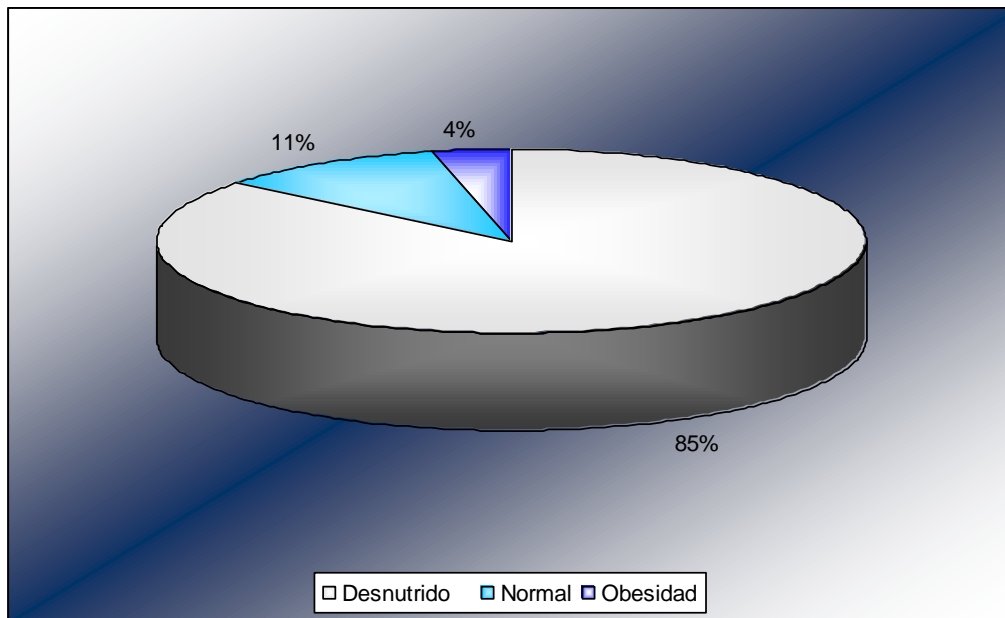
**Gráfica 5. Cardiopatías Asociadas a HAP**



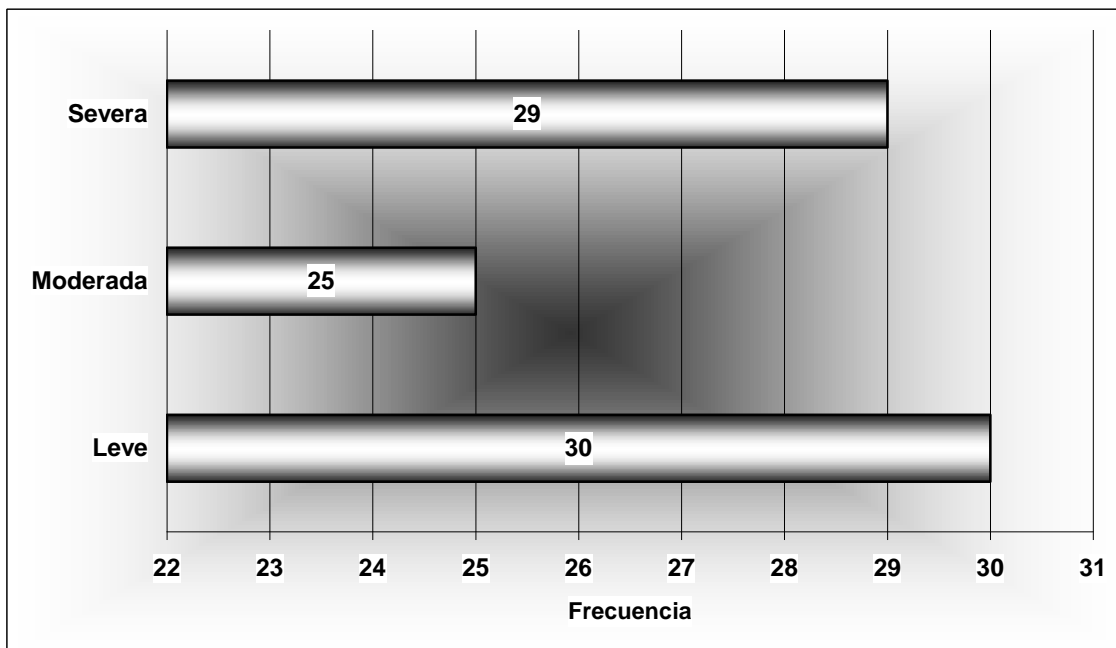
**Gráfica 6. Neumopatías y/o enfermedades que causan hipoxia asociadas a HP**



