

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**  
**DR. SILVESTRE FRENK FREUND**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR E HIPERTENSIÓN**  
**ARTERIAL PULMONAR EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. SILVESTRE FRENK FREUND ATENDIDOS EN**  
**EL PERIODO 2009-2014.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**  
**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**DRA. VANIA MARIANA SEDANO MORALES.**

Residente de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN S XXI

Email: vmarianasedanom@hotmail.com Tel: 5554793296

**TUTORAS**

**DRA. BLANCA ESTELA MARTÍNEZ MARTÍNEZ.**

Médico Adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica

UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, México D.F.

Tel. 56276900 Ext. 22289

**DRA. MARIA ELENA YURIKO FURUYA MEGURO.**

Unidad de Investigación en Neumología

UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, México D.F.

Tel. 56276900 Ext. 22288

**ASESOR METODOLÓGICO**

**DR. MARIO HUMBERTO VARGAS BECERRA.**

Unidad de Investigación en Neumología

UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, col. Doctores, México D.F.

Tel. 56276900 Ext. 22288

Ciudad de México, 22 de febrero de 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## Contenido

<b>RESUMEN</b> .....	3
<b>ANTECEDENTES</b> .....	5
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	11
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	12
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	12
<b>OBJETIVOS</b> .....	13
<b>Objetivo General</b> .....	13
<b>Objetivos Secundarios</b> .....	13
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	14
<b>Tipo de estudio</b> .....	14
<b>Lugar del estudio</b> .....	14
<b>Población de estudio</b> .....	14
<b>Criterios de selección</b> .....	14
<i>Criterios de inclusión</i> .....	14
<i>Criterios de exclusión</i> .....	14
<i>Criterios de eliminación</i> .....	14
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b> .....	15
<b>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b> .....	17
<b>ANÁLISIS DE DATOS</b> .....	17
<b>FACTIBILIDAD</b> .....	18
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	18
<b>RESULTADOS</b> .....	19
<b>DISCUSIÓN</b> .....	27
<b>CONCLUSIONES</b> .....	31
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	33
<b>ANEXOS</b> .....	36
1. <b>Hoja de recolección de datos</b> .....	36
2. <b>Criterios diagnósticos y clasificación de la displasia broncopulmonar (DBP)</b> .....	36
3. <b>Clasificación de acuerdo al grado de severidad de la hipertensión sistólica arterial pulmonar</b> .....	37
4. <b>Criterios para Tamizaje de HAP en pacientes con DBP</b> .....	37
5. <b>Algoritmo sugerido para tamizaje de pacientes con DBP y HAP</b> .....	38

## RESUMEN

**Título:** Caracterización de los pacientes con Displasia Broncopulmonar e Hipertensión Arterial Pulmonar en el hospital de pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund atendidos en el periodo 2009-2014.

**Autores:** Sedano-Morales Vania Mariana, Martínez- Martínez Blanca Estela, Furuya-Meguro Maria Elena Yuriko, Vargas-Becerra Mario Humberto.

**Introducción:** La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que se desarrolla en niños prematuros que requirieron o no ventilación mecánica y oxigenoterapia para manejo del síndrome de dificultad respiratoria postnatal. Diversos estudios han demostrado: Asociación de DBP moderada y severa e hipertensión arterial pulmonar (HAP) con incremento de la mortalidad. Relación entre daño vascular pulmonar y severidad de DBP. Duración de dependencia de oxigenoterapia e incremento en la mortalidad en el primer año de vida.

**Objetivo:** Conocer las características de los pacientes pediátricos con displasia broncopulmonar que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar.

**Métodos:** Se realizó un estudio transversal, descriptivo y retrolectivo en el departamento de Neumología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Las fuentes de información fueron el archivo clínico, la hoja 4.30.6 y el expediente electrónico. Se identificaron todos los pacientes evaluados en la consulta externa en el periodo comprendido de 2009 a 2014, de cualquier sexo, con edad de 2 meses a 2 años, con DBP diagnosticada de acuerdo a la Clasificación de Bancalari más diagnóstico de HAP por ecocardiograma realizado por el Servicio de Cardiología de nuestro hospital, con o sin tratamiento previo de hipertensión pulmonar. Se recolectaron los siguientes datos: Edad, sexo, edad gestacional, Severidad de la DBP y de la HAP, valor de presión sistólica de arteria pulmonar, tratamiento administrado, peso al momento del diagnóstico HAP, dependencia de oxígeno, oximetría sin oxígeno, flujo administrado de oxígeno y comorbilidades. La información colectada se analizó mediante:

**Resultados:** Durante el período estudiado se atendieron un total de 452 niños con DBP, de los cuales 177 (39.1%) tenían algún grado de hipertensión pulmonar. La mayoría de ellos eran pacientes del sexo masculino (61.6%) con diversos grados de severidad de la DBP con el

antecedente de haber sido prematuros de menos de 30 SDG (56.5%), así como haber tenido un peso menor a 1,500 gramos al nacimiento (80.8%). La mediana de edad gestacional de la población fue de 33 SDG, con un rango entre 24 a 41 SDG. Siendo aproximadamente un 5% de ellos, recién nacidos de término ( $\geq 37$  SDG). La mediana de edad gestacional fue inferior ( $p=0.001$ ) en los pacientes con DBP severa (28SDG) en comparación con los grados de DBP moderada y leve. Al momento del diagnóstico de HAP en la primera evaluación del Servicio de Cardiología de nuestro hospital, cinco pacientes (2.8%) tenían un grado leve de DBP, mientras que un 48% ( $n=85$ ) y un 49.2% ( $n=87$ ) de ellos, cursaban con una DBP moderada y leve, respectivamente. La mediana de edad al momento del diagnóstico de la HAP fue mayor (7.5 meses; rango: 1-16.5 meses) ( $p=0.01$ ) en los pacientes con HAP severa en comparación con la de pacientes con HAP leve (7 meses; rango: 2-16 meses) o con HAP moderada (5 meses; rango: 1-13 meses). El 44.6% ( $n=79$ ) de los pacientes tenían alguna cardiopatía congénita asociada. La cardiopatía más frecuente correspondió al Conducto Arterioso Permeable (CAP) en el 69.6% ( $n=55$ ), comunicación interauricular (CIA) en el 17.8% ( $n=14$ ), y el restante, tenían comunicación interventricular (7.6%) o alguna cardiopatía compleja (5%). Entre otras comorbilidades asociadas en los pacientes con DBP-HAP, se encontró que trece (7.3%) de ellos tenían síndrome de Down y 130 (73.4%) tenían el diagnóstico de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) al momento del diagnóstico de HAP. Entre los pacientes que presentaban ERGE ( $n=130$ ), 61 (46.9%) era severo; se apreció una asociación entre la presencia de ERGE leve con HAP ( $p=0.02$ ). 47% de los pacientes con HAP moderada y 82% de los pacientes con HAP severa recibieron algún tratamiento farmacológico.

Conclusiones: Nuestra frecuencia de HAP asociada a DBP en el periodo estudiado fue de 39%. El peso al nacimiento y la edad gestacional fueron inversamente proporcionales al desarrollo de la HAP. La dependencia de oxígeno fue mayor y se asoció con el grado de severidad de HAP. La ERGE fue muy frecuente en los pacientes con DBP, pero no hubo relación entre la severidad del reflujo con la severidad de la HAP ni con la presencia de cardiopatías congénitas. Los pacientes con mayor severidad de HAP son enviados tardíamente para su diagnóstico.

## ANTECEDENTES

La displasia broncopulmonar (DBP) se desarrolla por el nacimiento prematuro, interrumpiendo la embriología del parénquima pulmonar normal (etapa sacular) y como consecuencia, la detención del desarrollo alveolar y vascular, condición que ocasiona inmadurez pulmonar concomitante en el recién nacido prematuro (RNP), se presentará inmadurez metabólica que se expresa por la deficiencia de la síntesis del surfactante pulmonar, enzimas y moléculas antioxidantes, lo que predispone a mayor vulnerabilidad en las vías aéreas al uso terapéutico no controlado de oxigenoterapia, presión positiva durante la reanimación neonatal y/o volumen corriente "bajos y altos" durante la asistencia mecánica ventilatoria (AMV) e infección de la vía aérea baja por bacterias Gram negativas y vertical por mycoplasma materno <sup>1</sup>. La presencia prematura del oxígeno en las vías aéreas facilitará la actividad oxidante de las especies reactivas del oxígeno, que se comportarán como vectores que causarán daño pulmonar <sup>2</sup>.

Northway et al., publicaron en 1967 la descripción "Clásica" de DBP basada en los siguientes criterios: Síndrome de dificultad respiratoria (SDR) grave, con requerimiento de oxígeno entre 80 y 100% y necesidad de ventilación mecánica (VM) mayor de seis días; además, describieron cuatro etapas radiográficas. Los sobrevivientes de DBP tenían 34 semanas de edad gestacional y 2,234 g de peso, respectivamente <sup>3</sup>.

En 2001, la NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) definió los criterios actuales de la DBP, se considera que los recién nacidos (RN) prematuros presentan DBP si precisan oxígeno suplementario >21% durante 28 días, además se diferenció según la edad gestacional (EG) del RN, con corte en las 32 semanas. En los mayores de esta edad, el criterio diagnóstico de DBP es la necesidad de oxígeno (O2) o de apoyo ventilatorio a las 36 semanas de edad gestacional corregida; si el RN tiene más de 32 semanas de EG, se habla entonces de necesidad de O2 o de apoyo ventilatorio a los 56 días de vida o al alta. En ambos grupos se clasifica la DBP en leve, moderada y grave, según el requerimiento de O2. Tanto en los menores como en los mayores de 32 semanas, la DBP es leve si no tienen requerimiento de O2; moderada, si el requerimiento de O2 es menor de 30%; y grave, si este requerimiento es mayor de 30% o necesita apoyo ventilatorio (anexo 2) <sup>4</sup>. La determinación de gravedad de la DBP permitirá predecir la evolución y el seguimiento a largo plazo en estos pacientes. Según el acuerdo general, los hallazgos radiológicos,

por interpretación subjetiva, no deben ser considerados para la definición ni la evaluación del grado de severidad <sup>5</sup>.

Existe una gran variabilidad en la incidencia de DBP en los diversos centros. Se estima que en los Estados Unidos se afectan de 5,000 a 10,000 lactantes cada año o alrededor de 2 a 3 por 1,000 nacidos vivos. En los neonatos ventilados la incidencia de DBP es de 20%. El riesgo de DBP se incrementa al disminuir el peso al nacer y la edad gestacional. De acuerdo con el peso, la frecuencia DBP es mayor del 85% en los neonatos de 500 a 699 g, que disminuye hasta el 3% en aquéllos con peso al nacer mayor de 2,000 g <sup>1,2</sup>.

