

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA  
PEDIÁTRICA

**“RESPUESTA EN EL TEST DE VASOREACTIVIDAD PULMONAR  
COMPARANDO EL MANEJO CON OXÍGENO Y ÓXIDO NÍTRICO MÁS  
OXÍGENO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE HIPERTENSIÓN  
PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS”**

**Tesista**

Dr. Domingo Manuel Castro Campos  
Residente de Segundo Año de Cardiología Pediátrica

**Director de tesis:**

Dra. Paola Leticia Castro Santiago  
Cardióloga Peditra e Intervencionista en Cardiopatías Congénitas

**Asesor Clínico:**

Dr. Lorenzo Gutiérrez Cobián  
Cardiólogo Peditra e Intervencionista en Cardiopatías Congénitas

**Asesor Metodológico:**

Dr. Juan Carlos Barrera de León  
Peditra Neonatólogo  
Investigador Asociado C  
Investigador Nivel 1 SNI CONACYT

Guadalajara, Jalisco. Febrero 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**AUTORIZACIÓN**

**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**2018-1302-072**

**En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:**

## **CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO**

**DOMINGO MANUEL CASTRO CAMPOS**

**“Respuesta en el test de vasoreactividad pulmonar comparando el manejo con oxígeno y óxido nítrico más oxígeno en pacientes pediátricos portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas”**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. PAOLA LETICIA CASTRO SANTIAGO**

---

**DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN**

---

**Guadalajara, Jalisco, México, 22 de febrero de 2019**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

**“RESPUESTA EN EL TEST DE VASOREACTIVIDAD PULMONAR COMPARANDO EL MANEJO CON OXÍGENO Y ÓXIDO NÍTRICO MÁS OXÍGENO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS”**

**IDENTIFICACIÓN DE AUTORES**

**TESISTA**

**Dr. Domingo Manuel Castro Campos.**

Médico Residente de Cardiología Pediátrica de segundo grado del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 4441897781. Correo electrónico: [domacast@hotmail.com](mailto:domacast@hotmail.com)

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. Paola Leticia Castro Santiago.**

Cardióloga Pediatra e Intervencionista en Cardiopatías Congénitas adscrita al servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara Jalisco, México. CP 44340. Tel 33338082517. Correo electrónico: [paos\\_c@yahoo.com](mailto:paos_c@yahoo.com)

## **ASESOR CLÍNICO**

### **Dr. Lorenzo Gutiérrez Cobián**

Cardiólogo Pediatra e Intervencionista en Cardiopatías Congénitas adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara Jalisco, México. CP 44340. Tel 33338082517. Correo electrónico: [lozo777@hotmail.com](mailto:lozo777@hotmail.com)

## **ASESOR METODOLÓGICO**

### **Dr. Juan Carlos Barrera De León**

Médico Pediatra Neonatólogo, Investigador Asociado C, Investigador Nivel 1 SIN CONACYT. Director de Educación e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara Jalisco, México. CP 44340. Teléfono: 3336683000 Extensión 32694 Red 86503694 Correo electrónico: [juan.barrerale@imss.gob.mx](mailto:juan.barrerale@imss.gob.mx) / [jcbarrer@hotmail.com](mailto:jcbarrer@hotmail.com)

## ÍNDICE

INDICE .....	5
ABREVIATURAS .....	7
ABSTRACT .....	9
MARCO TEÓRICO .....	10
ANTECEDENTES .....	51
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	57
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	57
JUSTIFICACIÓN .....	58
MAGNITUD .....	60
FACTIBILIDAD .....	60
TRASCENDENCIA.....	61
VULNERABILIDAD.....	61
HIPÓTESIS .....	62
OBJETIVO GENERAL.....	62
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	62
MATERIAL Y MÉTODOS .....	63
CRITERIOS.....	64
TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	65
VARIABLES.....	65
ANÁLISIS Y RECOLECCIÓN DE DATOS.....	66
PROGRAMA DE TRABAJO .....	67
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA.....	69
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	70
RESULTADOS .....	72
DISCUSIÓN.....	91
CONCLUSIONES .....	99

BIBLIOGRAFÍA.....	101
ANEXOS.....	104
1. CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍA CONGÉNITAS.....	104
2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	105
3. CRONOGRAMA DE TRABAJO.....	108
4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	109
5. DICTAMEN DE AUTORIZADO .....	111

## ABREVIATURAS

CMNO: Centro Médico Nacional de Occidente  
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social  
NSS: Número de Seguridad Social  
Cols: Colaboradores  
HP: Hipertensión pulmonar  
GTP: Gradiente Transpulmonar  
RVP: Resistencias vasculares pulmonares  
HAP: Hipertensión pulmonar  
HVP: Hipertensión venosa pulmonar  
EVPH: Enfermedad vascular hipertensa pulmonar  
PAP: Presión de la arteria pulmonar  
VD: Ventrículo derecho  
Qp: Flujo sanguíneo pulmonar  
Qs: Flujo sanguíneo sistémico  
pAI: Presión de aurícula izquierda  
VI: Ventrículo izquierdo  
ECP: Enfermedad crónica pulmonar  
ON: Óxido nítrico  
DBP: Displasia broncopulmonar  
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana  
RPMT2: Receptor de proteína morfogenético tipo II  
RCAT1: Receptor de cinasa activina tipo 1  
FITE2AC4: Factor iniciación de traducción eucariota 2 alfa cinasa 4  
GMPc: Guanosín monofosfato cíclico  
SMHP: Simposio mundial sobre hipertensión pulmonar  
OMS: Organización mundial de la salud  
ECC: Enfermedad cardíaca congénita  
DSV: Defecto septal ventricular  
DAP: Ducto arterioso persistente  
DSA: Defectos septales atriales  
ECG: Electrocardiograma



RXT: Radiografía de tórax  
PNC: Péptido natriurético cerebral  
PVR: Pruebas de vasoreactividad  
RM: Resonancia Magnética  
FE: Fracción de eyección  
TC: Tomografía computarizada  
V/Q: Ventilación perfusión  
VSG: Velocidad de sedimentación globular  
PCR: Proteína C reactiva  
BCC: Bloqueadores de los canales de calcio  
IFT5: Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5  
ARE: Antagonistas de los receptores de endotelina  
AAC: Asociación americana del corazón  
STA: Sociedad torácica americana  
CMEC: Circulación de membrana extracorpórea

## ABSTRACT

**INTRODUCCIÓN:** La hipertensión pulmonar HAP es una enfermedad caracterizada por presión arterial pulmonar elevada (PAPM $\geq$ 25 mmHg). Se asocia con frecuencia a enfermedad cardíaca o pulmonar y alto riesgo considerable de morbilidad y mortalidad. **OBJETIVO:** Determinar la respuesta en el test de vasoreactividad pulmonar comparando el manejo con oxígeno y óxido nítrico ON más oxígeno en pacientes pediátricos portadores de HAP asociada a cardiopatías congénitas CC. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó en el servicio de Cardiología Pediátrica y Hemodinámica de la UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS. Tipo de estudio de casos y controles. Pacientes pediátricos con HAP asociada a CC sometidos a test de vasoreactividad pulmonar manejado con oxígeno y ON entre el periodo de enero 2015 a diciembre 2018. Tipo de muestreo no probabilístico. **RESULTADOS:** se incluyeron un total de 40 pacientes, 20 (50%) en el grupo de ON y oxígeno y 20 (50%) grupo de oxígeno. Predominó el sexo femenino, el estudio se centra en el grupo de HAP secundaria a enfermedades cardíacas congénitas. Ante el uso de ON el cual es un vasodilatador selectivo del lecho vascular hubo disminución de la PAPM estadísticamente significativa con oxígeno al 100% y con ON. Así mismo se demostró que ante el uso de oxígeno la relación de resistencias disminuyó, el Qp/Qs aumentó y la saturación aumentó con un valor  $p=0.05$ . El 55% de pacientes eran portadores de síndrome de Down en el grupo de ON, los cuales estaban más hipertensos pulmonares. Se obtuvo una mortalidad global del 5% ON en el postquirúrgico inmediato con crisis de HAP. 10% quedaron fuera de criterios de cirugía por HAP no reversible manejados con sildenafil y bosentán. 65% en ambos grupos se corrigieron de manera exitosa. **CONCLUSIONES:** El mejor vasodilatador pulmonar fue el oxígeno al 100% el ON presentó descenso en PAPM. La CIV fue la cardiopatía mas frecuente. En la mayoría se llevaron a corrección quirúrgica. La edad de mayor incidencia fue de 1-3 años, el peso que predominó fue 5-10 Kg y una talla menor de 1 m. Provenían de Jalisco y Michoacán.

## **MARCO TEÓRICO.**

### **INTRODUCCIÓN.**

La hipertensión pulmonar es una enfermedad caracterizada por presión arterial pulmonar elevada, que puede provocar insuficiencia ventricular derecha. En los niños, la hipertensión pulmonar se asocia con mayor frecuencia a una enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente. La hipertensión pulmonar también puede ser idiopática o familiar. Existen otras causas de hipertensión pulmonar, pero son raras en la infancia. La hipertensión pulmonar está asociada con un riesgo considerable de morbilidad y mortalidad. El manejo de niños con hipertensión pulmonar requiere un equipo multidisciplinario con experiencia en esta área. (1)

### **DEFINICIÓN.**

Para niños y lactantes mayores de 3 meses de edad, la definición de hipertensión pulmonar es la misma que en adultos: presión arterial pulmonar media (PAP)  $\geq 25$  mmHg a nivel del mar. La hipertensión pulmonar puede deberse a una elevación primaria de la presión en el sistema arterial pulmonar solo, aumento del flujo sanguíneo a través de la circulación pulmonar o aumento de la presión en las venas pulmonares. (1) (2)

Se refiere como gradiente transpulmonar aquel gradiente de presión en la circulación pulmonar. Es la diferencia entre la presión arterial pulmonar media y la presión auricular izquierda. (3)

La resistencia vascular pulmonar es una medida de la resistencia en la circulación pulmonar. Proporciona una estimación del área de la sección transversal del lecho vascular pulmonar que se reduce. La resistencia vascular pulmonar es la relación del gradiente transpulmonar al flujo sanguíneo pulmonar y se denomina  $Q_p$ . El valor normal de resistencia vascular pulmonar normal es  $\leq 1.5$  unidades Wood, con  $Q_p$  indexado al área de superficie corporal; la presión de la arteria pulmonar media de 25 mmHg corresponde a resistencia vascular pulmonar de aproximadamente 4 a 5 unidades Wood, dependiendo de  $Q_p$  y la presión de la aurícula izquierda. (3)

La hipertensión arterial pulmonar se refiere a la elevación de la presión en el sistema arterial pulmonar ( $PAP \geq 25$  mmHg) y la resistencia vascular pulmonar elevada con presión venosa pulmonar normal (presión en cuña de la arteria pulmonar  $<PAWP < 15$  mmHg). La hipertensión venosa pulmonar se refiere a las elevaciones de presión en los sistemas capilares pulmonar venoso y pulmonar (presión en cuña de la arteria pulmonar ( $PAWP) \geq 15$  mmHg). (3)

La enfermedad vascular hipertensiva pulmonar se refiere a la remodelación patológica de pequeños vasos pulmonares que produce el estrechamiento de la luz vascular y la pérdida de pequeños vasos pulmonares. Se caracteriza por resistencia vascular pulmonar elevada y un gradiente transpulmonar elevado, la presión arterial pulmonar se encuentra elevada, pero puede ser  $< 25$  mmHg en algunos casos. (3)

Los bebés y niños con hipertensión pulmonar deben ser enviados en centros con experiencia y equipos multidisciplinarios necesarios para brindar atención a estos pacientes. El manejo de la hipertensión arterial siempre debe individualizarse de acuerdo con el curso de cada enfermedad del paciente. (4)

Para los bebés con lesiones de derivación cardíaca sistémica a pulmonar, el cierre del defecto solo puede dar como resultado la resolución de la hipertensión pulmonar, aunque en algunos casos puede persistir. Sin embargo, si la hipertensión arterial es prolongada y severa, el cierre del defecto puede no ser aconsejable. (4)

En neonatos la resistencia vascular pulmonar se encuentran alta en el útero y disminuye rápidamente después del nacimiento. La presión de la arteria pulmonar media normalmente alcanza niveles adultos durante las primeras semanas de vida. Sin embargo, incluso si la presión de la arteria pulmonar media ha caído a la velocidad habitual, el pulmón neonatal reacciona a estímulos vasoconstrictores

como en la hipoxia alveolar mucho más vigorosamente que el pulmón maduro, por lo que los factores de estrés provocan una respuesta mayor que en etapas posteriores de la vida. Además, en ocasiones la transición neonatal a una circulación pulmonar de baja resistencia se retrasa, y a pesar de tener pulmones sanos, la presión de la arteria pulmonar media permanece elevada a  $\geq 25$  mmHg en ocasiones suprasistémica. Estos neonatos asintomáticos requieren un seguimiento minucioso, sin embargo, en la mayoría de los casos, la hipertensión pulmonar se resuelve durante el primero a tres meses y, en general, no se considera que tengan una hipertensión pulmonar patológico a pesar de los niveles elevados de presión de arteria pulmonar. Para pacientes con enfermedad pulmonar hipóxica subyacente, un componente importante de la terapia consiste en proporcionar oxígeno suplementario, soporte ventilatorio (si es necesario) y tratar la causa subyacente de la hipoxia. (5)

En el caso de las lesiones de derivación cardíaca o enfermedad del corazón izquierdo; los pacientes con lesiones de derivación cardíaca sistémicas a pulmonares pueden tener hipertensión pulmonar debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar ( $Q_p$ ) en lugar de la enfermedad vascular pulmonar, per se. De manera similar, la enfermedad del corazón izquierdo que se asocia con presión auricular izquierda elevada, como en la insuficiencia ventricular izquierda, miocardiopatía, estenosis de la válvula mitral o aórtica u otras lesiones obstructivas del ventrículo izquierdo puede causar hipertensión pulmonar debido a presión de "respaldo" que es la hipertensión venosa pulmonar. Los pacientes en estas categorías pueden tener vasos pulmonares sanos o anomalías vasculares pulmonares reversibles. La definición de hipertensión pulmonar únicamente sobre la base de solo la presión de la arteria pulmonar no tiene en cuenta la cantidad de  $Q_p$  o la presión venosa pulmonar como un factor determinante del presión de la arteria pulmonar. Por el contrario, la resistencia vascular pulmonar tiene en cuenta estas variables. Para pacientes con hipertensión pulmonar debido a lesiones obstructivas del corazón izquierdo, la hipertensión pulmonar puede mejorar o resolverse luego de la corrección de la obstrucción. (4)

Con respecto a la función del ventrículo derecho, el ventrículo derecho es el órgano principal primario de interés en la hipertensión pulmonar. La presión pulmonar elevada es principalmente relevante en la medida en que afecta la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho, es decir, su capacidad para generar flujo sanguíneo en reposo y con ejercicio. Una presión de la arteria pulmonar media que excede considerablemente los 25 mmHg puede tolerarse bien en un paciente cuyo ventrículo derecho está bien adaptado a alta presión. Por el contrario, un aumento aparentemente menor en la resistencia vascular pulmonar puede tener un impacto crítico en la función del ventrículo derecho en ciertos pacientes, incluso con niveles medios de presión de la arteria pulmonar media que son <25 mmHg. Para pacientes con fisiología de ventrículo único como en el caso del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y paliación cavopulmonar como en la paliación de Fontan no hay bomba para conducir sangre a través de la circulación pulmonar y un aumento relativamente menor de resistencia vascular pulmonar que puede comprometer gravemente el gasto cardíaco. (5)

En las condiciones al momento de las mediciones de presión de la arteria pulmonar en el laboratorio de ecocardiografía o cateterismo cardíaco pueden no reflejar la presión de la arteria pulmonar en otros momentos y bajo diferentes condiciones. Por ejemplo, los pacientes con displasia broncopulmonar pueden tener poca elevación de la presión de la arteria pulmonar cuando están sanos, pero un aumento marcado y clínicamente importante en el contexto de la infección respiratoria viral. Además, los pacientes con hipertensión pulmonar tienen redes vasculares pulmonares relativamente distorsionadas, por lo que una presión de la arteria pulmonar modestamente elevada en reposo puede aumentar sustancialmente con el ejercicio. (3) (5) (6)

## **FISIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS.**

El aumento de la presión pulmonar es causado por uno o más de los siguientes:

1. Disminución del área de la sección transversal del lecho vascular pulmonar.
2. Aumento del flujo sanguíneo pulmonar ( $Q_p$ ).
3. Aumento de la presión venosa pulmonar por elevación de la presión auricular izquierda.

La resistencia vascular pulmonar proporciona una estimación de si el área de sección transversal del lecho vascular pulmonar se reduce; la resistencia vascular pulmonar elevada indica un área de sección transversal reducida. La reducción del área de la sección transversal se debe a la reducción del diámetro luminal de los vasos pulmonares pequeños y a la disminución del número de estos vasos. En la mayoría de los tipos de hipertensión pulmonar, las arterias pulmonares pequeñas son las más afectadas, aunque las venas pulmonares pequeñas o grandes pueden ser el sitio primario de obstrucción en algunas formas de hipertensión pulmonar. La estenosis de la arteria pulmonar periférica implica una arteria pulmonar de mayor tamaño y también puede causar hipertensión pulmonar. (7)

El calibre de una pequeña arteria pulmonar o venas pulmonares se puede reducir mediante vasoconstricción activa o cambios anatómicos; a menudo ambos están presentes. (7)

### **Vasoconstricción.**

Muchos pacientes con hipertensión pulmonar ya sea aquellos con hipertensión pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar crónica o defectos cardíacos congénitos estructurales, tienen algún grado de vasoconstricción activa, como lo revela una caída en la presión de la arteria pulmonar con la administración de un vasodilatador como óxido nítrico inhalado. (6)(8)

Cambios anatómicos de la enfermedad vascular hipertensiva pulmonar. Mencionadas anteriormente como enfermedad obstructiva vascular pulmonar se

refiere a la remodelación patológica de los vasos pequeños y estrechamiento de la luz vascular a través de la hipertrofia medial, la proliferación de células de neoíntima y la deposición de tejido conectivo en las arterias pulmonares. El número de pequeñas arterias pulmonares también se puede reducir en virtud de la oclusión completa de la luz por células de la neoíntima o por trombos in situ. La escasez de pequeñas arterias pulmonares también puede ser el resultado de la falla de tales vasos como en la displasia broncopulmonar o debido a defectos cardíacos de alta presión o hiperflujo. La hipertrofia medial puede resolverse cuando se elimina el estímulo incitador como en el caso de la reparación de un defecto septal ventricular grande en el primer año de vida, pero la proliferación de la íntima y la deposición del tejido conectivo tienen mucho menos potencial de resolverse con la terapia. (3) (5) (6)

Existen factores que pueden contribuir al desarrollo de cómo ocurre la enfermedad en los vasos sanguíneos pulmonares.

Anomalías del desarrollo vascular pulmonar anormal, que ocurre pre y postnatalmente, puede causar aumento de resistencia vascular pulmonar. Ejemplos son la broncodisplasia pulmonar y la hernia diafragmática congénita. (6)

Estímulo externo, múltiples agentes e insultos externos al propio pulmón pueden provocar vasoconstricción pulmonar y remodelación vascular patológica. Ejemplos incluyen, hipoxia alveolar al vivir a gran altura, enfermedad pulmonar intrínseca (sin oxígeno suplementario) y trastornos respiratorios del sueño. Aumento de las fuerzas mecánicas, lesiones de derivación intracardíacas congénitas o la enfermedad del corazón izquierdo pueden producir un aumento de las fuerzas hidrodinámicas que pueden provocar enfermedad vascular hipertensiva pulmonar. Estos incluyen, lesiones asociadas con aumento de  $Q_p$  y presión de la arteria pulmonar elevada como en la comunicación interventricular grande, lesiones con presión pulmonar elevada y  $Q_p$  normal, y lesiones con aumento de  $Q_p$  en



aislamiento. Toxinas, drogas y agentes infecciosos, como ejemplos incluyen aceite de colza contaminado, derivados de fenfluramina. Hipertensión portal y los shunts portovenosos pueden causar hipertensión pulmonar, aparentemente al alterar la sustancia vasoactiva circulante en la sangre. (6)

La enfermedad pulmonar parenquimatosa aguda y crónica puede provocar hipertensión pulmonar. Los ejemplos incluyen neumonía, displasia broncopulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis quística. (6)

Enfermedad de células falciformes la hipertensión pulmonar ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes adultos con enfermedad de células falciformes. Existe un porcentaje similar de niños donde se tiene una velocidad de jet regurgitante tricuspídeo aumentado, aunque este hallazgo no siempre se correlaciona con un aumento de resistencia vascular pulmonar en el cateterismo cardíaco. La presión elevada del corazón izquierdo debido a la disfunción diastólica también puede contribuir. (9)

Enfermedad tromboembólica crónica por la oclusión física de los vasos sanguíneos pulmonares reduce el área de la sección transversal del lecho vascular. La vasoconstricción y la remodelación patológica en áreas adyacentes de la circulación aumentan aún más la resistencia vascular pulmonar. (9)

Varias enfermedades sistémicas se relacionan con la hipertensión pulmonar, incluidas las reumatológicas por mencionar, sarcoidosis, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, enfermedades metabólicas, endocrinas y oncológicas. (9)

Mutaciones genéticas donde la hipertensión pulmonar puede ocurrir en familias, y las mutaciones genéticas se asocian con hipertensión pulmonar heredable con

penetrancia variable. Estos incluyen mutaciones en genes que codifican receptor de proteína morfogenética ósea tipo II (BMP2), endoglina (ENG), cinasa tipo receptor de activina 1 (ALK-1), factor de iniciación de traducción eucariótico 2 alfa quinasa 4 (EIF2AK4), múltiples genes SMAD y otros. (9) (10)

Se han invocado una variedad de mecanismos celulares y moleculares para explicar este trastorno por mencionar algunos ejemplos anomalías del endotelio, desequilibrio de vasoconstrictores endógenos y vasodilatadores, expansión clonal de células vasculares pulmonares anormales, expresión anormal de proteasas, factores de crecimiento endógeno y sus receptores y otras moléculas. Las moléculas intracelulares anormales implicadas en la contracción relajación del músculo liso como el monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) y el crecimiento celular también pueden desempeñar un papel. El papel preciso de estos y otros factores en la causa de la remodelación vascular pulmonar aún no se ha definido. (9)

Sin embargo, es importante señalar que muchos de estos factores son insuficientes para causar la hipertensión pulmonar por sí mismos.