**Gráfica 7. Estado nutricional al diagnóstico de HP**



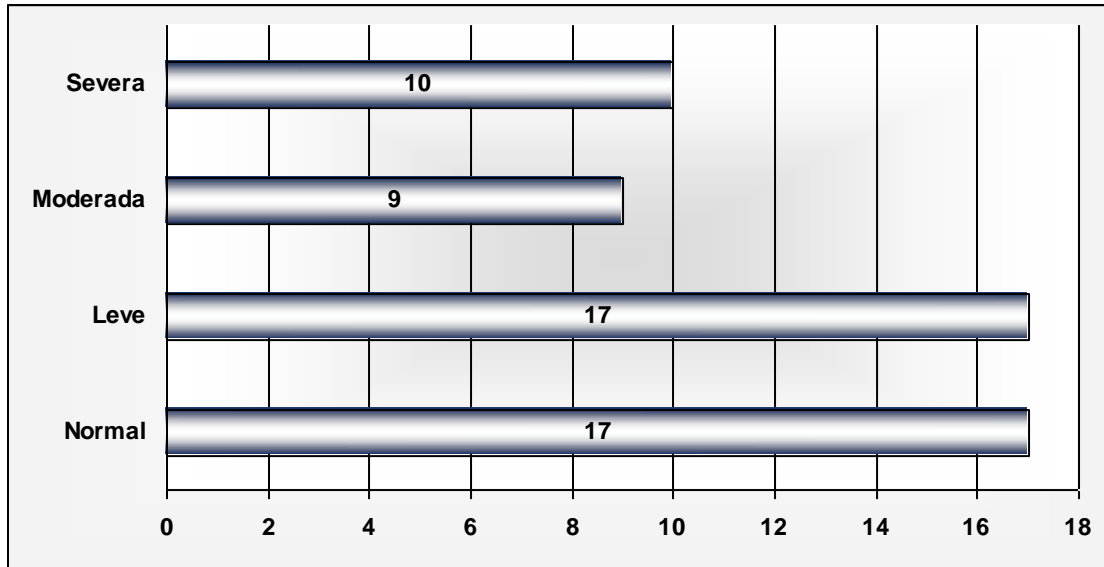
**Gráfica 8. Grado de Hipertensión Pulmonar por ECO al diagnóstico (PsAP)**



**Cuadro 2. Grado de Hipertensión Pulmonar por ECO (PsAP)**

Grupo de Hipertensión Pulmonar	Grado de severidad por ECO inicial			Total
	leve	moderada	severa	
Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática	2 2.4%	1 1.2%	4 4.8%	7 8.3%
Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a Cardiopatías Congénitas	3 3.6%	6 7.1%	6 7.1%	15 17.9%
Hipertensión Pulmonar con Enfermedad Cardiaca Izquierda con Enfermedad Valvular	0 .0%	1 1.2%	0 .0%	1 1.2%
Hipertensión Pulmonar asociada a Neumopatías y/o a Hipoxemia	25 29.8%	17 20.2%	18 21.4%	60 71.4%
Hipertensión pulmonar asociada a Trastornos Metabólicos (hipotiroidismo)	0 .0%	0 .0%	1 1.2%	1 1.2%
<b>Total</b>	<b>30 35.7%</b>	<b>25 29.8%</b>	<b>29 34.5%</b>	<b>84 100.0%</b>