En México, en el Instituto Nacional de Perinatología, la incidencia de DBP en recién nacidos con peso menor de 1,500 g al nacimiento es del 20 al 40% y en menores de 1,000 g es del 40 al 60% <sup>6</sup>.

Los cambios observados en la morbilidad infantil y los avances biotecnológicos, han aumentado la frecuencia de la enfermedad pulmonar crónica en la infancia, la cual es mayor del 65% en los recién nacidos pretérmino (RNP) con peso menor de 1,000 y 2,000g, respectivamente. Además, el 95% de los lactantes que desarrollan DBP son RNP. Los indicadores de gestión hospitalaria de las instituciones de salud incrementan la demanda en la atención médica de DBP ambulatoria, hospitalaria y de rehabilitación <sup>1,7</sup>.

La DBP tiene un origen multifactorial. La prematurez por sí misma es un factor de riesgo decisivo, pero no el único, y la gravedad de la displasia en un prematuro es determinada por otros factores. Bhering y colaboradores estudiaron de manera prospectiva en 247 recién nacidos de muy bajo peso, los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de DBP y encontraron que la edad gestacional menor a 30 semanas aumenta el riesgo hasta cuatro veces, la ventilación mecánica por más de dos días es tan importante que evitándola se reduce el riesgo de DBP en el 95%, la persistencia de conducto arterioso (PCA) en la primera semana de vida aumenta 3.9 veces el riesgo de DBP y la pérdida de más del 15% del peso corporal a los siete días de vida aumenta el riesgo casi tres veces <sup>8,9</sup>.

La propuesta de patogénesis desarrollada por dicho autor es la más consistente hasta este momento. En ella, factores que activen un proceso inflamatorio como barotrauma, volutrauma, hiperoxia, edema pulmonar y sepsis aumentan la presencia de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El desbalance de estas últimas a favor de la inflamación llevará a lesión

pulmonar que al ser reparada causa fibrosis y una vascularización y alveolización anormales. Esto, aunado a una septación anormal en el desarrollo alveolar, conlleva a una menor superficie alveolar y una relación arterioalveolar alterada <sup>2,4</sup>.

### **DBP e HAP**

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) representa un aumento de la resistencia vascular pulmonar. Se define como un aumento de la presión sistólica de la arteria pulmonar >30 mmHg. El cateterismo es considerado el estándar de oro para el diagnóstico de HAP; sin embargo, el ecocardiograma es actualmente el método diagnóstico, no invasivo y ampliamente disponible para investigar HAP en niños con DBP con una sensibilidad de 80% y especificidad de 50% <sup>10-13 14</sup>. Por ecocardiograma mediante regurgitación tricuspídea se calcula la presión sistólica del ventrículo derecho, que va a ser similar a la de la arteria pulmonar si no hay obstrucción. La máxima normal en la ciudad de México es de 30 mmHg <sup>12,13,15</sup>.

La HAP (HAP) puede ser primaria o secundaria. La HAP primaria es un diagnóstico de exclusión. La hipoxia, el aumento del flujo pulmonar, el aumento en la presión de la aurícula izquierda y la obstrucción vascular pulmonar pueden ocasionar aumento en la presión arterial pulmonar. La clasificación propuesta en 2011 para población pediátrica incluye a la displasia broncopulmonar como causa de HAP y enfatiza conceptos de mala adaptación perinatal, hipoplasia pulmonar, alteraciones cromosómicas, síndromes genéticos y malformaciones congénitas múltiples como factores causantes. Entre las enfermedades pulmonares asociadas con HAP, la DBP ocupa el primer lugar en frecuencia <sup>11</sup>.

En la fisiopatología de la HAP existe disfunción endotelial que conduce a una cascada de daño con deficiente producción de vasodilatadores tales como óxido nítrico y prostaciclina, junto con sobreproducción de vasoconstrictores como tromboxano A2 y endotelina. Lo anterior resulta en elevación del tono vascular y remodelación, que se caracteriza por proliferación de células endoteliales, de músculo liso y fibroblastos ocasionando proliferación de la íntima e hipertrofia de la media <sup>11,16, 17</sup>. La HAP se manifiesta por episodios de cianosis recurrentes, edema de pulmón, insuficiencia cardíaca derecha, exacerbaciones respiratorias frecuentes, mayor frecuencia de hospitalizaciones y muerte súbita.

Diversos estudios han encontrado asociación de hipertensión arterial pulmonar con DBP. En 2014 Hussnain et al analizaron una cohorte prospectiva de niños menores de 28 semanas de gestación, excluyeron aquellos con síndromes genéticos y realizaron ecocardiogramas ente los días 10 y 14

de vida y a las 36 semanas de edad postmenstrual y se clasificaron de acuerdo a las recomendaciones actuales; encontraron una asociación entre DBP moderada y severa con muerte e hipertensión arterial pulmonar <sup>10</sup>.

Además, se ha estudiado la asociación con mal pronóstico de pacientes pretérmino con DBP, así como los datos de daño vascular pulmonar asociado con el desarrollo de DBP o HAP. En 2015 Mourani et al evaluaron de manera prospectiva pacientes con pesos entre 500-1250g y con evaluación ecocardiográfica a los 7 días de vida y a las 36 semanas de edad postmenstrual, encontraron una relación entre daño vascular pulmonar con desarrollo y severidad de DBP, los cuales además tenían mayor duración de dependencia de oxigenoterapia así como incremento en la mortalidad en el primer año de vida <sup>18</sup>.

Existen diversos factores de riesgo conocidos para el desarrollo de HAP en pacientes con DBP moderada o severa. En 2012, Kim et al investigaron los factores de riesgo para el desarrollo de HAP en pacientes con DBP y encontraron una alta asociación de Apgar menor de 6 a los 5 minutos y oligohidramnios con desarrollo de HAP en pacientes con DBP moderada y severa <sup>19</sup>, aunque otros autores también han encontrado asociación con infecciones postnatales <sup>20</sup>.

Esta establecido que la HAP se asocia a pacientes con DBP con antecedente de peso muy bajo al nacimiento y esta contribuye a su mortalidad, afectando al menos a 1 de cada 6 niños con peso bajo al nacimiento y persiste aún al egreso hospitalario en la mayoría de los supervivientes <sup>21</sup>.

Se ha descrito que con el manejo actual la evolución de la HAP leve en DBP puede ir hacia la mejoría o la resolución en muchos pacientes; pero cuando la HAP es moderada, y sobre todo cuando es severa, la evolución es hacia la HAP persistente o recurrente. Esta última puede incrementar aún más durante una infección respiratoria o progresar con deterioro e insuficiencia del ventrículo derecho. Por lo anterior, el oportuno manejo debe incluir optimización de la función respiratoria con soporte nutricional para limitar el daño y facilitar el crecimiento pulmonar. Datos recientes muestran que con el tratamiento actual los pacientes con HAP asociada a DBP tienen tasas de supervivencia después del diagnóstico de 64% a los 6 meses, y de 61% y 52% a 1 y 2 años, respectivamente <sup>7,11,22</sup>.

Mientras que la presencia de HAP no siempre se correlaciona con la severidad de la DBP, el abordaje para prevenir y manejar la HAP debe incluir la mejoría de la función respiratoria y manejo nutricional para limitar el daño pulmonar y facilitar el crecimiento pulmonar <sup>23,24</sup>.

El manejo de la función respiratoria puede incluir uso de diuréticos, esteroides inhalados y/o broncodilatadores, sin embargo, ninguno ha mostrado reducir la severidad de la HAP asociada a DBP. La guía para manejo de hipertensión arterial pulmonar de la Sociedad Americana del Tórax (ATS) sugiere dar manejo con digitálicos y diuréticos solo cuando hay evidencia de falla cardiaca derecha concomitante <sup>25</sup>.

Los pacientes deben ser evaluados también para descartar anomalías estructurales de la vía aérea como parálisis de cuerdas vocales, estenosis subglótica y traqueobroncomalacia. El reflujo gastroesofágico es una condición común en pacientes con DBP por lo que deben ser evaluados para descartar aspiración crónica. Se debe monitorear la oximetría periférica mediante oximetría de pulso y se deben mantener niveles de 92-95 %, considerando que este rango puede variar dependiendo del nivel del mar donde se evalúe el paciente; por otro lado, es común el uso de oxígeno para mantener adecuadas saturaciones, sin embargo esto puede agravar el daño vascular pulmonar, por lo que se debe evitar la hiperoxia <sup>25 26</sup>.

Se ha considerado el uso de vasodilatadores pulmonares para disminuir la presión de la arteria pulmonar, con la subsecuente disminución de la poscarga del ventrículo derecho e incremento del gasto cardiaco. La elección de qué vasodilatador usar continúa siendo controversial. Hasta el momento los vasodilatadores pulmonares se usan habitualmente en HAP moderada o severa. Basados en el entendimiento de las anomalías en el endotelio vascular, se emplean tres clases de medicamentos para el tratamiento de la HAP: 1) prostanoídes como el epoprostenol y el treprostinil, 2) antagonistas del receptor de endotelina como el bosentan y el ambisentan y 3) inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (5-PDE) como el sildenafil y el tadalafil y 4) inhibidores de agregación plaquetaria como el iloprost <sup>27,28</sup>. El sildenafil es el medicamento más ampliamente usado para el tratamiento de la HAP asociada a DBP, el tratamiento empieza con dosis de 0.5mg/kg/dosis cada 8h, la dosis puede ser incrementada progresivamente hasta un máximo de 2mg/k cada 6 horas. En pacientes que no responden al sildenafil la administración de iloprost nebulizado puede mejorar la HAP y la oxigenación. El epoprostenol en infusión intravenosa continua es el medicamento más efectivo para disminuir las cifras de presión arterial pulmonar, pero puede producir hipotensión y exacerbar la hipoxemia al incrementar la vasodilatación pulmonar en regiones poco ventiladas. En casos severos se puede agregar bosentan vía oral o treprostinil subcutáneo <sup>29-31</sup>.

Para reducir la morbimortalidad asociada con HAP se requiere un abordaje multidisciplinario, se ha establecido la necesidad de mejorar el tamizaje de pacientes con DBP e incrementar el

conocimiento de esta asociación para permitir el tratamiento oportuno y mejores resultados clínicos, así como identificar los factores de riesgo pre y postnatales para el desarrollo de esta entidad además de reconocer las condiciones que pueden exacerbar o agravar la HAP <sup>32</sup>.