## **CLASIFICACIÓN.**

### **Clasificación etiológica.**

La clasificación clínica actualizada incluye cinco categorías de enfermedades basadas en la etiología y el mecanismo. Existe una superposición considerable en algunas de estas categorías de enfermedades; muchos aspectos de la fisiología de hipertensión pulmonar abarcan todas las categorías, y algunas variedades de hipertensión pulmonar en una categoría se parecen mucho a las de otras categorías. Además, algunas de las agrupaciones son bastante amplias y carecen de un tema clínico o biológico coherente, mientras que otros son bastante estrictos. (11)

Durante mucho tiempo se ha apreciado que la clasificación es insuficiente para la hipertensión pulmonar pediátrica, que a menudo se relaciona con anomalías fetales

y del desarrollo, y puede tener características clínicas muy diferentes de las observadas en pacientes de mayor edad. (11)

Un panel de expertos formuló una clasificación alternativa para hipertensión pulmonar infantil que incorpora muchas formas de enfermedad vascular pediátrica no contabilizadas en la otra clasificación. Si bien este esfuerzo representa, de alguna manera, un avance sustancial, también sufre la acumulación de tipos de hipertensión pulmonar superficialmente relacionados y la división exuberante de algunas categorías. (11)

Puede ser transitorio, persistente o progresivo. La hipertensión pulmonar pediátrica se puede categorizar basándose en la historia natural de la etiología subyacente, la hipertensión pulmonar generalmente se resuelve con el tiempo (transitoria) o si tiende a persistir y empeorar con el tiempo (persistente progresivo).

Hipertensión pulmonar transitoria por ejemplo hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Hipertensión pulmonar asociada a hernia diafragmática congénita. Hipertensión pulmonar asociada a la displasia broncopulmonar, que generalmente mejora gradualmente, pero puede persistir. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar aguda. Hipertensión pulmonar relacionada con el flujo asociada con defectos de derivación cardíaca que se corrigen en la infancia, en algunos casos la hipertensión pulmonar puede persistir después de la reparación. (11)

Es importante reconocer que, estos trastornos suelen ser transitorios, pueden asociarse con hipertensión pulmonar grave y potencialmente mortal en el entorno agudo y pueden requerir un tratamiento agresivo y terapia de apoyo.

Hipertensión pulmonar persistente progresivo por ejemplo hipertensión pulmonar idiopática y hereditaria. Hipertensión pulmonar asociado a defectos congénitos de la derivación cardíaca, particularmente si se repara tarde. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar crónica. (11)

### **Clasificación funcional.**

La capacidad funcional en pacientes con hipertensión pulmonar se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, al igual que el sistema de clasificación etiológica, este sistema tiene limitaciones considerables en pacientes pediátricos ya que carece de indicadores de síntomas objetivos y apropiados para el desarrollo que se puedan utilizar en lactantes y niños. Las pruebas de esfuerzo a menudo se usan para determinar la clase funcional en adultos con hipertensión pulmonar, sin embargo, la falta de estándares de ejercicio para niños <8 años hace que sea difícil ubicar a los niños pequeños en la clasificación de la OMS. (2) (11) (12)

### **EPIDEMIOLOGÍA.**

Se desconoce la incidencia precisa y la prevalencia de hipertensión pulmonar en niños. Con base en datos de un gran registro holandés, la incidencia anual de hipertensión progresiva de la arteria pulmonar (incluyendo HAP idiopática hereditaria y asociada a cardiopatía congénita) fue de tres casos por millón de niños por año. La prevalencia de hipertensión pulmonar en población pediátrica fue de 20 casos por millón. En un estudio de cohorte nacional en el Reino Unido, la incidencia estimada de hipertensión pulmonar fue de 0.5 casos por millón de niños por año y la prevalencia fue de 2.1 casos por millón. (1)

### **Tipos comunes de hipertensión pulmonar en niños.**

Prácticamente todos los tipos de hipertensión pulmonar incluidos en la clasificación del Simposio Mundial sobre hipertensión pulmonar, se pueden observar en pacientes pediátricos, aunque algunas categorías son extremadamente poco frecuentes en la infancia. Los tipos más comunes de hipertensión pulmonar persistente progresiva en los niños son asociada a la enfermedad cardíaca congénita, debido a una enfermedad pulmonar y el idiopático hereditario. La hipertensión pulmonar transitoria, como la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) y la hipertensión pulmonar relacionada con la hernia diafragmática congénita, también es relativamente común. La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) suele ser de naturaleza transitoria. (11) (13)

### **Enfermedad cardíaca congénita.**

Solo una pequeña minoría de pacientes con enfermedad cardíaca congénita desarrolla una hipertensión pulmonar clínicamente significativa. Las dos amplias categorías de enfermedad cardíaca congénita que pueden causar hipertensión pulmonar incluyen lesiones de derivación y enfermedad del corazón izquierdo asociada con presión auricular izquierda elevada. (11) (13)

### **Derivación o cortocircuito sistémico a pulmonar.**

La hipertensión pulmonar ocurre en cualquier defecto que en virtud de su tamaño y ubicación expone la circulación pulmonar a la presión pulmonar a nivel sistémico. Los defectos septales ventriculares grandes (CIV) son el ejemplo más común de esto. En los bebés con tales lesiones, el ventrículo derecho generalmente está bien adaptado a la presión alta y, por lo tanto, la presión pulmonar elevada, tiene poca importancia a corto plazo, aunque pueden tener síntomas de corazón congestivo. Desde el punto de vista de la circulación pulmonar, la mayor importancia de los defectos de la derivación a alta presión no reparados es que, durante el primer año o dos, el paciente puede desarrollar resistencia vascular pulmonar alta y enfermedad vascular hipertensiva pulmonar, que puede ser irreversible y

progresivo. La hipertensión pulmonar puede persistir y aumentar en pacientes después del cierre de derivaciones intracardíacas, especialmente cuando se cierra tarde. Si la resistencia vascular pulmonar aumenta a niveles sistémicos o mayores, los defectos no reparados que son típicamente acíanóticos (CIV, conducto arterioso permeable, CIA) pueden volverse cianóticos en virtud de la inversión de la derivación. Esto se conoce como síndrome de Eisenmenger. Además de la cianosis, las complicaciones potenciales del síndrome de Eisenmenger incluyen apoplejía, insuficiencia renal, osteoartropatía hipertrófica, policitemia y trombocitopenia. (14)

La reparación oportuna de los defectos de la derivación a alta presión es de gran importancia. Por el contrario, los defectos del tabique interventricular se asocian con cortocircuitos de baja presión inicialmente y muy infrecuentemente conducen a hipertensión pulmonar durante la infancia; cuando se desarrolla la hipertensión pulmonar, típicamente ocurre solo después de las primeras dos décadas de vida. A diferencia de los defectos del tabique ventricular y el conducto arterioso permeable, el momento de la reparación de los defectos del tabique interatrial, cuando esta indicado, suele ser posterior al primer año de vida. (13)

### **Enfermedad cardíaca izquierda.**

Las afecciones que aumentan la presión auricular izquierda (enfermedad de la válvula mitral, hipoplasia del ventrículo izquierdo) también pueden causar hipertensión pulmonar; sin embargo, estos no son comunes en la infancia. La magnitud de la elevación de la presión de la arteria pulmonar es muy variable. En algunos pacientes, la presión de la arteria pulmonar aumenta solo en el mismo grado que la presión auricular izquierda, pero en una minoría sustancial la presión de la arteria pulmonar se incrementa en un grado mucho mayor que presión auricular izquierda. (13)

### **Estenosis de la vena pulmonar.**

La estenosis de la vena pulmonar es una causa poco frecuente de hipertensión pulmonar. Es una enfermedad rara que puede ser idiopática o puede estar asociada con el retorno venoso pulmonar anómalo total o parcial o la prematurez. Esta forma de hipertensión pulmonar es casi exclusivamente de los pacientes pediátricos, y los bebés más pequeños son los más afectados. Raramente se observa en adultos, excepto como una complicación después de la ablación con catéter para la fibrilación auricular. (13)

### **Enfermedad pulmonar.**

La displasia broncopulmonar (DBP) es la entidad diagnóstica más notable en esta categoría. El mal desarrollo de los vasos sanguíneos pulmonares subyace a la hipertensión pulmonar en este entorno, y el lecho vascular es especialmente propenso a la vasoconstricción con infección viral u otras infecciones. La mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar debido a displasia broncopulmonar solo se ven afectados moderadamente, especialmente cuando están sanos, y la presión de la arteria pulmonar generalmente disminuye con el crecimiento y el desarrollo. Sin embargo, cuando la hipertensión pulmonar es grave y persistente en esta población de pacientes, se asocia con considerable morbilidad y mortalidad. Una etiología adicional para la hipertensión pulmonar en los niños antes de término es la estenosis de la vena pulmonar, que puede coexistir con la displasia broncopulmonar o desarrollarse en aquellos con poca enfermedad pulmonar. (13)

Muchos otros tipos de enfermedades pulmonares agudas y crónicas en niños pueden complicarse con la hipertensión pulmonar. Como el caso de hernia diafragmática congénita, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía y fibrosis quística. (13)

### **Hipertensión pulmonar idiopática hereditaria.**

Se clasifican juntas ya que son clínicamente indistinguibles. Incluye pacientes con una mutación genética hipertensión pulmonar conocida y aquellos con antecedentes familiares de hipertensión pulmonar. Hipertensión pulmonar idiopática se refiere a pacientes con hipertensión pulmonar en quienes no se ha identificado una causa subyacente. Es probable que la hipertensión pulmonar heredable esté infradiagnosticada y algunos pacientes con hipertensión pulmonar idiopática en realidad pueden tener causas genéticas de su enfermedad. (13)

### **Síndromes.**

La hipertensión pulmonar está asociada a un gran número de anomalías cromosómicas, síndromes y enfermedades multiorgánicas complejas. En los datos de los registros pediátricos de hipertensión pulmonar, del 12 al 17% tenían síndromes subyacentes cromosómicos o indefinidos. El síndrome de Down es el trastorno más común en esta categoría. Se incluyen otros síndromes como el síndrome de DiGeorge, el síndrome de Pierre-Robin y el síndrome de Noonan. En pacientes con estas condiciones, la hipertensión pulmonar puede desarrollarse como resultado de una enfermedad cardíaca o pulmonar asociada con el síndrome como en el caso de anomalías de las vías respiratorias, aspiración crónica, trastornos respiratorios, enfermedad pulmonar restrictiva por debilidad neuromuscular o escoliosis. La hipertensión pulmonar puede deberse a factores genéticos resultado de anomalías cromosómicas, es probablemente multifactorial en muchos casos. (13)

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

La presentación de hipertensión pulmonar varía considerablemente en función de: la edad del paciente, la presencia o ausencia de afecciones médicas asociadas, la gravedad de la hipertensión pulmonar y de la función del ventrículo derecho. (7)



Qué tan bien se adapta el ventrículo derecho del paciente a la mayor carga de presión es particularmente importante. De hecho, algunos pacientes con hipertensión pulmonar con hipertrofia del ventrículo derecho y función contráctil del ventrículo derecho preservada pueden ser relativamente asintomáticos durante muchos años a pesar de la presión muy alta de la arteria pulmonar. Para otros, con una presión de la arteria pulmonar similarmente elevada, el ventrículo derecho se adapta mal y la función sistólica y diastólica reducida limitan el gasto cardíaco durante el ejercicio e incluso el descanso. (7)

Los signos y síntomas de hipertensión pulmonar, cuando están presentes, pueden incluir: disnea con esfuerzo, fatiga, síncope (generalmente con esfuerzo), cianosis (con esfuerzo o en reposo), falta de crecimiento, tos, dolor en el pecho, insuficiencia cardíaca. (7)

La presión de la arteria pulmonar levemente o incluso moderadamente elevada puede causar síntomas sutiles, especialmente en los sedentarios. Los síntomas pueden ser más notables si hay una infección superveniente o algún factor de agresión. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de aproximadamente 17 meses. (7)

El examen físico puede ser poco notable, especialmente con solo presión de la arteria pulmonar modestamente incrementado. Con la dilatación del ventrículo derecho, puede haber un impulso paraesternal izquierdo. El segundo ruido cardíaco (S2) puede dividirse estrechamente o ser único, con un componente pulmonar aumentado, pero incluso con presión de la arteria pulmonar marcadamente elevada, esto puede evitar la detección. Un soplo sistólico de regurgitación tricuspídea o soplo diastólico de regurgitación pulmonar puede estar presente con presión del ventrículo derecho severamente elevada. La hepatomegalia y el edema periférico generalmente indican una disfunción del ventrículo derecho, y puede no estar presente incluso con hipertensión pulmonar grave. (7)

Los síntomas de presentación típicos y los hallazgos físicos en los tipos más comunes de hipertensión pulmonar pediátrico son los siguientes:

## **ASOCIADA CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA.**

### **Lesiones de la derivación cardíaca no reparadas.**

La cianosis y la policitemia pueden ser los signos de aparición de lesiones de derivación cardíaca no reparadas con resistencia vascular pulmonar alta. Sin embargo, la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar pueden ser marcadamente elevados, incluso en pacientes con saturación de oxígeno normal. (4) (7)

### **Paliación cavopulmonar.**

En pacientes con cardiopatía de ventrículo único que se han sometido a paliación cavopulmonar (Fontan o paliación bidireccional de Glen), los signos y síntomas de hipertensión pulmonar incluyen tolerancia al ejercicio deficiente, edema periférico y derrames pleurales y enteropatía perdedora de proteínas. (4) (7)

### **Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar.**

En pacientes con hipertensión pulmonar debido a una enfermedad pulmonar subyacente, la presentación clínica está determinada en gran medida por la enfermedad primaria y el impacto de la hipertensión pulmonar puede ser difícil de evaluar. Las elevaciones clínicamente significativas de la presión del ventrículo derecho pueden dar como resultado una disfunción sistólica del ventrículo derecho (generalmente demostrada por ecocardiografía) con una perfusión sistémica deficiente o una tendencia a retener líquido. Por otro lado, la dificultad con el intercambio de gases por sí solo no implica necesariamente un papel significativo para la hipertensión pulmonar. (7)

## **Hipertensión idiopática hereditaria.**

La hipertensión pulmonar idiopática hereditaria se presenta típicamente en niños ambulatorios previamente sanos. Estos pacientes pueden tener inicialmente síntomas sutiles. Por lo tanto, la hipertensión pulmonar idiopática tiende a ser diagnosticada en una etapa relativamente tardía en los niños. (7)

## **EVALUACIÓN.**

Además de una historia clínica y examen físico completos, la evaluación inicial para la hipertensión pulmonar consiste en electrocardiografía (ECG), nivel de péptido natriurético cerebral (BNP), radiografía de tórax y ecocardiografía cardíaca. La ecocardiografía tiene una alta sensibilidad para identificar a pacientes con hipertensión pulmonar clínicamente importante. El cateterismo cardíaco es el estándar de oro para el diagnóstico de hipertensión pulmonar, ya que proporciona la medida más precisa de presión de la arteria pulmonar y proporciona información valiosa adicional (por ejemplo, estimaciones del gasto cardíaco, presión auricular, respuesta a vasodilatadores pulmonares); sin embargo, esta prueba invasiva no siempre es necesaria durante la evaluación inicial. (12)

Se realizan pruebas adicionales para evaluar la capacidad funcional, evaluar mejor el tamaño y la función del ventrículo derecho (si no se evalúa adecuadamente con ecocardiografía) e identificar la etiología subyacente de la HP si no se identifica una causa en la evaluación inicial. La evaluación diagnóstica está guiada por los hallazgos clínicos. Se requiere una evaluación cardiopulmonar exhaustiva en todos los pacientes. Para pacientes sin una condición predisponente conocida (es decir, hipertensión pulmonar idiopática), se requiere una evaluación exhaustiva. Los hallazgos en ecocardiografía, cateterismo cardíaco y otras pruebas se integran con la evaluación de la clase funcional y el grado de síntomas para determinar la gravedad de la enfermedad. (12)

### **Historial y examen físico.**

Se debe realizar una historia clínica completa y un examen físico con especial atención a lo siguiente: enfermedades asociadas, síntomas atribuibles al sistema cardiovascular (ejemplos fácil fatigabilidad, síncope y dolor en el pecho), nacimiento e historia neonatal, antecedentes familiares de hipertensión pulmonar, o de muerte temprana posiblemente debido a enfermedad cardiovascular, historia de residencia a gran altura, signos de enfermedad cardíaca congénita o dilatación y disfunción del ventrículo derecho (levantamiento paraesternal izquierdo, segundo ruido cardíaco patológico (S2), soplos sistólicos o diastólicos y hepatomegalia y edema periférico. Anomalías de la vía aérea, deformidad de la pared torácica u otros signos de enfermedad pulmonar, signos de otra enfermedad sistémica. (12)

### **Electrocardiografía (ECG).**

Es anormal en la mayoría, pero no en todos, los pacientes con hipertensión pulmonar de moderada a grave. Los hallazgos característicos incluyen hipertrofia del ventrículo derecho, anomalías de la onda ST-T en las derivaciones inferiores, menos frecuente, se puede observar agrandamiento de la aurícula derecha. Sin embargo, estos hallazgos son algo inespecíficos, y el electrocardiograma solo no es lo suficientemente sensible para servir como una pantalla para la hipertensión pulmonar. (12)

### **Péptido natriurético cerebral y pro-BNP N-terminal.**

Los niveles del péptido natriurético cerebral (BNP) pueden ser un componente útil de la evaluación global del curso clínico del paciente y de la respuesta al tratamiento. El BNP y el pro-BNP N-terminal (NT-ProBNP) son biomarcadores que se usan comúnmente para evaluar la gravedad y monitorear la respuesta al tratamiento en niños y adultos con insuficiencia cardíaca. El BNP está elevado en pacientes con hipertensión pulmonar y puede tener un valor pronóstico. Además, un nivel elevado de BNP no distingue entre falla ventricular izquierda y derecha. (2)  
(6)

## **Radiografía de tórax.**

La dilatación de las arterias pulmonares de la rama principal y proximal es un hallazgo frecuente en pacientes con hipertensión pulmonar grave. La cardiomegalia sugiere disfunción y dilatación del ventrículo derecho. El edema pulmonar puede estar presente con insuficiencia cardíaca, incluso si el ventrículo derecho es la cámara defectuosa, pero también aumenta la posibilidad de obstrucción venosa pulmonar. Si está presente, la enfermedad del parénquima pulmonar a menudo es evidente en la radiografía de tórax. (6)

## **Ecocardiografía.**

La ecocardiografía es la prueba más útil en la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar. Proporciona la siguiente información:

Identificación de lesiones cardíacas estructurales.

