



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“TÍTULO DE TESIS”

SEGUIMIENTO A PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR
EN TRATAMIENTO CON VASODILATADORES PULMONARES SELECTIVOS
MEDIANTE ESCALA DE DISNEA DE BORG, PEPTIDO NATRIURETICO
CEREBRAL, PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS, ESCALA DE ROSS EN
EL SERVICIO DE CARDIOLOGIA DEL 2011 AL 2018”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

PRESENTA:

MARIA BELEN MOSQUERA ANDRADE

TUTOR:

DRA. LAURA CAMACHO REYES
MEDICO ADSCRITO DEL AREA DE CARDIOLOGÍA PEDIATRICA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO.

2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



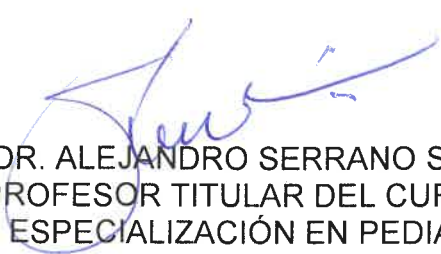
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SEGUIMIENTO A PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR
EN TRATAMIENTO CON VASODILATADORES PULMONARES SELECTIVOS
MEDIANTE ESCALA DE DISNEA DE BORG, PEPTIDO NATRIURETICO
CEREBRAL, PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS, ESCALA DE ROSS EN
EL SERVICIO DE CARDIOLOGIA DEL 2011 AL 2018"



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. LAURA CAMACHO REYES
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO Q.
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN C.
ASESORES METODOLÓGICOS

INDICE

1. Antecedentes.....	1
2. Definición.....	3
3. Epidemiología	5
4. Fisiopatología y genética	6
5. Clasificación	8
6. Cuadro clínico e historia natural	10
7. Clase funcional de Ross	12
8. Abordaje diagnóstico.....	13
9. Valoración de la capacidad funcional.....	14
9.1 Prueba de caminata de 6 minutos (PM6M)	14
9.2 Escala de Disnea de Borg	15
10. Exámenes complementarios.....	16
10.1 Biomarcadores.....	16
10.2 Ecocardiograma	17
10.3 Resonancia magnética y Tac	18
11. Cateterismo cardiaco	18
12. Test de vasorreactividad pulmonar	19
13. Tratamiento.....	20
13.1 Tratamiento específico.....	21
13.2 Algoritmo de tratamiento.....	22
14. Recomendaciones	23
15. Planteamiento del problema	24

16. Pregunta de investigación.....	24
17. Justificación.....	24
18. Objetivos	25
18.1 Objetivo general	25
18.2 Objetivos específicos.....	25
19. Material y métodos.....	25
20. Criterios de inclusión.....	26
21. Criterios de exclusión.....	26
22. Protocolo de recogida de datos.....	26
23. Variables clínico-demográficas	26
23.1 Variables funcionales	27
24. Plan de análisis.....	28
25. Resultados.....	29
26. Discusión.....	34
27. Conclusiones.....	38
28. Bibliografía.....	39

1. ANTECEDENTES:

La hipertensión pulmonar (HP) abarca un grupo heterogéneo de entidades clínicas con un espectro amplio de cambios patológicos a nivel vascular pulmonar que conducen a incrementos de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y de la presión arterial pulmonar (PAP) que determinan finalmente el fallo ventricular derecho que conlleva a un mal pronóstico.⁽¹⁾

Es una enfermedad crónica, que se caracteriza por el aumento de la resistencia de la vasculatura pulmonar a nivel de la arteriola pulmonar, que provoca una progresiva sobrecarga y posterior disfunción del ventrículo derecho, que en etapas finales lleva a la insuficiencia cardiaca derecha, la cual sella su pronóstico. La HAP es más frecuente en mujeres jóvenes en plena edad productiva, siendo la supervivencia media de 2-3 años antes de la aparición de terapias específicas.⁽²⁾ Es una enfermedad rara en recién nacidos y niños que se asocia con morbilidad y mortalidad significativa. En la mayoría de los pacientes pediátricos, la HP se asocia con cardiopatía congénita y rara vez se asocia con otras afecciones, como el tejido conectivo o la enfermedad tromboembólica.⁽³⁾

En el Sexto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, realizado en Niza en el mes de febrero 2018, elaboraron un Consenso de Diagnóstico y Tratamiento para la Hipertensión Pulmonar proponiendo varios cambios, entre ellos modificaciones en la definición, clasificación y diagnóstico, en la descripción de guías patobiológicas y estratificación de riesgo, tratamiento. Se analizaron los efectos de nuevos fármacos, se incorporaron cambios al algoritmo de tratamiento y se definieron metas u objetivos terapéuticos basados en la evidencia de múltiples ensayos clínicos controlados. Asimismo, se incrementaron los conocimientos relacionados con los factores pronósticos y se estableció la relevancia de la relación diagnóstico temprano tratamiento temprano, así como la del estudio y seguimiento de la función del ventrículo derecho.⁽⁴⁾

Su diagnóstico es habitualmente tardío por lo que se debe tener una alta sospecha que permita implementar rápidamente los estudios y tratamientos adecuados a fin de evitar el deterioro clínico del paciente. Sin embargo, los recientes avances en

genética y biología celular y la aparición de nuevos tratamientos han cambiado la perspectiva, y se ha conseguido alargar y mejorar la calidad y cantidad de vida de estos pacientes.⁽⁷⁾

2. DEFINICION:

En el sexto simposio mundial sobre Hipertensión arterial pulmonar en Niza 2018 se define como hipertensión arterial pulmonar (HAP) a un grupo de enfermedades caracterizadas por el incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que da lugar a insuficiencia ventricular derecha y muerte prematura. ⁽⁴⁾ Se propuso modificar la definición de PH en adultos como $mPAP > 20$ mmHg e incluir $PVR > 3$ WU para identificar el PH precapilar. Si los mismos hallazgos de alto pH normal o “límite” con un $mPAP$ de 21–24 mmHg en subgrupos de HP adultos es un factor de riesgo para el desarrollo de HAP y morbilidad relacionada en los niños como en adultos y se recomienda un estudio adicional de estos pacientes.⁽⁴⁾

Por ecocardiograma, se basa en una presión sistólica de arteria pulmonar > 40 mmHg, y se clasifica de acuerdo con ésta en leve (de 40 a 54 mmHg), moderada (de 55 a 64 mmHg) o grave (cuando es > 65 mmHg) tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 75%; es decir, una sensibilidad de 0.79-1.0 y especificidad de 0.60-0.98.5, es el método no invasivo más utilizado para el diagnóstico de HAP.⁽¹⁶⁾

Tradicionalmente se ha establecido que la HTP se desarrolla debido a una alteración vascular que conduce y predomina la vasoconstricción, cuya consecuencia es un aumento de la resistencia vascular, y la presión arterial pulmonar, a largo plazo genera cambios morfológicos en la pared de las arterias, existe un remodelado vascular que puede ser de origen primario o secundario, se caracteriza por la proliferación de la capa media y el engrosamiento de la íntima, con formaciones plexiformes, con células endoteliales proliferantes, miofibroblastos y células del musculo liso. ⁽²⁰⁾

En la Hipertensión pulmonar arterial idiopática se presenta en mayor proporción en las pequeñas arterias y arteriolas, se han descrito mutaciones hasta en el 70% de los casos, con una herencia autosómica dominante. La penetrancia es incompleta, y sólo el 20% de los portadores van a contraer la enfermedad. Existe el fenómeno de anticipación genética, en las que generaciones posteriores sufren la enfermedad a edades más tempranas. El gen *BMPR2* codifica al receptor del factor

transformador de crecimiento beta, su mutación causa mayor proliferación celular e inhibición de la apoptosis celular.⁽⁷⁾ En la HAP secundaria a cardiopatía congénita estos cambios se presentan de manera mas temprana.⁽²⁰⁾

En los pacientes con cirugía de Fontan y fisiología de ventrículo único la enfermedad vascular pulmonar hipertensiva incluye alteraciones aún con presiones menores a 25 mm Hg, existe consenso en continuar la definición de resistencias pulmonares aumentadas cuando sea ≥ 3 UW/m², tanto en niños como en adultos. Igualmente, hay acuerdo en la definición posterior a anastomosis cavo-pulmonar como un índice de resistencia vascular pulmonar ≥ 3 UW/m² o gradiente transpulmonar ≥ 6 mm Hg.⁽⁷⁾

3. EPIDEMIOLOGIA

A nivel mundial la incidencia es de 15 casos por millón de habitantes, en las formas primarias se estima en 1 o 2 casos nuevos por año y millón de personas; es más frecuente en el sexo femenino, tanto en adultos (1,7/1) como en niños (1,8/1). la supervivencia a 1 y 5 años era del 68-77, 40-56 y 22-38%, respectivamente.⁽⁷⁾

En México, aún se desconoce su prevalencia, e incidencia de HAP en niños.⁽¹⁶⁾

En países desarrollados la incidencia ocurre en 0.5 a 1.5 casos por cada mil nacidos vivos⁽¹⁸⁾, asociada a casos de cardiopatía congénita por millón de niños⁽³⁾, es una de las causas más comunes de hipertensión arterial pulmonar (HAP), con una prevalencia cercana a la de la HAP idiopática, a pesar de las similitudes en la patología vascular pulmonar, incluye un amplio espectro de afecciones, que van desde el síndrome de Eisenmenger a formas más leves de HAP con derivaciones sistémicas a pulmonares, hasta aquellas con defectos reparados previamente.⁽¹⁰⁾

4. FISIOPATOLOGIA Y GENETICA

La resistencia vascular pulmonar en el feto se encuentra normalmente aumentada en relación con la presión sistémica fetal o la pulmonar posnatal. Este estado fetal favorece el paso de la sangre venosa umbilical oxigenada a la aurícula izquierda a través del agujero oval, que evita pasar por los pulmones al derivarse a través del conducto arterioso que lleva la sangre a la aorta descendente. Después de nacer, la resistencia vascular pulmonar suele disminuir con rapidez por la vasodilatación que produce el llenado aéreo de los pulmones, la elevación de la PaO₂ posnatal, la disminución de la PaCO₂, el aumento del pH y la liberación de sustancias vasoactivas. Por lo tanto, en el feto, las presiones pulmonares son equivalentes a las presiones sistémicas debido a la PVR elevada.⁽¹⁹⁾

En el niño y adulto la circulación pulmonar es un sistema de baja presión (sus resistencias son diez veces inferiores a las sistémicas), alto flujo y una gran capacidad para el reclutamiento de vasos no perfundidos en condiciones de reposo. Los vasos pulmonares tienen una pared delgada y distensible que permite una

rápida adaptación a los cambios de flujo. En la HAP se produce un estrechamiento progresivo de las pequeñas arterias pulmonares que origina un incremento progresivo de la RVP. El aumento progresivo de la postcarga del VD produce finalmente su fracaso, principal determinante del pronóstico de estos pacientes.⁽²⁹⁻³⁰⁾