Algunos expertos recomiendan un tamizaje universal para HAP en pacientes con DBP moderada o severa, sin embargo, el momento óptimo para esta evaluación no ha sido determinado. El desarrollo de algoritmos clínicos estandarizados para la identificación de pacientes con HAP asociada a DBP continúa siendo un tema de investigación. Los síntomas de HAP frecuentemente se superponen con los de la DBP incluyendo la hipoxia, inestabilidad respiratoria, pobre ganancia ponderal y falla para crecer. Además, estos síntomas pueden indicar que la enfermedad ha progresado a fases tardías e irreversibles, lo que apoya el argumento de realizar un tamizaje a todos los pacientes en riesgo <sup>26</sup>.

En general se recomienda que se realice una evaluación ecocardiográfica en todos los pacientes con dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual a los 2 meses de vida, o en caso de empeoramiento clínico o incremento en requerimientos de oxígeno o variables ventilatorias, con seguimientos a los 4-6 meses y posteriormente 10-12 meses; el cateterismo cardíaco se reserva para aquellos pacientes que no responden a terapia vasodilatadora o cuando se sospecha de anomalías cardiovasculares <sup>29 21 33 34</sup>.

La asociación de DBP y HAP incrementa los costos en estancia hospitalaria, tratamientos y procedimientos diagnósticos. Un estudio retrospectivo encontró que los niños con HAP pasan al menos 3 semanas más hospitalizados. No existen datos sobre la calidad de vida en estos pacientes y en las familias y se desconocen datos precisos sobre el seguimiento a largo plazo y el riesgo de recrudescencia de la HAP y/o desarrollo de neumopatía crónica en etapas tardías. En entendimiento de la fisiopatología y manejo de estos pacientes ha crecido en los últimos años, sin embargo el pronóstico continúa siendo difícil de predecir y dado que los estudios retrospectivos han demostrado un riesgo incrementado en la mortalidad se requiere un abordaje dirigido y estrategias precisas para dilucidar magnitud de la repercusión de estas entidades, así como desarrollo de nuevas guías para escrutinio y manejo <sup>23,32</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

La displasia broncopulmonar ocupa el tercer lugar de atención en la consulta externa del servicio de neumología pediátrica del CMN Siglo XXI. Al ser un centro de referencia de diversos estados del país es importante conocer las características clínicas de los pacientes atendidos en esta unidad a través de un estudio descriptivo inicial permitirá sentar las bases para la realización de estudios de investigación que permitan realizar comparaciones en el pronóstico de los pacientes, así como para detectar áreas de oportunidad importantes desde el punto de vista de un manejo oportuno en los pacientes con displasia broncopulmonar que desarrollen hipertensión pulmonar.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la literatura científica revisada la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se presenta aproximadamente en el 17- 43% de los casos, mientras que la mortalidad de la asociación de HAP en pacientes con DBP es muy elevada llegando a ser hasta del 14-38%, elevando la mortalidad hasta 4 veces más en comparación a pacientes sin HAP. La displasia broncopulmonar (DBP) es una entidad que se presenta frecuentemente en pacientes con antecedente de prematurez y ventilación mecánica prolongada, cuyo pronóstico se ve ensombrecido por la severidad y su asociación con hipertensión pulmonar. Hasta el momento, no se ha realizado una investigación acerca de cuáles son las características clínicas de los pacientes con displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar en nuestro hospital, el cuál es un Hospital de Tercer Nivel de Atención Médica de Pacientes Pediátricos Mexicanos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características de los pacientes pediátricos con displasia broncopulmonar que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar y que son atendidos en el Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” durante el periodo comprendido entre 2009 a 2014?

## OBJETIVOS

### Objetivo General

- Conocer las características de los pacientes pediátricos con displasia broncopulmonar que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar.

### Objetivos Secundarios

- Determinar la frecuencia y severidad de la displasia broncopulmonar y su asociación con la frecuencia y severidad de hipertensión arterial pulmonar.
- Establecer la asociación entre la severidad de la hipertensión pulmonar con la dependencia de oxígeno.
- Describir las comorbilidades asociadas en la población con DBP y HAP atendidos en nuestro hospital.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tipo de estudio

Transversal, descriptivo y retrolectivo.

### Lugar del estudio

Departamento de Neumología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### Población de estudio

Pacientes pediátricos atendidos en la consulta externa del Departamento de Neumología por displasia broncopulmonar e hipertensión arterial pulmonar.

### Criterios de selección

#### *Criterios de inclusión*

- Pacientes de cualquier sexo
- Edad de 2 meses a 2 años
- Con cualquier grado de severidad de displasia broncopulmonar diagnosticada de acuerdo a la Clasificación de Bancalari y que hayan sido diagnosticados con hipertensión pulmonar por ecocardiograma por el Servicio de Cardiología de nuestro hospital.
- Atendidos en nuestro hospital
- Con o sin tratamiento previo de hipertensión pulmonar

#### *Criterios de exclusión*

- Pacientes con HAP de causa diferente a la DBP como tórax restrictivo, hipoplasia pulmonar, neumonía intersticial, obstrucción de vía aérea superior, fibrosis quística, apnea obstructiva del sueño y enfermedades autoinmunes.

#### *Criterios de eliminación*

- Expediente incompleto o que no se haya encontrado su expediente en el archivo clínico.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Género	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer, evaluado por su aspecto externo (fenotípico).	Se considerará lo consignado en el expediente, que debe corresponder con el fenotipo	Cualitativa dicotómica	Mujer Hombre
Edad gestacional al nacer	Tiempo transcurrido desde la fecha de última menstruación de la madre hasta el nacimiento.	Tiempo transcurrido desde la fecha de última menstruación de la madre hasta el nacimiento registrado en el expediente electrónico.	Cuantitativa discontinua	Semanas
Grado de DBP	Clasificación propuesta por Jobe y Bancalari 2009 (ver anexo 2) para la DBP, realizada al momento de la 1ª consulta de neumología.	La misma que la conceptual.	Ordinal	Leve Moderada Severa
Dependencia al oxígeno suplementario	Necesidad de requerimiento de oxígeno suplementario para mantener una oxigenación normal	Requerimientos de oxígeno suplementario necesario para mantener una saturación periférica de oxígeno de al menos 90% al momento del diagnóstico de HAP.	Cualitativa dicotómica	Sí No
Oximetría de Pulso sin aporte de oxígeno	Medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos.	Medición no invasiva del oxígeno sanguíneo realizada al momento del diagnóstico de HAP.	Cuantitativa discontinua	Porcentaje
Flujo de Oxígeno	Volumen de oxígeno necesario para mantener oximetrías de pulso por arriba de 90%.	Volumen de oxígeno necesario para mantener oximetrías de pulso por arriba de 90% medida al momento del diagnóstico	Cuantitativa discontinua	Litros/minuto

		de HAP.		
Edad al diagnóstico de HAP	Tiempo transcurrido entre el día de su nacimiento y la fecha en que se hizo el diagnóstico de HAP.	Tiempo transcurrido entre el día de su nacimiento y la fecha en que se hizo el diagnóstico de HAP, tal como está documentado en el expediente.	Cuantitativa discontinua	Meses
Peso al momento de diagnóstico de HAP	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo por efecto de la gravedad.	Peso que tuvo el niño al momento de hacer el diagnóstico de HAP, según lo refiere la madre o está asentado en el expediente.	Cuantitativa discontinua	Gramos
Grado de HAP	Clasificación de la gravedad de la HAP de acuerdo a las cifras de la presión arterial pulmonar (anexo 3).	Clasificación de la gravedad de la HAP de acuerdo a las cifras de la presión arterial pulmonar (anexo 3).	Ordinal	Leve Moderada Severa
Valor de PSAP	Cifra de presión sistólica de arteria pulmonar inferida ecocardiográficamente por el método de ingurgitación tricuspídea.	Cifra de presión sistólica de arteria pulmonar inferida ecocardiográficamente por el método de ingurgitación tricuspídea medida por un cardiólogo pediatra del Hospital de Pediatría CMN SXXI.	Cuantitativa discontinua	mmHg
Comorbilidades	Conjunto de enfermedades añadidas al diagnóstico principal.	Diagnósticos emitidos por personal médico como resultado de la patología principal o añadidas a esta.	Cualitativa nominal politómica	1. Digestivas 2. Neurológicas. 3. Respiratorias. 4. Hemato-oncológicas. 5. Síndromes Dismórficos. 6. Cardiológicas.
Tipo de tratamiento administrado para hipertensión arterial	Tratamiento farmacológico indicado por médico pediatra o cardiólogo para el manejo de la hipertensión arterial	Tratamiento farmacológico indicado por médico pediatra o cardiólogo para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar.	Cualitativa nominal politómica	Tipo de tratamiento indicado

pulmonar	pulmonar.			
----------	-----------	--	--	--

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

De las hojas 4-30-6 de consulta externa del servicio de Neumología pediátrica se identificaron a todos los pacientes con diagnóstico de Displasia Broncopulmonar más Hipertensión Arterial Pulmonar diagnosticada mediante el cálculo ecocardiográfico de la presión sistólica de arteria pulmonar por el servicio de Cardiología durante el periodo de estudio y se registraron en una hoja de recolección de datos (Anexo 1) las siguientes variables: edad, sexo, edad gestacional, severidad de la displasia broncopulmonar, severidad de la hipertensión arterial pulmonar, valor de presión sistólica de arteria pulmonar, tratamiento administrado, peso al momento del diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, dependencia de oxígeno, oximetría sin oxígeno, flujo administrado de oxígeno y comorbilidades; la información colectada fue capturada en una base de datos diseñada para el estudio.

## ANÁLISIS DE DATOS

Para las variables categóricas se realizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes, y las comparaciones entre los niños con DBP moderada y severa se hicieron con prueba exacta de Fisher y/o Ji Cuadrada cuando correspondiera. Debido a que las variables cuantitativas estudiadas no siguieron una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov), se calcularon medianas y valores mínimo y máximo, y la comparación estadística entre los niños con DBP moderada y severa se hizo con prueba U de Mann-Whitney y/o ANOVA cuando correspondiera. La significancia estadística se fijó en 0.05 bimariginal. El procesamiento de los datos se realizó en Excel 2010 y en el programa R.

## FACTIBILIDAD

El presente estudio fue factible dado que se contaba con el acceso a los datos y expedientes de los pacientes que cumplían los criterios de selección y atendidos en los servicios de Neumología y Cardiología Pediátricas del Hospital Dr. Silvestre Frenk Freund.