Estimación de la presión del ventrículo derecho: el método ecocardiográfico más preciso para medir la presión sistólica del ventrículo derecho y la arteria pulmonar es determinar la velocidad del chorro regurgitante tricúspide. Sin embargo, no todos los pacientes tienen insuficiencia tricuspídea apreciable incluso para aquellos que lo hacen, se requiere un interrogatorio cuidadoso del jet. Al carecer de un jet de insuficiencia tricuspídea adecuado, la posición del tabique interventricular al final de la sístole puede ser útil. La posición septal proporciona solo una estimación aproximada de la presión sistólica del ventrículo derecho y no es posible la cuantificación precisa sin un jet de insuficiencia tricuspídea. También se sugiere una alta presión del ventrículo derecho si se observa una derivación de derecha a izquierda en las comunicaciones que normalmente se derivan de izquierda a derecha (comunicación interventricular, conducto arterioso permeable, comunicación interauricular). (6)

### **Evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho.**

La función sistólica del ventrículo derecho puede evaluarse cualitativamente con el ecocardiograma, así como el grosor de la pared libre del ventrículo derecho y el tamaño de la cavidad (aunque la resonancia magnética mide con mayor precisión las variables). (6)

### **Evaluación de la regurgitación de la válvula.**

Se puede revelar regurgitación tricúspide y válvula pulmonar. (6)

### **Cateterismo cardíaco.**

El cateterismo cardíaco es el estándar de oro para el diagnóstico de hipertensión pulmonar; sin embargo, no siempre es necesario durante la evaluación inicial. Debido a que es un procedimiento invasivo que conlleva riesgos, el cateterismo cardíaco a veces se pospone hasta que se esté considerando la iniciación de la terapia dirigida. El cateterismo cardíaco generalmente debe realizarse antes del inicio de la terapia dirigida, con ciertas excepciones (niños críticamente enfermos que requieren terapia empírica inmediata). Además, el cateterismo cardíaco se puede realizar en las siguientes configuraciones:

Cuando las pruebas no invasivas son inadecuadas o no diagnósticas, seguimiento de pacientes en terapia dirigida, en pacientes con derivaciones sistémicas a pulmonares, para evaluar la operabilidad, en pacientes sometidos a evaluación de trasplante cardíaco o corazón pulmón, para evaluar la idoneidad para el trasplante. (15)

Comparado con la ecocardiografía, cateterismo cardíaco proporciona una medición más precisa de presión de la arteria pulmonar, proporciona mediciones hemodinámicas adicionales (gasto cardíaco, presión auricular, presión capilar pulmonar), permite la prueba de vasorreactividad (la medición de la respuesta a los vasodilatadores, como el óxido nítrico inhalado), permite la medición del flujo a través de lesiones en derivación. En algunos casos, se pueden realizar intervenciones para cerrar las lesiones de derivación (cierre del dispositivo de

defectos del tabique interatrial, oclusión de colaterales aortopulmonares). Puede demostrar arterias pulmonares o estenosis distribuidas y de forma anormal de arteria pulmonar grandes. (8) (15)

La prueba de vasorreactividad aguda es un componente particularmente importante del cateterismo cardíaco en niños con hipertensión pulmonar, ya que informa el pronóstico y puede guiar la terapia. Las pruebas de vasorreactividad implican la administración de un vasodilatador de acción corta (típicamente óxido nítrico inhalado) seguido de la medición de la respuesta hemodinámica. Los criterios utilizados para identificar la "reactividad" en la prueba de vasorreactividad en pediatría difieren un tanto entre los centros y entre los estudios publicados. (8) (15)

Existen dos criterios más utilizados para la reactividad en las pruebas de vasorreactividad y son:

Una disminución de  $\geq 20$  por ciento en la presión de la arteria pulmonar media con un aumento o una falta de disminución en el gasto cardíaco y ningún cambio o una disminución en la relación resistencia vascular pulmonar / resistencia vascular sistémica. (15)

Una disminución de  $> 10$  mmHg en la PAP media a un valor  $< 40$  mmHg con gasto cardíaco normal o aumentado. (15)

Las principales desventajas del cateterismo cardíaco son la naturaleza invasiva del procedimiento, sus riesgos inherentes y la necesidad de anestesia general o sedación. Las cateterizaciones cardíacas en niños con hipertensión pulmonar deben realizarse en centros con experiencia y experiencia en el manejo de pacientes con hipertensión pulmonar. En este contexto, los riesgos asociados con el procedimiento son bajos, excepto para los pacientes más comprometidos. El riesgo de paro cardíaco es de 0.8 a 2% y el riesgo de crisis de hipertensión pulmonar es de aproximadamente 5%. (15)

### **Pruebas adicionales.**

Para evaluar mejor la función cardíaca y pulmonar, evaluar la capacidad funcional del paciente e identificar la etiología subyacente de la hipertensión pulmonar si no se identifica una causa en la evaluación inicial. La evaluación diagnóstica está guiada por los hallazgos clínicos iniciales.

### **Resonancia magnética cardíaca.**

La resonancia magnética cardíaca cuantifica con mayor precisión el tamaño del ventrículo derecho y la fracción de eyección (FE) que la ecocardiografía. Algunas anomalías estructurales cardíacas (conexión anómala de venas pulmonares anormalmente conectadas) también se definen mejor en la RM que en la ecocardiografía. La necesidad de sedación o incluso anestesia general limita el uso de esta modalidad en niños más pequeños. (7)

Prueba de caminata de seis minutos: esta prueba de capacidad funcional, cuando se aplica de acuerdo con un protocolo estricto, proporciona una estimación útil de la capacidad cardiopulmonar. Se realiza en pacientes que tienen aproximadamente 7 años de edad o más. En los niños más pequeños, las pruebas generalmente no son factibles debido a la incapacidad para cooperar con las pruebas y la falta de valores de referencia normativos. (7)

### **Pruebas de función pulmonar.**

Las pruebas de función pulmonar se realizan para identificar y caracterizar la enfermedad pulmonar subyacente que puede estar contribuyendo a la hipertensión pulmonar. (7)



### **Tomografía computarizada del tórax.**

Para los niños con hallazgos clínicos y radiográficos sugestivos de enfermedad pulmonar parenquimatosa, la tomografía de tórax con contraste puede ser útil en la evaluación diagnóstica. La tomografía de tórax con contraste también puede revelar enfermedad de las vías respiratorias grandes y pequeñas, émbolos pulmonares y estenosis de la vena pulmonar. Si se sospecha una embolia pulmonar, se debe realizar una angiografía pulmonar por tomografía formal (en lugar de un simple estudio de contraste). La tomografía de tórax también puede sugerir el diagnóstico de enfermedad pulmonar venooclusiva. (7)

### **Polisomnografía.**

Para pacientes con sospecha clínica de obstrucción de la vía aérea superior o trastornos respiratorios durante el sueño, la polisomnografía puede estar justificada. (7)

### **Exploración de perfusión pulmonar.**

La gammagrafía pulmonar nuclear o la ventilación perfusión pulmonar (V / Q) se utilizan rutinariamente en muchos centros para la evaluación inicial de pacientes con hipertensión pulmonar. La razón principal de esta prueba es detectar evidencia de tromboembolia pulmonar crónica, aunque también se observan anomalías de perfusión con estenosis de la vena pulmonar y múltiples estenosis arteriales pulmonares grandes. La exploración puede realizarse si la supuesta etiología de la hipertensión pulmonar es una embolia pulmonar múltiple. Debido a que esta es una causa extremadamente poco común de hipertensión pulmonar en pacientes pediátricos, la exploración es una prueba de bajo rendimiento en la población pediátrica. Tiene una alta sensibilidad pero baja especificidad debido a la perfusión variable en los pulmones hipertensivos y la obstrucción de la vena pulmonar. La angiografía por tomografía es la modalidad de imagen preferida para detectar tromboembolismo pulmonar agudo. (10)

### **Pruebas genéticas.**

Para los niños con hipertensión pulmonar idiopática o una historia familiar sugestiva, las pruebas genéticas para las mutaciones asociadas con la hipertensión pulmonar deben discutirse con el paciente y los padres durante el trabajo de diagnóstico.

Inicialmente, los estudios para identificar mutaciones causales en el niño afectado se llevan a cabo mediante el análisis de un panel de genes candidatos seleccionados. Se pueden ofrecer pruebas posteriores a los miembros de la familia si se identifica una mutación definitiva. Dado el rápido progreso en el diagnóstico molecular, se sugiere asesoramiento genético de seguimiento para pacientes con hipertensión pulmonar y familiares durante la atención continua. (10)

Se observan mutaciones en el gen que codifica el receptor de superficie celular transformante del factor de crecimiento B (BMP2) en el 70% de los pacientes con hipertensión pulmonar hereditaria y entre el 10 y el 40% de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática. Estos genes muestran herencia autosómica dominante con penetrancia variable. Se han identificado otras mutaciones en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria y otras formas de hipertensión pulmonar. (10)

### **Biopsia pulmonar.**

La biopsia pulmonar no es una parte rutinaria de la evaluación de la hipertensión pulmonar, en parte debido a su naturaleza invasiva y la morbilidad asociada, pero lo más importante es que rara vez informa el pronóstico y la terapia. Ciertas formas de enfermedad pulmonar difusa pueden estar asociadas con la hipertensión pulmonar y requieren un diagnóstico mediante biopsia pulmonar. Estos se discuten con mayor detalle por separado. (10)

Pueden justificarse otras pruebas basadas en los hallazgos clínicos individuales o si la etiología de la hipertensión pulmonar sigue siendo incierta después de la evaluación inicial (pacientes con hipertensión pulmonar aparentemente idiopática). Aquí se incluyen, pruebas de función hepática y ecografía hepática para identificar anomalías de la vena porta (atresia portal o derivaciones porto sistémicas), prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), detección de trastornos autoinmunes inflamatorios (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide), pruebas de función tiroidea, estudios de coagulación y evaluación de trombofilia. (10)

### **Diagnóstico.**

Se establece un diagnóstico presuntivo de hipertensión pulmonar sobre la base de una ecocardiografía que muestra una presión ventricular derecha elevada, cuantitativa o cualitativamente. El diagnóstico definitivo de hipertensión pulmonar requiere cateterismo cardíaco. Esta prueba es invasiva, a veces se difiere hasta que se esté considerando la iniciación de la terapia dirigida.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar se confirma si la presión arterial pulmonar media es  $\geq 25$  mmHg. (16)

### **TRATAMIENTO.**

La terapia de oxígeno puede ser útil en pacientes con desaturación debido a enfermedad pulmonar, trastornos respiratorios del sueño o en niños con resolución tardía de resistencia vascular pulmonar alta. (17)

Los diuréticos pueden ser útiles en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha y edema periférico. Es necesario prestar atención cuidadosa al balance hídrico al usar diuréticos en esta población de pacientes, ya que algunos pacientes con hipertensión del ventrículo derecho pueden depender de la precarga y la eliminación excesiva del volumen intravascular puede comprometer el gasto cardíaco. (17)

El papel de la digoxina no está claro en el tratamiento de la insuficiencia del ventrículo derecho, aunque a veces se usa, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha manifiesta. (17)

La anticoagulación con warfarina puede considerarse en algunos casos, está indicada en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica; sin embargo, esta es una causa rara de en niños. (17)

### **Terapia dirigida.**

Se denomina también terapia vasodilatadora pulmonar, se incluyen los siguientes agentes:

Bloqueadores de los canales de calcio.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

Antagonistas del receptor de endotelina.

Análogos de prostaciclina.

Se ha evaluado al sildenafil en pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar y al óxido nítrico inhalado para la insuficiencia respiratoria hipóxica neonatal. (8) (17)

Las directrices de 2015 de la American Heart Association (AHA) y la American Thoracic Society (ATS) proporcionan un algoritmo de tratamiento para la hipertensión pulmonar pediátrica basada en factores que están asociados con la gravedad de la enfermedad.

En niños, las etiologías más comunes dentro de esta categoría son familiar, idiopática y asociada con cardiopatías congénitas. Las guías de 2016 de la Red Europea de Enfermedades Vasculares Pulmonares Pediátricas son similares a las de la AHA / ATS. (17)

Los factores que afectan las decisiones con respecto al inicio de la terapia dirigida de hipertensión pulmonar en los niños incluyen el tipo y la gravedad, el grado de síntomas y la función del ventrículo derecho.

La terapia va dirigida para pacientes que tienen síntomas y limitaciones funcionales relacionadas con la hipertensión pulmonar, deterioro en la clase funcional II, III y IV de la Organización Mundial de la Salud; sin embargo, la terapia dirigida también se puede usar en algunos pacientes con hipertensión pulmonar grave que no presentan síntomas aparentes, particularmente niños pequeños en quienes puede ser difícil desencadenar síntomas. (12) (17)

Antes de iniciar la terapia dirigida, todos los pacientes deben someterse a una evaluación inicial, que incluya historia clínica detallada, examen físico, electrocardiograma (ECG), péptido natriurético cerebral (BNP), radiografía de tórax, ecocardiograma, cateterismo cardíaco con pruebas de vasorreactividad.

La gravedad de la enfermedad está determinada por el grado de síntomas, la clase funcional y los hallazgos en la ecocardiografía y el cateterismo cardíaco.

Se pueden requerir análisis de sangre adicionales de referencia dependiendo del agente específico utilizado.

La elección del agente inicial para el tratamiento de la hipertensión pulmonar se basa en gran medida en los resultados de pruebas de vasoreactividad pulmonar y la gravedad de la enfermedad, aunque otros factores, como el costo, la disponibilidad y la preferencia del médico y del paciente también influyen en la toma de decisiones. (3)

### **Prueba de vasoreactividad favorable.**

Los pacientes con vasoreactividad documentada en el cateterismo cardíaco a menudo se pueden tratar eficazmente con bloqueadores de los canales del calcio. Sin embargo, no se deben usar en pacientes con función ventricular derecha deprimida. Los bloqueadores de los canales del calcio relajan el músculo liso vascular y posiblemente reducen el crecimiento patológico de los vasos pulmonares. Estos fueron los primeros medicamentos que se ha demostrado que han demostrado eficacia en el tratamiento de hipertensión pulmonar. Los efectos secundarios incluyen hipotensión y bradicardia. (3) (18) (19)

Solo una minoría de pacientes responde favorablemente a estos agentes. Los pacientes con pruebas de vasoreactividad reactiva denominados respondedores generalmente muestran una caída a largo plazo de la presión de la arteria pulmonar con bloqueadores de los canales de calcio; mientras que los pacientes con prueba de vasoreactividad no reactiva, denominados no respondedores pueden sufrir un deterioro en su condición si se los trata con bloqueadores de los canales de calcio. Los respondedores representan del 10 al 40 por ciento, de los pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar. La repetición de pruebas de vasoreactividad está justificada en la monitorización de seguimiento porque algunos pacientes que son inicialmente reactivos, pueden volverse posteriormente no reactivos.

La eficacia de los bloqueadores de canales de calcio en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar con pruebas de vasoreactividad reactiva es respaldada por datos de observación en pacientes pediátricos y adultos que demuestran una mejor supervivencia para pacientes vasoreactivos tratados con bloqueadores de los canales de calcio. (2) (3) (18) (19)

### **Prueba de vasoreactividad no favorable.**

Los bloqueadores de los canales de calcio no se utilizan porque no se ha demostrado que sean beneficiosos en estos pacientes y pueden ser perjudiciales. Los agentes alternativos incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa 5, antagonistas de receptores de endotelina y análogos de prostaciclina. La elección del agente inicial se basa en la evaluación de la gravedad. (3) (18) (19)

Para pacientes que se consideran de bajo riesgo según los síntomas, la clase funcional, los hallazgos de la ecocardiografía y los datos de cateterización, las opciones de tratamiento iniciales incluyen inhibidores orales de fosfodiesterasa 5, análogos de receptores de endotelina y prostanoideos inhalados. La elección se basa en gran medida en la preferencia del paciente y del proveedor. Los inhibidores de fosfodisesterasa 5 se usan con mayor frecuencia como terapia inicial. (3)

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa.**

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 que están aprobados para la terapia de hipertensión pulmonar dirigida en adultos incluyen sildenafil y tadalafil. Existe una mayor experiencia con sildenafil en niños y es la única terapia dirigida de hipertensión pulmonar. (2)

Sildenafil y tadalafil son administrados por vía oral. Causan vasodilatación pulmonar y pueden inhibir la remodelación vascular pulmonar patológica al reducir la degradación de GMP cíclico.

### **Antagonistas de los receptores de endotelina.**

Se unen a los receptores de las células endoteliales y bloquean las acciones de la endotelina-1 (ET-1), que es un potente vasoconstrictor endógeno y mitógeno. Bosentán y macitentan son no selectivos y antagonizan tanto el receptor A como el B de la endotelina; ambrisentan antagoniza selectivamente al receptor A de endotelina. (20) (21)

En niños, el bosentán mejora el estado funcional y hemodinámico de los pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar, aunque sus efectos pueden no persistir a largo plazo. La información publicada sobre ambrisentan es limitada, pero un estudio de cohortes retrospectivo indicó que el fármaco mejoró la hemodinámica pulmonar y los resultados clínicos en niños con hipertensión pulmonar. No hay datos disponibles sobre el uso de macitentan en pacientes pediátricos. (20) (21)(22) (23) (24)

Los principales efectos secundarios con antagonistas de los receptores de endotelina incluyen hepatotoxicidad reversible (el riesgo es menor para ambrisentan), anemia, dolor de cabeza y edema periférico. Estos agentes son teratogénicos y se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento y se debe utilizar la anticoncepción adecuada. Se requiere una monitorización basal y mensual de la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina transferasa (ALT), la bilirrubina y el hematocrito para bosentán. Un monitoreo menos frecuente es apropiado para ambrisentan y macitentan. (20) (21)(22) (23) (24)

### **Análogos de prostaciclina inhalados y orales.**

Los análogos de prostaciclina inhalados incluyen iloprost y treprostinil. Las prostaciclinas son moléculas de señalización endógena producidas en el endotelio vascular. Son potentes dilatadores de los vasos sanguíneos sistémicos y pulmonares, y también median una variedad de procesos celulares que incluyen la inhibición de la inflamación, la proliferación de células musculares lisas y la agregación plaquetaria. Como terapia de hipertensión pulmonar, los prostanoides pueden administrarse a través de vías intravenosa (IV), subcutánea (SC), inhalada y oral, pero tiene inconveniente por las cortas vidas medias de las moléculas. (25)



Los agentes inhalados tienen la ventaja teórica de dirigirse a la vasculatura pulmonar y no requieren un catéter venoso central como lo hacen los análogos de prostaciclina intravenosa. Sin embargo, la eficacia por inhalación depende de la técnica de inhalación y, en general, se piensa que es menos efectiva que la administración intravenosa. Por lo tanto, su uso se limita principalmente a pacientes con enfermedad de bajo riesgo.

Según los datos de ensayos clínicos en adultos con hipertensión pulmonar y los datos observacionales en niños, los análogos de prostaciclina inhalados parecen ser generalmente bien tolerados y pueden ser efectivos para mejorar el estado funcional. (2)

Una forma oral de treprostínil para el tratamiento de hipertensión pulmonar en adultos, se está evaluando este agente en pacientes pediátricos. Aunque su uso en pacientes pediátricos es aún incipiente, parece probable que no será lo suficientemente eficaz para pacientes que requieren altas dosis de prostaciclina parenteral. El treprostínil oral se debe tomar con alimentos (para prevenir el malestar gastrointestinal) a intervalos bastante uniformes (cada seis u ocho horas). (2)

### **Alto riesgo.**

Los pacientes que se consideran de alto riesgo según los síntomas, la clase funcional, los hallazgos de la ecocardiografía y los datos de cateterización, generalmente se tratan con prostanoides IV o subcutáneos (SC). La terapia de combinación también se usa comúnmente en pacientes de alto riesgo.

## **Análogos de prostaciclina IV / SC.**

Se incluyen epoprostenol y treprostinil. En pacientes pediátricos, el epoprostenol se usa principalmente de forma aguda en pacientes críticamente enfermos o inestables debido a la corta vida media del medicamento y la facilidad de titulación. Por el contrario, treprostinil se usa con más frecuencia para el tratamiento a largo plazo de pacientes más estables.

Epoprostenol se administra por vía intravenosa a través de una línea venosa central dedicada. Tiene una vida media de tres a cinco minutos y es inestable a temperatura ambiente, aunque hay una formulación más estable disponible. Los estudios en adultos con hipertensión pulmonar demostraron beneficios funcionales y hemodinámicos y una mejor supervivencia. (2)

Treprostinil puede administrarse por vía IV o SC (y también a través de la inhalación como se explicó anteriormente). Tiene una vida media de cuatro horas y estabilidad a temperatura ambiente. Los datos limitados sobre el uso del tratamiento prostanoideo parenteral crónico (es decir, epoprostenol IV, treprostinil IV o SC) en pacientes pediátricos sugieren que estos agentes mejoran la hemodinámica y pueden mejorar la supervivencia. Se ha demostrado que la transición de epoprostenol IV a treprostinil es segura y efectiva en pacientes adultos y pediátricos. (2)

Los efectos secundarios de los análogos de la prostaciclina incluyen hipotensión, dolor en la mandíbula, diarrea, náuseas, rubor, dolor de cabeza y artralgias. Además, pueden ocurrir efectos adversos relacionados con los catéteres venosos centrales y el sistema de administración. La naturaleza engorrosa de la infusión continua IV o SC de análogos de prostaciclina, así como el interés en la administración dirigida, conducen al desarrollo de formas inhaladas de iloprost y treprostinil, que se usan típicamente en pacientes con hipertensión pulmonar menos grave, o en quienes se administra la administración parenteral. difícil o imposible. (25)

### **Terapia de combinación.**

La noción de que el uso de dos o más medicamentos con diferentes mecanismos de acción (terapia de combinación) puede ser más eficaz que un solo fármaco ha ganado una amplia aceptación en la práctica terapéutica de hipertensión pulmonar. La terapia de combinación se puede administrar como dos agentes iniciados juntos o como "complementos" (es decir, uno seguido de otro).