Se ha caracterizado a la HAP como resultado de diversos estímulos que conlleva a una disfunción endotelial que condiciona cambios vasculares estructurales que determinan una remodelación anormal de la circulación pulmonar principalmente a nivel de las arteriolas pre capilares, hipertrofia de la media muscular del vaso, extensión de músculo hacia la periferia del vaso, proliferación de la íntima y trombosis in situ que obstruye los vasos pulmonares a nivel micro vascular, lo cual explica el incremento de la resistencia vascular y de la presión arterial pulmonar, el incremento sostenido de la poscarga ventricular derecha, conduce a la falla ventricular derecha.⁽¹⁵⁾

Se involucra muchos mecanismos genéticos y epigenéticos que permiten una diferente expresión de esta enfermedad se ha observado un patrón hereditario autosómico dominante, se manifiesta en un 10- 20% de los individuos portadores de la mutación, cada nueva generación que posee la mutación manifiesta la enfermedad a edades más tempranas.⁽²⁰⁾

Se ha localizado una mutación responsable en el locus 2q31-q32, en el gen que codifica el receptor tipo II de las proteínas morfogenéticas del hueso (BMPRII), cuyo ligando son las proteínas de la súper familia del factor de crecimiento transformador tipo beta B (TGF-B), solo el 5% de los pacientes con sustrato genético van a tener mutaciones en otros genes, la mutación es responsable de la proliferación anormal de células del músculo liso y de la apoptosis de endotelio vascular, con generación de lesiones plexiformes en las pequeñas arterias pulmonares.⁽¹⁶⁾ Aproximadamente un 20% de las familias no van a tener mutaciones detectables.⁽³⁰⁾

Las cardiopatías congénitas tipo CIA, CIV, PCA se caracterizan por un cortocircuito de izquierda a derecha con incremento del flujo pulmonar, de la presión pulmonar

pos capilar o ambas, provocan una alteración en el remodelado vascular, stress por rozamiento y circunferencia de la pared, imbalance en la producción de mediadores vasodilatadores: Prostaciclina, tromboxano, endotelina, óxido nítrico, factor transformador de crecimiento B1, factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento de fibroblastos, que promueven vasoconstricción, inflamación, trombosis, proliferación celular, incremento de la apoptosis celular y fibrosis que a la larga condiciona a un aumento de las resistencias pulmonares ⁽¹¹⁾

Consejo genético

No se recomienda el estudio genético, buscando la mutación en el gen BRM II, en los pacientes portadores de CC con alto riesgo ya que la penetración de la mutación es incompleta y existen otros factores causales que determinara la presencia o no de HAP, lo que provocarían serios errores en estratificación de riesgo y toma de conductas derivadas de esta.

5. CLASIFICACIÓN (7) (44)

Clasificación de la Hipertensión Pulmonar revisada en Niza 2018
1.- Hipertensión arterial pulmonar 1.1 HAP Idiopática 1.2 HAP Hereditaria 1.2.2 Mutaciones en Alk-1, Eng, Samd9, CAV 1, KN3 1.2.3 Desconocida 1.3 Inducida por drogas y toxinas 1.4 Asociada con: 1.4.1 Enfermedad de tejido conectivo 1.4.2 Infección por VIH 1.4.3 Hipertensión portal 1.4.4 Enfermedad cardíaca congénita 1.4.5 Esquistosomiasis 1.5 Enfermedad pulmonar veno - oclusiva y/o hemangiomatosis pulmonar capilar
2.- Hipertensión pulmonar debida a enfermedad izquierda 2.1- Disfunción sistólica ventricular izquierda 2.2 Disfunción diastólica ventricular izquierda 2.3 Enfermedad valvular 2.4 Obstrucción del tracto de entrada o de salida congénita / adquirida del corazón izquierdo
3.- Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3.2 Enfermedad del intersticio pulmonar 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo 3.4 Trastornos respiratorios del sueño 3.5 Trastornos de hipoventilación alveolar 3.6 Exposición crónica a grandes alturas 3.7 Enfermedades del desarrollo pulmonar
4.- Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
5.- Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales inciertos

- 5.1 Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónicas trastornos mieloproliferativos
- 5.2 Trastornos sistémicos
- 5.3 Trastornos metabólicos enfermedades de deposito, de glucógeno, enfermedades tiroideas
- 5.4 Otros: Obstrucción Tumoral, Mediastinitis Fibrosante, Insuficiencia Renal Crónica HP segmentaria

Clasificación del Consenso Panamá 2011.

1. Enfermedad vascular pulmonar hipertensiva prenatal o del desarrollo.
2. Maladaptación vascular pulmonar perinatal.
3. Enfermedad cardiovascular pediátrica.
4. Displasia broncopulmonar.
5. Enfermedad vascular pulmonar hipertensiva pediátrica aislada (HAP aislada).
6. Enfermedad vascular pulmonar hipertensiva multifactorial asociada a malformaciones y/o síndromes.
7. Enfermedad pulmonar
8. Enfermedad tromboembólica pediátrica.
9. Exposición del niño a la hipoxia hipobárica.
10. Enfermedad vascular pulmonar hipertensiva del niño asociada con alteraciones de otros sistemas.

Clasificación clínica de la Hipertensión arterial Pulmonar asociada a cardiopatías congénitas ⁽⁴⁴⁾

Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita

1. Síndrome de Eisenmenger	Incluye los defectos intra- y extracardiacos grandes, los cuales empiezan con cortocircuito sistémico-pulmonar y con el tiempo progresan a una elevación de la RVP grave e inversión del cortocircuito (pulmonar-sistémico) o cortocircuito bidireccional. La cianosis, el compromiso multiorgánico y la poliglobulia acostumbra a estar presentes
2. HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares prevalentes	Corregibles ^a No corregibles Se incluyen defectos moderados o grandes. La RVP está leve o moderadamente elevada y prevalece el cortocircuito sistémico-pulmonar. La cianosis en reposo no es característica
3. HAP con defectos pequeños o casuales ^b	Elevación marcada de la RVP en presencia de pequeños defectos cardiacos (habitualmente defectos del septo interventricular < 1 cm o del septo interauricular < 2 cm de diámetro, evaluados por ecocardiograma). El cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática. El cierre de los defectos está contraindicado
4. HAP asociada a CC con defecto cardiaco corregido	La CC se repara pero la HAP persiste inmediatamente después de la corrección o recurre o se desarrolla meses o años después de la misma

CC: cardiopatía congénita; HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

^a Con cirugía o por algún procedimiento percutáneo.

^b El tamaño hace referencia a pacientes adultos. Sin embargo, también en los adultos el diámetro puede no ser suficiente para definir la relevancia hemodinámica del defecto o del gradiente de presión, la direccionalidad o el tamaño del cortocircuito, por lo que se debe tener en cuenta la relación entre los flujos pulmonar y sistémico.

6. CUADRO CLINICO E HISTORIA NATURAL

La evaluación clínica sigue siendo una parte clave de la evaluación de los pacientes con HAP, ya que proporciona información valiosa para determinar la gravedad, la mejora, el deterioro o la estabilidad de la enfermedad. Las partes elementales de la historia que se toman entre las visitas de seguimiento incluyen cambios en la capacidad de ejercicio, episodios de dolor torácico, arritmia, hemoptisis o síncope y cambios en los medicamentos, así como la adherencia a los medicamentos recetados. ⁽⁴⁶⁾

El síntoma inicial es la disnea de esfuerzo, es progresiva y está dada por la disfunción paulatina del ventrículo derecho, secundaria a su incapacidad para adaptar el gasto cardíaco a la demanda física. Por lo tanto, estos pacientes presentan fatiga, letargo, disnea, angina o síncope de esfuerzo; en fases avanzadas, estos síntomas se producen en reposo⁽³⁹⁾, su sospecha es cuando el paciente se hace refractario al tratamiento y no responde a las terapéuticas básicas de insuficiencia cardíaca.

En la severidad de HAP de modera a severa podemos encontrar soplo diastólico por regurgitación pulmonar, soplo holosistólico que se incrementa con la inspiración. ⁽²⁰⁾

En fases mas avanzadas de HAP ya con falla del ventrículo derecho hay un tercer ruido cardíaco, ingurgitación yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis, presión arterial baja, presión de pulso disminuida, extremidades frías.

La sintomatología es semejante para todas las entidades que causan HAP, en cuanto al pronóstico es distinto si la cardiopatía es congénita, que si la HAP es idiopática o secundaria a una colagenopatía, o asociada al virus de inmunodeficiencia humana. ⁽²⁰⁾

La hipertensión pulmonar más frecuente en niños es la asociada a cardiopatías congénitas, la mayoría con cortocircuitos pre y postricúspideos. ⁽⁷⁾

La HAP secundaria a cardiopatía congénita (grupo I), se da en pacientes no corregidos con cortocircuitos de izquierda a derecha, el aumento de la presión pulmonar provoca incremento en las resistencias pulmonares y de la presión del ventrículo derecho con inversión del cortocircuito (derecha a izquierda) y RVP alta,

es el síndrome de Eisenmenger (SE) el cierre quirúrgico está contraindicado, es la forma más avanzada de hipertensión arterial pulmonar consecutiva a CC. ⁽¹²⁾

La comunicación interventricular (CIV) es la CC que más frecuentemente causa HP. La lesión pre-tricuspídea como CIA y la conexión parcial de venas pulmonares donde la HAP es tardía inducen HP con menos frecuencia ⁽²²⁾. El ductus arterioso permeable es un cortocircuito postricuspídeo que puede determinar el desarrollo de HP dependiendo del tamaño y entidad del defecto. La ventana aortopulmonar la comunicación es amplia y evoluciona a síndrome de Eisenmenger si no se repara quirúrgicamente en etapas tempranas, en cardiopatías congénitas es importante enfatizar que la clave no está en el nivel de presión pulmonar sino en las resistencias vasculares pulmonares. La corrección temprana es crucial para evitar el remodelación de la vasculatura pulmonar. ⁽⁷⁾

En cardiopatías complejas como defectos de septación atrioventriculares, ventana aorto-pulmonar, tronco arterioso común, TGV con defecto septal interventricular, corazones univentriculares sin obstrucción al tracto de salida derecha, atresia pulmonar con defectos septal y colaterales importantes, en estos pacientes quizá nunca existió el decremento natural de las resistencias vasculares pulmonares en el periodo neonatal. ⁽¹²⁾

Existe Hipertensión arterial pulmonar asociada a genopatías, con mayor frecuencia en México, es el síndrome de Down en el cual las anomalías cardíacas más frecuentes: son el conducto arterioso permeable, el defecto septal ventricular y la comunicación auricular. Esto contrasta con la situación en los países anglosajones y europeos, donde la malformación cardíaca predominante (40% al 70%) es el defecto septal atrioventricular, con defecto parcial del canal auriculoventricular ⁽²⁴⁾, las que pueden complicarse con HAP y enfermedad vascular pulmonar. ⁽¹¹⁾

Muchos factores parecen contribuir a la HAP asociada a las cardiopatías congénitas en el niño con Síndrome de Down tales como la Hipoplasia pulmonar, simplificación alveolar la que parece ser agravada por en pacientes portadores de cardiopatía congénita, cambios en la producción y secreción de surfactante, hipotiroidismo, obstrucción de la vía aérea, apnea del sueño, reflujo y aspiración. La enfermedad

vascular pulmonar secundaria a cortocircuitos en estos niños puede progresar en forma más acelerada. (25)

Para la estratificación de riesgo y la evaluación de la progresión de la enfermedad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH), se comentan los métodos y marcadores que se recomiendan para evaluar la gravedad y la progresión de la PAH. (46)

(46)

Tabla 13
Evaluación del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar

Factores pronósticos ^a (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (> 10%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional ^b	Síncope de repetición ^c
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico < 11 ml/min/kg (< 35% del predicho) VE/VCO ₂ ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1.400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD < 18 cm ² sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm ² con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm ² con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg, índice cardiaco ≥ 2,5 l/min/m ² , SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg, índice cardiaco 2,0-2,4 l/min/m ² , SvO ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg, índice cardiaco < 2,0 l/min/m ² , SvO ₂ < 60%

AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético cerebral; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; IC: insuficiencia cardiaca; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; PAD: presión auricular derecha; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardiaca; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VE/VCO₂: cociente entre ventilación por minuto y producción de CO₂; VO₂: consumo de oxígeno.