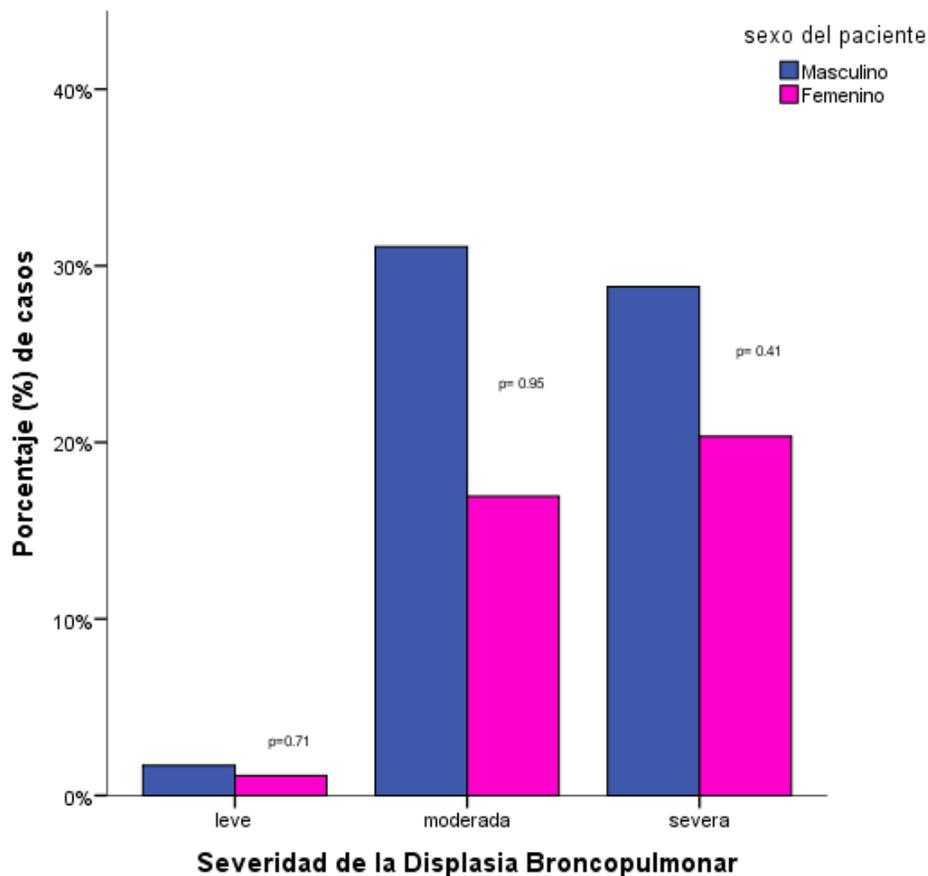
## ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio retrospectivo, se apegó a los lineamientos éticos contemplados para la investigación en seres humanos de la declaración de Helsinki y a la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud Mexicana. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud. Corresponde a un estudio *sin riesgo*. En todo momento se guardó la confidencialidad de los datos de los pacientes y asignamos un número de folio a cada paciente y así fueron capturados en la base de datos diseñada específicamente con fines del presente estudio.

## RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2014 se atendieron un total de 452 niños en la Consulta Externa del Servicio de Neumología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI con Displasia broncopulmonar, de los cuales 177 (39.1%) tenían algún grado de hipertensión pulmonar. La mayoría de ellos eran pacientes del sexo masculino (61.6%) con diversos grados de severidad de la DBP como puede verse en la Figura 1.

**Figura 1. Distribución del género de 177 pacientes con HAP entre los diferentes grados de severidad de la DBP**



En la Tabla 1, podemos observar el comportamiento de la mayoría de las variables analizadas, tomando en cuenta el grado de HAP. La mayoría tenían el antecedente de haber sido prematuros de menos de 30 SDG (56.5%), así como haber tenido un peso menor a 1,500 gramos al nacimiento (80.8%).

**Tabla 1. Características generales de la población de pacientes pediátricos con displasia broncopulmonar que desarrollaron hipertensión pulmonar atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.**

Variables de estudio	Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)										
	Total n=177		Leve n=83		P	Moderada n=63		p	Severa n=31		p
	n	%	n	%		n	%		n	%	
<b>Sexo</b>											
Masculino	109	61.6	53	63.9	0.67	39	61.9	0.38	17	54.8	0.51
Femenino	68	38.4	30	36.1		24	38.1		14	45.2	
<b>Peso al nacimiento</b>											
< 1,500 Gramos	143	80.8	72	86.7	0.08	51	81.0	0.01	20	64.5	0.03
≥ 1,500 Gramos	34	19.2	11	13.3		12	19.0		11	35.5	
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>											
< 30 SDG	100	56.5	49	59.0	0.01	41	65.1	0.003	10	32.3	0.01
30-34 SDG	53	29.9	26	31.3		13	20.6		14	45.2	
≥ 34 SDG	24	13.66	8	9.6		9	14.3		7	22.6	
<b>Edad al momento del diagnóstico de la HAP</b>											
< 6 meses	69	39.0	25	30.1	0.82	34	54.0	0.05	10	32.3	0.01
≥ 6 meses	108	61.0	58	69.9		29	46.0		21	67.7	
<b>Grado Severidad DBP</b>											
Leve	5	2.8	5	6.0		0	-----		0	-----	
Moderada	85	48.0	52	62.7		29	46.0		4	12.9	
Severa	87	49.2	26	31.3	<0.001	34	54.0	<0.001	27	87.1	<0.001
<b>Paciente dependiente de oxígeno</b>											
Si	139	78.5	48	57.8	<0.001	60	95.2	<0.001	31	100	NC
No	38	21.5	35	42.2		3	4.8		0	-----	
<b>Alguna cardiopatía asociada</b>											
Si	79	44.6	40	48.2	0.30	29	46.0	0.79	10	32.3	0.13
No	98	55.4	43	51.8		34	54.0		21	67.7	
<b>Tipo de cardiopatía asociada</b>											
Conducto arterioso permeable (CAP)	55	31.1	27	32.5		22	34.9		6	19.4	
Comunicación interauricular	14	7.9	10	12.0		2	3.2		2	6.5	
Comunicación interventricular	6	3.4	1	1.2		3	4.8		2	6.5	
Cardiopatía Compleja	4	2.3	2	2.4		2	3.2		0	-----	
Ninguna	98	55.4	43	51.8		34	54.0		21	67.7	
<b>Síndrome de Down</b>											
Si	13	7.3	4	4.8	0.49	6	9.5	0.27	3	9.7	0.34
No	164	92.7	79	95.2		57	90.5		28	90.3	
<b>Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)</b>											
Si	130	73.4	66	79.5	0.02	47	74.6	0.10	18	58.1	0.07
No	47	26.6	17	20.5		17	25.4		13	41.9	
<b>Grado de severidad de ERGE</b>											
Leve	13	7.3	10	12.0	0.12	1	1.6	0.06	2	6.5	0.15
Moderado	56	31.6	34	41.0		15	23.8		7	22.8	
Severo	61	34.5	22	26.5		30	47.6		9	29.0	
Sin ERGE	47	26.6	17	20.5		17	27.0		13	41.9	

P= Obtenida de Ji cuadrada/Prueba exacta de Fisher.

La mediana de edad gestacional de la población fue de 33 SDG, con un rango entre 24 a 41 SDG. Siendo aproximadamente un 5% de ellos, recién nacidos de término ( $\geq 37$  SDG). La mediana de edad gestacional fue inferior ( $p=0.001$ ) en los pacientes con DBP severa (28SDG) en comparación con los grados de DBP moderada y leve (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Distribución de la edad gestacional de los pacientes con DBP-HAP

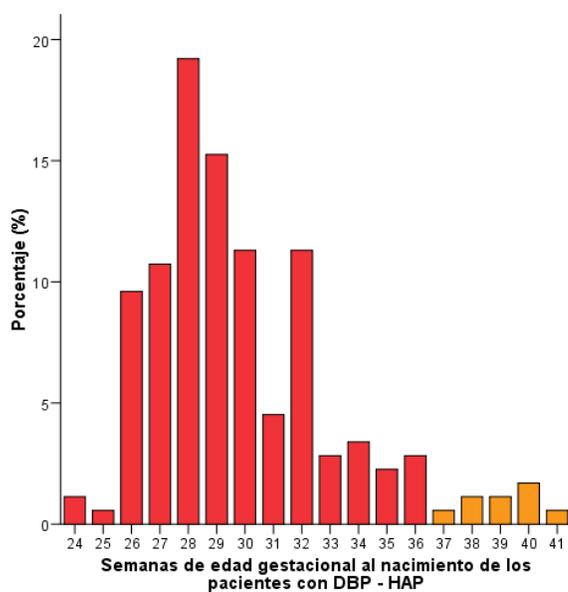
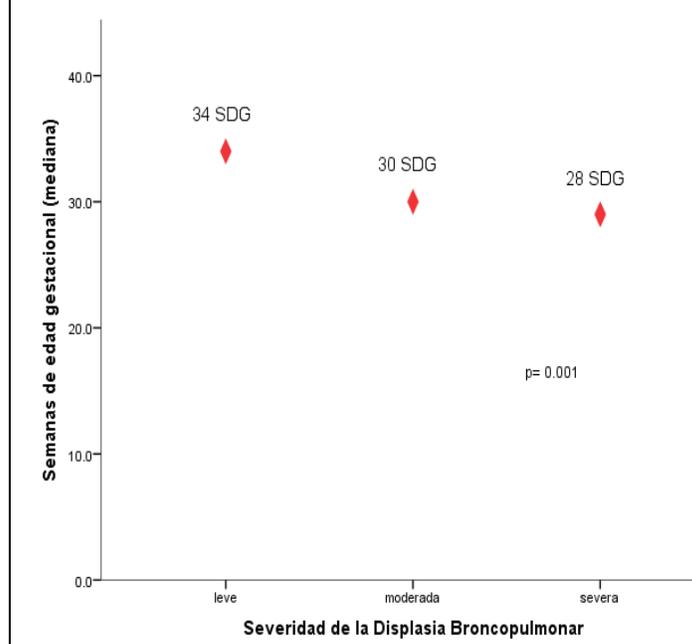
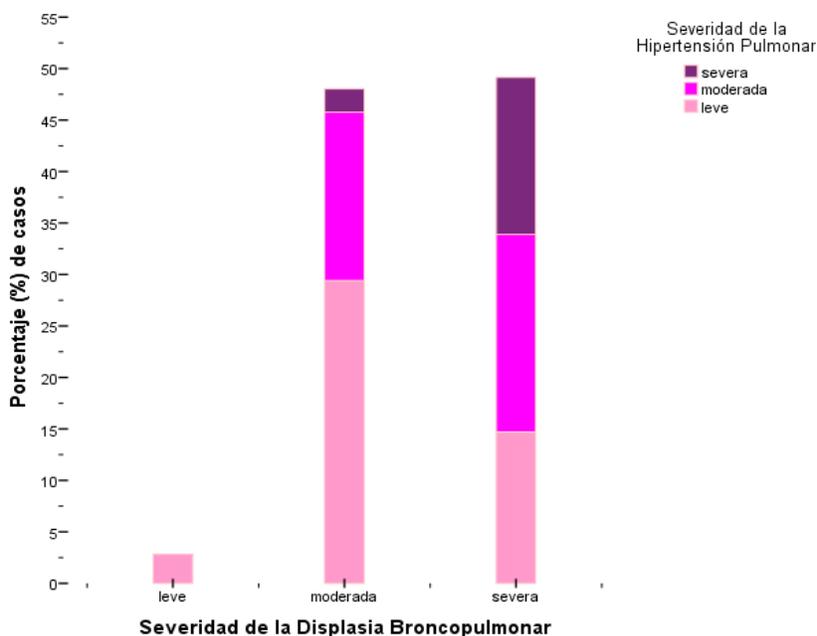