La terapia de combinación se asoció de forma independiente con la supervivencia mejorada en este estudio. Si bien muchos expertos están a favor de usar múltiples agentes en pacientes con una respuesta insatisfactoria a un solo medicamento, no está claro qué pacientes necesitan o se beneficiarán de la terapia combinada, cuántos medicamentos usar o qué medicamentos se usan mejor en combinación.

### **Crisis de hipertensión pulmonar.**

La crisis aguda de hipertensión pulmonar es una complicación potencialmente mortal. Se manifiesta por un aumento rápido de la resistencia vascular pulmonar que conduce a insuficiencia cardíaca derecha aguda y gasto cardíaco inadecuado. La crisis aguda de hipertensión pulmonar puede desencadenarse por múltiples causas, que incluyen cirugía, anestesia, enfermedad pulmonar aguda, fiebre, hipovolemia o interrupción de la infusión de prostanoïdes. Las crisis de hipertensión pulmonar complican aproximadamente el 5 por ciento de los procedimientos de cateterización cardíaca electiva en niños con hipertensión pulmonar. Los pacientes con presión suprasistémica de la arteria pulmonar y disfunción del ventrículo derecho tienen un mayor riesgo de esta complicación.

Los principios generales de manejo y prevención de las crisis de hipertensión pulmonar incluyen:

1. Brindar apoyo vital avanzado pediátrico para el paro cardíaco asociado con hipertensión pulmonar.
2. Administrar oxígeno suplementario.
3. Evitar la hipercapnia.
4. Corregir la acidosis metabólica.
5. Evitar la hipovolemia y proporcionar una resucitación con fluidos cuidadosa.
6. Administrar óxido nítrico inhalado.
7. Proporcionar analgesia y sedación si está justificado.
8. Apoyar el gasto cardíaco con inotropos.
9. El soporte mecánico (por ejemplo, oxigenación por membrana extracorpórea) se puede usar en algunos casos. (8)

Hipertensión severa y refractaria: los pacientes con hipertensión pulmonar grave que es refractaria al tratamiento médico tienen un alto riesgo de mortalidad. Las modalidades de tratamiento que se han utilizado con éxito variable en estos pacientes incluyen procedimientos de derivación de derecha a izquierda, soporte mecánico y trasplante de pulmón.

### **Procedimientos de derivación de derecha a izquierda.**

La creación de una abertura del tabique auricular o la arteria pulmonar en la comunicación aórtica para permitir la derivación de derecha a izquierda no es una intervención de rutina en el tratamiento del hipertenso pulmonar pediátrico. Sin embargo, en pacientes con hipertensión pulmonar sintomática grave y refractaria, se pueden considerar estos procedimientos.

Los pacientes con hipertensión pulmonar grave se enfrentan a una morbilidad y mortalidad significativas debido a insuficiencia cardíaca derecha progresiva. La resistencia vascular pulmonar notablemente elevada conduce a una reducción de la precarga del ventrículo izquierdo y a la presión sistémica, que puede precipitar el síncope y la muerte. El propósito de la derivación de derecha a izquierda es evitar estos resultados indeseables desviando el flujo sanguíneo para circunvalar el lecho

vascular pulmonar e ingresar a la circulación sistémica, es decir, una comunicación "emergente", proporcionando así un flujo sanguíneo sistémico adecuado y manteniendo perfusión tisular, aunque con menos sangre oxigenada.

Los procedimientos que se han usado para generar derivaciones de derecha a izquierda en pacientes con hipertensión pulmonar incluyen la septostomía auricular con balón y la colocación de una derivación Potts. (4) (6)

### **Septostomía auricular con globo.**

Una comunicación auricular "pop-off" producida por cateterismo cardíaco puede reducir el síncope y los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha al proporcionar un medio para que la sangre evite los pulmones, llene el ventrículo izquierdo y mejore el gasto cardíaco. Existen múltiples informes de síncope reductor de la septostomía auricular basada en el catéter y la mejora de la clase funcional de pacientes con hipertensión pulmonar grave. Este procedimiento, que se realiza con riesgo de complicaciones significativas, incluida la muerte, está reservado para pacientes seleccionados y solo debe realizarse en centros con personal con experiencia en hipertensión pulmonar y esta intervención.

### **Procedimiento de Potts.**

El procedimiento de Potts es una anastomosis de lado a lado de la aorta descendente a la arteria pulmonar izquierda, originalmente desarrollada como paliativo para ciertas formas de cardiopatía congénita cianótica. Una comunicación similar entre la arteria pulmonar (AP) y la aorta se puede realizar mediante el uso de un stent colocado en un (pequeño) conducto arterioso permeable, o un stent cubierto insertado entre la aorta y la arteria pulmonar izquierdo por cateterismo. También se ha descrito un conducto que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente. El uso de este procedimiento en la hipertensión pulmonar se basa en la observación de que los pacientes con resistencias vasculares periféricas que

exceden la resistencia vascular sistémica (RVS) con un defecto septal ventricular grande o conducto arterioso persistente tienden a tener mejores resultados que aquellos con resistencias vasculares periféricas elevada similarmente. La comunicación aórtica a la arteria pulmonar reduce la presión máxima del ventrículo derecho (VD) e incrementa el flujo sanguíneo sistémico en virtud de que el ventrículo derecho bombea un poco de sangre a través del cortocircuito hacia la circulación sistémica. Los datos disponibles son limitados, pero sugieren que este procedimiento a menudo mejora duradera y considerablemente la clase funcional en muchos pacientes con hipertensión pulmonar grave. Esta intervención no es una práctica estándar y solo debe realizarse en centros con considerable experiencia en los campos requeridos. (4) (6)

### **Soporte mecánico.**

El oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO) se puede utilizar para reanimar pacientes con hipertensión pulmonar que sufren un paro cardíaco y como soporte mientras esperan el trasplante de pulmón. Los dispositivos de asistencia pulmonar paracorpórea sin bomba, también se han utilizado como puente para el trasplante de pulmón en pacientes con hipertensión pulmonar e insuficiencia severa del ventrículo derecho. Una cánula transporta sangre desde la arteria pulmonar al oxigenador, luego de vuelta a la aurícula izquierda, de modo que una fracción de la salida del ventrículo derecho pasa por alto los pulmones de alta resistencia. La utilidad de cualquier forma de soporte mecánico está limitada por la demora típicamente larga entre la necesidad de nuevos pulmones y su disponibilidad. Además, el soporte mecánico a menudo se acompaña de complicaciones dentro de los primeros días o semanas después de su inicio. Es más probable que la ECMO sea útil cuando se utiliza para apoyar a un paciente con un deterioro reversible de la enfermedad y no como un puente para el trasplante, pero tanto la ECMO como los dispositivos sin bomba paracorpóreos se han utilizado para conectar a los pacientes con el trasplante de pulmón.

## **Trasplante de pulmón.**

El trasplante de pulmón es una opción de tratamiento importante para pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar grave progresiva y deterioro del estado clínico a pesar del tratamiento médico optimizado. El trasplante de pulmón conlleva riesgos y cargas considerables, y puede proporcionar un alivio de los síntomas relativamente breve, pero esperar demasiado tiempo para enumerar a un paciente puede provocar la muerte del paciente antes de que haya pulmones del donante disponibles. La hipertensión pulmonar es la afección más frecuente que conduce al trasplante de pulmón en niños de uno a cinco años y la segunda indicación más frecuente para pacientes pediátricos con trasplante de pulmón en general. Los resultados son similares en pacientes pediátricos y adultos con mediana de supervivencia después del trasplante 2.7 años. Los desafíos actuales en este campo incluyen la selección adecuada de los candidatos y el momento del trasplante para los pacientes con HP, la reducción de la mortalidad en la lista de espera, el tratamiento del rechazo agudo y crónico y el trasplante repetido. (2)

## **SEGUIMIENTO.**

La mayoría de los pacientes deben ser vistos cada tres a seis meses, con visitas más frecuentes para pacientes con enfermedad grave y después de cambios terapéuticos. Las visitas de seguimiento deben incluir una historia completa para evaluar los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, tolerancia al ejercicio y efectos secundarios de los medicamentos; examen físico para detectar signos de insuficiencia cardíaca derecha; y un ecocardiograma. Por lo general, se recomienda repetir la cateterización cardíaca dentro de los 3 a 12 meses después de comenzar la terapia o con un deterioro clínico. También se deben realizar pruebas de seguimiento adicionales, péptido natriurético cerebral [BNP], prueba de caminata de seis minutos, todo esto a intervalos regulares para evaluar la progresión de la enfermedad.

### **Mantenimiento de la salud a largo plazo.**

La atención longitudinal para niños con hipertensión pulmonar debe coordinarse estrechamente con el equipo multidisciplinario de hipertensión pulmonar del niño. Los médicos de atención primaria deben estar familiarizados con las complicaciones asociadas de la hipertensión pulmonar y el curso de la enfermedad. Aspectos importantes del mantenimiento de la atención médica a largo plazo en niños con hipertensión pulmonar incluyen:

#### **Vacunas.**

Los niños con hipertensión pulmonar deben recibir todas las vacunas infantiles de rutina, incluida la vacuna antineumocócica y anual contra la influenza. Además, la inmunoprofilaxis del virus sincitial respiratorio (VSR) se debe proporcionar a todos los lactantes elegibles.

#### **Monitoreo de los parámetros de crecimiento.**

Es importante controlar el crecimiento y el desarrollo en los niños con hipertensión pulmonar, como lo es en todos los niños. El fracaso en el desarrollo puede ser el principal signo clínico de insuficiencia cardíaca derecha en bebés y niños pequeños.

#### **Tratamiento de enfermedades respiratorias.**

Las enfermedades respiratorias pueden asociarse a una morbilidad y mortalidad considerables en niños con hipertensión pulmonar. Es importante reconocer de inmediato las enfermedades respiratorias agudas y proporcionar un tratamiento adecuado si está justificado.



### **Profilaxis con antibióticos.**

La profilaxis con antibióticos para la prevención de la endocarditis bacteriana debe proporcionarse en el momento adecuado a pacientes cianóticos con defectos cardíacos congénitos no reparados y a pacientes con líneas centrales permanentes.

### **Participación en el ejercicio y los deportes.**

Los niños con hipertensión pulmonar pueden participar en actividades aeróbicas ligeras a moderadas, pero se les debe permitir que limiten su actividad si es necesario. Se les debe indicar que permanezcan bien hidratados durante el ejercicio y se deben evitar los esfuerzos extenuantes o isométricos. Los niños que deseen participar en actividades deportivas competitivas deben someterse a una prueba de ejercicio cardiopulmonar. Los pacientes con hipertensión pulmonar grave (es decir, clase funcional III o IV de la Organización Mundial de la Salud) o antecedentes recientes de síncope no deben participar en deportes competitivos. (12)

### **Asesoramiento sobre salud reproductiva para mujeres adolescentes.**

El embarazo en pacientes con hipertensión pulmonar se asocia con riesgos considerables, incluida la mortalidad materna y fetal. Las mujeres adolescentes con hipertensión pulmonar deben recibir asesoramiento sobre los riesgos del embarazo y las opciones de anticoncepción. Los anticonceptivos que contienen estrógenos deben evitarse debido al riesgo asociado de tromboembolismo venoso.

### **Planificación de cirugía no cardíaca.**

Los niños con hipertensión pulmonar tienen un mayor riesgo de eventos adversos graves cuando se someten a cirugía y otros procedimientos bajo anestesia. La planificación perioperatoria cuidadosa (incluida la consulta con anestesia cardíaca, la coordinación con el equipo de hipertensión pulmonar y la monitorización posprocedimiento adecuada) son vitales para los pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar sometidos a cirugía u otros procedimientos que requieren anestesia ó sedación.

## **Viaje en avión.**

El oxígeno suplementario está garantizado en pacientes durante el viaje en avión, pero las indicaciones precisas para oxígeno suplementario aún no están definidas.

## **PRONÓSTICO.**

La supervivencia estimada a cinco años para pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar ya sea, familiar, idiopática o debido a defectos congénitos de es aproximadamente del 60 al 75%.

Los factores asociados con un mal pronóstico incluyen:

Mayores de edad en el momento del diagnóstico.

Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (particularmente clase IV).

Etiología idiopática o hereditaria.

Falta de respuesta vasoreactiva en las pruebas de cateterismo cardíaco. (12)

Pobre crecimiento.

Los índices adicionales que tienen valor pronóstico incluyen:

Índice cardíaco.

Péptido natriurético cerebral (BNP: altos valores se correlacionan con un aumento de la mortalidad).

Resistencia vascular pulmonar (los valores elevados se correlacionan con una mayor mortalidad).

El estado funcional tiende a disminuir con la edad, lo que resalta la necesidad de un seguimiento frecuente con estos pacientes para reevaluar la gravedad de la enfermedad y ajustar el tratamiento si está justificado.

## ANTECEDENTES

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de las cardiopatías congénitas. Es reconocido que las cardiopatías congénitas son las malformaciones más frecuentes al nacimiento en el año 2014 Calderón et al describen una prevalencia que va de 6 a 8 por 1,000 recién nacidos vivos. (4)

La hipertensión pulmonar pediátrica se asocia con una gran morbilidad y mortalidad, se han realizado varias clasificaciones, iniciado por Simonneau en 1998. Varias clasificaciones han sido formuladas de acuerdo con la etiología o fisiopatología. Zafar et al, describen que la etiología de la hipertensión pulmonar es muy variada el intentar identificar una causa puede ayudarnos a optimizar el tratamiento tanto como sea posible. No obstante, en un gran número de niños, la etiología sigue sin estar clara. (5)

Frank et al en el 2015 puntualizaron que la hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad cardíaca congénita es una etiología de la hipertensión pulmonar que tiene características innatas que la describen desde otras formas de hipertensión pulmonar. Hicieron referencia que el paciente con hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad cardíaca congénita presenta desafíos únicos que consisten no solo en la enfermedad vascular pulmonar sino también en la complejidad de la lesión cardíaca. Además, aseveraron que el síndrome de Eisenmenger representa el extremo severo del espectro de la enfermedad en hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad cardíaca congénita. (1)(7)

Simonneau et al detallan que, en 1998, durante el Segundo Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar realizado en Evian, Francia, se propuso una clasificación clínica de hipertensión pulmonar. El objetivo de la clasificación de Evian fue individualizar diferentes categorías que comparten similitudes en mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas. En 2003, durante el Tercer Simposio Mundial sobre Hipertensión Arterial Pulmonar realizado en

Venecia, Italia, se decidió mantener la arquitectura general y la filosofía de la clasificación de Evian. (11) (13)

En un estudio reciente en 2018, Frank et al, reportan que los registros nacionales del Reino Unido, los Países Bajos y España han mostrado una menor incidencia de hipertensión pulmonar en los niños en comparación con los adultos. La incidencia de hipertensión pulmonar en el registro nacional del Reino Unido fue de 0.48 casos por millón de niños por año y la prevalencia fue de 2.1 casos por millón. En los Países Bajos, la incidencia anual y la prevalencia puntual promediaron 0.7 y 2.2 casos por millón de niños, respectivamente. Asimismo, en el registro español la incidencia y la prevalencia fueron 0.49 y 2.9 casos por millón de niños, respectivamente. Estudios recientes de bases de datos nacionales de los Estados Unidos han sugerido, además, una prevalencia creciente de niños hospitalizados con hipertensión pulmonar como una comorbilidad. (1)

Calderón et al, infirieron que en nuestro país se calcula que cada año nacen de 12,000 a 16,000 niños con algún tipo de malformación cardíaca. En los pacientes no corregidos con cortocircuitos de izquierda a derecha el aumento de la presión pulmonar provoca incremento en las resistencias pulmonares y desencadena una disfunción endotelial y remodelación vascular, consecuencia de alteraciones en los mediadores vasoactivos que provocan vasoconstricción, inflamación, trombosis, proliferación y apoptosis celular así como fibrosis. Como consecuencia hay un incremento progresivo de las resistencias pulmonares y de la presión del ventrículo derecho. Finalmente ocurre que el flujo sanguíneo se invierte y se desarrolla el síndrome de Eisenmenger, la forma más avanzada de hipertensión pulmonar consecutiva a cardiopatía congénita. La frecuencia de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita ha disminuido en países desarrollados no así en países en vías de desarrollo tanto por un diagnóstico tardío como por falta de infraestructura hospitalaria o de recursos humanos para la atención de los pacientes portadores de cardiopatía congénita. Con el advenimiento del tratamiento farmacológico para la hipertensión pulmonar, se han vislumbrado nuevas

oportunidades terapéuticas, siendo cada vez más cotidiano que se sumen al tratamiento intervencionista o quirúrgico en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita. (4)

El cateterismo cardíaco tan pronto como sea clínicamente seguro después de la sospecha clínica de hipertensión pulmonar es esencial para confirmar el diagnóstico Sitbon et al lo aseveraron en 1994 y que se puede cuantificar cualquier lesión en derivación, calcular la resistencia vascular pulmonar y realizar pruebas de vasoreactividad aguda. (8)

La prueba aguda de la vasoreactividad pulmonar en el momento del cateterismo cardíaco es un paso importante en el diagnóstico y la estratificación de riesgo de la hipertensión pulmonar. Una reciente declaración de consenso del Instituto de Investigación Pulmonar Vascular, en los Estados Unidos, ha ayudado a estandarizar la práctica en todos los centros. (8) (15)

Sitbon et al, describieron que para realizar la prueba de vasoreactividad, se administra un vasodilatador de acción corta, más comúnmente como una combinación de 20-40 partes por millón de óxido nítrico inhalado y oxígeno, y la hemodinámica se vuelve a evaluar. También se informó sobre el uso de prostaciclina inhalada, trestinil inhalado, milrinona inhalada, nitroglicerina inhalada, adenosina intravenosa y prostaciclina intravenosa. (8) (15)

Barst et al en 1999 y Sitbon et al en 2005 sugirieron posibles estrategias para clasificar a los pacientes como respondedores (prueba positiva) o no respondedores (prueba negativa). En los criterios de Barst, la prueba de vasoreactividad es positiva si el paciente muestra una disminución  $> 20\%$  en la presión media de la arteria pulmonar con mejoría en la resistencia vascular pulmonar relación de resistencia vascular sistémica. Mientras que, en los criterios

de Sitbon, se etiqueta a un paciente como vasoreactivo si tiene una disminución en la presión media de arteria pulmonar de al menos 10 mmHg y una presión media de menos de 40 mmHg con un gasto cardíaco sin cambios o aumentado. En un tercer esquema propuesto, el Instituto de Investigación Pulmonar Vascular sugiere que los pacientes deben alcanzar resistencia vascular pulmonar  $<4.5$  unidades Wood  $\times$  m<sup>2</sup> y "casi normalización" de las presiones arteriales pulmonares para ser etiquetados como respondedores agudos. Un reciente estudio de registro realizado por Douwes et al sugirió una mejor supervivencia en aquellos niños que cumplen los criterios de Sitbon como respondedores agudos. (8) (16)

Sobre la base de los mecanismos de acción conocidos desde los estudios de Sitbon et al, se han estudiado tres vías de fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar como lo hizo Kaemmerer en 2010, principalmente en adultos: prostanoides, que estimulan cAMP (epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost), antagonistas del receptor de endotelina recientemente lo describieron Jing en 2009, que bloquean la señalización de endotelina (bosentán, ambrisentan, macitentan) y fármacos que estimulan el sistema GMP de óxido nítrico cíclico (inhibidores de la fosfodiesterasa: sildenafil, tadalafil, estimuladores de guanilato ciclasa solubles: riociguat), esto lo analizaron un grupo de expertos encabezado por Galiè en 2008. Un algoritmo de tratamiento pediátrico específico, que se aplica principalmente a niños con hipertensión pulmonar, se desarrolló en el Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar en Niza (2013) que incorpora terapias farmacéuticas y enfoques quirúrgicos más nuevos. Al iniciar la terapia, se deben considerar ciertos factores clínicos específicos del paciente para guiar la estratificación del riesgo. (2) (8) (20)