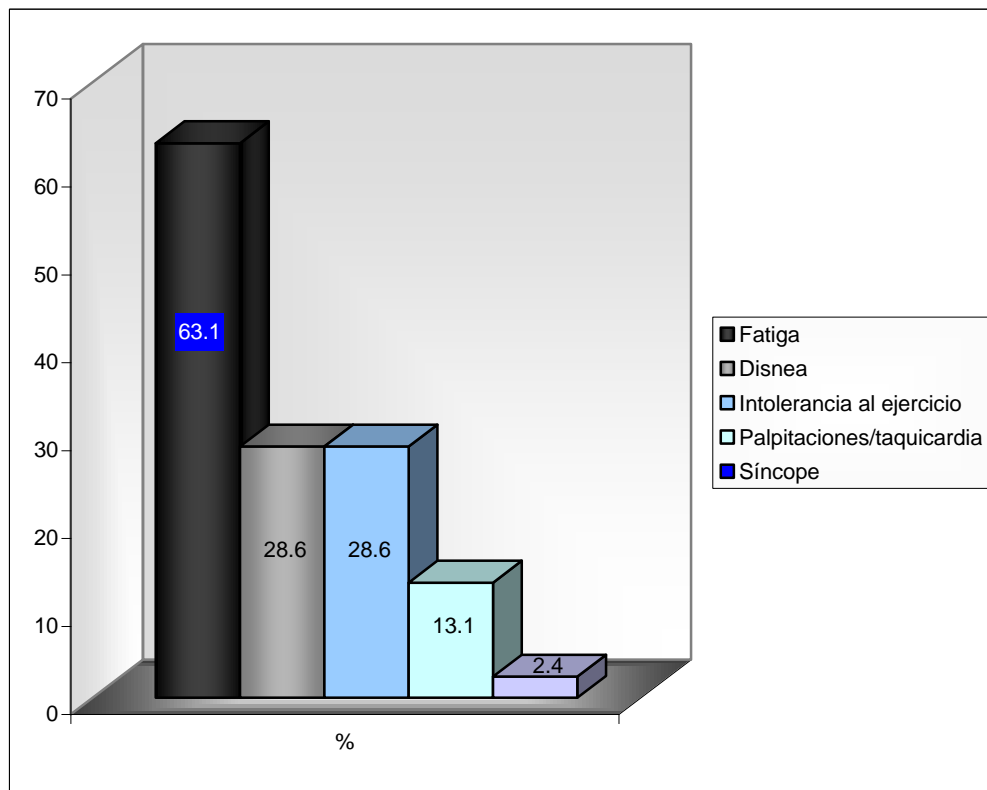
**Grafica 9. Grado de HP mediante el ecocardiograma al final del estudio**



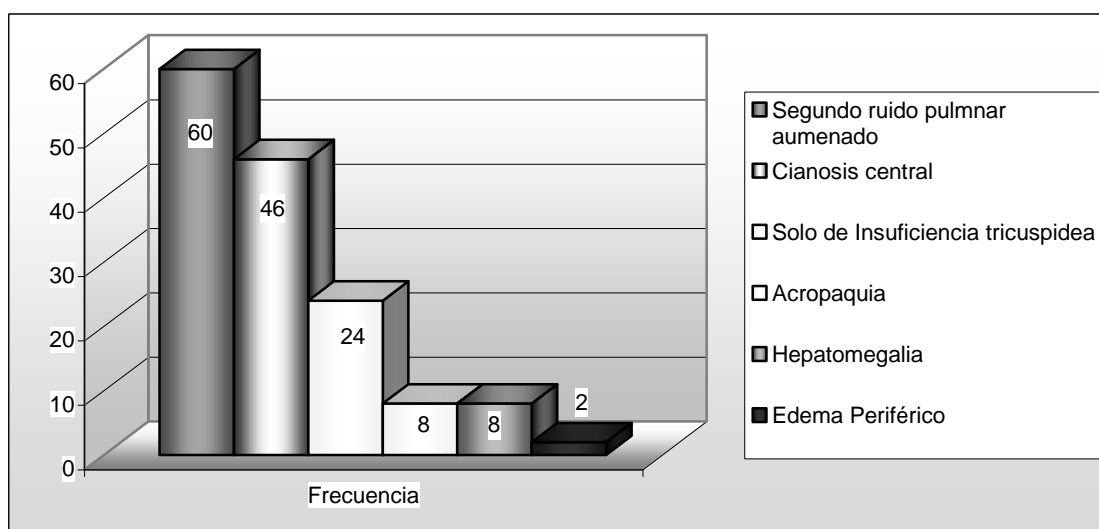
**Cuadro 3. Grado de HP cuantificado por ecocardiograma al final del estudio**