Figura 3. Distribución de la mediana de edad gestacional de los pacientes con DBP-HAP



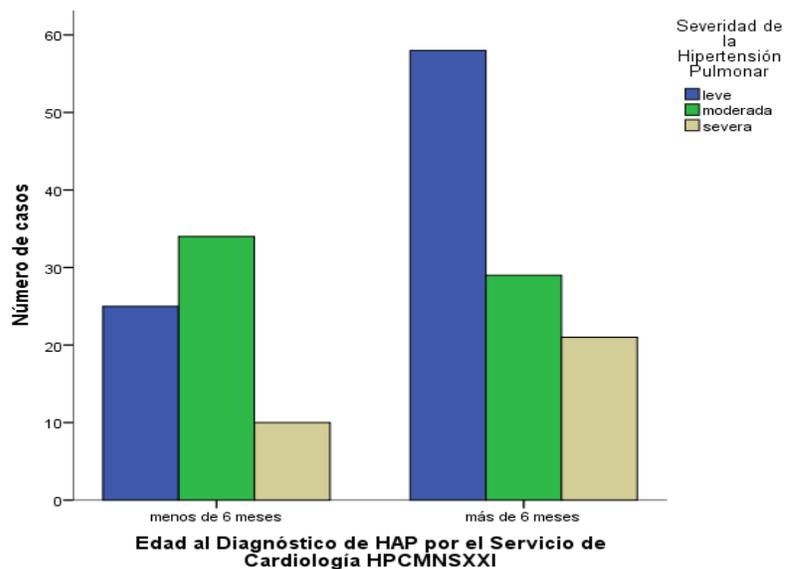
El 61% de los pacientes fue diagnosticado después de los 6 meses. Al momento del diagnóstico de HAP en la primera evaluación del Servicio de Cardiología de nuestro hospital, cinco pacientes (2.8%) tenían un grado leve de DBP, mientras que un 48% (n=85) y un 49.2% (n=87) de ellos, cursaban con una DBP moderada y leve, respectivamente (Figura 4).

**Figura 4. Distribución del grado de severidad de la DBP con relación a la severidad de la HAP**



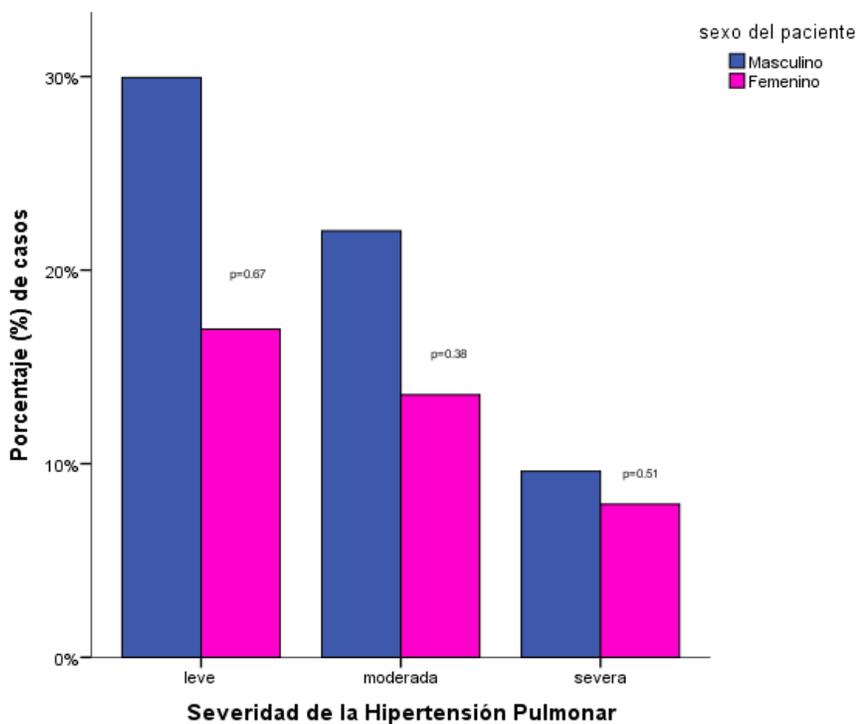
Por otro lado, la mediana de edad al momento del diagnóstico de la HAP fue mayor (7.5 meses; rango: 1-16.5 meses) ( $p=0.01$ ) en los pacientes con HAP severa en comparación con la de pacientes con HAP leve (7 meses; rango: 2-16 meses) o con HAP moderada (5 meses; rango: 1-13 meses) (Figura 6). El grupo de pacientes que tenían menos de 6 meses de edad, fueron diagnosticados en orden decreciente de frecuencia con una HAP moderada, leve y algunos con HAP severa; mientras que, en el subgrupo de pacientes con una edad mayor a 6 meses, un mayor número de casos fue diagnosticado con HAP severa (Figura 5).

**Figura 5. Distribución de la gravedad de HAP en mayores y menores de 6 meses de edad.**



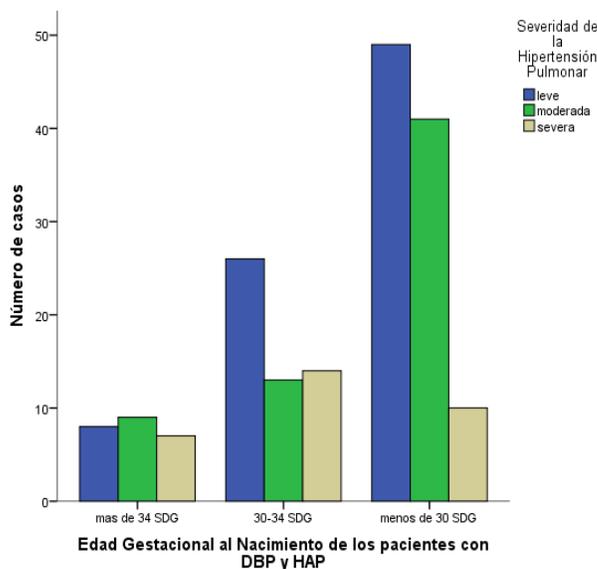
Además, se observa que el grado de severidad de la DBP incrementa directamente la severidad de la HAP ( $p < 0.05$ ) (Tabla 1) y que el sexo masculino predominó en todos los grados de severidad de la hipertensión pulmonar (Figura 6).

**Figura 6. Predominio del sexo masculino en todos los grados de severidad de la HAP.**



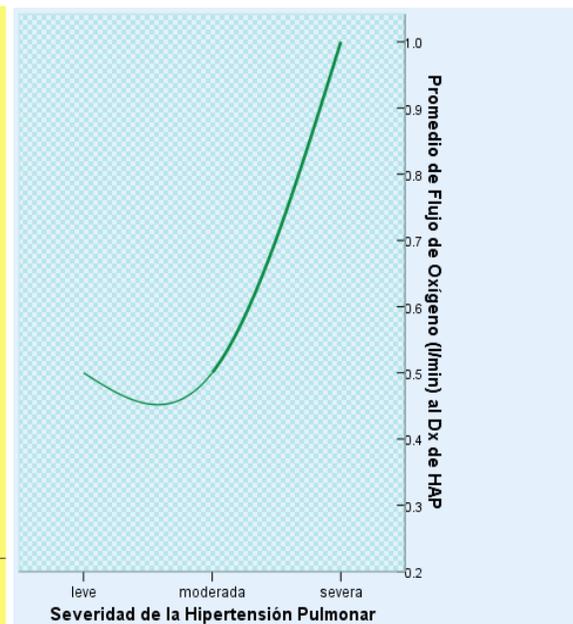
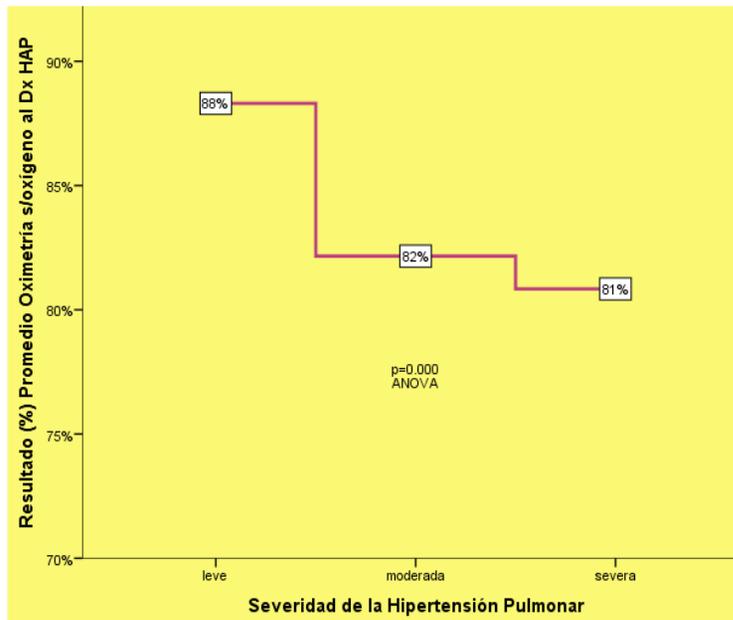
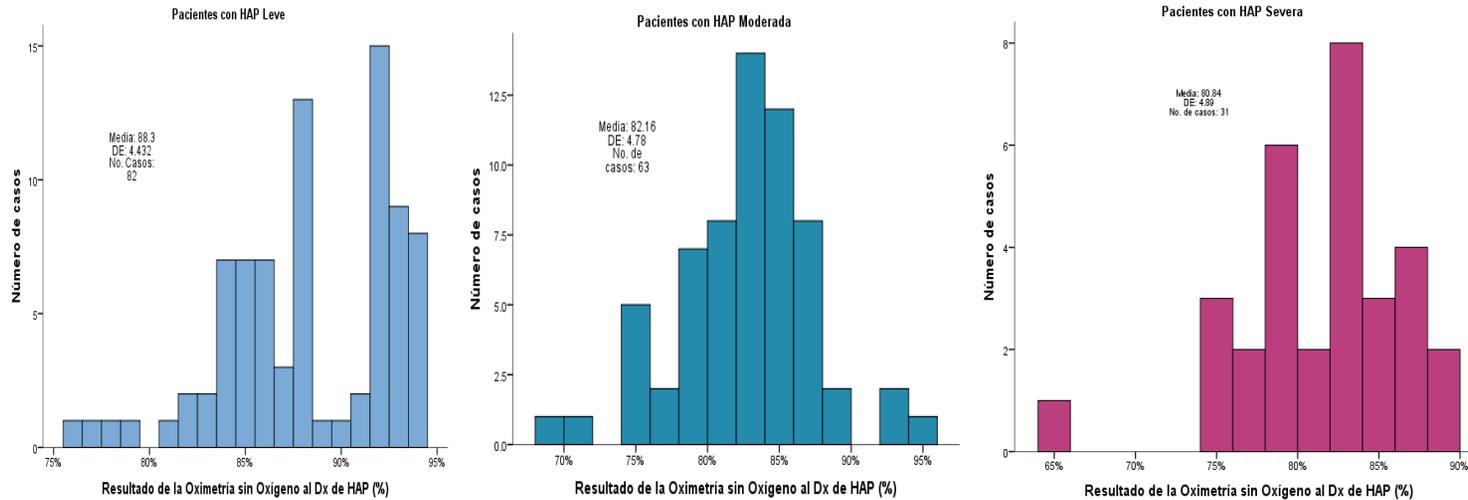
Otros factores que se asociaron con la gravedad de HAP fueron el peso al nacimiento < 1,500 gramos el cual se asoció con una HAP moderada ( $p=0.01$ ) y con HAP severa (0.03) pero no con un grado de severidad leve de la HAP (Tabla 1). Así como también el haber tenido el antecedente de prematuridad, específicamente en aquellos pacientes menores a 30 SDG ( $p\leq 0.01$ ) (Tabla 1) (Figura 7).