Existe un estudio de la susceptibilidad del paciente con síndrome de Down para desarrollar hipertensión pulmonar. En 1866, Down et al describen las características clínicas del síndrome que ahora lleva su nombre. En 1959 Lejeune et al y Jacobs et al, de manera independiente, determinan que dicho fenotipo era consecuencia a una trisomía del cromosoma 21. Se estima una incidencia

aproximada de 1.1 por 1,000 nacidos vivos. El síndrome de Down es una cromosomopatía bien caracterizada asociada a diversas morbilidades dentro de las que destacan las cardiopatías congénitas, que se presentan en aproximadamente el 50% de los pacientes y son la principal causa de mortalidad en este síndrome. El tipo de cardiopatía más frecuente varía de acuerdo a la serie reportada; sin embargo, las principales son: la persistencia del conducto arterioso, el defecto de la tabicación aurículo ventricular y la comunicación interventricular. (4)

Algunos estudios refieren que los pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita tienen una inusual elevación de las resistencias vasculares pulmonares y una propensión al desarrollo de daño precoz y severo del lecho vascular pulmonar. También se menciona que la progresión de la hipertensión pulmonar es de curso más rápido en niños con síndrome de Down con cardiopatía congénita. (4)

En el estudio de registro de 1991 del Instituto Nacional de Salud, en Estados Unidos, la mediana de supervivencia no tratada para los niños después del diagnóstico de hipertensión pulmonar idiopática fue de 10 meses en comparación con 2.8 años para los adultos. En 1999, un estudio de Barst et al mostró que la supervivencia de los niños con hipertensión pulmonar grave que eran candidatos para la prostaciclina intravenosa pero que no pudieron tratarse con esta terapia fue deficiente (45% y 29% a 1 y 4 años, respectivamente). Los avances recientes en la comprensión de la patobiología de la hipertensión pulmonar y las nuevas opciones de tratamiento han dado lugar a una mejora notable en el pronóstico de los niños con hipertensión pulmonar en estudios de Kaemmerer et al, en 2010 lo han descrito. (2)

Si bien los niños y adultos con hipertensión pulmonar son similares en algunos aspectos, se observan muchas diferencias clave. En lo publicado por Kaemmerer et al, 2010, a lo largo de las edades, si no se trata, la elevación de la presión pulmonar y la resistencia provocarán insuficiencia ventricular derecha, deterioro clínico y



muerte. A diferencia de lo que se ve entre pacientes adultos, sin embargo, la hipertensión pulmonar pediátrica está intrínsecamente relacionada con el crecimiento y el desarrollo pulmonar. Debido a esto, el niño pequeño con hipertensión pulmonar tiene un mayor potencial para la reversión de la enfermedad vascular pulmonar, particularmente en la población de pacientes con hipertensión pulmonar secundaria. (2)

Aunque faltan pruebas pediátricas específicas, el tratamiento médico de los niños basado en la experiencia clínica sigue un algoritmo similar al de los adultos tratados con hipertensión pulmonar. Para los pacientes cuya enfermedad progresa a pesar del tratamiento médico máximo, las opciones quirúrgicas incluyen el trasplante de pulmón o una derivación de Potts de una arteria pulmonar izquierda para la conexión descendente de la aorta en un esfuerzo por facilitar la derivación derecha izquierda. Este procedimiento puede proporcionar una paliación efectiva en niños cuidadosamente seleccionados con enfermedad vascular pulmonar en etapa terminal e hipertensión pulmonar suprasistémica. (4)

La enfermedad vascular pulmonar consecutiva a cardiopatía congénita es la etiología más prevenible de hipertensión pulmonar. Sin embargo, dada la alta prevalencia de las cardiopatías congénitas aunada a una insuficiente cobertura para su detección, estudio y tratamiento oportuno en nuestro país, la hipertensión pulmonar es y será una consecuencia a la que nos tendremos que seguir enfrentando. Por todo lo anterior es indispensable tener un conocimiento fundamentado de las posibilidades de abordaje y de las diversas estrategias terapéuticas con el objetivo de ofrecer las mejores opciones. (4)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La UMAE Hospital de Pediatría, es un hospital de referencia para siete estados del occidente de la República Mexicana. Dentro del servicio de Cardiología Pediátrica se detectaron los pacientes derechohabientes que fueron enviados por sospecha de cardiopatía, una vez detectada la cardiopatía y en la evaluación surgen datos clínicos de hipertensión pulmonar, se lleva a cateterismo cardíaco con pruebas de vasoreactividad pulmonar con vasodilatadores pulmonares, por lo cual, se propone la siguiente pregunta de investigación:

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la respuesta en el test de vasoreactividad pulmonar comparando el manejo con oxígeno y óxido nítrico más oxígeno en pacientes pediátricos portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas?

## JUSTIFICACIÓN

En el departamento de Cardiología Pediátrica en la UMAE del Hospital de Pediatría del CMNO, IMSS la detección, estudio y tratamiento de pacientes portadores de cardiopatía congénita con alto riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar, se lleva a cabo de acuerdo a las guías establecidas a nivel internacional para detectar a tiempo hipertensión pulmonar y si es candidato, se lleva a tratamiento. Actualmente es de mucha importancia la detección oportuna de hipertensión pulmonar, para ofrecer tratamiento y evitar progresión de dicha enfermedad.

La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente de las cardiopatías congénitas, estas son las malformaciones más frecuentes al nacimiento. La hipertensión pulmonar pediátrica se asocia con una gran morbilidad y mortalidad. Tienen una máxima expresión de complicación denominado síndrome de Eisenmenger el cual representa el extremo severo del espectro de la enfermedad en hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad cardíaca congénita. Se ha reportado en registros nacionales del Reino Unido, los Países Bajos y España han mostrado una menor incidencia de hipertensión pulmonar en los niños en comparación con los adultos. Estudios recientes de bases de datos nacionales de los Estados Unidos han sugerido, además, una prevalencia creciente de niños hospitalizados con hipertensión pulmonar como una comorbilidad. En México, se calcula que cada año nacen de 12,000 a 16,000 niños con algún tipo de malformación cardíaca. En los pacientes no corregidos con cortocircuitos de izquierda a derecha el aumento de la presión pulmonar provoca incremento en las resistencias pulmonares y desencadena una disfunción endotelial y remodelación vascular, consecuencia de alteraciones en los mediadores vasoactivos que provocan vasoconstricción, inflamación, trombosis, proliferación y apoptosis celular así como fibrosis. Como consecuencia hay un incremento progresivo de las resistencias pulmonares y de la presión del ventrículo derecho. Finalmente ocurre que el flujo sanguíneo se invierte y se desarrolla el síndrome de Eisenmenger, la forma más avanzada de hipertensión pulmonar consecutiva a cardiopatía congénita. La frecuencia de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita ha disminuido en países desarrollados no así en países en vías de desarrollo tanto por un diagnóstico tardío como por falta de infraestructura

hospitalaria o de recursos humanos para la atención de los pacientes portadores de cardiopatía congénita. Con el advenimiento del tratamiento farmacológico para la hipertensión pulmonar, se han vislumbrado nuevas oportunidades terapéuticas, siendo cada vez más cotidiano que se sumen al tratamiento intervencionista o quirúrgico en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita. El cateterismo cardíaco tan pronto como sea clínicamente seguro después de la sospecha clínica de hipertensión pulmonar es esencial para confirmar el diagnóstico y cuantificar cualquier lesión en derivación, calcular la resistencia vascular pulmonar y realizar pruebas de vasoreactividad aguda, en donde se administra un vasodilatador de acción corta, como el oxígeno y el óxido nítrico, entonces se clasifican en pacientes como respondedores (prueba positiva) o no respondedores (prueba negativa).

Algunos estudios refieren que los pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita tienen una inusual elevación de las resistencias vasculares pulmonares y una propensión al desarrollo de daño precoz y severo del lecho vascular pulmonar. También se menciona que la progresión de la hipertensión pulmonar es de curso más rápido en niños con síndrome de Down con cardiopatía congénita.

La enfermedad vascular pulmonar consecutiva a cardiopatía congénita es la etiología más prevenible de hipertensión pulmonar. Sin embargo, dada la alta prevalencia de las cardiopatías congénitas aunada a una insuficiente cobertura para su detección, estudio y tratamiento oportuno en México, la hipertensión pulmonar es y será una consecuencia a la que nos tendremos que seguir enfrentando. Por todo lo anterior es indispensable tener un conocimiento fundamentado de las posibilidades de abordaje y de las diversas estrategias terapéuticas con el objetivo de ofrecer las mejores opciones.

## **MAGNITUD**

En estudios publicados recientemente en 2018, reportan que los registros nacionales del Reino Unido, los Países Bajos y España han mostrado una menor incidencia de hipertensión pulmonar en los niños en comparación con los adultos. La incidencia de hipertensión pulmonar en el registro nacional del Reino Unido fue de 0.48 casos por millón de niños por año y la prevalencia fue de 2.1 casos por millón. En los Países Bajos, la incidencia anual y la prevalencia puntual promediaron 0.7 y 2.2 casos por millón de niños, respectivamente. Asimismo, en el registro español la incidencia y la prevalencia fueron 0.49 y 2.9 casos por millón de niños, respectivamente. Estudios recientes de bases de datos nacionales de los Estados Unidos han sugerido, además, una prevalencia creciente de niños hospitalizados con hipertensión pulmonar como una comorbilidad. En México se calcula que cada año nacen de 12,000 a 16,000 niños con algún tipo de malformación cardíaca. Se han descrito que para realizar la prueba de vasoreactividad, se administra un vasodilatador de acción corta, más comúnmente como una combinación de 20-40 partes por millón de óxido nítrico inhalado y oxígeno, y la hemodinámica se vuelve a evaluar.

## **FACTIBILIDAD**

El presente estudio se realizó en un hospital pediátrico de alta especialidad, que cuenta con servicio de Cardiología pediátrica y sala de hemodinámica en donde se realizaron cateterismos diagnósticos y terapéuticos, así mismo se tienen los recursos para la realización de las pruebas de vasodilatación pulmonar con oxígeno y óxido nítrico, con aproximado de 330 detecciones de cardiopatía congénita.

Es factible ya que se cuenta con personal médico de los servicios de cardiología pediátrica y cardiología intervencionista en cardiopatías congénitas con la capacitación, habilidad y experiencia necesaria para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes; además de personal de laboratorio, instalaciones y equipos de diagnóstico necesarios para el procesamiento adecuado de las muestras de los pacientes.

El estudio no implica costo adicional para la institución ya que los estudios realizados a los pacientes forman parte de protocolo de abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente pediátrico con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas, en el servicio de cardiología pediátrica.

## **TRASCENDENCIA**

Se determinó la respuesta en el test de vasoreactividad pulmonar comparando el manejo con oxígeno y óxido nítrico mas oxígeno en pacientes pediátricos portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas.

## **VULNERABILIDAD**

Al ser un estudio que involucra diferentes patologías por las que cursan los pacientes pediátricos portadores de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita, así como sustancias vasodilatadoras durante el test de vasoreactividad y las diferentes cardiopatías de cada uno de los pacientes; se evidencia la poca homogeneidad en el tipo de muestra, ya que son numerosos factores asociados que intervienen en la evolución clínica y cardiológica de cada paciente.

Además, puede existir la limitación de no contar con el consentimiento de los padres o que existan contraindicaciones médicas para realizar la prueba de vasoreactividad, o que algún agente vasodilatador no este disponible en el momento de la prueba de vasoreactividad.

## **HIPÓTESIS**

La respuesta en el test de vasoreactividad pulmonar del manejo en pacientes pediátricos portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas es mejor con óxido nítrico mas oxígeno que solo con oxígeno.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la respuesta en el test de vasoreactividad pulmonar comparando el manejo con oxígeno y óxido nítrico mas oxígeno en pacientes pediátricos portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar el tipo de cardiopatías congénitas que se asocian a hipertensión pulmonar.
2. Determinar las cardiopatías congénitas que tienen mejor respuesta en el test de vasoreactividad pulmonar.
3. Conocer el tratamiento médico de los pacientes previo al test de vasoreactividad.
4. Describir la frecuencia de pacientes que fueron llevados a cirugía posterior al test de vasoreactividad pulmonar.
5. Determinar la mortalidad postquirúrgica en pacientes de acuerdo a la respuesta a oxígeno y óxido nítrico.
6. Comparar las características clínicas y sociodemográficas de pacientes pediátricos portadores de cardiopatías congénitas estudiados.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio:**

Estudio de casos y controles

### **Universo de estudio:**

Pacientes pediátricos portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas sometidos a pruebas de vasoreactividad pulmonar manejado con oxígeno y óxido nítrico entre el período de enero 2015 a diciembre 2018.

### **Lugar donde se realizó el proyecto:**

Servicio de Cardiología Pediátrica y Hemodinámica del Hospital de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, Teléfono 3336170060



## **CRITERIOS**

### **Criterios de Inclusión para casos:**

1. Pacientes en edad pediátrica desde recién nacidos hasta los 16 años que sean derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
2. Pacientes derechohabientes que cuenten con expediente completo incluyendo historia clínica.
3. Pacientes derechohabientes que sean portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas.
4. Pacientes que fueron sometidos a cateterismo cardíaco diagnóstico con pruebas de vasoreactividad pulmonar con oxígeno y óxido nítrico con mediciones de la presión pulmonar basal con oxígeno al 30%, con oxígeno al 100% y con óxido nítrico.
5. Además, que cuenten con consentimiento informado firmado por alguno de los padres para la realización de cateterismo cardíaco diagnóstico con pruebas de vasoreactividad.

### **Criterios de Inclusión para controles:**

1. Pacientes en edad pediátrica desde recién nacidos hasta los 16 años que sean derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
2. Pacientes derechohabientes que cuenten con expediente completo incluyendo historia clínica.
3. Pacientes derechohabientes que sean portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas.
4. Pacientes que fueron sometidos a cateterismo cardíaco diagnóstico con pruebas de vasoreactividad pulmonar solo con oxígeno con mediciones de la presión pulmonar basal con oxígeno al 30%, con oxígeno al 100%.
5. Además que cuenten con consentimiento informado firmado por alguno de los padres para la realización de cateterismo cardíaco diagnóstico con pruebas de vasoreactividad.

### **Criterios de no inclusión:**

1. Expedientes incompletos.
2. Paciente portador de hipertensión pulmonar primaria.
3. Paciente que no tenga cardiopatía congénita.
4. Pacientes que no cuenten con cálculos hemodinámicos
5. Paciente que no cuente con los datos para realizar cálculos hemodinámicos.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No se realizó calculo del tamaño de muestra, ya que se incluirá a todos los pacientes, que cumplan los criterios de inclusión en el grupo de oxígeno y óxido nítrico que aproximadamente las bases de datos del servicio reflejan 20 pacientes y para el grupo de comparación con solo oxígeno se duplicará el número de pacientes de óxido nítrico con un número aproximado de 40 pacientes.

## **VARIABLES**

### **Dependientes:**

- Presión pulmonar media, presión sistémica media, resistencias vasculares pulmonares, resistencias vasculares sistémicas, relación de resistencias, unidades de resistencias pulmonares.

### **Independientes:**

- Edad, género, tiempo de evolución, síntomas clínicos, tipo de cardiopatía congénita, hallazgos radiológicos, hallazgos electrocardiográficos, hallazgos ecocardiográficos.

## ANÁLISIS Y RECOLECCIÓN DE DATOS

- Para el análisis descriptivo de variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.
- Para en análisis descriptivo de variables cuantitativas de acuerdo a las características de la curva de distribución de datos con curva no simétrica y al número de pacientes se utilizó medianas y rangos.
- Para análisis inferencial de variables cualitativas se utilizó Chi Cuadrada.
- Para el análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizó U de Mann Whitney debido a curva no simétrica de los datos y a número de pacientes.
- Para análisis de las variables dependientes cuantitativas basales comparadas con las mediciones posteriores a uso de oxígeno al 100% y posteriores a óxido nítrico se utilizó la prueba de Wilcoxon debido a curva no simétrica de los datos y al número de pacientes.
- La asociación de variables se realizó con OR Razón de Momios.
- Las características de la curva de distribución se determinaron con la prueba de Kolmogorov Smirnov.
- Se consideró un valor de significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .
- Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 23.0.

## PROGRAMA DE TRABAJO

El proyecto se realizó de la siguiente manera:

- Se seleccionaron expedientes de pacientes que fueron ingresados a la sala de hemodinámica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, Guadalajara, México, que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.
- Se realizó una revisión al expediente del paciente y la captura de los siguientes datos: nombre, número seguridad social, edad, tipo de cardiopatía, sexo, etcétera.
- Se registró en la hoja de recolección de datos el tiempo de evolución con la hipertensión pulmonar, se especificó el tratamiento indicado para la hipertensión pulmonar, en el test de vasoreactividad, se registró la saturación con oxígeno al 30%, con oxígeno al 100% y con óxido nítrico. Se registró la presión sistémica, diastólica y media con oxígeno al 30%, con oxígeno al 100% y con óxido nítrico. Se registró la relación de flujos pulmonar y sistémico ( $Q_p/Q_s$ ). Se registraron las unidades de resistencia pulmonar con oxígeno al 30 y al 100% y con óxido nítrico. Se registró la relación de resistencias pulmonares con oxígeno al 30 y 100% y con óxido nítrico (RVP/RVS).
- El cateterismo cardiaco se realizó dentro de los procesos establecidos en el servicio y se completa el proceso hasta la entrega de los cálculos hemodinámicos.
- Todos los cálculos se realizaron en el laboratorio de hemodinamia del Hospital de Pediatría de CMNO del IMSS.
- Se obtuvieron y anotaron en la hoja de recolección de datos, los aspectos demográficos, antecedentes, cuadro clínico, tipo de cardiopatía y si se encontraron o no en tratamiento con fármacos previamente descritos que modifiquen la presión pulmonar.

- Se desarrolló una base de datos en Excel, que se procesó para el análisis estadístico en el paquete estadístico SPSS versión 23.0 para llegar a las conclusiones necesarias que buscamos encontrar que fueron definidas en los objetivos del estudio.

## **RECURSOS E INFRAESTRUCTURA**

### **RECURSOS HUMANOS**

Residente de segundo año de Cardiología Pediátrica.

Director del proyecto, Asesor clínico, Asesor metodológico.

Personal de enfermería, técnico radiólogo y del laboratorio.

Pacientes seleccionados.

### **RECURSOS FÍSICOS**

Instalaciones de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría CMNO: Sala de hemodinamia.

### **RECURSOS MATERIALES**

Lápices, Plumas, Hojas de recolección de datos.

Consentimientos informados impresos.

Computadora, programas de cómputo, impresora, tinta para impresión, hojas de papel blancas para impresión.

Empastado de la presentación.

### **FINANCIEROS**

Las pruebas de vasoreactividad pulmonar forman parte del protocolo de estudio de pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita por lo que no supone un gasto adicional para la institución. El resto de materiales serán financiados por el tesista investigador.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la unidad CLIEIS 1302 quien sometió a consideraciones para la evaluación, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumplió con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación. Siendo autorizado con número de registro institucional R-2018-1302-072

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17. se clasifica por sus características como un estudio sin riesgo ya que se obtendrá información de los expedientes clínicos de los pacientes. De acuerdo a dicho reglamento el artículo 23 fue derogado, por lo que será atribución del Comité Local de ética en investigación solicitar consentimiento informado.

En todo momento del estudio se respetó y resguardó la identidad de los pacientes, ya que no se identificarán mediante su nombre o número de afiliación se les asignó un número consecutivo conforme se incluyeron en el estudio, la información de la relación de dicho número con sus datos generales se anotaron en una base datos a la cual únicamente tuvo acceso el investigador principal. La información generada de dicho estudio fue documentada y resguardada en un armario bajo llave al que solo tiene acceso el investigador principal y el director de Tesis.

Los procedimientos realizados en esta investigación se llevaron a cabo con estricto apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma publicada DOF 02-04-2104 Título II, Capítulo I, en los siguientes artículos:

- Artículo 13: se respetó la dignidad del paciente en todo momento así como sus derechos y bienestar.

- Artículo 14: existen estudios similares en otros hospitales que no son parte del IMSS, la única forma de observar la hipertensión, el comportamiento y evolución de las secuelas de la hipertensión pulmonar, es por medio de cateterismo cardiaco y pruebas de vasoreactividad. La información se tomó de los expedientes clínicos por lo que no representó ningún riesgo para el paciente.

Dicho estudio se realizó por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia sobre esta patología (Director de la Tesis: Cardióloga Pediatra con Intervencionismo en Cardiopatías Congénitas, Asesor Clínico: Cardiólogo Pediatra e Intervencionista en Cardiopatías Congénitas y el Tesista: Residente de segundo año de Cardiología Pediátrica. Como ya se mencionó se contó con la aprobación previo a su realización del Comité local de investigación en salud y el Comité local de ética en investigación en salud 1302.