^aLa mayoría de las variables y los valores de corte propuestos se basan en la opinión de expertos. Pueden aportar información pronóstica y se pueden usar para guiar las decisiones terapéuticas, pero su aplicación a pacientes concretos se debe hacer con precaución. También se debe tener en cuenta que la mayor parte de estas variables se han validado principalmente para HAPI y los valores de corte propuestos pueden no ser válidos en otros tipos de HAP. Es más, se debe tener en cuenta el uso de terapias aprobadas y su influencia en las variables para la evaluación del riesgo.

^bSíncope durante el ejercicio intenso ocasional o síncope ortostático ocasional en un paciente por lo demás estable.

^cEpisodios sincopales repetidos incluso con actividad física reducida o habitual.

7. CLASE FUNCIONAL DE ROSS

La clase funcional, sigue siendo uno de los predictores más poderosos de supervivencia, no solo en el momento del diagnóstico, sino también durante el seguimiento. Un empeoramiento de esta es uno de los indicadores más alarmantes de la progresión de la enfermedad, que debería desencadenar estudios de diagnóstico adicionales para identificar las causas del deterioro clínico, sin embargo, dado que la funcionalidad está vinculada a la supervivencia, se correlaciona estrechamente con la calidad de vida y se puede evaluar de forma regular y sencilla en todos los pacientes a medida que progresa la enfermedad, esta continúa ocupando una posición destacada en la evaluación funcional de los pacientes con HAP. (46)

8. ABORDAJE DIAGNOSTICO (6):

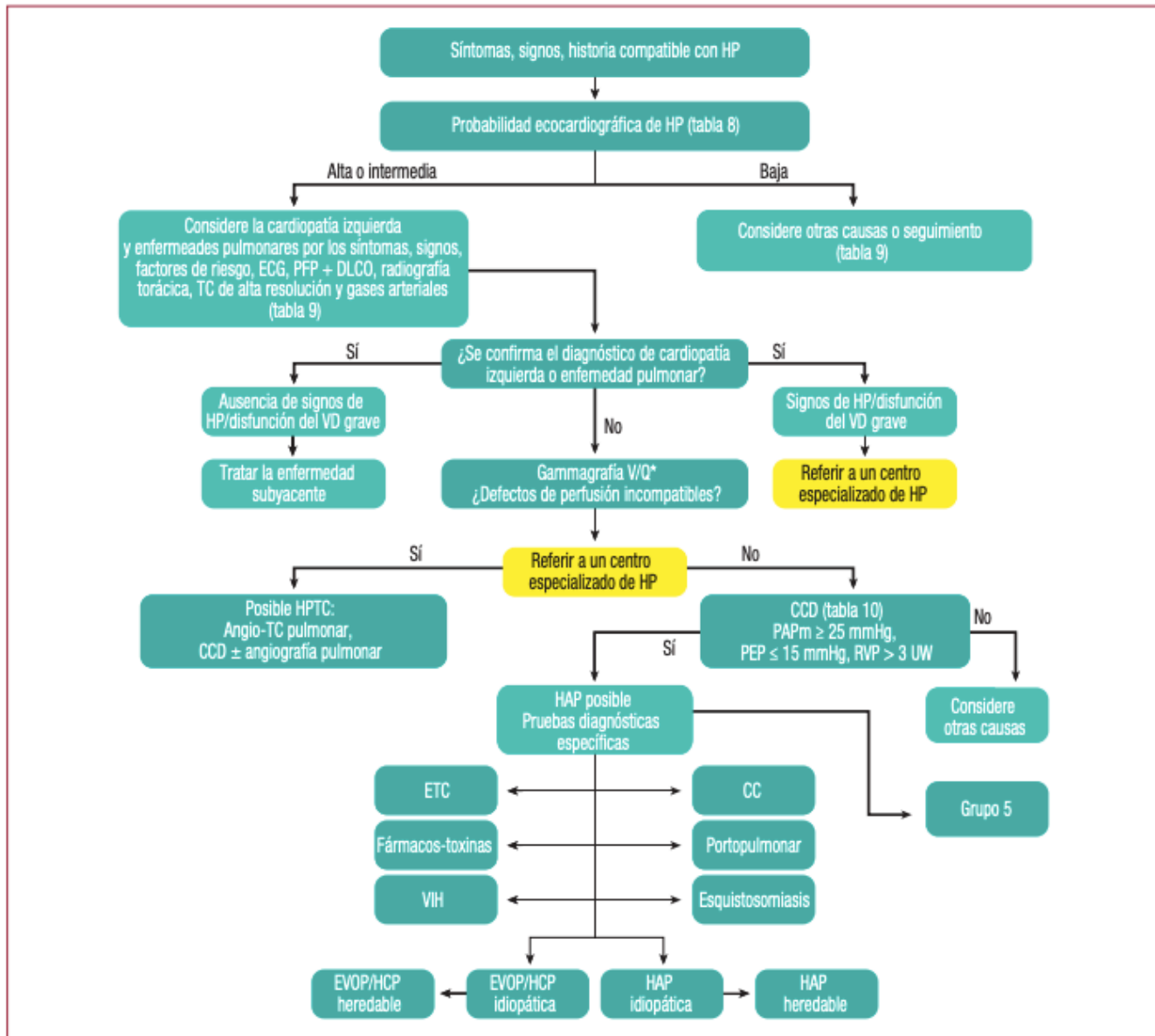


Figura 1. Algoritmo diagnóstico. AP: arteria pulmonar; CC: cardiopatía congénita; CCD: cateterismo cardiaco derecho; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; ECG: electrocardiograma; ETC: enfermedad del tejido conectivo; EVOP/HCP: enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomas capilar pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; PFP: pruebas de la función pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; V/Q: ventilación/perfusión.

*La angio-TC pulmonar por sí sola puede no lograr el diagnóstico de HPTC.

9. VALORACION DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL

9.1 PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS (PM6M)

La valoración de la capacidad funcional es una herramienta clave que tiene implicaciones pronósticas, las mediciones basales que determinan la modalidad terapéutica y el seguimiento que evalúa la respuesta al tratamiento. El estudio de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP se realiza mediante la estimación del test de caminata de 6 minutos (PM6M).

Evalúa la distancia recorrida en metros durante ese tiempo, el comportamiento de la tensión arterial, saturación arterial de O₂ y frecuencia cardiaca, refleja la capacidad del paciente para desarrollar las actividades de la vida cotidiana, la distancia en metros recorridos basal y al terminar la prueba se usa ampliamente en la práctica clínica para evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento dependiendo de los metros recorridos. Además, tiene importancia pronóstica, sin embargo, no determina los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la limitación funcional. Es sencilla, segura, barata y reproducible y hasta la fecha se ha considerado un punto clave primario clásico en los ensayos clínicos. ^(36 - 37)

Para la realización de la prueba de caminata se deben cumplir ciertos requisitos en los pacientes:

- Niños que cooperen y caminen solos, espacio tranquilo y sin ruido
- Ingerir una comida ligera, no es recomendable que el paciente asista a la prueba en ayuno.
- Usar vestimenta y calzado cómodos apropiados para realizar actividad física.
- Utilizar ayudas, si las requiere, para caminar durante la prueba.
- La prueba se lleva a cabo en un corredor plano, idealmente de superficie regular, con una longitud mínima de 30 metros
- Sistema de oxígeno portátil (cánula y cilindro de O₂)

- Carro de paro con desfibrilador (cercano y disponible); en caso de un evento cardiovascular agudo, debe contarse con la posibilidad de activar un código azul.

Durante la prueba al principio y al final le preguntaremos por los síntomas, principalmente disnea que refleja la tolerancia al ejercicio, en los pacientes en clase funcional II y con la PM6M > 400 m, es necesaria la incorporación de herramientas más finas para valorar los cambios en la capacidad de ejercicio.

En la mayoría de los ensayos clínicos de terapias aprobadas, 2 cambios en la distancia PM6M se usan como punto final primario, se ha asociado un valor pronóstico negativo con una distancia recorrida de <300 m, y un mejor valor pronóstico a una distancia de >500 m.⁽⁴³⁾

Las distancias recorridas de <332 m o <250 m y la desaturación de oxígeno >10% indican una alteración del pronóstico en la HAP.⁽⁴³⁾

La ergoespirometría podría ser la prueba de elección, la convierten en una prueba altamente recomendable para la evaluación y el seguimiento de pacientes pediátricos con patología cardiovascular, ya que es posible practicarla desde edades tempranas, con colaboración mínima por parte del niño evaluado.⁽²⁷⁾

Generalmente se realiza con una prueba de ejercicio y proporciona información importante sobre la capacidad de ejercicio, intercambio de gases, la eficacia ventilatoria y la función cardíaca durante el ejercicio. La mayoría de los centros de PH utilizan un protocolo de rampa incremental, aunque la prueba aún no se ha estandarizado para esta población de pacientes. Los pacientes con HAP muestran un patrón típico con una baja presión parcial al final de la marea de dióxido de carbono (pCO_2), pulso de oxígeno bajo (VO_2) y bajo consumo de oxígeno máximo.⁽⁴⁶⁾

9.2 ESCALA DE DISNEA DE BORG

La escala de disnea de Borg valora de manera cualitativa al esfuerzo percibido por el paciente se ha usado principalmente para evaluar la fatiga subjetiva experimentada durante el ejercicio dinámico. En la actualidad su utilidad la ha demostrado principalmente cuando al sujeto ha realizado cierta intensidad de

ejercicio y se le ha pedido tasar su esfuerzo, se mide tanto antes del ejercicio, como durante y después del mismo.