**Figura 7. Distribución de la gravedad de la HAP entre subgrupos de Edad Gestacional**



Una elevada proporción (78.5%;  $n=139$ ) de pacientes con DBP eran dependientes de oxígeno al momento de su primera evaluación por nuestro servicio tras la confirmación del diagnóstico de HAP. El resultado de la oximetría sin oxígeno suplementario, dio un promedio de 85% (Figura 8). A mayor gravedad de la HAP menor saturación periférica de  $O_2$  ( $p<0.001$ ) (Figura 8). De forma similar, comparamos el flujo de oxígeno (l/min) que requerían los pacientes de acuerdo a su grado de severidad de HAP, obteniendo que aquellos pacientes con HAP más severa utilizaban un flujo de oxígeno más elevado en comparación con los otros dos grupos de HAP (Figura 8).

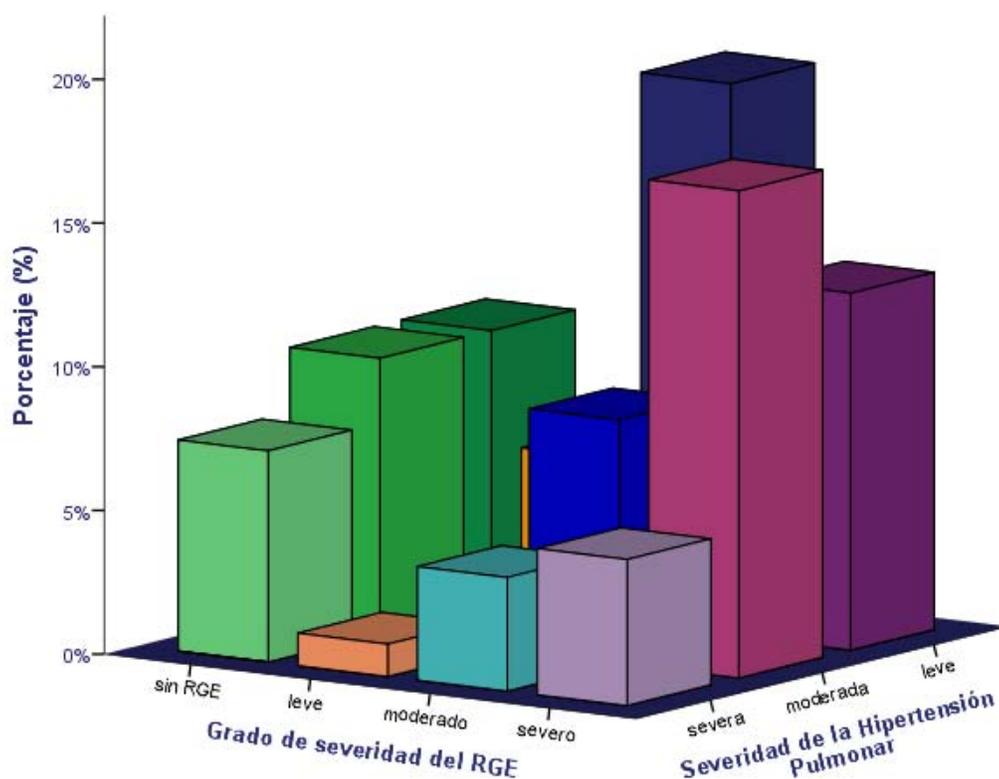
Figura 8. Resultados de oximetría sin oxígeno complementario y la necesidad de flujo de oxígeno (l/min) entre categorías de severidad de la HAP en pacientes con DBP atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.



El 44.6% (n=79) de los pacientes tenían alguna cardiopatía congénita asociada. La cardiopatía más frecuente correspondió al Conducto Arterioso Permeable (CAP) en el 69.6% (n=55), comunicación interauricular (CIA) en el 17.8% (n=14), y el restante, tenían comunicación interventricular (7.6%) o alguna cardiopatía compleja (5%).

Entre otras comorbilidades asociadas en los pacientes con DBP-HAP, se encontró que trece (7.3%) de ellos tenían síndrome de Down y 130 (73.4%) tenían el diagnóstico de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) al momento del diagnóstico de HAP. Entre los pacientes que presentaban ERGE (n=130), 61 (46.9%) era severo; se apreció una asociación entre la presencia de ERGE leve con HAP ( $p=0.02$ ).

**Figura 9. Distribución de la gravedad de la HAP entre subgrupos de ERGE (leve, moderado, severo)**



## DISCUSIÓN

Los importantes avances en las últimas dos décadas en la medicina perinatal, reflejados principalmente en una disminución de la mortalidad en aquellos recién nacidos prematuros con bajo peso al nacimiento (<1500 g); han determinado la sobrevivencia de pacientes con secuelas de daño pulmonar grave dando como resultado la displasia broncopulmonar (DBP), la cual continúa siendo una complicación frecuente en el recién nacido prematuro, con un alto riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar (HAP) <sup>35</sup>. A nuestro entendimiento, éste es el primer estudio realizado en nuestro hospital acerca de la descripción de las características clínicas y de algunas variables asociadas al desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con DBP. Esto adquiere relevancia por las características de la población atendida en nuestro Centro Hospitalario de Tercer Nivel de Atención, que recibe pacientes referidos de la zona sur de la Ciudad de México y de algunos Estados del sur del país generalmente complicados con múltiples morbilidades asociadas o con dificultad diagnóstica que requieren del manejo de al menos un subespecialista de la edad pediátrica.

Los pacientes del presente estudio, tenían múltiples factores de riesgo asociados a DBP descritos en la literatura, como prematuridad, bajo peso al nacer, algún grado de RGE, desnutrición; además el peso al momento del diagnóstico de HAP se correlacionaba inversamente con la mayor severidad de la DBP, hallazgo consistente con lo reportado en otros estudios <sup>36</sup>.

Bhat et al, siguieron a 145 niños con peso extremadamente bajo al nacer (755 ±144g) y una mediana de edad gestacional de 26 semanas, durante 2 años (2008-2011), encontrando que 26 (17.9%) tuvo HAP, 9 (6.2%) tuvieron HAP temprana definida a la diagnosticada durante la hospitalización inicial antes de las 6 semanas de vida extrauterina y 17 (11.7%) después de las 6 semanas <sup>21</sup>.

En el presente estudio pudimos constatar que la frecuencia de HAP en nuestros pacientes displásicos fue de 39%, cifra congruente con lo reportado en la mayoría de los estudios al respecto quienes mencionan entre un 20-40% de los pacientes con DBP desarrollará HAP en algún momento de su vida. Se ha referido la mediana de tiempo promedio de 5 meses a partir del diagnóstico de la DBP y/o una mediana de edad de 6 meses para la aparición de HAP como complicación <sup>36,19,23</sup>, como ocurrió en nuestra población, sin embargo estudios de cohortes

prospectivas han determinado que en los pacientes más graves se detecta HAP dentro las primeras 4-6 semanas <sup>21</sup>.

Cabe resaltar, que en nuestra población la mediana de edad al momento del diagnóstico de la HAP de los pacientes del presente estudio fue justo 6 meses con rango de 1 a 21 meses. Asimismo, nosotros observamos que la edad al momento del diagnóstico se correlacionaba con una mayor gravedad de la HAP, lo cual, desde el punto de vista clínico podría ser relevante si consideramos que esta mayor edad en los pacientes con una HAP más severa pudo deberse a retraso a la solicitud de evaluación ecocardiográfica y por ende al diagnóstico de dicha complicación, ya que la mayoría de nuestros pacientes recibió la atención cardiológica a la mitad del primer año.

La posibilidad de un diagnóstico oportuno se presenta en aquellos pacientes altamente susceptibles para desarrollar esta complicación, como los pacientes recién nacidos prematuros con un peso al nacimiento extremadamente bajo, con datos clínicos de falla ventricular derecha, o que no responden a la oxigenoterapia. Se ha señalado, que, en este subgrupo, se puede detectar hasta el 18% de HAP antes del egreso hospitalario y hasta un 33% aproximadamente en las primeras 4 semanas de vida extrauterina <sup>21</sup>.

En los pacientes que ameritan hospitalización prolongada por peso extremadamente bajo al nacimiento y complicaciones cardiopulmonares existe mayor posibilidad de encontrar datos clínicos que hagan sospechar y diagnosticar oportunamente la HAP, sin embargo, el problema surge cuando son egresados a domicilio y no se siguen las Guías de Manejo y/o seguimiento del paciente con DBP tras su egreso hospitalario y es entonces que la posibilidad de que se identifique oportunamente algún grado de HAP disminuye <sup>19,28,36</sup>.