Artículo 16: Como ya se mencionó anteriormente se protegió la privacidad del individuo sujeto de investigación al identificarlo por un número que se le dió al inicio de la investigación y no por su nombre o número de afiliación.

Dentro del estudio también se consideró lo establecido en los artículos 34, 35, 36 y 38 que hacen alusión a las especificaciones que deben cumplirse en investigaciones llevadas a cabo en pacientes pediátricos como es el caso de éste estudio.

Este estudio se apegó a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen 13 principios básicos, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki y las regulaciones locales.



## RESULTADOS.

Se realizó un estudio de casos y controles en pacientes pediátricos portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas sometidos a pruebas de vasoreactividad pulmonar manejado con oxígeno y óxido nítrico entre el período de enero 2015 a diciembre 2018, se incluyeron un total de 40 pacientes, 20 de ellos (50%) en el grupo de óxido nítrico y oxígeno y 20 (50%) en el grupo de oxígeno.

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas sometidos a pruebas de vasoreactividad.

	GRUPO ÓXIDO NÍTRICO n=20	GRUPO OXÍGENO n=20	VALOR P
SEXO			0.507
Masculino, n (%)	8 (40)	6 (30)	
Femenino, n (%)	12 (60)	14 (70)	
Edad, meses, med (rango)	18.5 (5-108)	30.05 (3-168)	0.883
<12 meses, n (%)	7 (35)	6 (30)	
1-3 años, n (%)	9 (45)	10 (50)	
>3 años	4 (20)	4 (20)	
Peso, kg, med (rango)	7.5 (4-36)	8.5 (3-37)	0.820
<5 kg, n (%)	6 (30)	11 (55)	

5-10 kg, n (%)	7 (35)	9 (45)	
10-15 kg, n (%)	3 (15)	6 (30)	
>15 kg, n (%)	4 (20)	3 (15)	
Talla, cm, med (rango)	77.5 (60-135)	88 (55-154)	0.820
<1 m, n (%)	16 (80)	17 (85)	
>1 m, n (%)	4 (20)	3 (15)	
LUGAR DE ORIGEN			0.029
Jalisco, n (%)	8 (40)	4 (20)	
Colima, n (%)	4 (20)	1 (5)	
Michoacán, n (%)	3 (15)	9 (45)	
Guanajuato, n (%)	3 (15)	0 (0)	
Zacatecas, n (%)	2 (10)	0 (0)	
Baja California	0 (0)	1 (5)	
Baja California Sur, n (%)	0 (0)	1 (5)	
Sinaloa, n (%)	0 (0)	3 (15)	
Nayarit, n (%)	0 (0)	1 (5)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número , %: porcentaje, med: mediana, kg: kilogramos, m: metros.

En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas que

fueron llevados a pruebas de vasoreactividad. Se observa que en ambos grupos predominó el sexo femenino, así mismo la edad de los pacientes con mayor incidencia de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas fue de uno a tres años en ambos grupos. El peso que predominó en el primer grupo con oxígeno y óxido nítrico en el 35% fue de cinco a diez kilogramos, en comparación con el segundo grupo con solamente oxígeno que donde fueron 45% del total de pacientes. En ambos grupos se observó además que cerca del 80% tenían talla menor de un metro. En lo que respecta al lugar de origen se obtuvo una incidencia en el primer grupo de oxígeno y óxido nítrico de 40% del estado de Jalisco en comparación con el grupo de oxígeno con 45% del estado de Michoacán con un valor de p estadísticamente significativo ( $p=0.029$ ).

Gráfico 1. Proporción de género en el grupo de pacientes con pruebas de vasoreactividad con oxígeno y óxido nítrico.

□

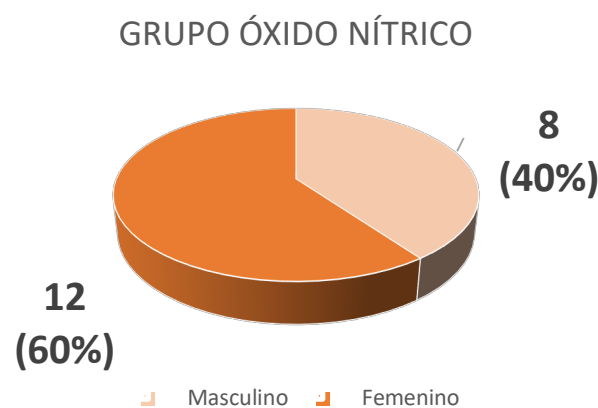


Gráfico 2. Proporción de género en el grupo de pacientes con pruebas de vasoreactividad con oxígeno.

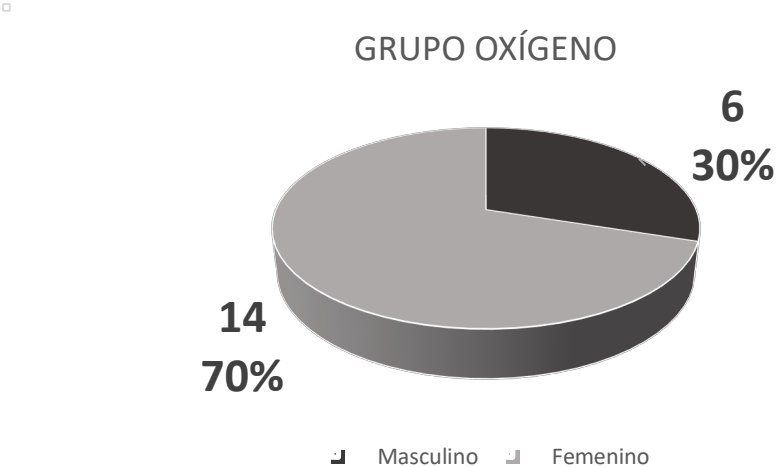
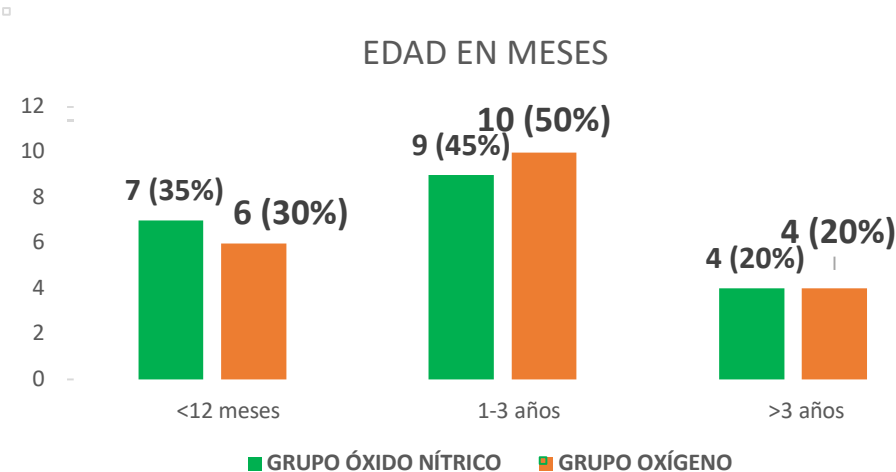


Gráfico 3. Edad en meses de pacientes con hipertensión pulmonar donde se comparan ambos grupos los de oxígeno y óxido nítrico y los de solo oxígeno.



En la tabla 2 se muestran las características clínicas de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas sometidos a pruebas de vasoreactividad en donde se observa que en ambos grupos predominó en 80% las cardiopatías congénitas acianógenas. En el primer grupo de oxígeno con óxido nítrico el 55% de los pacientes tenían síndrome de Down y en el segundo grupo de solo oxígeno el 75% de los pacientes no tenían cromosomopatía; esto apoya la teoría de que el síndrome de Down favorece la hipertensión pulmonar. En ambos grupos con el 80% y 85% respectivamente se encontraron en clase funcional I de Ross, así mismo se encontraban clínicamente sin fatiga a la alimentación en el 80% y 90% respectivamente. El tipo de soplo fue sistólico en el primer grupo con 85% del total de los pacientes, en comparación con el segundo grupo que fue de 75% del total de pacientes. En ambos grupos se presentaron con soplo sistólico grado II en 45%, en contraste con soplo sistólico grado III con 45% en el primer grupo y 40% en el segundo grupo, así mismo el componente del segundo ruido pulmonar se encontró intenso con 45% en el primer grupo y 50% en el segundo grupo.

	GRUPO ÓXIDO NÍTRICO n=20	GRUPO OXÍGENO n=20	VALOR P
TIPO DE CARDIOPATÍA			1.0
Cianógena, n (%)	4 (20)	4 (20)	
Acianógena, n (%)	16 (80)	16 (80)	
CROMOSOMOPATÍA			0.053
Síndrome de Down, n (%)	11 (55)	5 (25)	
Ninguna, n (%)	9 (45)	15 (75)	
CIANOSIS			0.633
Cianóticos, n (%)	2 (10)	3 (15)	
Sin cianosis, n (%)	18 (90)	17 (85)	
CLASE FUNCIONAL			0.506
Clase I, n (%)	16 (80)	17 (85)	
Clase II, n (%)	1 (5)	2 (10)	
Clase III, n (%)	3 (15)	1 (5)	
FATIGA A LA ALIMENTACIÓN			0.376
Fatiga, n (%)	4 (20)	2 (10)	
Sin fatiga, n (%)	16 (80)	18 (90)	
TIPO DE SOPLO			0.654

Sistólico, n (%)	17 (85)	14 (70)	
Holosistólico, n (%)	1 (5)	2 (10)	
Continuo, n (%)	1 (5)	3 (15)	
Ninguno, n (%)	1 (5)	1 (5)	
GRADO DEL SOPLO			0.942
Grado I, n (%)	1 (5)	1 (5)	
Grado II, n (%)	9 (45)	9 (45)	
Grado III, n (%)	9 (45)	8 (40)	
Grado IV, n (%)	1 (5)	2 (10)	
COMPONENTE DEL SEGUNDO RUIDO PULMONAR			0.530
Normal, n (%)	8 (40)	10 (50)	
Intenso, n (%)	11 (55)	10 (50)	
Desdoblado, n (%)	1 (5)	0 (0)	

Tabla 2. Características clínicas de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas sometidos a pruebas de vasoreactividad.

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje, med: mediana.

Gráfico 4. Tipo de cardiopatía encontrado en los pacientes con hipertensión pulmonar llevados a pruebas de vasoreactividad.

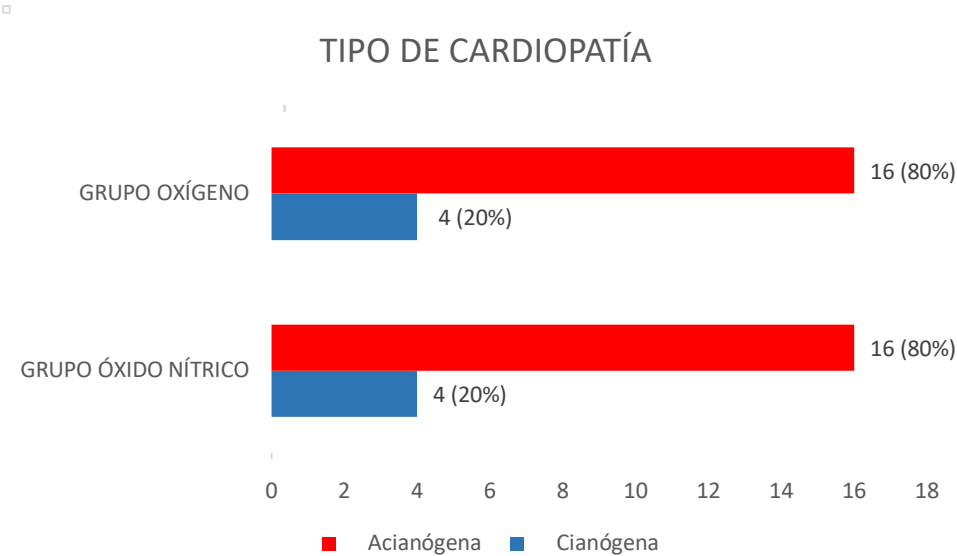


Gráfico 5. Tipo de soplo encontrado en la exploración física en los pacientes con hipertensión pulmonar llevados a pruebas de vasoreactividad.

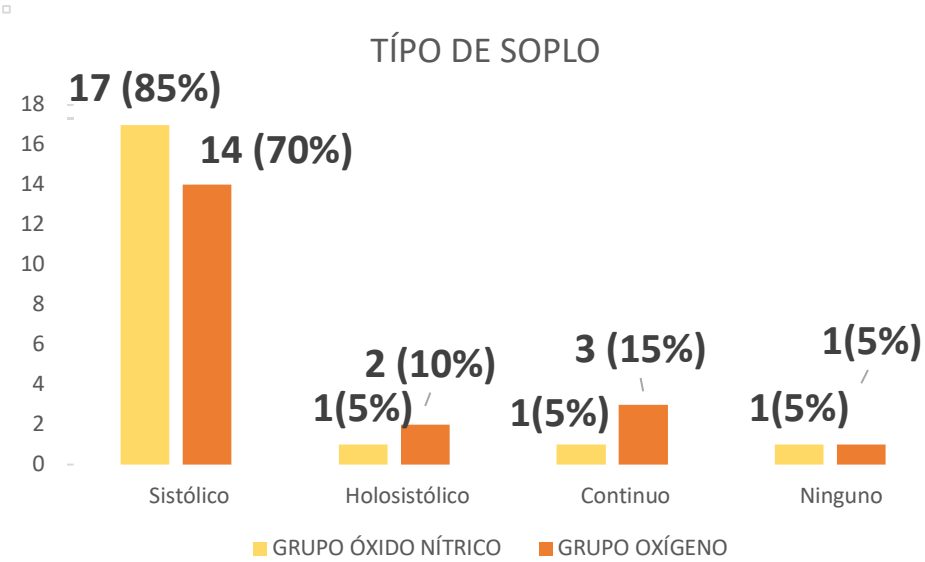
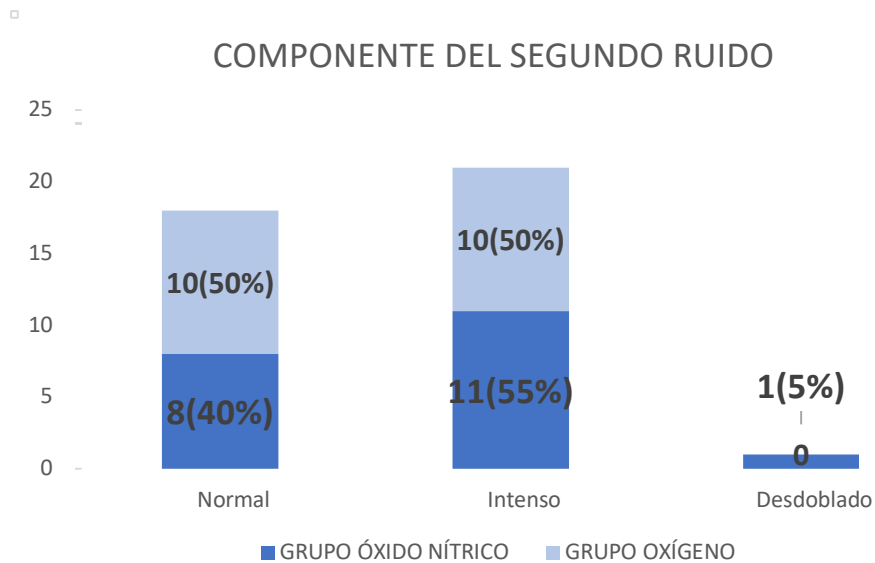




Gráfico 6. Componente del segundo ruido en la exploración física en los pacientes con hipertensión pulmonar llevados a pruebas de vasoreactividad.



En la tabla 3 se compara a los pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas con tratamiento para la hipertensión pulmonar, previo a la prueba de vasoreactividad en donde se observó que en el primer grupo de oxígeno y óxido nítrico el 65% se instauró tratamiento con sildenafil en comparación con el segundo grupo con solo oxígeno que fue de 75% en quienes no tenían tratamiento para la hipertensión pulmonar con valor estadísticamente significativo de  $p < 0.05$ .

Tabla 3. Comparación de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas con tratamiento para la hipertensión pulmonar, previo a la prueba de vasoreactividad.

	GRUPO ÓXIDO NÍTRICO n=20	GRUPO OXÍGENO n=20	VALOR P
TRATAMIENTO PARA LA HAP			0.011
Sildenafil, n (%)	13 (65)	5 (25)	
Ninguno, n (%)	7 (35)	15 (75)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje, med: mediana.

En la tabla 4 observamos las características radiológicas en pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas que fueron llevados a cateterismo cardiaco para realizar pruebas de vasoreactividad pulmonar en donde predominantemente se observó un incremento de cavidades izquierdas y un flujo pulmonar aumentado en ambos grupos.

	GRUPO ÓXIDO NÍTRICO n=20	GRUPO OXÍGENO n=20	VALOR P
CRECIMIENTO DE CAVIDADES			0.730
Izquierdas, n (%)	10 (50)	9 (45)	
Derechas, n (%)	3 (15)	5 (25)	
Ninguna, n (%)	7 (35)	6 (30)	
FLUJO PULMONAR			0.094
Normal, n (%)	7 (35)	7 (35)	
Aumentado, n (%)	9 (45)	13 (65)	
Disminuido, n (%)	4 (20)	0 (0)	

Tabla 4. Características radiológicas en pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas que fueron llevados a cateterismo cardiaco para realizar pruebas de vasoreactividad pulmonar.

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje, med: mediana.

Gráfico 7. Crecimiento de cavidades en pacientes con hipertensión pulmonar llevados a pruebas de vasoreactividad.

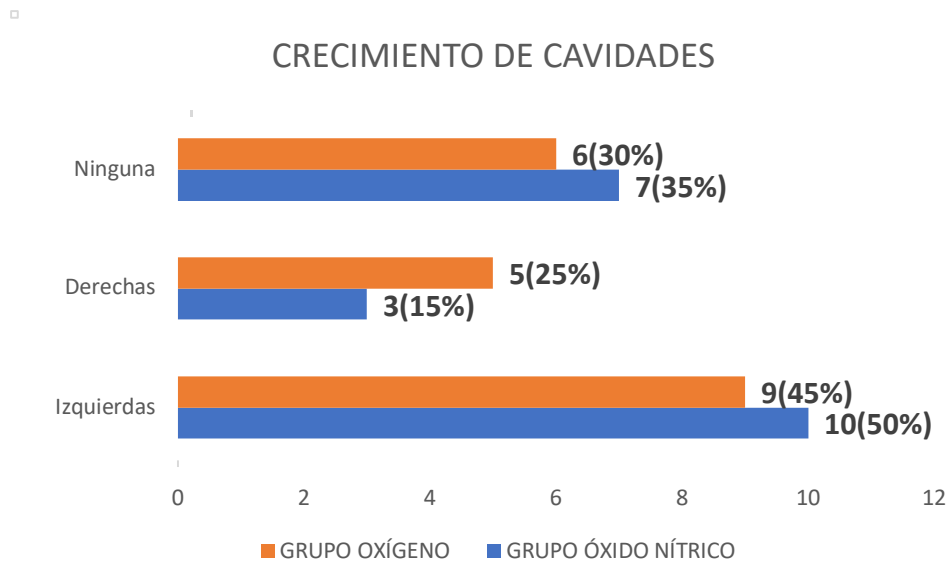


Gráfico 8. Flujo pulmonar en pacientes con pruebas de vasoreactividad con oxígeno y óxido nítrico.

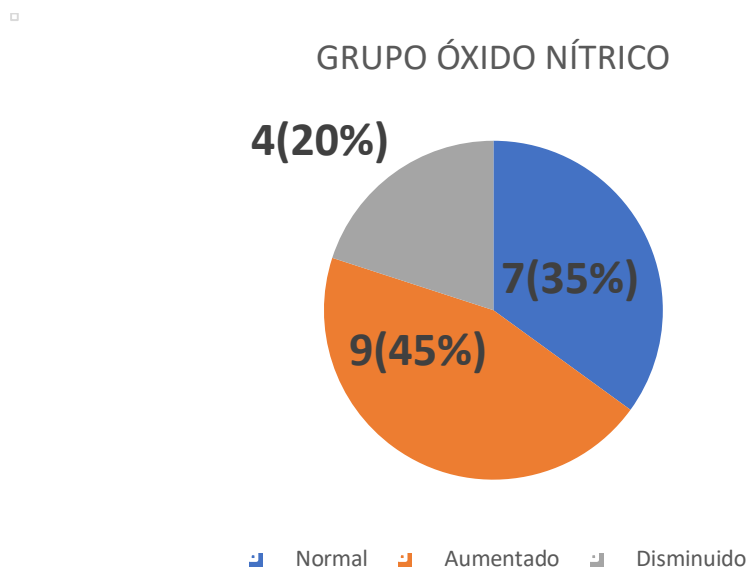
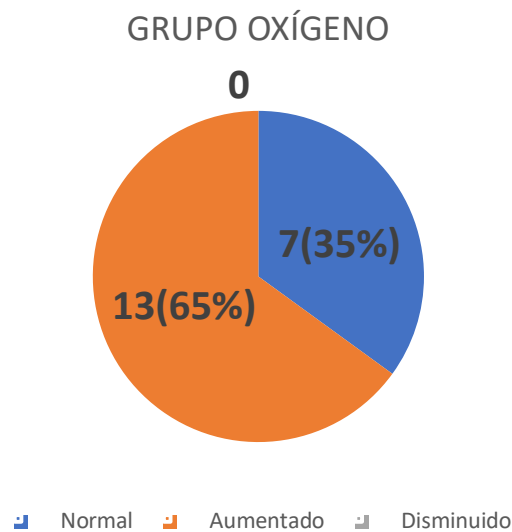


Gráfico 9. Proporción de género en el grupo de pacientes con pruebas de vasoreactividad con oxígeno.