10. EXAMENES COMPLEMENTARIOS:

El diagnóstico de la HP es un proceso escalonado que parte de la sospecha clínica, requiere confirmación del diagnóstico, identifica la etiología específica y culmina con la evaluación de la gravedad (mediante parámetros clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos, biomarcadores y de la capacidad de ejercicio), aspecto clave en la elección del tratamiento y en el seguimiento de los pacientes. ⁽¹³⁾

Las manifestaciones clínicas derivan de la disfunción del ventrículo derecho. La disnea de esfuerzo es la más precoz (85% de los pacientes), el electrocardiograma suele mostrar desviación del eje hacia la derecha ($> 90^\circ$) y signos de crecimiento auricular y ventricular derecho en estadios avanzados. Sin embargo, carece de suficiente sensibilidad (55%) y especificidad (70%). La radiografía de tórax hay aumento del tamaño de las arterias pulmonares, afilamiento de la vasculatura periférica y cardiomegalia a expensas de las cavidades derechas. ⁽²⁶⁾

10.1 Biomarcadores

El BNP es una hormona segregada principalmente por los ventrículos, en respuesta a sobrecarga de presión, el NT-pro BNP inactivo tiene una vida media más larga, de 60 a 120 min. ⁽⁴⁴⁾ Los valores de corte para BNP de 50 ng / l y 300 ng / l y NT-pro BNP > 300 ng / l. Sin embargo, dado que existe un amplio rango en las diferentes edades para los niveles de BNP y NT-proBNP, los valores normales individuales pueden diferir de estos límites. ⁽⁴⁶⁾

Son útiles en la detección de enfermedad oculta, diagnóstico, pronóstico, severidad y monitorización de tratamiento, biomarcadores. Los cambios en la concentración de NT-proBNP guardan paralelismo con los cambios hemodinámicos y funcionales y aconsejan su utilización sistemática para el seguimiento. ⁽³⁴⁾

Valores superiores a 300 pg/ml de BNP o a 1.400 pg/ml de NT-proBNP son predictores de gravedad y se asocian estrechamente a disfunción de ventrículo derecho. El NT-proBNP refleja el deterioro hemodinámico e insuficiencia renal e indica una mayor probabilidad de mortalidad. ⁽⁴⁴⁾

10.2 Ecocardiograma

El ecocardiograma constituye una herramienta no invasiva para la valoración inicial del paciente con sospecha diagnóstica de HAP, proporciona variables hemodinámicas que permiten evaluar la función y estructura del Ventrículo Derecho (VD). ⁽³⁹⁾

El VD se adapta al aumento de la postcarga mediante el engrosamiento de su pared. Sin embargo estos mecanismos compensatorios son insuficientes y ocurre disfunción del VD es producto de un subóptimo drenaje sanguíneo y/o aumento de la presión venosa sistémica en reposo o esfuerzo consecuencia de elevación de la postcarga del VD. Los síntomas clásicos son limitación del ejercicio y sobrecarga hídrica. Varios estudios con ecocardiografía han demostrado el valor pronóstico de la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE), el índice de rendimiento miocárdico del VD (índice de TEI), el tamaño de la aurícula derecha (AD) y el derrame pericárdico en este grupo de pacientes. ⁽³⁸⁾

El ecocardiograma permite confirmar la sospecha (estima el valor de PSAP) y descarta la presencia de cardiopatías congénitas y del corazón izquierdo. Además, evalúa la función del VD, del que depende el pronóstico y evolución de la enfermedad. La presencia de insuficiencia tricúspide (IT) es frecuente (su prevalencia aumenta conforme se incrementa la PSAP) y se debe a la dilatación del anillo valvular, secundaria a las alteraciones de la geometría del VD. Aunque su severidad no se correlaciona con el grado de HAP, la mejoría de la misma sí produce una disminución de la regurgitación, sobre todo si ésta se debe a dilatación del anillo. La estimación de la PSAP se realiza mediante el método de Bernouilli ($4 \cdot IT^2$

+ presión en AD). Su sensibilidad oscila entre el 79-100% y la especificidad entre el 68-98%.⁽⁴⁰⁾

La Disfunción grave del Ventrículo Derecho se definió por la presencia de deterioro de la fracción de eyección (FE) del VD por análisis cualitativo o un TAPSE <15 mm en el ecocardiograma.⁽³⁸⁾

La aurícula derecha se indexa a la superficie corporal, en un predictor de mortalidad Se puede calcular resistencia vascular pulmonar si esta es mayor de 8 WU índice de AT/ET > 0.3 es sugestivo de PH⁽⁴⁰⁾

Índice de función miocárdica MPI en VD y en el VI TAPSE >18 mm disfunción del ventrículo derecho en niños hay score Z establecidos, no es ángulo ni sobrecarga dependiente.⁽⁴⁰⁾

10.3. Resonancia Magnética y TAC

Se recomienda realizar una TAC en el diagnóstico inicial de los pacientes con HAP que ofrece imágenes de alta resolución que hacen posible evaluar el parénquima pulmonar, anatomía cardiovascular complementa al ecocardiograma.⁽³⁸⁾

11. CATETERISMO CARDIACO

Sigue siendo el estándar de oro para establecer el diagnóstico, pero también tiene gran utilidad para determinar causas, manejo, estratificación de riesgo y respuesta al tratamiento.

Las variables que se deben registrar son presión arterial pulmonar (PAP) sistólica, diastólica y media; presión en la aurícula derecha, PEP y presión del VD, el gasto cardiaco debe medirse por triplicado por termodilución o por el método de Fick (obligatorio cuando hay cortos circuitos). Asimismo, deberán determinarse las saturaciones de oxígeno de la vena cava superior, la arteria pulmonar y la sangre arterial sistémica, y calcular las resistencias vasculares pulmonares.⁽³⁸⁾

Hay dos definiciones e interpretación del test de vasorreactividad realizado por cateterismo cardiaco: una sirve para evaluar pronóstico e indicación de terapia específica y la otra para ver operabilidad en los pacientes con cardiopatía. En HAP

idiopática se utilizan dos definiciones: la disminución de al menos 10 mm Hg con valores menores de 40mm Hg con aumento o sin cambio en gasto cardiaco, y la disminución > del 20% de la presión media de la arteria pulmonar con aumento o sin cambio en el gasto cardiaco y disminución o sin cambio en la relación de resistencias IRVP/IRVS. En cuanto al uso de calcio-antagonistas se recomienda tomar como respondedores agudos para niños con enfermedad vascular pulmonar hipertensiva idiopática, los criterios estrictos de casi normalización de Sitbon, con disminución de IRVP a $< 4,5 \text{ UW/m}^2$.⁽⁴¹⁾

El cambio hemodinámico que define un respondedor agudo en cardiopatías con cortocircuitos simples es una caída mayor al 20% en el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) y la relación de resistencias vasculares pulmonares y sistémicas (IRVP/IRVS) con valores menores a 6 UW/m^2 y $< 0,3$ respectivamente.⁽⁴¹⁾

12. TEST DE VASORREACTIVIDAD PULMONAR.

Debe realizarse en el momento del diagnóstico con el objetivo de identificar a los pacientes subsidiarios de los antagonistas de los canales del calcio. Actualmente, el agente más utilizado es el óxido nítrico, aunque hay amplia experiencia con epoprostenol intravenoso y adenosina intravenosa, que tienen mayor riesgo de generar efectos vasodilatadores sistémicos.

Una respuesta aguda se define como una reducción de la PAP media $> 10 \text{ mmHg}$ para alcanzar un valor absoluto de PAP media $< 40 \text{ mmHg}$ con un gasto cardiaco invariable o aumentado. Solo un 10% de los pacientes con HAP Idiopática cumplirán estos criterios. De este 10% el 50% de los respondedores agudos positivos en la HAP Idiopática son respondedores positivos a los antagonistas de los canales del calcio a largo plazo, y normalización de las presiones pulmonares.⁽¹³⁾

Estos criterios no son aplicados en el ventrículo único que se evalúa para realizar cirugía de Fontan RVP casi normal y no de $>3 \text{ UW/ m}^2$ aun, aun así puede presentar en HAP persistente.⁽¹²⁾

Los defectos corregidos pretricuspidos tienen peor pronóstico que los postricuspidos. ⁽¹³⁾

13. TRATAMIENTO

La mejor comprensión de la patogénesis de la HAP ha conducido a nuevos tratamientos y terapias farmacológicas en donde el objetivo principal es que el paciente se encuentre en una situación de bajo riesgo de mortalidad, se caracteriza por mejor tolerancia al esfuerzo, calidad de vida y función ventricular derecha. El riesgo se definirá al inicio, antes de empezar el tratamiento, y en los seguimientos periódicos.

El desarrollo de agentes terapéuticos que modulan las tres principales vías patobiológicas disfuncionales (endotelina [ET-1], prostaciclina [PGI₂] y óxido nítrico [NO]) ha revolucionado nuestro enfoque del tratamiento de la HAP y ha cambiado el curso de esta devastadora enfermedad. ⁽³⁹⁾

Sin embargo, aunque el espectro de opciones terapéuticas para la HAP se ha ampliado en la última década, las terapias disponibles siguen siendo esencialmente paliativas. El objetivo del tratamiento es alcanzar las metas de mejor pronóstico ⁽³⁹⁾.

Parámetros para valorar la severidad, estabilidad y pronóstico de la enfermedad en hipertensión arterial pulmonar.		
Paciente estable y satisfactorio o de mejor pronóstico	Parámetros	Paciente inestable y empeorando o de peor pronóstico
No	Evidencia clínica de insuficiencia del ventrículo derecho	Sí
Lenta	Velocidad de progresión de los síntomas	Rápida
No	Presencia de síncope	Sí
I; II	CF de la OMS	IV
Mayor de 500 metros (depende de la edad)	PM6M	Menor de 300 metros
Consumo pico de oxígeno mayor de 15 mL/min/kg	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Consumo pico de oxígeno menor 12 mL/min/kg

BNP menor de 100 O NTproBNP menor de 400 pg/mL	BNP/NTproBNP	BNP mayor de 100 O NTproBNP mayor de 400 pg/mL; y en aumento
Sin evidencia de derrame pericárdico o ESPAT mayor de 2 cm	Ecocardiográficos	Derrame pericárdico o ESPAT Menor de 1.5 cm
PAD menor a 8 mmHg O índice cardiaco mayor de 2.5 L/min/m ²		

13.1 TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Existen cuatro tipos de fármacos específicos para el tratamiento de la HAP ⁽³⁹⁾:

1. Inhibidores selectivos de la 5-fosfodiesterasa
2. Antagonistas del receptor de endotelina
3. Prostanoides
4. Estimulador de la guanilato ciclasa soluble

El enfoque terapéutico óptimo debe individualizarse para cada paciente, teniendo en cuenta factores, que incluyen la gravedad de la enfermedad, la vía de administración de la terapia, el perfil de efectos secundarios, las enfermedades comórbidas, los objetivos del tratamiento. En la presentación más grave se puede considerar una terapia de triple combinación agresiva inicial. ⁽⁴⁴⁾

(44)

Recomendaciones para el tratamiento con monoterapia en la hipertensión arterial pulmonar