Grupo de Hipertensión Arterial Pulmonar	Grado de severidad por ECO al final del estudio (PsAP)				Total
	normal	leve	moderada	severa	
Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática	2 3.8%	1 1.9%	0 .0%	2 3.8%	5 9.4%
Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a Cardiopatías Congénitas	5 9.4%	3 5.7%	0 .0%	4 7.5%	12 22.6%
Hipertensión Pulmonar asociada a Neumopatías y/o a Hipoxemia	10 18.9%	12 22.6%	9 17.0%	4 7.5%	35 66.0%
Hipertensión pulmonar asociada a Trastornos Metabólicos (hipotiroidismo)	0 .0%	1 1.9%	0 .0%	0 .0%	1 1.9%
<b>Total</b>	<b>17</b> <b>32.1%</b>	<b>17</b> <b>32.1%</b>	<b>9</b> <b>17.0%</b>	<b>10</b> <b>18.9%</b>	<b>53</b> <b>100.0%</b>

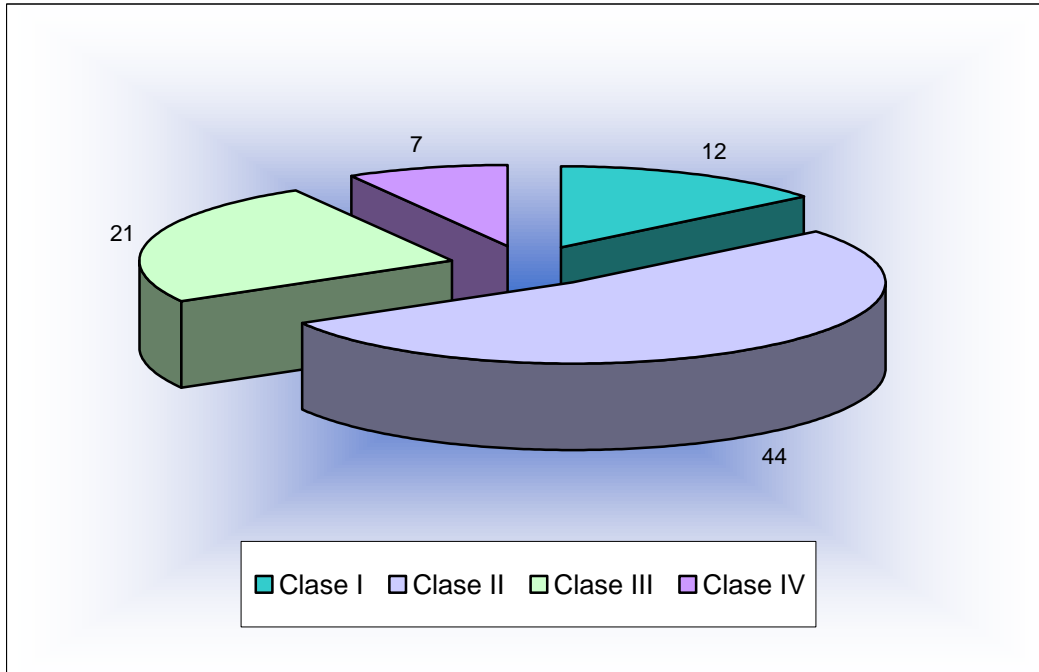
**Gráfica 10. Síntomas al diagnóstico**



**Gráfico 11. Signos al diagnóstico**



**Gráfica 12. Clase funcional al diagnóstico**

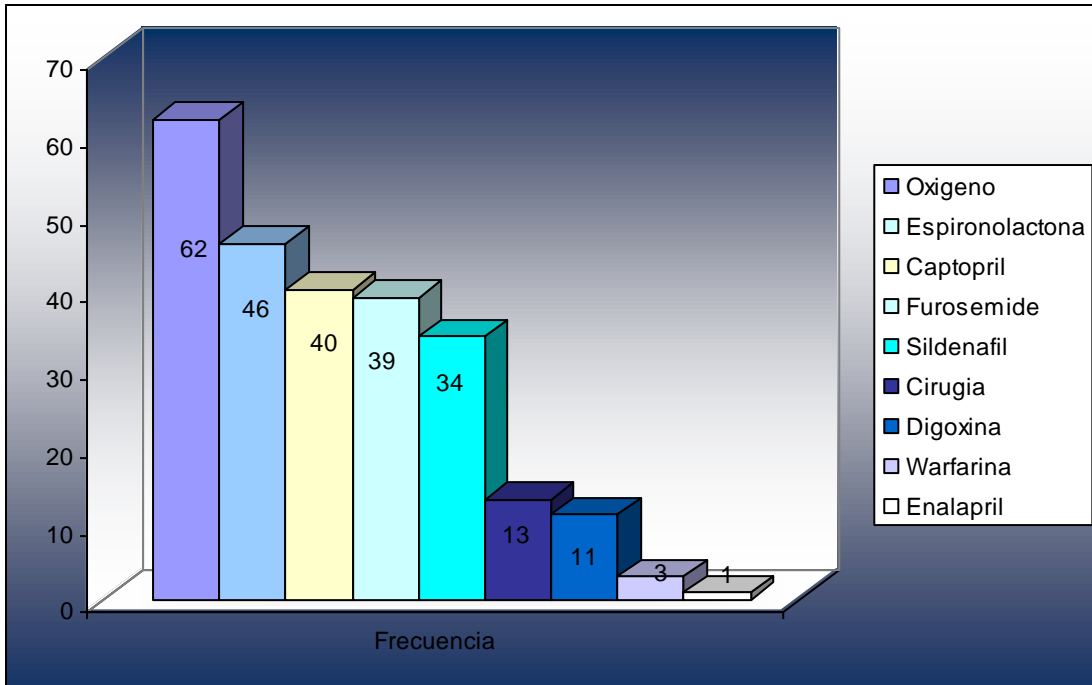


**Cuadro 4. Estudios diagnósticos**

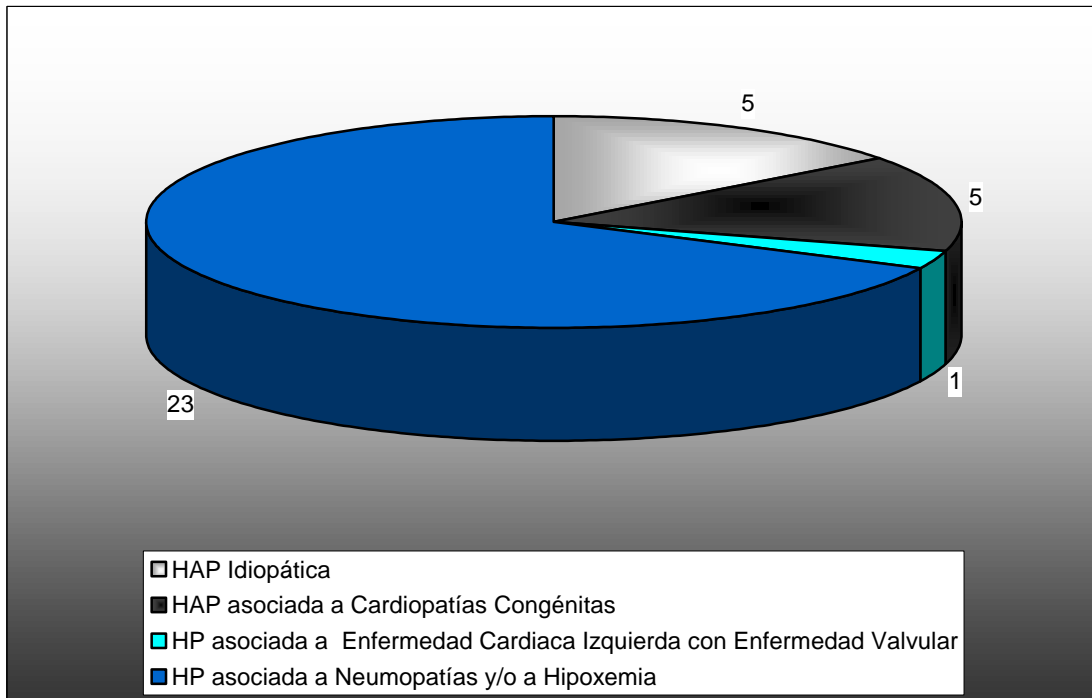
Método de diagnóstico	Frecuencia	%
RX de Tórax	84	100
Ecocardiograma	84	100
Electrocardiograma	84	100
Cateterismo	10	8.4
Espirometría	7	8.3
Caminata de 6 minutos	2	2.4
Polisomnografía	16	19
TC tórax	6	7.1



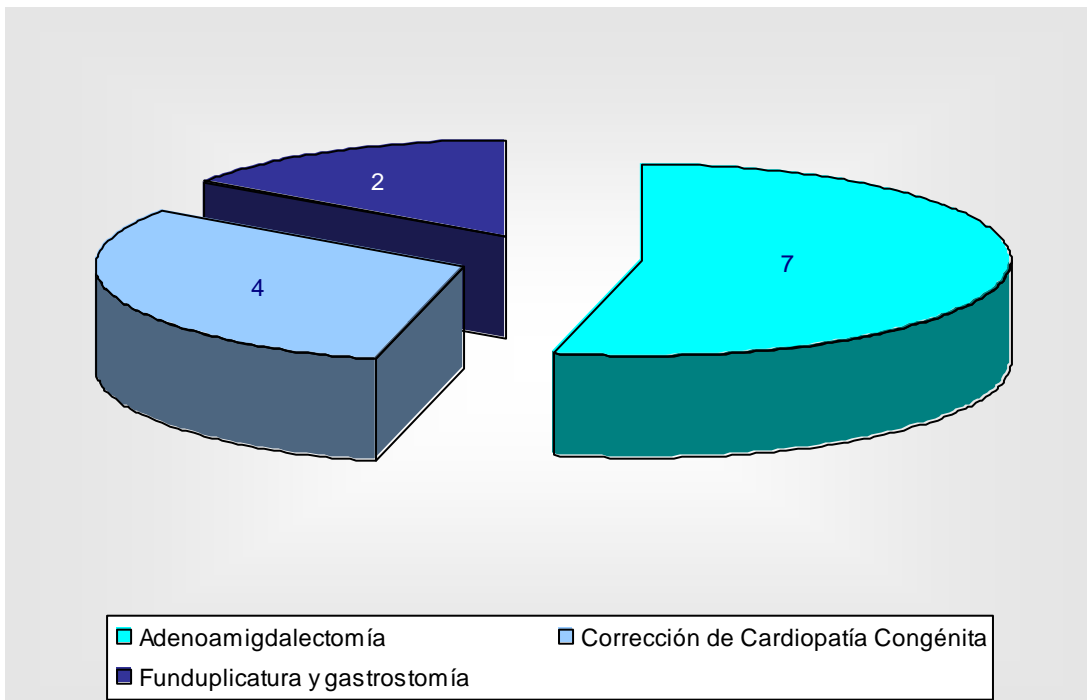
**Gráfica 13. Tratamiento utilizado**



**Gráfica 14. Pacientes tratados con sildenafil según tipo de HP**



**Gráfica 15. Cirugías realizadas durante el seguimiento**



## Anexo 2. Instrumento de investigación.

1. Nombre: \_\_\_\_\_
2. NSS: \_\_\_\_\_
3. Edad (meses) al inicio de los síntomas \_\_\_\_\_ al diagnóstico \_\_\_\_\_  
a la última consulta \_\_\_\_\_
4. Género: masculino \_\_\_\_\_ femenino \_\_\_\_\_
5. Peso inicial \_\_\_\_\_ talla inicial \_\_\_\_\_  
Peso final \_\_\_\_\_ talla final \_\_\_\_\_
6. Síntomas:
  - 6.1. Disnea Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 6.2 Intolerancia al ejercicio Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 6.3 Fatiga Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 6.4 Sincope Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 6.5 Palpitaciones/taquicardia Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
7. Signos:
  - 7.1 2º ruido pulmonar aumentado Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 7.2 Frecuencia Cardiaca Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 7.3 Soplo de IT Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 7.4 Edema periférico Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 7.5 Hepatomegalia Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 7.6 Cianosis central Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 7.7 Acropaquia Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 7.8 Otros \_\_\_\_\_
8. Clase funcional \_\_\_\_\_
9. Métodos de diagnóstico:
  - 9.1 Eco inicial (PsAP) \_\_\_\_\_  
Eco controles 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_  
Eco final \_\_\_\_\_
  - 9.1 RX tórax Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 9.2 Electrocardiograma: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 9.3 Espirometría Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ FVC \_\_\_\_\_ FEV1 \_\_\_\_\_ Rel FEV1/FVC \_\_\_\_\_
  - 9.4 Cateterismo Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ PAPm \_\_\_\_\_  
Hallazgos \_\_\_\_\_
  - 9.5 Caminata de 6 minutos Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 9.6 Polisomnografía Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 9.7 TAC tórax Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
10. Cardiopatías congénitas: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_
11. Enfermedades respiratorias: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_
12. Enfermedades Gastrointestinales: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_
13. Inmunodeficiencias: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_
14. SAHOS: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
15. Enfermedades metabólicas \_\_\_\_\_
16. Enfermedades del tejido conectivo. Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_
17. Otras enfermedades presentes: \_\_\_\_\_
18. Tratamiento:
  - 18.1 Oxígeno Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 18.2 Sildenafil Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 18.3 Captopril Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 18.4 Enalapril Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 18.5 Warfarina Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 18.6 Furosemide Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 18.7 Espironolactona Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 18.8 Digoxina Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 18.9 Conservador Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  - 18.91 Cirugía Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_
19. Defunción Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

**Anexo 3. CRONOGRAMA Y LÍMITE DE TIEMPO**

TIEMPO	2009												2010				
	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO				
<b>Revisión de la literatura</b>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
<b>Elaboración de Protocolo</b>					X	X	X	X	X								
<b>Recolección de la información de casos clínicos</b>									X	X							
<b>Análisis y procesamiento de datos</b>										X							
<b>Realización de conclusiones</b>											X	X					
<b>Integración de tesis</b>												X					
<b>Presentación de tesis</b>													X				

## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Barbera J, Hipertensión arterial pulmonar: Evidencias e incertidumbres Neumología y Cirugía de Tórax 2006 Vol. 65(S4):S3-S5
- <sup>2</sup> Simonneau, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol.2009; 54: 43-54
- <sup>3</sup> Austin D, Loyd E. Genetics and mediators in pulmonary arterial hipertensión. Clin Chest Med 28 (2007) 43–57.
- <sup>4</sup> Suzanne F, Tolsa J, Beghetti M, The swiss registry for pulmonary arterial hipertensión: the paediatric experience. Swiss Med WKLY 2007; 137: 510-513.
- <sup>5</sup> De Wolf D, Clinical practice: pulmonary hipertensión in children. Eur J Pediatr. Mayo 2009;168(5): 515-522
- <sup>6</sup> Landzberg J, congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 28 (2007) 243–253
- <sup>7</sup> Badesch et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension J Am Coll Cardiol.2009; 54: 55-66
- <sup>8</sup> Haworth S, The management of pulmonary hypertension in children Arch Dis Child 2008;93:620–625
- <sup>9</sup> Barbera J, Escribano P, Morales p, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar Rev Esp Cardiol. 2008;61(2):170-84
- <sup>10</sup> Rosas R, Campos C, Morales B, Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar. Neumología y Cirugía de Tórax 2006 Vol. 65(S4):S19-S27
- <sup>11</sup> Rubin JL. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 7-10.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Circulation. 2004;109 (2):159-165.
- <sup>14</sup> Channick R, Sitbon O, Barst R, et al. Endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 62S-68S.
- <sup>15</sup> 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
- <sup>16</sup> 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

- 
- <sup>17</sup> 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
- <sup>18</sup> 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.
- <sup>19</sup> Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2003;348(6):500-9
- <sup>20</sup> 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.)
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> Bautista B. Biopatología de la hipertensión arterial pulmonar idiopática Archivos de Cardiología De México Vol. 77 Supl. 4/Octubre-Diciembre 2007:S4, 194-197
- <sup>24</sup> Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial hipertensión Machado et al. J Am Coll Cardiol.2009; 54: S32-S42
- <sup>25</sup> Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Rev Esp Cardiol. 2005; 58: 523-66.
- <sup>26</sup> 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
- <sup>27</sup> Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho M-P, et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2002; 20: 1559-1572
- <sup>28</sup> Hernández C, Mejía A, Rosas R, et al . Evaluación funcional en la hipertensión arterial pulmonar Neumología y Cirugía de Tórax Vol. 65(S4):S51-S57, 2006
- <sup>29</sup> 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
- <sup>30</sup> Rubin JL. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 7S–10S.
- <sup>31</sup> Segovia M, Gómez B, García P, et al. Diagnóstico y clasificación. Avances en Hipertensión Pulmonar. 2008(13):1-5.
- <sup>32</sup> Rubin L. Pulmonary arterial hypertension. Proc Am Torca Soc 2006; 3: 111-115.

- 
- <sup>33</sup> 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
- <sup>34</sup> 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.
- <sup>35</sup> 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.
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> 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
- <sup>38</sup> Channick R, Sitbon O, Barst R, et al. Endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 62S-68S.
- <sup>39</sup> Vatter H, Seifert V. Ambrisentan, a non-peptide endothelin receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24:63-76
- <sup>40</sup> Ghofrani H, Pepke-Zaba J, Barbera J, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 68S-72S.
- <sup>41</sup> Sastry BK, Narasimhan C, Reddy K, et al. Clinical efficacy of sildenafil controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
- <sup>42</sup> Lang I, Gómez S, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636-1643.
- <sup>43</sup> Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. *Eur Resp J* 2004; 24: 339-40.
- <sup>44</sup> Hoeper MM, Welte J, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
- <sup>45</sup> 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
- <sup>46</sup> 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- 80s.
- <sup>47</sup> Morales M, P. Epidemiología de la hipertensión pulmonar en España. *Avances en Hipertensión Pulmonar*. 2009(14):5-7

---

<sup>48</sup> Sandoval J, Bauerle O, Gómez A, et al. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):466-74

<sup>49</sup> Barst RJ, Ivy D, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73: 372-82.

<sup>50</sup> Ford K. Pulmonary artery hypertension: New Drug Treatment in Children. *Arch Dis Child* 2005; 90:15-20.

<sup>51</sup> Escribano S, Jiménez L. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Avances en Hipertensión Pulmonar*. 2008(13):6-9