Por otra parte, la HAP asociada a DBP se ha relacionado con una mayor morbilidad. En un estudio realizado por Collaco y cols., (2012) <sup>32</sup> se reportó que requieren de mayor apoyo complementario de oxígeno, tienen hospitalizaciones prolongadas y generan mayores costos de atención médica en los primeros 2 años de vida en comparación con pacientes con DBP que no desarrollaron hipertensión pulmonar. Con respecto a esto, en el expediente clínico de nuestros pacientes, observamos que aquellos con grados de HAP moderados y severos requerían de un mayor aporte de flujo de oxígeno y tenían una oximetría sin oxígeno complementario menor en comparación con pacientes con una HAP de tipo leve. Así mismo, encontramos que existían hospitalizaciones frecuentes por neumonías por aspiración, crisis de broncoespasmo refractarias a tratamiento

convencional, neumonías de adquisición comunitaria, así como un estado nutricional deficiente, traqueítis bacteriana, etc.

Por otro lado, observamos que 47% de los pacientes con HAP moderada y 82% de los pacientes con HAP severa recibieron algún tratamiento farmacológico; encontramos asociaciones entre el uso de sildenafil ( $p=0.002$ ) y de hidralazina ( $p=0.01$ ) con la dependencia de oxígeno al momento del diagnóstico de HAP; ninguno de los otros medicamentos se asoció con la dependencia de oxígeno. En un estudio de 25 niños con neumopatía crónica, 18 de los cuales tenían DBP, el uso de sildenafil en dosis de 0.5-2mg/kg 3 veces al día, se asoció con una disminución en la cifra de presión pulmonar así como en una disminución en los requerimientos de ventilación mecánica y oxígeno<sup>37</sup>. Los pacientes que recibieron hidroclorotiazida ( $p=0.01$ ), sildenafil ( $p=0.000$ ), hidralazina ( $p=0.001$ ) y captopril ( $p=0.002$ ) tenían una mayor severidad de la HAP, lo cual concuerda con los manejos recomendados de manera internacional<sup>25</sup>.

En la población estudiada las comorbilidades más frecuentes fueron ERGE hasta en un 73%, siendo grave en más de un tercio de los niños y cardiopatía congénita que se presentó en más del 40% de los pacientes. Estas asociaciones han sido reportadas por varios autores<sup>29,38-40</sup>.

La ERGE en estos pacientes puede ser la causal de la HAP por neumopatía crónica de tipo aspirativo o por mecanismos reflejos, condicionando además presencia de apnea y pobre ganancia ponderal lo cual a su vez puede perpetuar el daño pulmonar y vascular<sup>41</sup>.

La asociación con anomalías anatómicas cardiovasculares (AACV) en pacientes con DBP-HAP también ha sido reportada en otros estudios<sup>38,39</sup>. Entre las AACV más frecuentes se encuentran la estenosis de la vena pulmonar (27%), defectos en el tabique interauricular (43%), la persistencia del conducto arterioso (PCA) (70%) y la formación de colaterales aortopulmonares (35%)<sup>39,42</sup>. Entre las cardiopatías más frecuentes de nuestros pacientes, la principal fue la persistencia del conducto arterioso, seguida por la comunicación interauricular e interventricular. Se ha demostrado por diversos autores que la PCA se relaciona con daño pulmonar, dependencia de ventilación mecánica y desarrollo de DBP como un factor independiente o asociado a sepsis, peso bajo y dificultad respiratoria, y eso a su vez con el desarrollo de HAP<sup>42,43</sup>.

La asociación de DBP con HAP y cardiopatías podría favorecer a que se presente un mayor número de complicaciones en estos pacientes y, por lo tanto, la vigilancia y manejo multidisciplinario,

principalmente entre el neumólogo pediatra y el cardiólogo pediatra se vuelve imprescindible para mejorar su pronóstico.

En varios estudios, también se ha reportado que la mortalidad de la asociación HAP y DBP es elevada y varía entre el 14-38% <sup>44-46</sup>. En el presente estudio desconocemos la mortalidad asociada debido a que no se cuenta con un registro de fallecimientos y en muchos casos no hay notas al respecto. Dado que estos pacientes son lábiles con patologías multisistémicas es probable que haya un subregistro de defunciones ocurridas en el domicilio. Lo anterior constituye una debilidad del estudio.

Varios autores sustentan que la HAP se asocia más frecuentemente con grados más severos de DBP, sin embargo, no todos los pacientes con HAP tienen DBP severa y no todos los pacientes con DBP severa desarrollarán HAP <sup>25,29,35,39,47</sup>. Esto también pudimos notarlo en nuestros resultados. Por tal motivo, diversos autores se han dado a la tarea de investigar y describir aquellos factores de riesgo para desarrollar HAP en pacientes con DBP. Entre los factores de riesgo más importantes se encuentran el haber sido prematuro extremo, un muy bajo peso al nacimiento (<1500 g), aquellos pacientes considerados como pequeños para la edad gestacional (PBEG= <2,500 g), oligohidramnios, ventilación mecánica prolongada, y el haber requerido por un tiempo prolongado del uso de oxígeno <sup>19,21,48</sup>. Notablemente, en nuestro estudio la mayoría de los pacientes, tenían varios de estos antecedentes como los que conforman el diagnóstico de DBP (Ver anexo 2), el haber sido prematuro extremo y con muy bajo peso al nacimiento.

Tomando en cuenta lo anterior, se han sugerido guías de tamizaje de detección de HAP a aquellos pacientes con DBP: 1) con peso al nacer <1500 g con DBP, o aquellos con un peso al nacer <1000 g con o sin DBP; 2) pacientes en los que haya sido imposible el retiro del oxígeno complementario y/o aquellos que dependan incluso de asistencia ventilatoria a los 2 meses de edad; 3) pacientes con muy poca ganancia ponderal de acuerdo a su edad gestacional y 4) recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional. Dicho tamizaje consiste en realizar una ecocardiografía Doppler, y si el grado de HAP es de moderado a severo se recomienda realizar ecocardiogramas seriados mensuales hasta que la HAP haya resuelto y manejo específico (anexos 4 y 5) <sup>45,49</sup>. El momento en el cual se debe realizar el tamizaje no ha sido definido claramente. Pero los ecocardiogramas realizados en los primeros 7 días de vida pueden permitir identificar enfermedad vascular pulmonar, la cual está asociada directamente con el desarrollo de HAP y una mayor severidad de la DBP <sup>18</sup>.

### **Limitaciones del estudio**

Tienen que ver con la naturaleza retrospectiva del mismo, la recolección de la información de forma retrospectiva, los sesgos de información, entre otros. Por lo que se requieren de estudios prospectivos metodológicamente bien diseñados con la finalidad de evaluar el pronóstico de los pacientes con DBP que desarrollaron HAP e identificar áreas de oportunidad para prevenir y/o tratar oportunamente a esta población. Además, otra limitación del estudio es que no pudimos realizar el seguimiento clínico ni ecocardiográfico de los pacientes para monitorizar sistemáticamente la progresión de la HAP, lo que permitió ver un área de oportunidad muy importante relacionada con que el seguimiento de estos pacientes, el cual debe ser llevado en forma multidisciplinaria.

### **Aportación del estudio**

Detectamos la frecuencia de esta complicación en nuestra población, así como el envío tardío, y necesidad de búsqueda oportuna e intencionada de comorbilidades específicas.

No se sigue un protocolo específicamente diseñado en nuestro servicio para estos pacientes. Tomando en cuenta la literatura internacional y medicina basada en evidencias se sugiere se aplique en forma rutinaria la ruta de manejo dirigida a la detección y seguimiento de DBP y HAP (algoritmo 5).

## **CONCLUSIONES**

Nuestra frecuencia de HAP asociada a DBP en el periodo de 5 años fue de 39%. El peso al nacimiento y la edad gestacional fueron inversamente proporcionales al desarrollo de la HAP. La dependencia de oxígeno fue mayor y se asoció con el grado de severidad de HAP. La ERGE fue muy frecuente en los pacientes con DBP, pero no hubo relación entre la severidad del reflujo con la severidad de la HAP ni con la presencia de cardiopatías congénitas.

A nuestro entendimiento, este estudio representa el primero en describir las características clínicas de los pacientes con DBP que desarrollaron HAP atendidos en nuestro hospital. Sería importante continuar con la realización de estudios de investigación prospectivos con la finalidad

de evaluar el pronóstico a corto, mediano y largo plazo de los pacientes que son atendidos en nuestro hospital, y poder diseñar estrategias de manejo y/o seguimiento para ser aplicadas tanto en las hospitalizaciones que puedan llegar a tener estos pacientes como al egreso de los mismos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lule Morales, M. S. La 'nueva' displasia broncopulmonar Parte I. *Rev. del Inst. Nac. Enfermedades Respir.* **21**, 221–234 (2008).
2. Bhandari, A. & Bhandari, V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J. Pediatr.* **74**, 73–7 (2007).
3. Northway, W. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* **276**, 357–368 (1967).
4. Jobe, A. H. & Bancalari, E. NICHD / NHLBI / ORD Workshop Summary. *American J. Respir. Med. Crit. Care Med.* **163**, 1723–1729 (2001).
5. Isabel, M. *et al.* Displasia broncopulmonar. *Protoc. Diagnóstico Ter. la Asoc. Española Pediatría* 318–334 (2008).
6. Hernandez Ronquillo, L. Factores de riesgo para desarrollo de displasia broncopulmonar neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* **59**, 461–469 (2002).
7. Marter, L. J. Van. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **14**, 358–366 (2009).
8. Duck Hernández, E. Displasia Broncopulmonar. *An. Médicos* **57**, 223–231 (2012).
9. Bhering, C. a., Mochdece, C. C., Moreira, M. E. L., Rocco, J. R. & Sant'Anna, G. M. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **83**, 163–170 (2007).
10. Mirza, H. *et al.* Pulmonary Hypertension in Preterm Infants: Prevalence and Association with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **165**, 909–914.e1 (2014).
11. Ivy, D. D. *et al.* Pediatric Pulmonary Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 117–126 (2013).
12. Galie, N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* (2015).
13. Galie, N. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev. Española Cardiol.* **62**, 1464.e1–1464.e58 (2009).
14. Mourani, P. M. Clinical Utility of Echocardiography for the Diagnosis and Management of Pulmonary Vascular Disease in Young Children With Chronic Lung Disease. *Pediatrics* **121**, 317–325 (2008).
15. Rodriguez, L. & Furuya, M. *Hipertensión Arterial Pulmonar. Enfermedades Respiratorias Pediátricas* (Manual Moderno, 2002).
16. Kulik, T. J., Rhein, L. M. & Mullen, M. P. Pulmonary Arterial Hypertension in Infants with Chronic Lung Disease: Will We Ever Understand It? *J. Pediatr.* **157**, 186–190 (2010).
17. Pandya, K. A. & Puligandla, P. S. Seminars in Pediatric Surgery Pulmonary hypertension management in neonates. *Semin. Pediatr. Surg.* **24**, 12–16 (2015).
18. Mourani, P. M. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1**, 87–95 (2015).
19. Kim, D. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* **101**, 40–46 (2012).
20. Zarqa, A. & Schmidt, P. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children. *Dan. Med. J.* **60**, A4688 (2013).
21. Bhat, R., Salas, A. A., Foster, C., Carlo, W. A. & Ambalavanan, N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **129**, e682–9 (2012).
22. Hilgendorff, A. & Reilly, M. A. O. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-

- term consequences. **2**, 1–10 (2015).
23. An, H. S. *et al.* Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ. J.* **40**, 131–136 (2010).
  24. Abman, S. H. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **87**, F15–8 (2008).
  25. Abman, S. H. *et al.* Pediatric pulmonary hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* **132**, 2037–2099 (2015).
  26. Berkelhamer, S. K., Mestan, K. K. & Steinhorn, R. H. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* **37**, 124–131 (2013).
  27. Farquhar, M. & Fitzgerald, D. A. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease. *Paediatr. Respir. Rev.* **11**, 149–153 (2010).
  28. Poon, C. Y., Edwards, M. O. & Kotecha, S. Long term cardiovascular consequences of chronic lung disease of prematurity. *Paediatr. Respir. Rev.* **14**, 242–249 (2013).
  29. Pérez Tarazona, S. *et al.* Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia. *An. Pediatr.* **84**, 1–9 (2003).
  30. Hopper, R. K., Abman, S. H. & Ivy, D. D. Persistent Challenges in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Chest* **1**, (2016).
  31. Oishi, P., Datar, S. a & Fineman, J. R. Advances in the management of pediatric pulmonary hypertension. *Respir. Care* **56**, 1314 – 1339 (2011).
  32. Collaco, J. Frontiers in Pulmonary Hypertension in Infants and Children With Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* **47**, 1042–1053 (2012).
  33. Cuevas Guaman, M. *et al.* Point Prevalence, Clinical Characteristics, and Treatment Variation for Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Perinatol.* **32**, 960–967 (2015).
  34. Mourani, P. M. Pulmonary Hypertension and Vascular Abnormalities in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin. Perinatol.* (2015).
  35. Sheenan, A. Abnormal Pulmonary Outcomes in Premature Infants: Prediction From Oxygen Requirement in the Neonatal Period. *Pediatrics* **82**, 527–532 (1988).
  36. Ehrenkranz, R. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* **116**, 1353–60 (2005).
  37. Mourani, P. M. Effects of Long-Term Sildenafil Treatment for Pulmonary Hypertension in Infants with Chronic Lung Disease. *J. Pediatr.* **154**, 379–84 (2009).
  38. Choi, E. K. *et al.* The Impact of Atrial Left-to-Right Shunt on Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Moderate or Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr. Neonatol.* **56**, 317–323 (2015).
  39. Del Cerro, M. J. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: Clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr. Pulmonol.* **49**, 49–59 (2014).
  40. Nobile, S., Noviello, C., Cobellis, G. & Carnielli, V. P. Are Infants with Bronchopulmonary Dysplasia Prone to Gastroesophageal Reflux? A Prospective Observational Study with Esophageal pH-Impedance Monitoring. *J. Pediatr.* **167**, 279–285.e1 (2015).
  41. Tipnis, N. A. & Tipnis, S. M. Controversies in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease in Preterm Infants. *Clin. Perinatol.* **36**, 153–164 (2009).
  42. Schena, F. *et al.* Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **166**, 1488–1492 (2014).
  43. Axelrod, D. M., Chock, V. Y. & Reddy, V. M. Management of the Preterm Infant with Congenital Heart Disease. *Clin. Perinatol.* **43**, 157–171 (2016).

44. Slaughter, J. Echocardiographic detection of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia requiring prolonged positive pressure ventilation. *J. Perinatol.* **31**, 635–640 (2011).
45. Khemani, E. Pulmonary Artery Hypertension in Formerly Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Features and Outcomes in the Surfactant Era. *Pediatrics* **120**, 1260–9 (2007).
46. Kumar, V. H. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J. Perinatol.* **27**, 214–9 (2007).
47. Te, F., Weder-cisneros, N., Herna, L. & Zapata-pallagi, J. A. Risk Factors for the Development of Bronchopulmonary Dysplasia : A Case-Control Study. **35**, 549–553 (2004).
48. Check, J. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J. Am. Coll. Cardiol.* **33**, 553–7 (2013).
49. Wardle, A. J., Wardle, R., Luyt, K. & Tulloh, R. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia. *Arch. Dis. Child.* **98**, 613–7 (2013).

## ANEXOS

### 1. Hoja de recolección de datos

Nombre:		Afilación:	
Sexo: H M	Edad gestacional:	Peso Nacimiento:	
Severidad DBP: Leve Moderada Severa		HAP: Si No	
Edad Da HAP: Peso al Da HAP: Talla al Da HAP:		Severidad HAP: Leve Moderada Severa	
Valor PSAP:		Tratamiento: Si No	
Furosemida Espironolactona Hidroclorotiazida Hidralazina		Digoxina Captopril Sildenafil Otros:	
Dependencia O2: Si No		Oximetría sin O2:	Flujo:
Comorbilidades: Cardiopatía: sí No		Tipo:	
Sx Down: sí No		ERGE: si no Grado	
Otras comorbilidades:			

### 2. Criterios diagnósticos y clasificación de la displasia broncopulmonar (DBP)

EDAD GESTACIONAL	<32 SEMANAS	≥32 SEMANAS
Tiempo de evaluación	36 semanas de edad posmenstrual o al tiempo del egreso	>28 días, pero <56 días de edad posnatal o al tiempo del egreso
DBP leve	Sin oxígeno (aire ambiental) a las 36 semanas de edad posmenstrual o al egreso	Sin oxígeno (aire ambiental) a los 56 días de edad posnatal o al egreso
DBP moderada	Con <30% de oxígeno a las 36 semanas edad posmenstrual o al egreso	Con <30% de oxígeno a los 56 días de edad posnatal o al egreso
DBP severa	Con ≥30% de oxígeno y/o presión positiva (CPAP, BIPAP, ventilador) a las 36 semanas de edad	Con ≥30% de oxígeno y/o presión positiva (CPAP, BiPAP, ventilador) a los 56 días de edad posnatal o al egreso

	posmenstrual o al egreso	
--	--------------------------	--

**Fuente:** Balancari M.A. Actualización en Presentación y Patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. Rev Chil Pediatr 2009;80(3):213-224. (referencia 4).

### 3. Clasificación de acuerdo al grado de severidad de la hipertensión sistólica arterial pulmonar

Clasificación	Presión sistólica de arteria pulmonar
LEVE	30-39 mmHg
MODERADA	40-60 mmHg
SEVERA	>60mm Hg

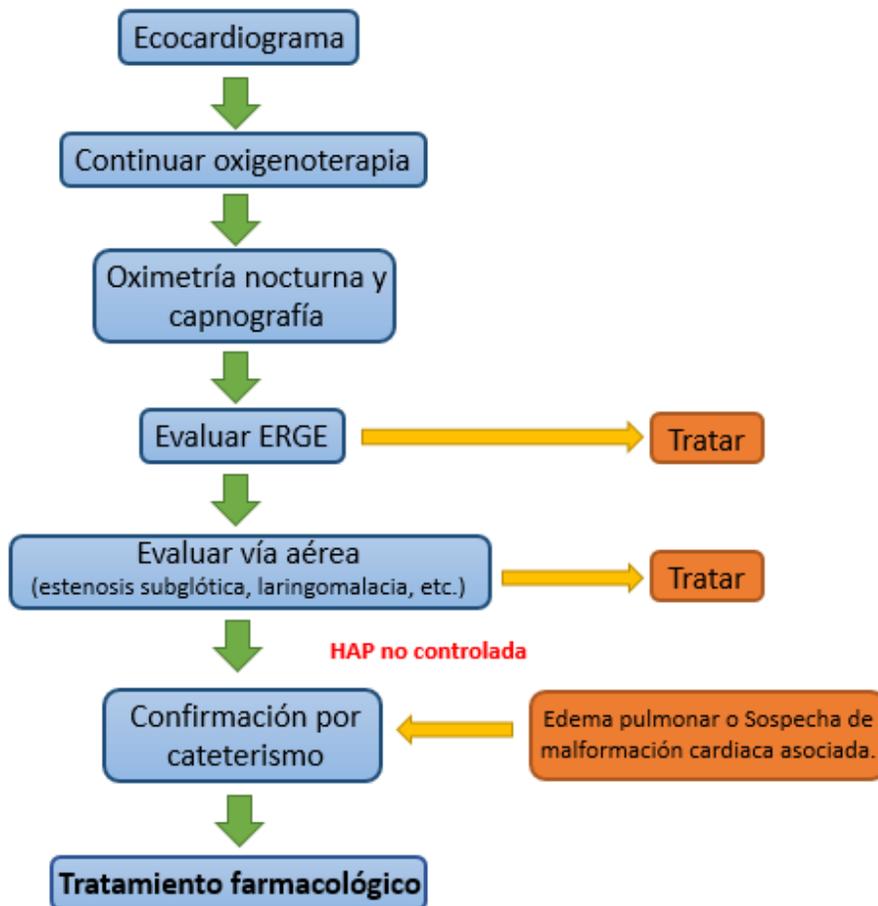
**Fuente:** Rodríguez LR, Furuya MM. Hipertensión arterial pulmonar. En: *Enfermedades respiratorias pediátricas*, 1era ed., El Manual Moderno, 2002, pp. 499–507. (referencia 15)

### 4. Criterios para Tamizaje de HAP en pacientes con DBP

Criterios para Tamizaje de HAP en pacientes con DBP
Prematurez extrema (edad gestacional <25 semanas o peso <600g)
Pequeño para la edad gestacional
Requerimientos de ventilación mecánica prolongada
Requerimiento alto de oxígeno
Falla para crecer a pesar de adecuada ingesta calórica.

**Fuente:** Khemani, E. Pulmonary Artery Hypertension in Formerly Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Features and Outcomes in the Surfactant Era. *Pediatrics* **120**, 1260–9 (2007). (Referencia 43).

## 5. Algoritmo sugerido para tamizaje de pacientes con DBP y HAP



**Fuente:** Wardle, A. J., Wardle, R., Luyt, K. & Tulloh, R. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia. *Arch. Dis. Child.* **98**, 613–7 (2013).  
Mourani, P. M. Pulmonary Hypertension and Vascular Abnormalities in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin. Perinatol.* (2015) (Referencias 34 y 47).