	Vía de administración	Dosis	Clase de recomendación/nivel de evidencia ^a						
			CF II	CF III	CF IV				
Bloqueantes de los canales de calcio (nifedipino, diltiazem, amlodipino)	VO	Nifedipino, 120-240 mg/día Amlodipino, 20 mg/día Diltiazem, 240-720 mg/día	I	C ^b	I	C ^b			
Antagonistas de los receptores de endotelina	Ambrisentán	VO	5-10 mg/día	I	A	I	A	IIb	C
	Bosentán	VO	125 mg/12 h	I	A	I	A	IIb	C
	Macitentan ^c	VO	10 mg/día	I	B	I	B	IIb	C
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	Sildenafil	VO	20 mg/8 h	I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafil	VO	40 mg/día	I	B	I	B	IIb	C
Estimuladores de guanilato ciclasa soluble	Riociguat	VO	2,5 mg/8 h	I	B	I	B	IIb	C
Análogos de la prostaciclina	Epoprostenol ^c	IV	20-40 ng/kg/min			I	A	I	A
	Iloprost	INH	2,5-5 µg/3-4 h			I	B	IIb	C
	Treprostinil	SC	20-80 ng/kg/min			I	B	IIb	C
		INH	54 µg/6 h			I	B	IIb	C
Agonistas del receptor IP de prostaciclina	Selexipag ^c	VO	1.600 µg/12 h	I	B	I	B		

13.2 ALGORITMO DE TRATAMIENTO ⁽⁶⁾

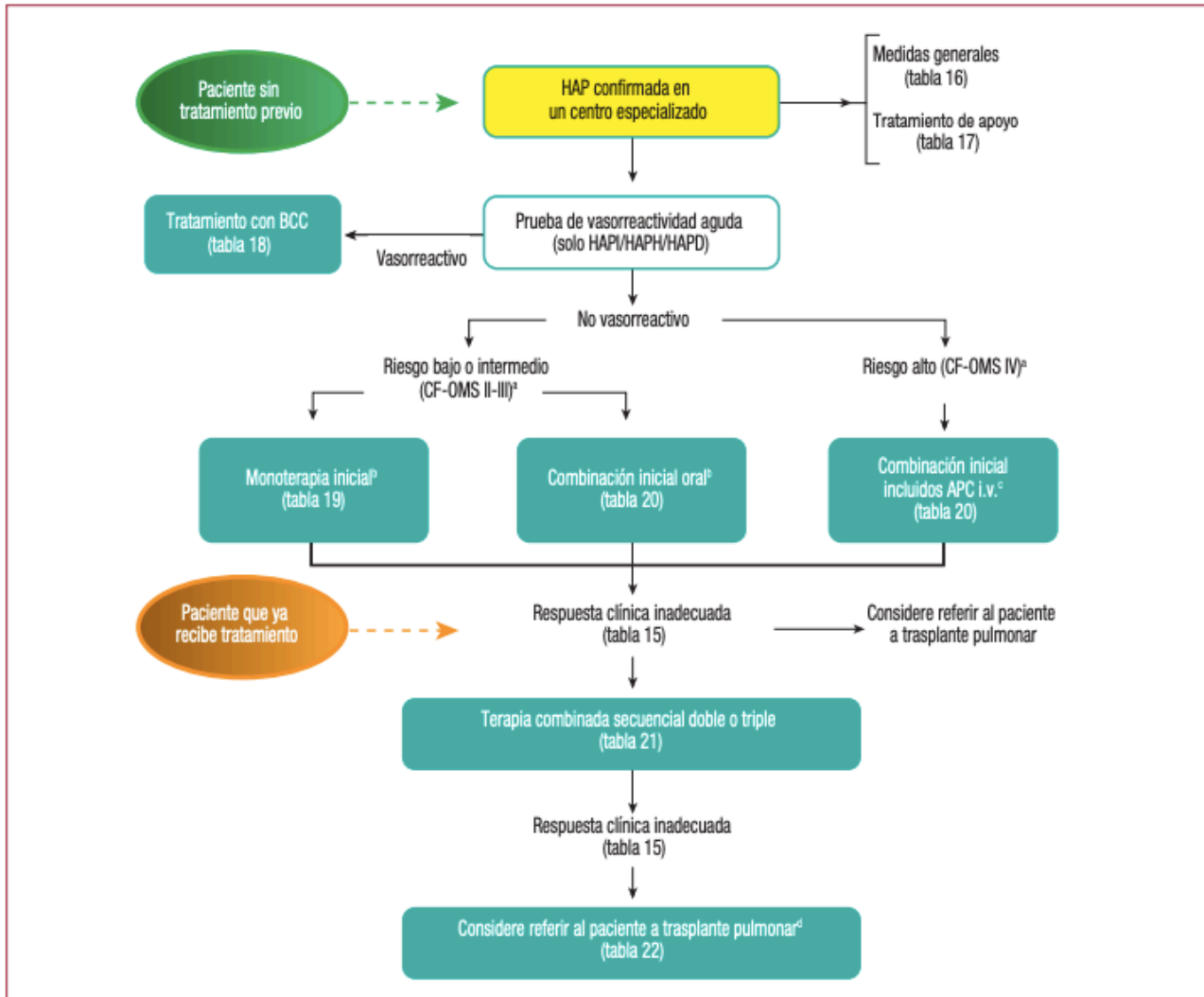


Figura 2. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para los pacientes con HAP (solo para pacientes del grupo 1; consulte la descripción en esta documento). APC: análogos de la prostaciclina; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPD: hipertensión arterial pulmonar inducida por drogas o tóxicos; HAPH: hipertensión arterial pulmonar heredable; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; i.v.: intravenoso.

^aA algunos pacientes en CF-OMS III se los puede considerar de alto riesgo (consulte la tabla 13).

^bLa combinación inicial de ambrisentán más tadalafilo se ha probado superior a la monoterapia con ambrisentán o tadalafilo para retrasar el fracaso clínico.

^cEl epoprostenol intravenoso se debe priorizar, ya que reduce la tasa de mortalidad a los 3 meses en pacientes de alto riesgo con HAP, incluso en monoterapia.

^dConsiderare también la septostomía auricular con balón.

14.RECOMENDACIONES:

El asesoramiento básico y la educación del estado de la enfermedad son componentes importantes en la atención de los pacientes con HAP. Se recomienda el ejercicio aeróbico graduado de bajo nivel, como caminar. Se aconseja a los pacientes que eviten los esfuerzos físicos intensos y el ejercicio isométrico, ya que esto puede provocar un síncope de esfuerzo. Se recomienda la administración de suplementos de oxígeno para mantener la saturación por encima del 90% en reposo y con esfuerzo, sueño o altitud. Se recomienda una dieta restringida en sodio y es particularmente importante para controlar el estado del volumen en aquellos con falla del VD. Se recomiendan inmunizaciones de rutina, como las contra la influenza y neumococo.

15. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La hipertensión pulmonar no es una enfermedad sino una condición hemodinámica asociada a diferentes patologías ya sean cardiovasculares, pulmonares, infecciosas o inmunológicas, en la mayoría de los casos, es progresiva y limitante, y además causa gran morbilidad y mortalidad asociada. En la población pediátrica la causa más frecuente de hipertensión arterial pulmonar es la asociada con cardiopatías congénitas con una prevalencia de 6 a 8 por 1000 recién nacidos vivos, con cortocircuitos pre- y postricúspideos, es crucial identificar la causa de la hipertensión pulmonar para el tratamiento y seguimiento el propósito de este estudio es fundamental para la transición del paciente de alto a bajo riesgo logrado mediante el tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos cuya eficacia se medirá mediante las diferentes escalas propuestas.

16. PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Existe mejoría en pacientes con Hipertensión pulmonar en tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos con esquema único o doble esquema valorado mediante la prueba de caminata de 6 minutos y se correlacionara con el marcador bioquímico péptido Natriuretico B, clase funcional y escala de Borg?

17. JUSTIFICACIÓN:

Se propone que el presente trabajo se enfoque en analizar mediante un estudio retrospectivo el seguimiento a pacientes con Hipertensión pulmonar que se encuentran en tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos que disminuyen la resistencia vascular pulmonar, así se demostrara la mejoría que el tratamiento condujo a una mejor calidad y cantidad de vida en estos pacientes, lo cual se podrá medir mediante varias escalas y exámenes complementarios como la escala de Borg, Péptido Natriuretico Cerebral (BNP), Prueba de Caminata de 6 minutos (PM6M) y Clase Funcional de Ross, con lo cual conduce a menores hospitalizaciones y mejor integración a la sociedad de estos pacientes.

18. OBJETIVOS.

18.1 Objetivo general

Determinar si el tratamiento con Vasodilatadores pulmonares selectivos en pacientes pediátricos con Hipertensión arterial Pulmonar mejora la capacidad funcional y disminuye los niveles de BNP en pacientes del servicio de Cardiología en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2011 hasta el año 2018.

18.2 Objetivos específicos.

- Determinar si el tratamiento con Vasodilatadores pulmonares selectivos mejora la capacidad funcional en los pacientes con Hipertensión pulmonar.
- Estimar la frecuencia de pacientes que mejoran la clase funcional de Ross con el tratamiento a base de Vasodilatadores pulmonares selectivos.
- Comparar los niveles de BNP que tienen los pacientes con Hipertensión Pulmonar arterial antes y después de iniciar el tratamiento.

19. MATERIAL Y MÉTODOS:

Clasificación de la investigación: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo en el que incluye variables de pacientes con Hipertensión arterial Pulmonar que se midieron mediante la clase funcional de Ross, el test de caminata de 6 minutos (PM6M), se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de péptido natriurético cerebral (BNP), antes del inicio del tratamiento con Vasodilatadores pulmonares selectivos, comparando estadísticamente las mediciones previas con las posteriores a tratamiento.

Diseño del estudio: Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo realizado en el departamento de Cardiología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México con pacientes de la Clínica de Hipertensión Pulmonar en tratamiento con Vasodilatadores pulmonares selectivos solos o combinados.

Universo de estudio : 32 pacientes de ambos sexos que cumplan con los criterios de Hipertension arterial Pulmonar.

20. CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con Hipertensión arterial pulmonar en CF II-IV
- Pacientes pertenecientes al Grupo 1, 2, 5 de acuerdo a la clasificación Niza 2018
- Pacientes pediátricos que cuenten con valoraciones previas de Inmunología, Neumología, que cuenten con Rx de torax, Ecocardiograma y cateterismo cardiaco.
- Cuenten con cateterismo cardíaco derecho: PAPm en reposo ≥ 25 mm Hg, PCP ≤ 15 mmHg y RVP > 3 unidades Wood

21. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con PCP > 16 mmHg.
- Neumopatía crónica
- Embarazo

22. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Para el análisis de los datos se confeccionó un protocolo en el que se recogen las variables demográficas, clínicas, analíticas, pruebas bioquímicas, y tipo de vasodilatador pulmonar además de tratamiento para Insuficiencia cardiaca objeto del estudio.

23. VARIABLES CLINICO-DEMOGRAFICAS

Tiempo de evolución de la enfermedad calculado desde el momento de aparición el primer síntoma.