□



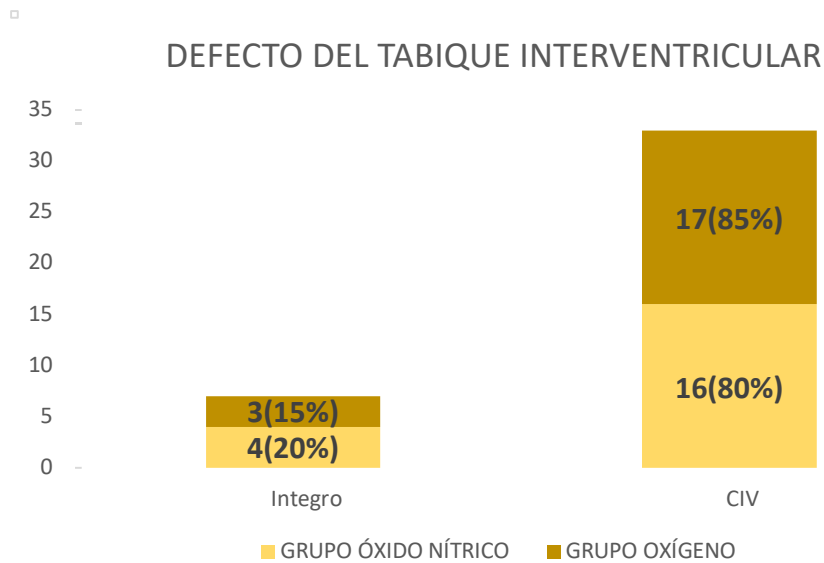
En la tabla 5 observamos las características ecocardiográficas de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas, previo a la prueba de vasoreactividad en el primer grupo de oxígeno y óxido nítrico 55% de los pacientes presentaron septum interatrial integro, en comparación con el 70% del segundo grupo con solo oxígeno. Se determinó que en el 80% de los pacientes del primer grupo eran portadores de comunicación interventricular porcentaje semejante en el segundo grupo con 85% de pacientes con CIV. En lo que respecta al conducto arterioso permeable, se observó que en ambos grupos no se tenía evidencia ecocardiográfica de conducto arterioso permeable.

Tabla 5. Características ecocardiográficas de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas, previo a la prueba de vasoreactividad.

	GRUPO ÓXIDO NÍTRICO n=20	GRUPO OXÍGENO n=20	VALOR P
SEPTUM INTERATRIAL			0.186
Integro, n (%)	11 (55)	14 (70)	
FOP, n (%)	3 (15)	0 (0)	
CIA, n (%)	6 (30)	6 (30)	
SEPTUM INTERVENTRICULAR			0.677
Integro, n (%)	4 (20)	3 (15)	
CIV, n (%)	16 (80)	17 (85)	
CONDUCTO ARTERIOSO			0.749
PCA, n (%)	8 (40)	9 (45)	
Sin PCA, n (%)	12 (60)	11 (55)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje, med: mediana, FOP: foramen oval permeable, CIA: comunicación interauricular, CIV: comunicación interventricular. PCA Conducto arterioso permeable.

Gráfico 10. Crecimiento de cavidades en pacientes con hipertensión pulmonar llevados a pruebas de vasoreactividad.



En la tabla 6 observamos la descripción de seguimiento de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas que fueron llevados a pruebas de vasoreactividad, en donde el 65% de los pacientes fueron llevados a cirugía cardiovascular para corrección de cardiopatía congénita en ambos grupos.

Tabla 6. Descripción de seguimiento de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas que fueron llevados a pruebas de vasoreactividad.

	GRUPO ÓXIDO NÍTRICO n=20	GRUPO OXÍGENO n=20	VALOR P
SEGUIMIENTO			0.878
Cirugía correctiva, n (%)	13 (65)	13 (65)	
Programado a cirugía, n (%)	2 (10)	3 (15)	
No candidato a cirugía, n (%)	2 (10)	2 (10)	
Defunción, n (%)	1 (5)	0 (0)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje, med: mediana.

Gráfico 11. Seguimiento en pacientes con pruebas de vasoreactividad con oxígeno y óxido nítrico.

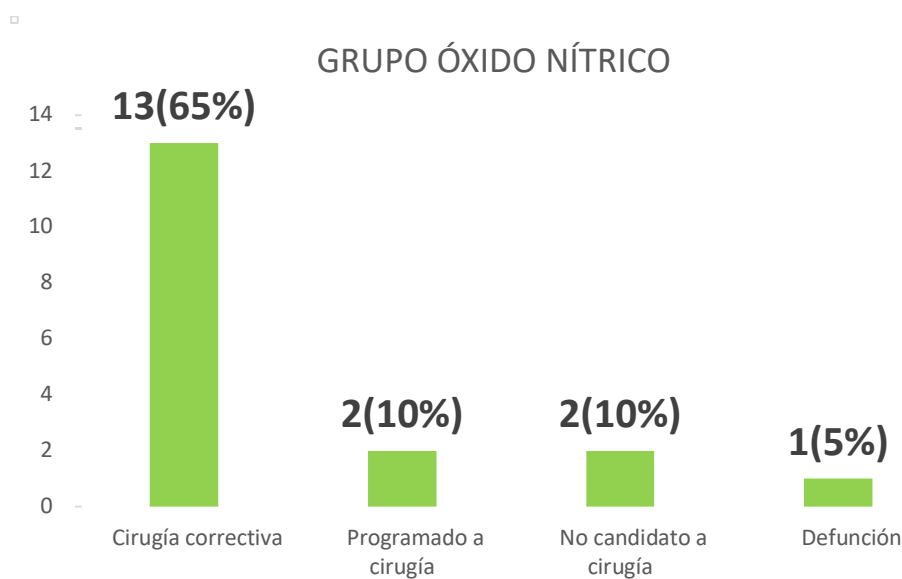
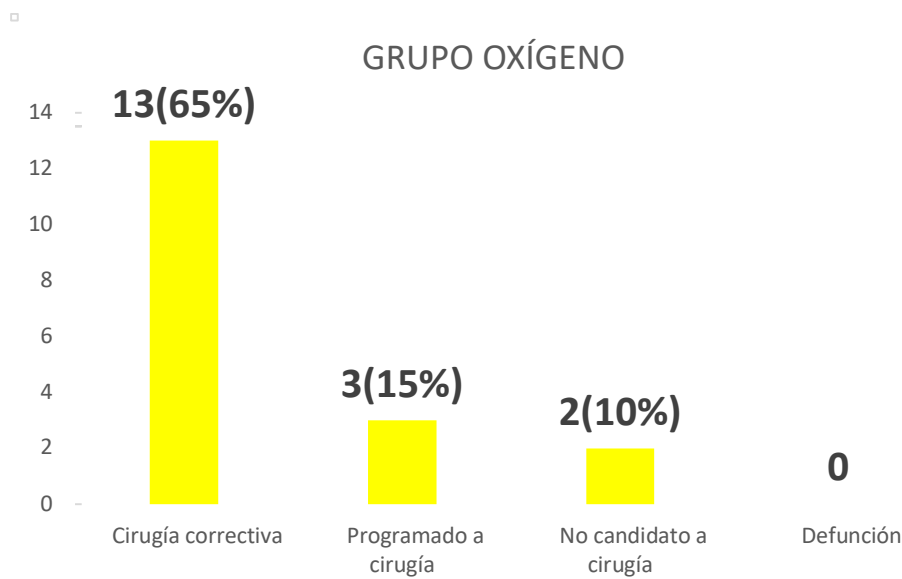




Gráfico 12. Seguimiento en pacientes con pruebas de vasoreactividad con oxígeno.



En la tabla 7 se muestran las características en la prueba de vasoreactividad de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas donde el valor obtenido en la presión pulmonar media (PAP) en ambos grupos fue estadísticamente significativo con un valor de  $p < 0.05$ .

Tabla 7. Características en la prueba de vasoreactividad de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas.

	GRUPO ÓXIDO NÍTRICO N=20	GRUPO OXÍGENO N=20	VALOR P
Saturación, %, mediana, (rango)	99 (96-100)	99 (98-100)	0.627
PAP, mmHg, mediana, (rango)	40 (29-63)	32.5 (18-46)	0.022
QP/QS, mediana, (rango)	8.7 (0.17-32.0)	7.5 (0.98-27.0)	0.745
RVP/RVS, mediana, (rango)	0.085 (0.015-0.970)	0.11 (0.005-12.0)	0.745
URP, UWood, mediana, (rango)	103 (0.140-12)	0.75 (0.02-53)	0.876

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje, PAP: presión media de la arteria pulmonar, QP: gasto pulmonar, QS: gasto sistémico, RVP: resistencias venosas pulmonares, RVS: resistencias venosas sistémicas, URP: unidad de resistencia pulmonar.

En la tabla 8 observamos en análisis de parámetros en la prueba de vasoreactividad de variables en respuesta con oxígeno en comparación con los parámetros de respuesta con oxígeno y óxido nítrico en pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas en donde se obtuvieron valores estadísticamente significativos en el grupo de oxígeno con respuesta a solo oxígeno al 100% en saturación ( $p < 0.05$ ), en la relación del gasto pulmonar y sistémico ( $p = 0.05$ ), el índice de resistencias ( $p = 0.05$ ) y las unidades de resistencia pulmonar ( $p = 0.05$ ).

Tabla 8. Análisis de parámetros en la prueba de vasoreactividad de variables en respuesta con oxígeno en comparación con los parámetros de respuesta con oxígeno y óxido nítrico en pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas.

	Saturación %	PAP	QP/QS	RVP/RVS	URP
Medición oxígeno al 30%, med (rango)	97.5 (91-99)	35 (17-48)	2.195 (0.68-6.6)	0.354 (0.05-1.5)	3.1 (1.1-13.3)
Medición oxígeno al 100%, med (rango)	99 (98-100)	32.5 (18-46)	7.5 (0.98-27.0)	0.110 (0.005-12.0)	0.75 (0.029-53.0)
Valor p	0.000	0.184	0.000	0.000	0.000
Medición óxido nítrico, med (rango)	99 (96-100)	40 (29-63)	8.7 (0.17-32.0)	0.085 (0.015-0.97)	1.03 (0.14-12.0)
Valor p	0.285	0.795	0.163	0.185	0.446

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje, med: mediana. PAP: presión media de la arteria pulmonar, QP: gasto pulmonar, QS: gasto sistémico, RVP: resistencias venosas pulmonares, RVS: resistencias venosas sistémicas, URP: unidad de resistencia pulmonar.

## DISCUSIÓN

La hipertensión pulmonar es la complicación mas frecuente de las cardiopatías congénitas; las malformaciones cardíacas son muy frecuentes en nuestro país, en su estudio Calderón y colaboradores en 2014 afirman que en México las cardiopatías congénitas son las malformaciones mas frecuentes al nacimiento. En nuestro estudio se logro incluir dos grupos de pacientes pediátricos portadores de cardiopatía congénita a quienes se les realizó test de vasoreactividad, concordando con ello que la prevalencia de estas malformaciones se estima en 8 por cada 1, 000 recién nacidos vivos. En nuestro país con base en el estudio de Calderón los pacientes no corregidos con cortocircuitos de izquierda a derecha el aumento de la presión pulmonar provoca incremento en las resistencias pulmonares y desencadena una disfunción endotelial y remodelación cardiovascular, por consecuencia de alteraciones en los mediadores vasoactivos que provocan vasoconstricción, inflamación, trombosis, proliferación y apoptosis celular así como fibrosis. Como consecuencia hay un incremento progresivo de las resistencias pulmonares y de la presión del ventrículo derecho. Finalmente ocurre que el flujo sanguíneo se invierte y se desarrolla el síndrome de Eisenmenger, la forma más avanzada de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita. En nuestro estudio también pudimos observar que el diagnóstico temprano de hipertensión pulmonar en el paciente con cardiopatía congénita puede determinar si es posible corregir su cardiopatía congénita y evitar complicaciones y cambios irreversibles; solo el 10% en ambos grupos quedó fuera de tratamiento correctivo por enfermedad avanzada e irreversible. (4).

La hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas es una etiología la cual tiene características desde el nacimiento que la describen de otras formas de hipertensión pulmonar. En Estados Unidos de Norteamérica, Frank y colaboradores desde 2015 lo asientan y confirman en 2018 donde demostraron que la hipertensión pulmonar es una complicación muy frecuente en los pacientes portadores de cardiopatía congénita y si no se trata a tiempo y de manera temprana puede tener

complicaciones tanto cardíacas como pulmonares hasta desarrollar una complicación irreversible que es el síndrome de Eisenmenger; en nuestro estudio se observó que el sexo femenino fue el más frecuente en los dos grupos que se compararon, los cuales fueron portadores de hipertensión pulmonar severa y se llevaron a sala de hemodinamia para realizar cateterismo cardíaco y realizar cálculos de presiones pulmonares y test de vasoreactividad pulmonar con diferentes vasodilatadores como el oxígeno y el óxido nítrico; por eso se logró reunir dos grupos de pacientes, un grupo con test de vasoreactividad con oxígeno en concentración 30% y 100% y óxido nítrico, el cual se comparó con un segundo grupo el cual solo se llevó a test de vasoreactividad con solo oxígeno al 30% y 100%. (1)

La hipertensión pulmonar se asocia a una gran mortalidad y morbilidad, se han creado varias clasificaciones desde 1998 por Simonneau y colaboradores quienes las clasificaron de acuerdo a la etiología. La última actualización fue en el Tercer Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar celebrado en Venecia, Italia en 2003; nuestro estudio se centra en el grupo uno en el cual se incluye la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades cardíacas congénitas. (11, 13)

El cateterismo cardíaco tan pronto como sea clínicamente seguro después de la sospecha clínica de hipertensión pulmonar es esencial para confirmar el diagnóstico; esto fue demostrado por Sitbon y colaboradores en 1994 quienes estudiaron que se puede cuantificar cualquier lesión, calcular la resistencia vascular pulmonar y realizar test de vasoreactividad mediante cateterismo cardíaco; en nuestro estudio y con el advenimiento de fármacos nuevos como el óxido nítrico el cual es un vasodilatador selectivo del lecho vascular se observó el comportamiento de las presiones pulmonares así se pudo comparar con el uso de oxígeno en diferentes concentraciones y encontramos que la disminución de la presión pulmonar calculada por cateterismo tuvo una disminución estadísticamente significativa con el solo uso de oxígeno al 100%. Así mismo se demostró en nuestro

estudio que la relación de resistencias, el Qp/Qs y la saturación tuvieron un valor de p estadísticamente significativa. (8)

El test de vasoreactividad es un paso importante en el diagnóstico y en la estratificación de riesgo de hipertensión pulmonar, Sitbon y colaboradores observaron en 1994, llevando a cateterismo cardíaco con test de vasoreactividad a adultos con hipertensión en su investigación para el Instituto de Investigación Pulmonar Vascular, en Estados Unidos; por su parte Apitz y colaboradores ya realizaban test de vasoreactividad a pacientes pediátricos de manera rudimentaria lo que confirmaba el diagnóstico de pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar, en nuestro estudio se plasma que a todos los pacientes con sospecha clínica y ecocardiográfica de hipertensión pulmonar severa, fue llevado a la sala de hemodinamia para realizar test de vasoreactividad pulmonar con vasodilatadores, teniendo a nuestra disposición oxígeno y óxido nítrico y entonces poder comparar la respuesta entre dos grupos de pacientes; unos con oxígeno y óxido nítrico y otro con solamente oxígeno. (8, 15).

En su estudio Sitbon y colaboradores describieron el test de vasoreactividad, en donde se administró un vasodilatador de acción corta en una combinación de 20 a 40 partes por millón de óxido nítrico inhalado y oxígeno y volvieron a evaluar los parámetros de la operabilidad del test de vasoreactividad. En su mismo estudio se informó sobre el uso de prostaciclina inhalada, trestinil inhalado, milrinona inhalada, nitroglicerina inhalada, adenodina intravenosa y prostaciclina intravenosa. En nuestro estudio se analizó la respuesta en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar y se realizó el test con oxígeno al 30%, posteriormente al 100% y a los 20 minutos se administro óxido nítrico inhalado en 20 partes por millón, obteniendo valores diferentes y se realizaron cálculos completos con cada agente y sus diferentes concentraciones inhaladas. (3, 8, 16)

En el estudio de Barst y colaboradores en 1999 sugirieron posibles estrategias para clasificar a los pacientes como respondedores y no respondedores al test de vasoreactividad, describieron sus criterios como respondedor a aquel paciente que mostró una disminución de más del 20% en la presión media de la arteria pulmonar con mejoría en la relación de resistencia vascular pulmonar y sistémica. Sitbon y colaboradores en 2005 etiquetaron como un paciente vasoreactivo si tenía una disminución en la presión media de la arteria pulmonar de al menos 10 mmHg y una presión media de la arteria pulmonar menos de 40 mmHg con un gasto cardíaco sin cambios o aumentado. En un tercer esquema propuesto por el Instituto de Investigación Pulmonar Vascular sugirió que los pacientes deben alcanzar resistencia vascular pulmonar menor de 4.5 unidades Wood y alcanzar la casi normalización de las presiones pulmonares para ser etiquetados como respondedor. En nuestro estudio nos apegamos a los criterios de operabilidad del test de vasoreactividad en donde se hace una prueba basal observando que las resistencias pulmonares sean menores de 6 unidades Wood y el índice de resistencias sea igual o menor de 0.3; logrando este objetivo, se tiene indicación de test de vasoreactividad con reto farmacológico con oxígeno al 30%, oxígeno al 100% y óxido nítrico, los valores tomados en cuenta son resistencias pulmonares menor o igual a 6-9 unidades Wood y un índice de resistencias con valor entre 0.3 y 0.6; como reactividad pulmonar determinamos una disminución de resistencias pulmonares o de la presión media de la arteria pulmonar de 20%, una disminución de 20% en el índice de resistencias pulmonares y sistémicas, resistencias pulmonares menor o igual a 6 unidades Wood y un índice de resistencias menor o igual de 0.3. en su estudio Sitbon y colaboradores aseveran que el óxido nítrico es el mejor vasodilatador pulmonar usado en pediatría, sin embargo, compararon dos grupos uno con óxido nítrico inhalado a diferentes concentraciones 10, 20 y 40 PPM y el otro grupo fue con prostaciclina intravenosa, en este punto deja ver en claro que el óxido nítrico es el mejor vasodilatador pulmonar para pacientes con hipertensión pulmonar con una respuesta significativa. Sin embargo, en nuestro análisis, observamos que por la naturaleza del test de vasoreactividad de nuestros grupos comparados, existe una significancia estadística en el grupo de oxígeno en lo que respecta a disminución en la saturación ( $p < 0.05$ ), disminución en el  $Q_p/Q_s$  ( $p < 0.05$ ), disminución en el índice de resistencias RVP/RVS ( $p < 0.05$ ) y disminución

en las unidades de resistencia pulmonar URP ( $p < 0.05$ ); situación que no observamos en el grupo óxido nítrico. (8, 16)

El uso de fármacos en el tratamiento de la hipertensión pulmonar ha tenido su historia, desde que Sitbon y colaboradores en su estudio analizaron tres vías de fármacos para el manejo de la hipertensión pulmonar; Kaemmerer y colaboradores en 2010 analizaron el comportamiento de los prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina y fármacos que estimulan el sistema GMP de óxido nítrico cíclico. Los antagonistas del receptor de endotelina que fueron estrictamente analizados por Jing y colaboradores en 2009 describieron que bloquean la señalización de endotelina como el bosentán, ambrisentán y macitentan; estos estudios concluyen que al iniciar terapia farmacológica para la hipertensión pulmonar se deben considerar ciertos factores clínicos específicos del paciente para guiar la estratificación del riesgo. En nuestro estudio encontramos que el fármaco utilizado de forma ambulatoria fue el sildenafil, se encontró que en el grupo de óxido nítrico el 65% de pacientes se trató con sildenafil, previo al test de vasoreactividad pulmonar a diferencia del 25% en el grupo de oxígeno. (8, 17-18) (20-28)