23.1 VARIABLES FUNCIONALES

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE VARIABLE
EPIDEMIOLOGICAS			
EDAD	Numero de años cumplidos al momento de la evaluacion	Cuantitativa continua	Años
GENERO	Sexo biológico asociado al sujeto de estudio	Cualitativa nominal	Masculino = 1 Femenino = 2
DEPENDIENTES			
ESCALA DE BORG	Es una escala que sirve para determinar, de forma subjetiva, la sensación de esfuerzo percibido por una persona.	Cuantitativa	1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 5 = 5 6 = 5 7 = 7 8 = 8 9 = 9 10 = 10
PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS (PM6M)	La prueba de caminata de 6 minutos ha demostrado ser una herramienta muy útil en la evaluación funcional de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo pacientes con hipertensión pulmonar.	Cuantitativo	>440m2 normal, riesgo bajo 165 – 440m2 riesgo intermedio <165 m2 riesgo alto
CLASE FUNCIONAL ROSS	La clasificación de la insuficiencia cardíaca de Ross se desarrolló para proporcionar una evaluación global de la gravedad de la insuficiencia cardíaca en los lactantes, y posteriormente se ha	Ordinal	1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4

	modificado para que se aplique a todas las edades pediátricas. La Clasificación de Ross modificada incorpora dificultades de alimentación, problemas de crecimiento y síntomas de intolerancia al ejercicio en una puntuación numérica comparable con la clasificación de la NYHA para adultos.		
PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL (BNP)	PopliPéptido de 32 aminoácidos secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del miocardio	Cuantitativo	Nanogramos/litro 0 – 125 ng/l Aumento = 1 Disminuyo = 2 Igual = 3
TRATAMIENTO CON VASODILATADOR PULMONAR	Tratamiento de HAP con Bosentan y o Sildenafil.	Cuantitativo	Si = 1 COMBINADO = 2
TRATAMIENTO PARA INSUFICIENCIA CARDIACA, INMUNOSUPRESORES, ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS, ANTICOAGULANTES	Furosemide Espironolactona leca Betabloqueadores Aspirina Anticoagulantes	Cualitativo	Ninguno = 0 Insuficiencia cardíaca = 1 Inmunosupresores = 2 Antiagregantes plaquetarios= 3 Anticoagulantes= 4

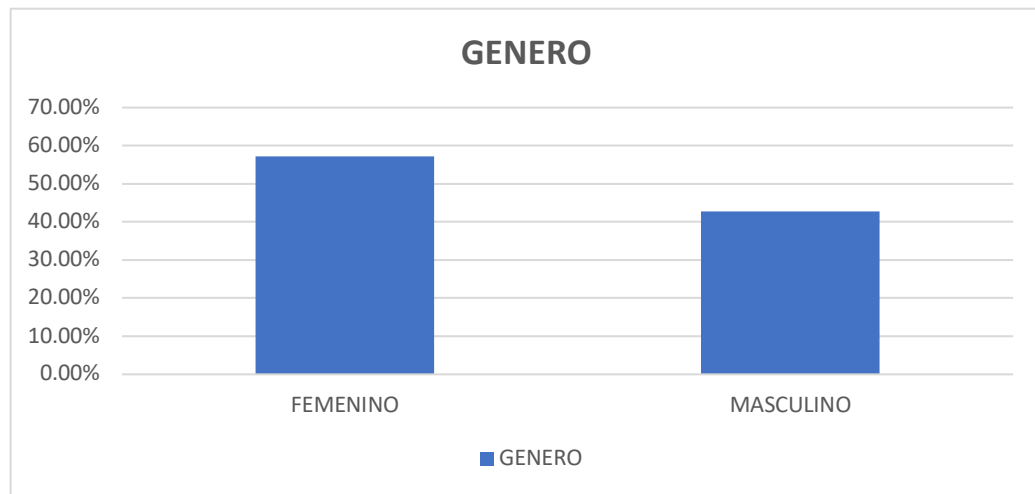
24. PLAN DE ANALISIS

Con las variables seleccionadas para el estudio se elaboró una base de datos en Excel, posteriormente esta base de datos se exportó al programa estadístico SPSS versión 21 con el cual se llevó a cabo el análisis descriptivo cuyos resultados se presentan en cuadros y gráficas.

25.RESULTADOS

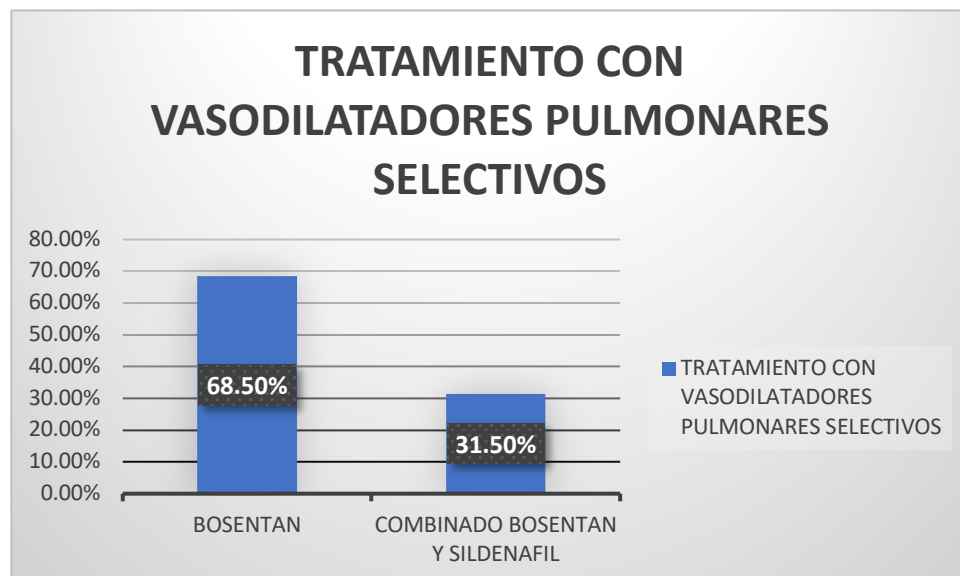
- Se estudio a 32 pacientes con Hipertensión pulmonar que cuentan con cateterismo cardiaco previo, y tratamiento con Vasodilatadores Pulmonares selectivos en un periodo comprendido desde el año 2011 al 2018 de lo cuales el 43.5 % (14 pacientes) corresponden a pacientes masculinos y el 56.2 % (18 pacientes) femeninos (Gráfico 1)

Gráfico 1



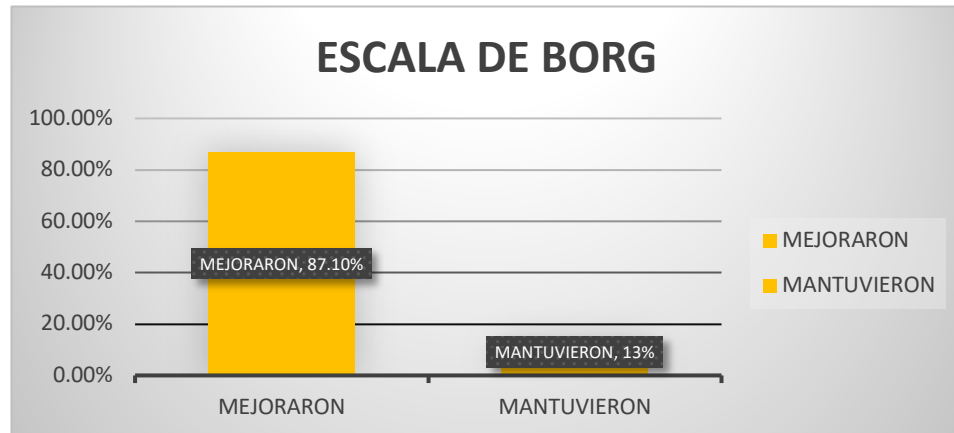
- Se encontro a 68.5% (22 pacientes) de pacientes con Tratamiento unico de Bosentan y a 31.5% (10 pacientes) con tratamiento combinado, Sildenafil y Bosentan (Gráfico 2)

Gráfico 2



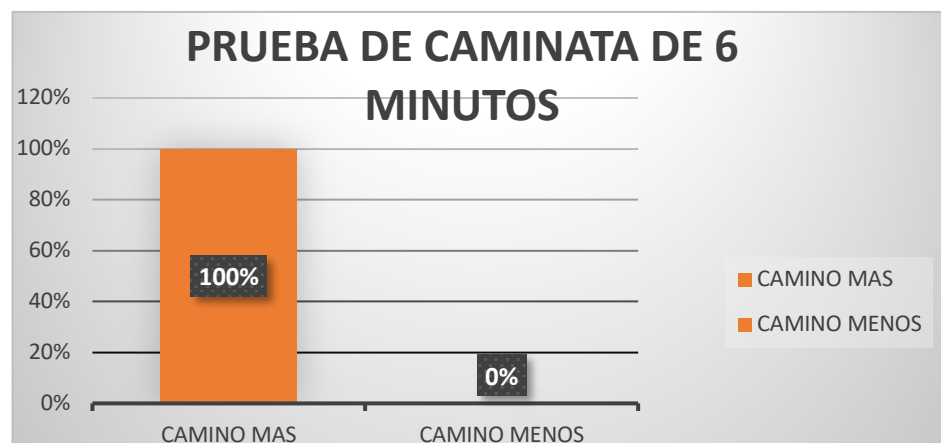
- En la escala de Borg que evidencia la sensación subjetiva de disnea mejoró con el tratamiento el 87.5% (28 pacientes) y se mantuvieron el 12.5% (10 pacientes) (Gráfico 3)

Gráfico 3



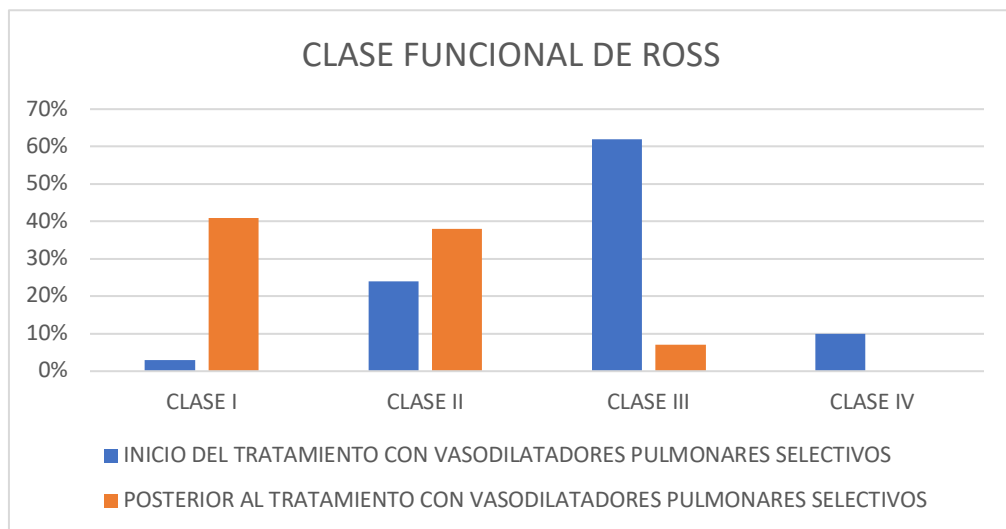
- Con respecto a la prueba de caminata de 6 minutos el 100% de los pacientes caminaron mas metros (Gráfico 4).
- Al inicio del tratamiento se encontro al 20% (5 pacientes) caminaron menos de 165 m, posterior al tratamiento los 5 pacientes aumentaron en numero de metros caminados promedio 210.8 metros.
- Al inicio del tratamiento el 80% de los pacientes, caminaron entre 165 m y 440 m, posterior al tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos del 80% se encontro al 57.2% (11 pacientes) caminaron mas metros en promedio 51.8 m, el 42.2% de los pacientes (9 casos) caminaron promedio 180 m mas.

Gráfico 4



- Inicio del tratamiento se evaluo a 32 pacientes según la clase funcional de Ross:
- Clase funcional I: 1 paciente (3%)
- Clase funcional II: 7 pacientes (22%)
- Clase funcional III: 20 pacientes (63%)
- Clase funcional IV: 3 pacientes (12%)
- Posterior al tratamiento
- Clase funcional I: 18 pacientes (57%)
- Clase funcional II: 12 pacientes (38%)
- Clase funcional III: 2 pacientes (5%)
- Clase funcional IV: 0 pacientes
- Resultado hay mejoria del 100% de los pacientes. (Gráfico 6).

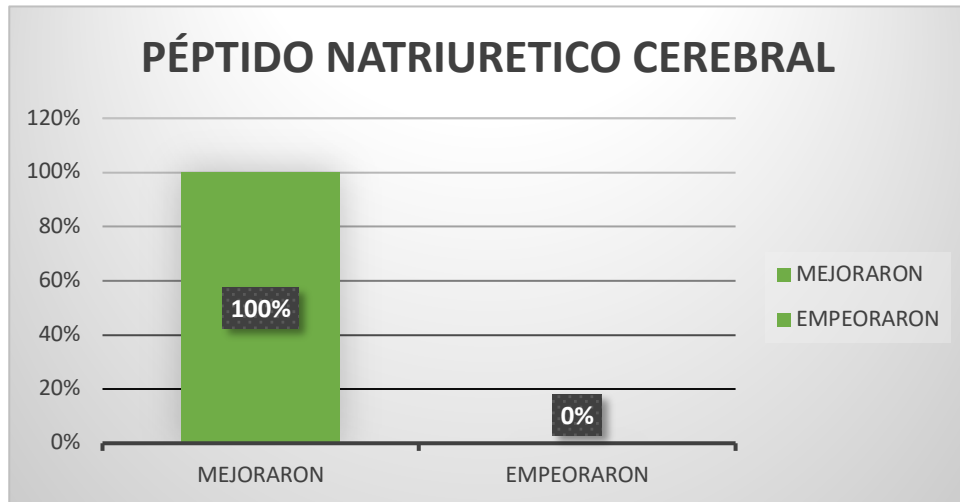
Gráfico 6



- De los 32 pacientes se analizó una variable bioquímica (Péptido Natriurético cerebral) al empezar el tratamiento se observó a dos pacientes con niveles de BNP normales el primero de ellos ya se encontraba con tratamiento sildenafil Bosentan y el segundo con Sildenafil, Furosemide, Espironolactona, en los 30 pacientes restantes con niveles de BNP elevados,

mayor a 125 mg/dl mejoraron en el 100% (Gráfico 7) llegando a la normalidad en el 40% (14 pacientes) posterior al tratamiento.

Gráfico 7

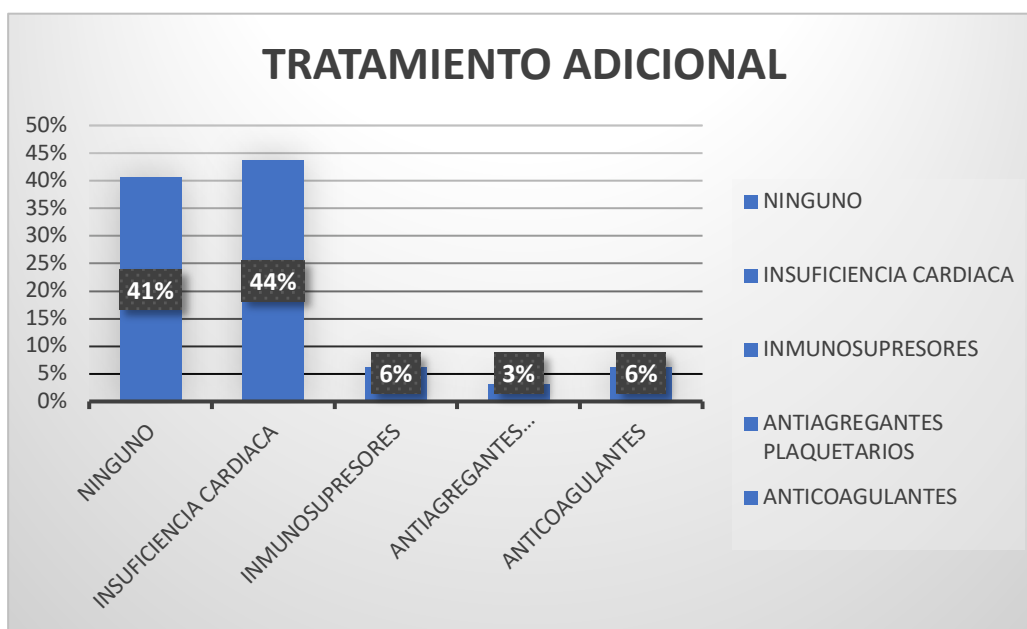


- Según la clasificación de Hipertension Pulmonar según los criterios de NIZA 2018 de acuerdo a la enfermedad de base el 100% los pacientes pertenecen al primer grupo.
- Los pacientes con Hipertensión pulmonar primaria (1.1) corresponden a 12.5%, (4 pacientes), con enfermedades de tejido conectivo (1.4.1) el 6.2% (2 pacientes) y pacientes con enfermedad cardiaca congénita (1.4.4) el 81.2% (29 pacientes). (Cuadro 1)
- **Cuadro 1**

Clasificación de HAP Niza 2018	Subgrupo	Porcentaje
1.- Hipertensión arterial pulmonar	1.2 4	12.5%
	1.4.1 2	6.2%
	1.4.3.	
	1.4.1 Enfermedad de tejido conectivo	1.4.4 26
1.4.4 Enfermedad cardiaca congénita		

- Los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar requieren con frecuencia tratamientos adicionales, se encontro que el 40% (13 pacientes) no requieren tratamiento adicional para insuficiencia cardiaca, el 43.7% (14 pacientes) requieren tratamiento, el 6.25 % (2 pacientes) requieren tratamiento con inmunosupresores, el 3.12 % (1 paciente) requiere tratamiento con x antiagregantes plaquetarios, el 6.25% (2 pacientes) requieren tratamiento con anticoagulantes. (Gráfico 8)

Gráfico 8



26. DISCUSION

Esta investigación tuvo como propósito determinar si el tratamiento con Vasodilatadores pulmonares selectivos mejora la calidad y cantidad de vida en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar, mediante exámenes bioquímicos se cuantificó los niveles de BNP, se midió la capacidad funcional de los pacientes en el servicio de Cardiología Pediátrica a lo largo del tiempo en que se realizó este estudio. A continuación, se estarán discutiendo los principales hallazgos del mismo.

De los resultados obtenidos, se evidenció que los pacientes con Hipertensión Pulmonar Arterial presentan resistencias pulmonares elevadas y cuentan con: prueba de caminata de 6 min, clase funcional, niveles de BNP; dentro de este grupo de estudio existieron pacientes con diagnóstico previo de cardiopatías congénitas, los cuales no se consideraron como candidatos a tratamiento quirúrgico, por lo que se utilizaron vasodilatadores pulmonares selectivos, uno de ellos es Bósentan antagonista dual de receptores de Endotelina 1 que disminuye las resistencias vasculares pulmonares, otro fármaco es Sildenafil que actúa como inhibidor de la fosfodiesterasa 5, estos formaron parte del tratamiento combinado en un periodo comprendido desde el 2011 hasta el 2018.

En cuanto a frecuencia, la literatura refiere que los pacientes que presentan Hipertensión Pulmonar Arterial en la población adulta son en mayor número en pacientes femeninos que en masculinos (1,7 /1) ⁽⁷⁾ y de manera similar en la población infantil que se encuentran en tratamiento con Vasodilatadores Pulmonares selectivos.

La terapia combinada secuencial es la estrategia más utilizada en los estudios y en la práctica clínica, el inicio del tratamiento puede ser combinada a dosis bajas o monoterapia a dosis habituales dependiendo del criterio, en caso de que se obtengan resultados clínicos inadecuados o deterioro del paciente se debe escalar a triple terapia, en nuestro hospital INP contamos únicamente con doble

terapia a base de Bosentan y Sildenafil . En el presente estudio se evidenció que en los últimos 5 años existió una mayor cantidad de pacientes con monoterapia a base de Bosentan en dosis terapéuticas y que no requirieron un segundo fármaco debido a que se redujo el riesgo de empeoramiento clínico y aumentó significativamente la distancia en la PM6M. Sin embargo, en menor cantidad se instauró terapia combinada con sildenafil y bosentan. No obstante, la incidencia de muertes en los estudios sobre tratamientos farmacológicos para la HAP suele ser baja y para alcanzar significación estadística, será necesario un tamaño muestral más amplio de pacientes. ⁽⁶⁾

Por otro lado, con la aplicación de la escala de Borg permitió medir la mejora de los pacientes con el tratamiento de Vasodilatadores Pulmonares determinándose que 28 pacientes mejoraron su estado y 10 pacientes se mantuvieron, por lo tanto se recomienda emplear la escala de Borg al final de la Prueba de caminata de 6 minutos para determinar el nivel de esfuerzo de manera cualitativa.

El hecho de que, al momento del estudio, los pacientes que se sometieron a la prueba de caminata de 6 minutos hayan logrado caminar más metros, es indicativo de que el tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos aumenta la capacidad de realizar actividades cotidianas por lo tanto, mejora en la calidad de vida, se han propuesto varios objetivos de tratamiento según la Prueba de caminata de 6 minutos para distancias > 380 m, > 440 m y > 500 m. La distancia recorrida más de 440 m propuesto en el 6to Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar mejora en la supervivencia 5 años posterior al tratamiento en pacientes adultos, en niños aun no se tiene ninguna validación de prueba de caminata. ⁽⁷⁾.

EL tratamiento con vasodilatadores Pulmonares selectivos mejora la clase funcional de Ross que permite clasificar la repercusión del paciente en actividades diarias; en el paciente pediátrico se usa la escala de Ross (la cual valora de forma similar a la clasificación de la New York Heart Association) para evaluar la gravedad de la insuficiencia cardíaca en los niños ⁽⁴⁸⁾ CLASE I: asintomático, CLASE II:

lactante con taquipnea o sudoración leve durante las tomas, o presencia de disnea al ejercicio, CLASE III: lactante con taquipnea o sudoración marcada durante las tomas, duración prolongada de las tomas, estancamiento ponderal, y que presenta marcada disnea al ejercicio, CLASE IV: presencia de síntomas en reposo taquipnea, sudoración retracciones y disnea, ⁽⁴⁵⁾ en este estudio se observó con el tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos una mejoría en todos los pacientes.

De los datos obtenidos, se determinó que los pacientes que presentaron el Péptido Natriurético cerebral al inicio del tratamiento con Bosentan y Sildenafil lograron encontrarse dentro de rangos normales. En los pacientes con tratamiento con Sildenafil, Furosemide, Espironolactona conservaron niveles de BNP elevados mayor a 125mg/dl, a estos pacientes se añadió Bosentan y se observó una mejora del 100% llegando a la normalidad en el 40% de pacientes analizados, posterior al tratamiento se observó una disminución promedio de 269.7 mg/l en los 32 pacientes.

Según los criterios de NIZA 2018 para la clasificación de Hipertensión Pulmonar Arterial, el 100% de los pacientes pertenecen al primer grupo. Es decir, en la investigación se halló que los pacientes con Hipertensión pulmonar primaria son menores a pacientes con enfermedades cardiacas congénitas sobre todo en la población pediátrica. Esta clasificación se correlaciona con la Hipertensión Pulmonar arterial más frecuente en niños que es la asociada a cardiopatías congénitas. ⁽⁷⁾

El objetivo del tratamiento es mejorar la supervivencia y lograr que el niño realice una actividad acorde con su edad, por lo que la terapia con oxígeno, diuréticos o anticoagulantes debe ser evaluada en cada paciente.

En los pacientes con Hipertensión pulmonar arterial en su mayoría requieren con frecuencia tratamientos adicionales para insuficiencia cardiaca, y el tratamiento en conjunto para insuficiencia cardiaca y vasodilatador pulmonar mejora la calidad de vida, clase funcional y disminuyeron marcadores bioquímicos.

El estudio realizado STARTS – 1 aleatorizado simple doble ciego controlado con placebo de Sildenafil en niños sin tratamiento previo las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años para pacientes pediátricos con HAP varían de 37% a 66%, 33% a 52% y 33% a 35%, respectivamente; el tratamiento a base de Sildenafil en dosis bajas fue ineficaz con resultados similares al placebo, pero bien tolerada por los pacientes, las dosis medias sugieren eficacia, se encontro efectos secundarios como cefalea, vomitos, diarrea ninguno presentado en nuestros pacientes. ⁽⁵⁰⁾

Mientras que el ensayo no comparativo, multicéntrico, en fase III (FUTURE-1), demostró que aumentar la dosis de bosentan de 2 a 4 mg / kg dos veces al día durante 12 semanas mejoró la clase funcional II o III , los eventos adversos fueron elevacion de enzimas hepaticas que se producen en las primeras 26 primeras semanas del tratamiento ademas de anemia, cefalea, sincope, artralgia, ⁽⁵¹⁾ ninguna encontrada en nuestros pacientes.

El tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos en pacientes pediátricos mejora la supervivencia, según la experiencia la hipertensión pulmonar por cardiopatías congénitas es inicialmente reversible si se corrige el defecto primario; si se deja evolucionar, el remodelado vascular pulmonar lleva a una situación irreversible. Con vasodilatadores pulmonares selectivos aumento la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, evidenciándose en el seguimiento de los 32 pacientes con HAP y con tratamiento a base de Bosentan o combinado con Sildenafil, demostrándose la supervivencia del 97% al año, 97% a los 3 años y 87% a los 5 años.

27. CONCLUSIONES:

La Hipertension Pulmonar arterial es una enfermedad crónica caracterizada por el aumento de la resistencia de la vasculatura pulmonar que provoca insuficiencia cardiaca derecha, con mayor frecuencia en la población pediátrica asociada a cardiopatías congénitas.

En los pacientes con Hipertension arterial Pulmonar en tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos a base de Bosentan o combinado (Bosentan y Sildenafil) se demostró que mejoraron la capacidad funcional medida por la prueba de caminata de 6 minutos y escala de Borg en el 100% de pacientes.

Se estimo que mediante la escala de Ross posterior al tratamiento implementado, hubo mejoría en la frecuencia de pacientes analizados en el estudio realizado.

Se logro correlacionar la disminución y la normalidad de los valores de BNP con mejoría de los síntomas y con ello una supervivencia del 87%, se ha visto que el tratamiento en pacientes con Hipertension Arterial Primaria sin tratamiento con sobrevida de 1 a 3 años, hasta el momento mas de 5 años con tratamiento en el área de de Cardiología en el Instituto Nacional de Pediatría desde el año 2011 hasta el año 2018, los resultados se correlacionan con la literatura publicada.

28. BIBLIOGRAFIA

1. Georg Hansmann et al. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults JACC 2017:2551–2569.
2. Zagoline M Ilancaqueo M Hipertension Pulmonar importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico Rev Med Clin Condes 2015, 26 (3) 344-356.
3. D. Dunbar Ivy et al Pediatric Pulmonary Hipertension. J American Coll Cardiology 2013; 62: D117-26
4. Galie N McLaughingVV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension Eur Respir J 2018; in press
5. Ordoñez-Vázquez AL, Montes-Castillo C, Mora-Soto JR, Sánchez-Hernández JD. Hipertensión arterial pulmonar. El Residente. 2015; 10 (1): 18-30.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2016;37:67–119
7. Caicedo Cuenca et al. Enfoque de la hipertensión pulmonar en el paciente pediátrico Rev Col Cardiol. 2017;24 :89-97
8. Rich S. Epidemiologic clinical characteristics of primary pulmonary hypertension. In Will JA. Dawson CA. Weir EK, Buckner CK, editores The Pulmonary Circulation in Heart Diseases. Orlando, Flo: Academic Press; 1987: 499-509.
9. M.J. del Cerro, A. Moreno et al. Hipertensión pulmonar en pediatría. Hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas C 46 : 659- 687
10. K Dimopoulos et al. The spectrum of pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: management from a physician and nurse specialist perspective J Congenit Cardiol 2017, 1:5.

11. Calderón-Colmenero J., Cervantes-Salazar J.L., Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger Arch Cardiol Méx. 2015 ;85:133-40.
12. Beghetti M et al. Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos Rev Esp Cardiol. 2010;63(10): 1179-93.
13. Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Et. Al Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar Rev Esp Cardiol. 2010;63:583-96.
14. Ocampo Aristizabal LA et al. Hipertension Pulmonar en cardiopatías congénitas del adulto Rev Colomb Cardiol 2017; 24 (s1): 65-74.
15. Rabinovitch M. Pulmonary hypertension: Updating a mysterious disease. Cardiovasc Res. 1997;34:268-72.
16. Ordoñez-Vázquez AL y cols. Hipertension arterial pulmonar El Residente. 2015; 10 (1): 18-30
17. Sandoval J, Seoane M, Beltrán ME, et al: Circulación pulmonar. En: Vargas –Barrón J (Ed) Texto de Cardiología, Sociedad Mexicana de Cardiología. Intersistemas, SA de CV., México D.F. 2006:825-871
18. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. 2009. New York Heart Association
19. Curran JS, Barness LA. Nutrición. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. Nelson tratado de pediatría. 18a ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2000: vol.1 p.744-745.
20. J.C. Caraballo Fonseca, C.D. Martínez Balzano Disfunción endotelial en la hipertensión pulmonar Arch Bronconeumol 2005;41(7):389-92
21. Bortman Guillermo; Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar, Insuficiencia Cardíaca Vol. 4, Nº 1, 2009 ISSN 1850-1044, Simposio Internacional de Hipertensión Pulmonar.
22. Trujillo P. Hipertensión arterial pulmonar Rev Urug Cardiol 2014; 29:467-477

23. W.A. Zuckerman, D. Leaderer, C.A. Rowan, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease *Am J Cardiol.*, 107 (2011), pp. 1381-1385
24. De Rubens Figueroa J, et al. Heart Malformations in Children With Down Syndrome *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):894-9.
25. M.J. del Cerro, A. Moreno et al. Consenso sobre la clasificación de la enfermedad vascular pulmonar hipertensiva en niños: reporte del task force pediátrico del Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI) Panamá 2011 (*Rev Colomb Cardiol* 2012; 19(6): 339-352)
26. C.R. Mejía Chew Actualización en hipertensión arterial pulmonar *Rev Clin Esp.* 2016;216(8):436-444
27. Baron O, Diaz G Caminata de 6 minutos: propuesta de estandarización del protocolo y aplicación práctica para la evaluación de la hipertensión pulmonar con especial referencia a la de los niños, *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(1):59-67.
28. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:205–215.
29. Huertas A, Perros F, Tu L, et al. Immune dysregulation and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: A complex interplay. *Circulation.* 2014;129(12):1332-1340.
30. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A, Bogaard HJ, Nicolls MR. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1555-1565.
31. Soubrier F, Chung WK, Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American college of cardiology.* 2013D13- 21.
32. Vachieri JL, Adir Y. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. Hypertension. *Journal of the American college of cardiology.* 2013.D100-8.
33. Gorenflo M, Mebus S, Adatia I, del Cerro MJ, Bonnet D, et al. (2012) Neonatal and Childhood Pulmonary Hypertension - An Update (2012). *J Clin Exp Cardiol* S8:011

34. J. Sánchez Román et al. Marcadores biológicos. Utilidad para el control del paciente con hipertensión pulmonar Arch Bronconeumol. 2011;47 :21-25
35. Jone P-N and Ivy DD (2014) Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. Front. Pediatr 2014. 2:124
36. Demir R, Kucukoglu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Anatol J Cardiol. 2015;15(3):249-254.
37. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2013;22(130):487-494.
38. Cursack G, Nuñez C et al. Disfuncion grave de ventriculo derecho por ecocardiografia en hipertension arterial pulmonar: prevalncia, predictores clinicos, ecocardiográficos y tratamiento. Insuf Card 2017;12(1): 16-23.
39. Ordoñez-Vázquez AL y cols. Hipertension arterial pulmonar El Residente. 2015; 10 (1): 18-30
40. Gupta H, Ghimire G, Naeije R. The value of tools to assess pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2011;20(122):222-235.
41. Howard LS. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: Assessing the course of the disease. Eur Respir Rev. 2011;20(122):236.
42. Baldi F, Fusco L, et al .Optimal management of pulmonary arterial hypertension: prognostic indicators to determine treatment course. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:825-839.
43. Barberà JA, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. Arch Bronconeumol. 2017
44. Quintillá J.M. Insuficiencia cardiaca en Urgencias. Asociación Española de Pediatría. Protocolos Diagnósticos-Terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP, Capítulo 15, 2a edición, Editorial Ergón S.A, pp. 126-133. 2010.
45. McLaughlin V MD et al. Managment of Pulmonary Arterial Hypertension jacc vol. May 65, NO. 18, 2015 12, 2015:1976–97
46. Hanno H. L. Henrik ten F. et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension:

Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018;
International Journal of Cardiology 272 (2018) 20–29

47. Sociedad Argentina de Cardiología - SAC; Asociación Argentina de Medicina Respiratoria . Guías argentinas de consenso en diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar. Revista Argentina de Cardiología 2017 pp. 266- 336
48. Masaya S. Hiromi M et al. The role of N- Terminal Pro B- Type Natriuretic Peptide in the diagnosis of Congestive Heart Failure in Children: Circulation journal Vol 74 2010 05, 999-1005
49. Kylhamar D. Kjellstrom B et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. European Heart Journal 02 (2017) 1-7.
50. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2012; 125 2: 324-334.
51. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, et al. . Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. Br J Clin Pharmacol. (2009) 68:948–55.