Respecto a la susceptibilidad del paciente con síndrome de Down para desarrollar hipertensión pulmonar, en 1866 Down y colaboradores describen las características clínicas del síndrome de Down y de acuerdo a Lejeune y Jacobs quienes desde 1959 de manera independiente determinaron que se trataba de una trisomía del cromosoma 21; describieron que tiene una incidencia de 1.1 por cada 1 000 nacidos vivos. El síndrome de Down es una cromosomopatía bien caracterizada asociada a diversas morbilidades dentro de las que destacan cardiopatías congénitas que se presentan hasta en el 50% de los pacientes portadores de este síndrome; y son la principal causa de mortalidad. Algunos estudios refieren que los pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita tienen una elevación inusual de las resistencias vasculares pulmonares y una propensión al desarrollo precoz y severo del lecho vascular pulmonar. También se ha estudiado que tiene una progresión de



hipertensión pulmonar de curso mas rápido en niños con este síndrome. En nuestro estudio encontramos que el 55% de pacientes eran portadores de síndrome de Down en el grupo de óxido nítrico y solo el 25% de pacientes con síndrome de Down en el grupo de oxígeno; no obstante, todos estos pacientes con cardiopatía congénita. Observamos también que dentro del grupo de óxido nítrico los cuales estaban mas hipertensos pulmonares, si hubo una reducción en la presión pulmonar media con este agente vasodilatador el cual fue estadísticamente significativo (valor de  $p < 0.05$ ) (4)

Respecto a la mortalidad en pacientes portadores de hipertensión pulmonar, las complicaciones tanto clínicas al momento de la consulta como el compromiso ventilatorio al momento de la corrección quirúrgica de la cardiopatía subyacente, es imprescindible determinar mediante cateterismo cardíaco los parámetros hemodinámicos para que se pueda presentar en sesión médico quirúrgica y si esta dentro de los criterios quirúrgicos se puede corregir de la cardiopatía y eliminar el riesgo de complicaciones intrínsecas de la hipertensión pulmonar, en 1991, en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, se determinó la supervivencia para los niños no tratados después del diagnostico de hipertensión pulmonar, la cual fue de diez meses, en contraste la supervivencia en los adultos fue de 2.8 años; es por eso que con los avances recientes con el fin de comprender la enfermedad y encontrar nuevas opciones de tratamiento; en conjunto todas las medidas para mejorar el pronóstico notablemente de los niños con hipertensión pulmonar. En nuestro estudio se obtuvo una mortalidad global del 5% en el grupo de oxígeno y óxido nítrico; esta se presentó en el postquirúrgico inmediato con crisis de hipertensión pulmonar. Cabe mencionar que el 10% quedaron fuera de criterios de cirugía por hipertensión pulmonar no reversible y test de vasoreactividad no respondedor, estos pacientes están manejados con fármacos como los inhibidores potentes selectivos de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil) y con antagonista dual de los receptores de endotelina (bosentán) y son vigilados en la consulta externa del servicio de Cardiología Pediátrica de esta unidad. (2) (4)

Dentro de las complicaciones por hipertensión pulmonar Kaemmeret y colaboradores publican en 2010 que si no se trata, la elevación de la presión pulmonar y la resistencia provocarán insuficiencia ventricular derecha, deterioro clínico y muerte.

También observaron que la hipertensión pulmonar pediátrica está intrínsecamente relacionada con el crecimiento y el desarrollo pulmonar. Debido a esto, el niño pequeño con hipertensión pulmonar tiene un mayor potencial para la reversión de la enfermedad vascular pulmonar; siendo una población con pronóstico potencialmente modificable con la detección a tiempo y corrección quirúrgica en momento adecuado. En nuestro estudio se detectó a tiempo pacientes con hipertensión pulmonar severa y fueron llevados a sala de hemodinamia para realizar test de vasoreactividad y una vez completando los cálculos se presentaron en sesión medico quirúrgica siendo aceptados en la mayoría de ambos grupos para corrección quirúrgica; en el 65% en ambos grupos se corrigieron de manera exitosa.  
(2)

No obstante, reconocemos que deberemos analizar un grupo de pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita que se lleve a test de vasoreactividad con óxido nítrico solamente para que se compare con otro grupo de pacientes a los que se le realizaron test de vasoreactividad con oxígeno solamente y obtener información de la comparación de dos grupos puros. En nuestro estudio logramos comparar el comportamiento de las variables en el test de vasoreactividad, sin embargo, ya se había aplicado oxígeno basal y al 100% previo a la administración de óxido nítrico. Por lo que observamos que el uso de oxígeno y de óxido nítrico disminuye la presión pulmonar media, sin embargo, se observó mejoría en los criterios de operabilidad con el uso de oxígeno solamente. Es por eso que tenemos una limitante en el estudio de los parámetros y criterios de operabilidad; por lo que este análisis puede servir de antecedente y llevarse a comparación de dos grupos puros con vasodilatador específico.

En general, la enfermedad vascular pulmonar consecutiva a cardiopatía congénita es la etiología más prevenible de hipertensión pulmonar. Sin embargo, dada la alta prevalencia de las cardiopatías congénitas aunada a una insuficiente cobertura

para su detección, estudio y tratamiento oportuno en nuestro país, la hipertensión pulmonar es y será una consecuencia a la que nos tendremos que seguir enfrentando. Por todo lo anterior es indispensable tener un conocimiento fundamentado de las posibilidades de abordaje y de las diversas estrategias terapéuticas con el objetivo de ofrecer las mejores opciones.

## CONCLUSIONES.

- Se determinó la respuesta en el test de vasoreactividad pulmonar comparando el manejo con oxígeno y óxido nítrico contra oxígeno en pacientes pediátricos portadores de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas. Se sustentó que el mejor vasodilatador pulmonar en el test de vasoreactividad fue el oxígeno a una concentración del 100%, existiendo cambios desde que se administro de forma basal (30%). El grupo de óxido nítrico solamente presentó descenso en la presión pulmonar media.
- Se determinó que la cardiopatía congénita que obtuvo mejor respuesta en el test de vasoreactividad en ambos grupos fue la comunicación interventricular que se clasifica como cardiopatía congénita acianógena de flujo pulmonar incrementado.
- Se conoció que el tratamiento médico de los pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas en ambos grupos fue el sildenafil.
- Se describió que en la mayoría de los pacientes portadores de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas en ambos grupos se llevaron a corrección quirúrgica de los defectos cardiacos después de haberse realizado el test de vasoreactividad siendo aceptados en sesión medico quirúrgica para su corrección.
- Se determinó que la mortalidad postquirúrgica en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas llevados a cirugía cardiovascular se presento una muerte en el grupo de oxígeno y óxido nítrico; en cambio en el grupo de solo oxígeno no hubo mortalidad.

- Se observaron las características sociodemográficas de pacientes pediátricos con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas que fueron llevados a pruebas de vasoreactividad. Se observó que en ambos grupos predominó el sexo femenino, así mismo la edad de los pacientes con mayor incidencia de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas fue de uno a tres años en ambos grupos. El peso que predominó en ambos grupos fue de cinco a diez kilogramos. En ambos grupos se observó además que cerca del 80% tenían talla menor de un metro. En lo que respecta a el lugar de origen se observó que en el primer grupo de oxígeno y óxido nítrico la mayoría fueron del estado de Jalisco en comparación con el grupo de oxígeno que eran procedentes del estado de Michoacán.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Frank, B., & Ivy, D. (2018). Diagnosis, Evaluation and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *Children*, 5(4), 44. <https://doi.org/10.3390/children5040044>
2. Mebus, S., Schulze-Neick, I., Oechslin, E., Niwa, K., T. Trindade, P., Eicken, A., ... Kaemmerer, H. (2010). The Adult Patient with Eisenmenger Syndrome: A Medical Update after Dana Point Part II: Medical Treatment - Study Results. *Current Cardiology Reviews*, 6(4), 356–362. <https://doi.org/10.2174/157340310793566163>
3. Apitz, C., & Schranz, D. (2018). Sildenafil-Bosentan Drug-Drug Interaction: A Word of Caution Regarding the Most Common Combination Therapy in Children with Advanced Pulmonary Arterial Hypertension. *Respiration*, 89075. <https://doi.org/10.1159/000486796>
4. Calderón-Colmenero, J., Sandoval Zárate, J., & Beltrán Gámez, M. (2015). Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger. *Archivos de Cardiología de Mexico*, 85(1), 32–49. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2014.11.008>
5. Qureshi, A. Z., & Tulloh, R. M. R. (2017). Paediatric pulmonary hypertension: aetiology, pathophysiology and treatment. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*, 27(2), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.10.001>
6. Ivy, D. D. (2016). Pulmonary Hypertension in Children. *Cardiology Clinics*, 34(3), 451–472. <https://doi.org/10.1111/obr.12065.Variation>
7. Frank, D. B., & Hanna, B. D. (2015). Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current practice in pediatrics. *Minerva Pediatrica*, 67(2), 169–185.
8. Sitbon, O., Brenot, F., Denjean, A., Bergeron, A., Parent, F., Azarian, R., ... Simonneau, G. (1995). Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension: A dose-response study and comparison with prostacyclin. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151(2 I), 384–389. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842196>
9. Berger, R., (2009) Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. NIH Public Access, 6(9815), 247–253. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01122.x.Endothelial>
10. Pfarr, N., Fischer, C., Ehlken, N., Becker-Grünig, T., López-González, V., Gorenflo, M., ... Grünig, E. (2013). Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Research*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-3>
11. Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., ... Souza, R. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
12. Hambly MD, N., Alawfi MD, F., Mehta MD, S., Hambly MD, N., Alawfi MD, F., & Mehta MD, S. (2016). Pulmonary hypertension: diagnostic approach and optimal management. *Canadian Medical Association. Journal*, 188(11), 804–812. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.151075>
13. Simonneau, G., Galiè, N., Rubin, L. J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., ... Fishman, A. (2004). Clinical classification of pulmonary

- hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 SUPPL.). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.037>
14. Hascoët, S., Baruteau, A. E., Humbert, M., Simonneau, G., Jais, X., Petit, J., ... Capderou, A. (2017). Long-term outcomes of pulmonary arterial hypertension under specific drug therapy in Eisenmenger syndrome. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(4), 386–398. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.10.006>
  15. Apitz, C., Hansmann, G., & Schranz, D. (2016). Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmon. *Heart (British Cardiac Society)*, 102, ii23-ii29. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307340>
  16. Barst, R. J., McGoon, M., Torbicki, A., Sitbon, O., Krowka, M. J., Olschewski, H., & Gaine, S. (2004). Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 SUPPL.), S40–S47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.032>
  17. Vohries, E. (2009). Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. NIH Public Access, 6(1), 247–253. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01122.x.Endothelial>
  18. Rich, S., Kaufmann, E., Levy, P. (1992). The Effect of High Dosis of Calcuim-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 327(2), 76-81.
  19. Damnjanovic, I., Najman, S., Stojanovic, S., Stojanovic, D., Veljkovic, A., Kocic, H., ... Pesic, S. (2015). Crosstalk between possible cytostatic and antiinflammatory potential of ketoprofen in the treatment of culture of colon and cervix cancer cell lines. *Bratislavské Lekárske Listy*, 116(4), 227–232. <https://doi.org/10.4149/BLL>
  20. Galiè, N., Olschewski, H., Oudiz, R. J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H. A., ... Rubin, L. J. (2008). Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-Blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 117(23), 3010–3019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510>
  21. McLaughlin, V., Channick, R. N., Ghofrani, H.-A., Lemarié, J.-C., Naeije, R., Packer, M., ... Hoeper, M. M. (2015). Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 46(2), 405–413. <https://doi.org/10.1183/13993003.02044-2014>
  22. Galiè, N., Beghetti, M., Gatzoulis, M. A., Granton, J., Berger, R. M. F., Lauer, A., ... Landzberg, M. (2006). Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 114(1), 48–54. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715>
  23. Channick, R. N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I. M., Frost, A., Tapon, V. F., ... Rubin, L. J. (2001). Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 358(9288), 1119–1123. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06250-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06250-X)

24. Kuang, H.-Y., Wu, Y.-H., Yi, Q.-J., Tian, J., Wu, C., Shou, W. N., & Lu, T.-W. (2018). The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Medicine*, 97(10), e0075. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010075>
25. Jing, Z. C., Jiang, X., Han, Z. Y., Xu, X. Q., Wang, Y., Wu, Y., ... Pu, J. L. (2009). Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 33(6), 1354–1360. <https://doi.org/10.1183/09031936.00169608>
26. Galiè, N., Ussia, G., Passarelli, P., Parlangeli, R., Branzi, A., & Magnani, B. (1995). Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 75(3 SUPPL. 1). [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80384-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80384-1)
27. van Loon, R. L. E., Bartelds, B., Wagener, F. A. D. T. G., Affara, N., Mohaupt, S., Wijnberg, H., ... Berger, R. M. F. (2015). Erythropoietin Attenuates Pulmonary Vascular Remodeling in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension through Interplay between Endothelial Progenitor Cells and Heme Oxygenase. *Frontiers in Pediatrics*, 3(August), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00071>
28. Maneenil, G., Thatrimontrichai, A., Janjindamai, W., & Dissaneevate, S. (2018). Effect of bosentan therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics and Neonatology*, 59(1), 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.02.003>
29. Haecck, A., M. L., Vliegen, & W., H. (2015). Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Heart*, 101(4), 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.09.012.Diagnosis>



## ANEXOS.

### 1. CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

<b>CARDIOPATIAS CONGENITAS ACIANOTICAS</b>	<b>Cortocircuito de izquierda a derecha:</b>	<b>CIV, CIA, ductus, canal aurículo-ventricular, drenaje venoso anómalo pulmonar parcial</b>
	<b>Obstructivas Corazón Izquierdo:</b>	<b>Coartación aórtica, estenosis aórtica, estenosis mitral, hipoplasia ventrículo izquierdo</b>
	<b>Insuficiencias valvulares y otras:</b>	<b>Insuficiencia mitral, insuficiencia aórtica, estenosis pulmonar, estenosis ramas pulmonares</b>
<b>CARDIOPATIAS CONGENITAS CIANOTICAS</b> (cortocircuito de derecha a izquierda)	<b>Obstructivas Corazón Derecho</b>	Tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, ventrículo único o atresia tricuspídea con estenosis pulmonar
	<b>Mezcla Total</b>	Ventrículo único o atresia tricuspídea sin estenosis pulmonar, truncus arterioso, drenaje venoso anómalo pulmonar total
	<b>Falta de Mezcla</b>	Transposición de Grandes Arterias

## 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



### “RESPUESTA EN EL TEST DE VASOREACTIVIDAD PULMONAR COMPARANDO EL MANEJO CON OXÍGENO Y ÓXIDO NÍTRICO MAS OXÍGENO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS”

DATOS DEMOGRÁFICOS	
NOMBRE	
NSS	
GÉNERO	Masculino _____. Femenino _____.
EDAD	
PESO	
TALLA	
FECHA DE NACIMIENTO	
LUGAR DE ORIGEN	
TIPO DE CARDIOPATÍA	Cianógena ____ Acioanógena _____
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	
TRATAMIENTO PARA LA HAP	
CROMOSOMOPATÍA	
CIANOSIS	Si ____ No _____
CLASE FUNCIONAL	
FATIGA A LA ALIMENTACIÓN	Si _____. No _____.
TIPO DE SOPLO	
GRADO DEL SOPLO	
SEGUNDO RUÍDO	
PULSOS	
SITUS SOLITUS BRONQUIAL	Si _____. No _____.
LEVOCARDIA	Si _____. No _____.

<b>LEVOÁPEX</b>	Si_____. No_____.
<b>CRECIMIENTO DE CAVIDADES</b>	DERECHAS____. IZQUIERDAS_____.
<b>FLUJO PULMONAR</b>	Aumentado_____. Disminuido_____.
<b>SITUS</b>	
<b>CONEXIÓN AV</b>	Concordante____. Discordante_____.
<b>INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA</b>	Leve____. Moderada____. Severa_____.
<b>GRADIENTE</b>	
<b>CONEXIÓN VA</b>	Concordante____. Discordante_____.
<b>SEPTUM INTERATRIAL</b>	
<b>SEPTUM INTERVENTRICULAR</b>	
<b>PSAP</b>	
<b>VÁLVULA AÓRTICA</b>	Trivalva____. Bivalva____. Monovalva_____.
<b>RAMAS PULMONARES</b>	Confluentes_____. No confluentes_____.
<b>CONDUCTO ARTERIOSO</b>	
<b>ARCO AÓRTICO</b>	Izquierdo_____. Derecho_____.
<b>DERRAME PERICÁRDICO</b>	Si_____. No_____.
<b>OTROS HALLAZGOS</b>	

<b>PARÁMETRO</b>	<b>30%</b>	<b>100%</b>	<b>ÓXIDO NÍTRICO</b>
<b>SATURACIÓN</b>			
<b>PAP</b>			
<b>Qp/Qs</b>			
<b>RVP/RVS</b>			
<b>URP</b>			

Número de Paciente: \_\_\_\_\_

### 3. CRONOGRAMA DE TRABAJO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES												
Actividades	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Planeación	X	X										
Diseño		X										
Autorización			X	X	X							
Ejecución				X	X	X						
Análisis						X						
Redacción						X	X					
Entrega								X	X	X		
Presentación											X	X

#### 4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<b>Género</b>	Cualitativa	Nominal	1.Femenino 2.Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
<b>Peso</b>	Cuantitativa	Discreta	Kilogramos	Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Continua	Meses o años	Unidad de tiempo medida de un ser humano, recién nacido desde el primer día hasta 16 años cumplidos
<b>Hipertensión pulmonar</b>	Cuantitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Presión de arteria pulmonar media mayor de 25 mmHg
<b>Tipo de cardiopatía</b>	Cualitativa	Nominal	1.- PCA 2.- CIA 3.- CIV 4.- T. De Fallot 5.- TGA 6.- DSVD 7.- AP 8.- AT 9.- VIH 10.- Canal AV 11.- EP 12.- DD 13.- Cao 14.- Ventana AP 15.- Anomalía de Ebtsein 16.- CATVP 17.- CAPVP 18.- Tronco A 19.- Interrupción de A 21.-	Frecuencias, porcentajes

<b>Saturación</b>	Cuantitativa	Nominal	1.>92% 2.<92%	Medida de cantidad de oxígeno disponible en la sangre Normal >92%
<b>Qp</b>	Cuantitativa	Nominal	1.<1 2.>1	Gasto pulmonar Normal 1<=1
<b>Qs</b>	Cuantitativa	Nominal	1.<1 2.>1	Gasto sistémico Normal 1<=1
<b>RVP</b>	Cuantitativa	Nominal	1.<0.3 2.>0.3	Resistencia vascular pulmonar normal <0.3
<b>RVS</b>	Cuantitativa	Nominal	1.<0.3 2.>0.3	Resistencia vascular sistémica normal <0.3
<b>Captopril</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Utilización del fármaco antes o después del test de vasoreactividad
<b>Sildenafil</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Utilización del fármaco antes o después del test de vasoreactividad
<b>Bosentán</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Utilización del fármaco antes o después del test de vasoreactividad
<b>Espironolactona</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Utilización del fármaco antes o después del test de vasoreactividad
<b>Furosemida</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Utilización del fármaco antes o después del test de vasoreactividad
<b>Hiperflujo pulmonar</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Cardiopatías en las que se presenta alteración de la perfusión pulmonar, relación Qp/Qs>1
<b>Hipoflujo pulmonar</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Cardiopatías en las que se presenta alteración de la perfusión pulmonar, relación Qp/Qs<1 e hipoxemia
<b>Cardiopatía cianógena</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Sangre desoxigenada pasa hacia cavidades izquierdas
<b>Cardiopatía acianógena</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2. No	Sangre oxigenada pasa hacia cavidades derechas
<b>Síndrome de Down</b>	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Trastorno genético en cual una persona tiene 47 cromosomas
<b>Tiempo de evolución</b>	Cuantitativa	Nominal	1.<1año 2.>1año	Tiempo transcurrido desde que se diagnostica una enfermedad hasta su empeoramiento

<b>Cortocircuito</b>	Cualitativa	Nominal	1.De izquierda a derecha 2.De derecha a izquierda	Paso de sangre oxigenada a cavidad con sangre desoxigenada
<b>Gradiente</b>	Cuantitativa	Nominal	mmHg	Diferencia de presiones entre cavidades cardiacas



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante CÖFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**.  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

FECHA **Lunes, 01 de octubre de 2018.**

**DR. PAOLA LETICIA CASTRO SANTIAGO**  
**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**RESPUESTA EN EL TEST DE VASOREACTIVIDAD PULMONAR COMPARANDO EL MANEJO CON OXÍGENO Y ÓXIDO NÍTRICO MAS OXÍGENO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2018-1302-072

ATENTAMENTE

**DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL