

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**COMPORTAMIENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y  
RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS PORTADORES DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS  
E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN TRATAMIENTO CON  
BOSENTAN**

**Tesis de postgrado para obtener el diploma de la Sub-especialidad en  
Cardiología pediátrica**

**TESISTA**

**Dra. Leslie Magdalena González Muñoz  
Residente de segundo año de cardiología pediátrica**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dra Paola Leticia Castro Santiago  
Médico Cardiólogo Peditra, Cardiólogo intervencionista Peditra**

**CO-DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. Rosa Ortega Cortés  
Médico Peditra, Doctora en Ciencias Médicas**

**Guadalajara, Jalisco. Marzo 2020**



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.

## **IDENTIFICACIÓN DE AUTORES**

### **Tesista:**

Dra. Leslie Magdalena González Muñoz

Residente de segundo año de la Subespecialidad de Cardiología Pediátrica.

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia, 44340, Guadalajara, Jal

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

Mátricula: 991433510

Tel: 3311400312

Correo electrónico: [leslie263@hotmail.com](mailto:leslie263@hotmail.com)

### **Director de tesis:**

Dra Paola Leticia Castro Santiago

Médico Cardiólogo Pediatra, Cardióloga intervencionista Pediatra.

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia, 44340, Guadalajara, Jal

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

Matrícula 9914.

Tel: 3319446461

Correo electrónico: [paos\\_c@yahoo.com](mailto:paos_c@yahoo.com)

### **Co-director de tesis:**

Dra. Rosa Ortega Cortés

Médico Pediatra, Doctora en Ciencias Médicas. Jefatura de la División de Educación en Salud

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia, 44340, Guadalajara, Jal

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social

Matrícula: 9951873

Teléfono: 3333 991658.

Correo: [drarosyortegac@hotmail.com](mailto:drarosyortegac@hotmail.com)

## INDICE

1. Resumen .....	6
2. Marco teórico.....	7
3. Justificación .....	46
4. Planteamiento del problema .....	48
5. Objetivos .....	49
6. Hipótesis .....	50
7. Material y métodos.....	51
A. Tipo de diseño .....	51
B. Universo y lugar de trabajo .....	51
C. Cálculo muestral.....	51
D. Criterios de selección.....	51
E. Variables de estudio .....	52
F. Definición de variables .....	52
G. Operacionalización de variables .....	54
H. Desarrollo de estudio o procedimientos .....	57
I. Procesamiento de datos y aspectos estadísticos .....	58
8. Aspectos éticos .....	59
9. Recursos, financiamiento y factibilidad .....	61
10. Resultados .....	63
11. Discusión .....	69
12. Conclusiones .....	72
13. Recomendaciones .....	74
14. Referencias bibliográficas.....	75
15. Anexos	
1. Hoja de recolección de datos.....	78
2. Carta de omisión de consentimiento bajo información .....	80
3. Carta de confidencialidad.....	81

## **ABREVIATURAS**

CC: cardiopatía congénita

QP: flujo pulmonar

QS: flujo sistémico

RVP: resistencias vasculares pulmonares

RVS: resistencias vasculares sistémicas

URP: unidades de resistencia pulmonar

CC: Cardiopatía congénita

PAPM: presión arterial pulmonar media

HAP: hipertensión arterial pulmonar

HP: hipertensión pulmonar

FTCB: factor transformador de crecimiento beta

ON: óxido nítrico

ET: endotelina

FCEV: factor de crecimiento derivado de endotelio vascular

CMLV: células del músculo liso vascular

5HT: serotonina

PIV: péptido intestinal vasoactivo

VI: ventrículo izquierdo

VD: ventrículo derecho

OMS: Organización Mundial de la Salud

TIV: tabique interventricular

TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo

PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar

PAD: presión de aurícula derecha

ETT: ecocardiograma transtorácico

TC: tomografía computarizada

RMI: resonancia magnética

DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática  
ANA: anticuerpos antinucleares  
VIH: virus de inmunodeficiencia humana  
BNP: péptido natriurético tipo B  
TVA: test de vasorreactividad  
CCD: cateterismo cardiaco diagnóstico  
CF: clase funcional  
HPPo: hipertensión portopulmonar  
EVOP: enfermedad venoclusiva pulmonar  
ARE: antagonistas de los receptores de endotelina  
VEC: volumen extravascular aumentado  
CIV: comunicación interventricular  
CIA: cominicación interauricular  
PCA: conducto arterioso persistente

## I. RESUMEN

### COMPORTAMIENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN TRATAMIENTO CON BOSENTAN

**Introducción:** La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva y fatal para la cual no existe un tratamiento curativo; es una de las complicaciones más temidas en las cardiopatías congénitas (CC). **Objetivos:** Describir el comportamiento de la presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares en pacientes pediátricos portadores de cardiopatías congénitas e hipertensión arterial pulmonar en tratamiento con Bosentan. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo y comparativo en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado que desarrollaron hipertensión pulmonar que hayan recibido tratamiento con bosentan con cateterismo cardiaco antes y después de recibir tratamiento con este. Se revisaron expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se analizaron los datos en el SPSS 23.0. Para el análisis estadístico descriptivo se utilizaron frecuencias simples y porcentajes, así como medianas y rangos. Se realizó la prueba de Wilcoxon. Se consideró significancia estadística con  $p < 0.05$ . **Resultados:** Se incluyó a un total de 8 pacientes de los cuales el 50% fueron hombres y el 50% fueron mujeres, la mediana de edad al momento del estudio fue de 3 años (rango 14), la cardiopatía congénita más frecuentemente encontrada fue la comunicación interventricular perimembranosa en un 50% seguida de la comunicación interventricular subaortica el 37.5% y el resto 12.5% conducto arterioso persistente. El tratamiento con Bosentan fue otorgado con una mediana de 16 semana, con un mínimo de 8 semanas y máximo de 73 semanas y la dosis utilizada fue con una mediana de 32 mg, con un mínimo de 16 mg y máximo de 125 mg, ningún paciente presentó efectos adversos con el uso de Bosentan. Se observó disminución en la presión arterial pulmonar media con  $FiO_2$  al 100% ( $p = 0.046$ ) y en las URP con  $FiO_2$  al 100% ( $p = 0.034$ ). Todos los pacientes fueron candidatos a corrección total de la cardiopatía posterior al uso de Bosentan; el 87.5% corrección quirúrgica y el 12.5% por intervencionismo. **Conclusiones:** Los pacientes con cardiopatía congénita acianógena de flujo pulmonar aumentado que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar, presentaron disminución estadísticamente significativa de la presión arterial pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares indexadas a superficie corporal (URP), lo que permitió corrección total ya sea quirúrgica o intervencionista de la cardiopatía.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **INTRODUCCIÓN**

La hipertensión arterial pulmonar es una de las complicaciones más temidas de las cardiopatías congénitas (CC). Es reconocido que las CC son las malformaciones más frecuentes al nacimiento con una prevalencia que va de 6 a 8 por 1,000 recién nacidos vivos. 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 arterial pulmonar consecutiva a CC.<sup>1</sup>

La frecuencia de hipertensión arterial pulmonar secundaria a CC 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 CC. Con el advenimiento del tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial pulmonar, se han vislumbrado nuevas oportunidades terapéuticas, siendo cada vez más cotidiano que se sumen al tratamiento intervencionista o quirúrgico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a CC.<sup>1</sup>

### **DEFINICIÓN**

De manera similar a los adultos, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en niños se define como una presión arterial pulmonar media mayor a 25 mmHg en reposo. El subgrupo de pacientes con HAP clasificados como con HAP además demuestra



una presión de enclavamiento capilar pulmonar inferior a 15 mmHg y un aumento de la resistencia vascular pulmonar (mayor de 3 unidades woods x m2).<sup>2</sup>

Una excepción a la definición anterior es la población de cardiopatías congénitas de fisiología univentricular (Glenn / Fontan). Debido a que los pacientes que tienen paliación post-Fontan dependen del flujo sanguíneo pulmonar pasivo, la enfermedad vascular hipertensiva pulmonar complica el curso para muchos pacientes a pesar de una presión arterial pulmonar media inferior a 25 mmHg. En tales pacientes, incluso una elevación muy leve de la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular puede conducir a un fallo circulatorio.<sup>2</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia estimada de HAP a nivel mundial es de 30 a 50 casos/millón de población adulta. En México, así como en América Latina, no existen datos específicos sobre la prevalencia.<sup>3</sup>

Se ha reportado una relación mujer:hombre de 4:1, con una media de edad de 50 años, aunque se puede presentar a cualquier edad. Las mujeres y pacientes jóvenes presentan mayor supervivencia.<sup>3</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA**

Es bien conocido que el desequilibrio entre las propiedades vasoconstrictoras y vasodilatadoras de la circulación pulmonar es el problema principal en la HAP. Este desequilibrio es multifactorial durante los últimos años, se ha otorgado un mayor peso a factores desencadenantes de esta alteración, dentro de los cuales se encuentran factores moleculares y celulares, así como diversos componentes de inflamación y autoinmunidad.<sup>3</sup>

Dentro de estas alteraciones, se ha documentado que la mutación en el gen situado en el cromosoma 2q33 que codifica el receptor tipo 2 de las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP2) se puede encontrar en el 70% de los casos de HAP hereditaria y hasta en el 40% de las formas esporádicas. Este gen es mediador del control del crecimiento, la diferenciación y la apoptosis de células del endotelio vascular y de células del músculo liso pulmonar, por lo que la mutación del mismo

es responsable de la proliferación anormal de células del músculo liso y de la apoptosis de endotelio vascular, con generación de lesiones plexiformes (conjunto de endotelio dañado, fibroblastos y proteínas de matriz celular) en las pequeñas arterias pulmonares.<sup>3</sup>

La proliferación de células del músculo liso en las pequeñas arterias pulmonares es una respuesta a un estímulo específico aún desconocido; esta proliferación celular es favorecida por la inflamación, infecciones virales, hipoxia, estrés oxidativo y mutaciones genéticas. Este fenómeno, característico de todas las formas de HAP, genera lesiones plexiformes que se consideran elementales para la generación de obstrucción y aumento de la resistencia vascular al flujo pulmonar. Además, existe la participación de células extrapulmonares que migran de la médula ósea (ejemplo: fibrocitos y las células c-kitt) en el fenómeno de remodelación y sintetizan factores proangiogénicos.<sup>3</sup>

Hasta en el 40% de los pacientes con HAP se puede encontrar autoanticuerpos circulantes y concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias como las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6). También se ha reportado la presencia de linfocitos B y T en la lesiones vasculares, así como macrófagos, mastocitos y células dendríticas. Por otra parte refieren que existe un proceso de autoinmunidad local inducido por el llamado tejido linfoide terciario (folículos de tejido linfoide ectópico), que se encuentra en la región perivascular de los vasos pulmonares y que, ante ciertos estímulos específicos, genera inflamación crónica, persistencia del proceso de remodelación y, por lo tanto, proliferación vascular y su con secuencia obstrucción. Debido a esta lesión endotelial, así como a los mecanismos inflamatorios ya comentados, existe evidencia de que en los pacientes con HAP se cuenta con anomalías en la cascada de coagulación, que reflejan la existente disfunción endotelial y la tendencia a trombosis in situ, encontrándose concentraciones elevadas de fibrinopéptidos A y B, dímero-D, factor de Von Willebrand e inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1.<sup>3</sup>

Por lo tanto, estos distintos componentes contribuyen a generar disfunción endotelial en las arterias pulmonares de menor calibre, alteración en la regulación de las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras a nivel del endotelio vascular,

tendencia a la agregación plaquetaria con riesgo elevado de trombosis in situ y remodelación vascular con proliferación de las células del músculo liso de la túnica íntima y media arterial, que conllevan al aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar.<sup>3</sup>

El aumento en la resistencia vascular pulmonar, como consecuencia, produce aumento progresivo en la postcarga del ventrículo derecho (VD), resultando posteriormente en disfunción de éste.<sup>3</sup>

Se piensa que esta remodelación anormal es resultado de una lesión endotelial inicial mediada por un agente agresor externo en un individuo predispuesto genéticamente.<sup>4</sup>

## **PATOBIOLOGÍA**

En las últimas dos décadas la investigación sobre los mecanismos íntimos del daño vascular en la HAP ha sido intensa y se ha enfocado a varios procesos potencialmente importantes que incluyen los siguientes:

*Disfunción endotelial:* En la HAP existe un claro imbalance entre factores vasodilatadores (anti-proliferadores) y vasoconstrictores (proliferadores). Los pacientes con HAP han mostrado deficiencia de prostaciclina, de óxido nítrico (ON) y recientemente de péptido intestinal vasoactivo. Por otro lado, estos pacientes han mostrado también aumento de tromboxano, de endotelina (ET) y del factor de crecimiento derivado de endotelio vascular (FCEV).<sup>4</sup>

*Anormalidades en la electrofisiología de la CMLV.* En este rubro destaca la disfunción de los canales de potasio que abren por voltaje (Kv). Estos son proteínas transmembrana que tienen un poro de alta selectividad por el potasio. Los Kv contribuyen al potencial de membrana de la CMLV. Al inhibirlos, se acumula el potasio intracelular, aumenta el potencial (despolarización) y a este nuevo potencial se abren los canales de calcio tipo L, entra el calcio a la célula y se activa el aparato contráctil (vasoconstricción) y se inicia la proliferación. En la HAP los Kv 1.5 y 2.1 están disminuidos y se ha mostrado que los anorexígenos inhiben a los Kv 1.5 y 2.1, lo que señala un posible puente entre estos fármacos y el desarrollo de HAP.<sup>4</sup>

*Serotonina.* La serotonina (5HT) es mediadora de constricción y promueve proliferación de la CMLV. La 5HT está aumentada en la sangre de los pacientes con HAP, en particular en aquéllos con HAP asociada a ingesta de anorexígenos. Al mismo tiempo, la 5HT está disminuida dentro de las plaquetas, como si existiera un problema de almacenamiento. En la HAP está aumentada la expresión del transportador de la 5HT (5HTT), también existe aumento en la expresión del receptor 5HT1B que es el mediador de constricción arteriolar. De manera interesante, se ha mostrado recientemente que en modelos animales de HAP los inhibidores del 5HTT como la fluoxetina inhiben la proliferación fibromuscular anormal de los vasos pulmonares.<sup>4</sup>

*Péptido intestinal vasoactivo (PIV).* De interés reciente, es el hallazgo de una disminución en el plasma y en la expresión tisular del PIV en los pacientes con HAP. El PIV forma parte de la superfamilia del factor de secreción del glucagón. Se le conoce primordialmente como un mediador neuroendocrino que tiene que ver con la secreción de agua y electrolitos al nivel intestinal, sin embargo, es también un potente vasodilatador al nivel sistémico y pulmonar. El PIV inhibe además la activación plaquetaria y la proliferación de CMLV. El PIV tiene receptores específicos que cuando son estimulados, activan los sistemas del AMP cíclico (AMP-c) y el GMP cíclico (GMP-c).<sup>4</sup>

*Anormalidades genéticas:* tiene su base en la existencia de HAP familiar. Se han demostrado mutaciones cuando menos en 2 genes: el BMPR2 y el ALK-1, este último relacionado más bien con la HP de la telangiectasia hereditaria familiar. El BMPR2 codifica al receptor del factor transformador de crecimiento beta (FTCB) que es una familia grande de polipéptidos que, dependiendo de su localización, influencia el crecimiento y la movilidad celular. Influencia también fenómenos como inmunosupresión, angiogénesis y apoptosis. Es posible que la alteración de las proteínas morfogenéticas resulte en la falla de algún mecanismo crítico antiproliferativo o de diferenciación en los vasos pulmonares.<sup>4,5</sup>

*Otros procesos importantes.* Además de lo anteriormente señalado, se ha establecido que en la HAP existen anomalías en el recambio de la matriz

extracelular y en fenómenos relacionados como trombosis e inflamación, así como anomalías en la angiogénesis y apoptosis celular.<sup>4</sup>

## **ETIOLOGÍA**

La etiología de la hipertensión pulmonar es muy diversa y tratar de 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. Existe un amplio espectro de la presentación de la enfermedad y el diagnóstico todavía se basa principalmente en los hallazgos ecocardiográficos y de cateterismo cardiaco.<sup>6</sup> 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. 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.<sup>6</sup>

Cardiopatía congénita como causa de HAP: Esto se observa en cardiopatías en las cuales aumenta el flujo sanguíneo a los pulmones. Existen múltiples mecanismos que intervienen en la respuesta a este proceso. Inicialmente hay una proliferación de células musculares lisas de las arteriolas, esta proliferación puede aumentar para afectar a los vasos distales. La hipertrofia de las células del músculo liso y la

proliferación del endotelio conlleva un aumento de la vaso reactividad pulmonar, la vasoconstricción pulmonar y la remodelación vascular pulmonar, que generalmente se reconoce de manera serial como lo demuestra la clasificación de Rabinovitch.<sup>6</sup>

Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda: Cuando hay afectación del corazón izquierdo produce a una contrapresión con el aumento de la presión venosa pulmonar, la presión arterio-pulmonar y, finalmente, a la hipertensión en las arterias pulmonares.<sup>6</sup>

Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar y / o hipoxia: El oxígeno es uno de los vasodilatadores pulmonares más potentes y, por lo tanto, la hipoxia conduce a la vasoconstricción pulmonar. Este es un mecanismo de protección por el cual parte o la totalidad de un pulmón que no está bien ventilado tendrá un suministro sanguíneo reducido, y esta sangre se desvía a la parte mejor ventilada de los pulmones. Si la hipoxia es crónica, la vasoconstricción continúa y, a su vez, conduce a un aumento de la resistencia vascular pulmonar. La enfermedad pulmonar produce hipoxia, estimulación de la eritropoyetina, eritrocitosis y daño endotelial. El daño endotelial conduce a un desequilibrio entre los vasoconstrictores y vasodilatadores. La hipoxia prolongada causa una lesión hipóxica al propio LV y, posteriormente, puede contribuir a la HAP al aumentar la presión venosa pulmonar.<sup>6</sup>

Hipertensión pulmonar por fenómeno tromboembólico crónico: El tromboembolismo en la circulación pulmonar puede llevar a una perfusión reducida de los segmentos de los pulmones y, potencialmente, un aumento de la resistencia vascular pulmonar.<sup>6</sup>

Hipertensión portal: La hipertensión arterial pulmonar asociada con la hipertensión portal, independientemente de la cirrosis, se conoce como hipertensión pulmonar portal o HAPP.<sup>6</sup>

Enfermedad inflamatoria sistémica: La enfermedad inflamatoria sistémica se asocia con hipertensión arterial pulmonar. La enfermedad vascular del colágeno y la enfermedad granulomatosa causan lesión endotelial y disfunción. La respuesta inflamatoria causa lesiones vasculares, proliferación endotelial e hipertrofia del músculo liso. Esto puede ser contribuido por la fibrosis intersticial, así como la participación vascular directa. La endotelina-1 (ET-1) se ha implicado en este

proceso. Se ha encontrado una asociación con la presencia de anticuerpos de células endoteliales en enfermedades del tejido conectivo, como en el lupus eritematoso sistémico.<sup>6</sup>

## **CLASIFICACIÓN**

En el 5º Simposio Mundial sobre la hipertensión pulmonar (PH) en el 2013 en Niza, Francia, se propuso una clasificación de APAH-CHD, clasificada en 4 grupos, APAH-CHD se agrupó por su anatomía y fisiología.<sup>7</sup>

El grupo 1 representa a los pacientes con síndrome de Eisenmenger (ES), que incluye grandes defectos intra y extracardíacos que dan como resultado resistencias vasculares pulmonares incrementadas, HAP severa y, con el tiempo, inversión del corto circuito. Como se mencionó anteriormente, esta es una de las formas más graves de HAP, y el defecto se considera inoperable.<sup>7</sup>

Al igual que en los pacientes del Grupo 1, los pacientes del Grupo 2 tienen grandes defectos pero con HAP leve a moderada, por lo tanto, el corto circuito continúa de izquierda a derecha. Muchos de estos pacientes pueden considerarse operables, pero deben considerarse en un centro especializado. Dependiendo de la gravedad de la HAP, estos pacientes también pueden beneficiarse de un tratamiento dirigido a la HAP prequirúrgica.<sup>7</sup>

En el Grupo 3, los pacientes tienen HAP grave con defectos pequeños y restrictivos que permiten un pequeño alivio de la presión para el ventrículo derecho. Se sospecha que estos pacientes tienen anomalías innatas subyacentes adicionales del lecho vascular pulmonar de etiología desconocida, en lugar de la fisiología ES. Como tales, a menudo son considerados y tratados como pacientes con HAP idiopática.<sup>7</sup>

El grupo final, Grupo 4, incluye pacientes que desarrollan una HAP significativa después de la corrección de su defecto. La HAP puede desarrollarse temprano o tarde después de la corrección, y con frecuencia es difícil de tratar. Se ha propuesto que puede haber una predisposición genética en estos pacientes para desarrollar HAP.<sup>7</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado la HAP en cinco grupos en base a su fisiopatología, hemodinámica pulmonar y estrategias de manejo (tabla 1).<sup>8,9</sup>

El grupo 1 de la OMS se refiere a la hipertensión arterial pulmonar, caracterizada por remodelación progresiva, estrechamiento y obliteración de pequeñas arterias pulmonares debido a la proliferación de músculo liso y células endoteliales, inflamación de la pared vascular y fibrosis.<sup>8,9</sup>

El grupo 2 de la OMS (relacionado con trastornos del lado izquierdo del corazón) y el grupo 3 (asociado con enfermedad pulmonar o hipoxemia crónica) son los tipos más frecuentes de HAP. Los pacientes suelen tener una enfermedad cardiopulmonar crónica avanzada, con la presencia de HAP que produce síntomas más graves, una peor calidad de vida relacionada con la salud y una peor supervivencia.<sup>8,9</sup>

El grupo 4 de la OMS, HAP tromboembólico crónico está relacionado con la obstrucción tromboembólica crónica de las arterias pulmonares después de una embolia pulmonar múltiple o recurrente. La HAP aguda y la disfunción ventricular derecha son comunes en la embolia pulmonar aguda, y se presentan en aproximadamente la mitad de los pacientes afectados.<sup>8,9</sup>

El grupo 5 de la OMS incluye HAP relacionado con una variedad de afecciones médicas, como la sarcoidosis y los trastornos hematológicos o metabólicos, en los cuales los mecanismos de HAP son poco conocidos o multifactoriales.<sup>8,9</sup>

Tabla 1. Clasificación actual de la Hipertensión Pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (2003)

I.	Hipertension Arterial Pulmonar
	• Idiopática
	• Familiar
	• Asociada a: colagenopatías, cortocircuitos intracardiacos, hipertensión portal; virus inmunodeficiencia humana, drogas y toxinas, hipertiroidismo, enfermedad de Gaucher, hemoglobinopatías, desórdenes mieloproliferativos, telanectasia hereditaria familiar, esplenectomía.
	• Enfermedad veno-oclusiva.
	• Angiomatosis capilar pulmonar
II.	Hipertensión Venosa Pulmonar
	• Asociada a aumento de presión ventricular y/o auricular izquierda, enfermedad valvular izquierda.
III.	Asociada a Enfermedad Pulmonar o Hipoxemia
	• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos del sueño, síndrome de hipoventilación alveolar.
IV.	Asociada a Enfermedad Tromboembólica Crónica
	• Tromboembolia arterial pulmonar proximal.
	• Obstrucciones distales en arterias pulmonares.
V.	Misceláneas
	• Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis



Durante el Quinto Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, celebrado en 2013 en Niza, Francia, se realizaron algunas modificaciones y actualizaciones, en especial para el grupo 1, según los nuevos datos publicados (cuadro1).<sup>10</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar\*

**1. Hipertensión arterial pulmonar**

- 1.1 Idiopática
- 1.2 Heredable
  - 1.2.1 Receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II (BMPR2)
  - 1.2.2 ALK-1, ENG (endoglin), SMAD9, CAV1 (caveolina-1) KCNK3
  - 1.2.3 Desconocido
- 1.3 Inducida por fármacos o toxinas

**1.4 Asociada con:**

- 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
- 1.4.2 Infección por VIH
- 1.4.3 Hipertensión portal
- 1.4.4 Cardiopatías congénitas
- 1.4.5 Esquistosomiasis

**1' Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar**

**1'' Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**

**2. Hipertensión pulmonar debida a una cardiopatía izquierda**

- 2.1 Disfunción ventricular izquierda
- 2.2 Disfunción diastólica ventricular izquierda
- 2.3 Enfermedad valvular
- 2.4 Congénita/adquirida izquierdo obstrucción del tracto de entrada/salida del corazón y miocardiopatías congénitas

**3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares o hipoxia**

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón restrictivo y obstructivo mixto
- 3.4 Trastornos respiratorios del sueño
- 3.5 Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.6 Exposición crónica a gran altitud
- 3.7 Enfermedades pulmonares del desarrollo

**4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**

**5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros**

- 5.1 Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
- 5.2 Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar
- 5.3 Trastornos metabólicos: enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos
- 5.4 Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmentaria

Niza 2013. Principales modificaciones de la anterior clasificación de Dana Point.

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.<sup>11</sup>

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.<sup>11</sup>

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.<sup>11</sup>

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).<sup>11</sup>

Hipertensión arterial 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.<sup>11</sup>

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.<sup>11</sup>

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.<sup>11</sup>

### **Clasificación funcional**

La clasificación funcional es un componente importante de la evaluación de los pacientes con HAP porque predice fuertemente la mortalidad y es un factor importante para tomar decisiones sobre la terapia apropiada. La Organización Mundial de la Salud (OMS) es la herramienta más utilizada para evaluar el impacto

de la enfermedad (Tabla 2). La New York Heart Association (NYHA), que es similar a la clasificación de la OMS, también se puede usar para caracterizar a los pacientes con HAP y predecir los resultados. En el registro de NIH, la mediana de tiempo de supervivencia para Los pacientes con una clasificación de referencia de NYHA I o II fue de 6 años, en comparación con solo 2,5 años y 6 meses para FC III y IV, respectivamente.<sup>12</sup>

<b>Tabla 2.</b> Clasificación funcional de pacientes con hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud	
Clasificación del estado funcional (Clase Funcional) de los pacientes con Hipertensión Pulmonar	
	Pacientes con HP quienes no tienen limitación en actividad física usual; regularmente la actividad física no causa incremento de la disnea, la (asfixia), no causa fatiga (cansancio), dolor en el pecho o pre-síncope (pérdida de conciencia).
	Pacientes con HP quienes presentan una limitación moderada en sus actividades físicas. No sienten malestar al reposar o descansar, pero la actividad física normal causa aumento de la disnea (asfixia), fatiga, dolor en el pecho o pre-síncope (pérdida de conciencia).
	Pacientes con HP quienes tienen una limitación muy marcada en su actividad física. No sienten malestar al descansar o reposar, pero la menor actividad física normal causa un aumento de la disnea (asfixia), fatiga (cansancio), dolor en el pecho y pre-síncope (pérdida de conciencia).
	Pacientes con HP quienes son incapaces de realizar una actividad física y al descansar presentan síntomas de falla ventricular derecha. La disnea (asfixia) y la fatiga (cansancio) pueden presentarse al reposar o descansar y los síntomas se incrementan con la más mínima actividad física.
Esta clasificación es determinada por la Organización Mundial De La Salud (OMS) y New York Heart Association (NYHA).	

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.<sup>12</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HP comienza con la sospecha clínica y requiere de confirmación diagnóstica y de identificación etiológica específica. La sospecha clínica se origina

por la presencia de síntomas y signos (que, generalmente, aparecen en forma tardía), los factores de riesgo y los hallazgos del examen físico apoyados por los datos del electrocardiograma y la radiografía de tórax. Si se confirma la sospecha, se continuará con un eco Doppler cardíaco, pruebas de función pulmonar y TC de tórax para identificar enfermedades del corazón izquierdo o pulmonar. Si no hay datos de enfermedad cardíaca o respiratoria, se recomienda excluir al tromboembolismo pulmonar. Descartadas estas posibilidades y confirmado el diagnóstico de HAP con un cateterismo derecho, se evaluarán las causas de HAP.<sup>13</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas de la HAP en los niños son inespecíficos y pueden ser diferentes de los de los adultos. Aunque el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, sobre todo en los que se presentan con síncope, suele ser más corto que en los adultos, el diagnóstico clínico es difícil y, con frecuencia, se realiza de forma tardía en el curso de la enfermedad.<sup>14</sup>

En los lactantes se puede manifestar con signos de bajo gasto cardíaco tales como cansancio en las tomas, vómitos, retraso ponderoestatural, taquipnea, taquicardia e irritabilidad. La presencia de síncope a esta edad puede simular convulsiones y en casos más graves una muerte súbita abortada. El dolor torácico se puede manifestar en forma de espasmos del sollozo.<sup>14</sup>

Los lactantes y niños mayores con un foramen oval permeable pueden presentar cianosis por cortocircuito derecha-izquierda.<sup>14</sup>

En los niños mayores los síntomas más frecuentes son el cansancio fácil y la disnea de esfuerzo, y ocasionalmente el dolor torácico. La aparición de síncope con el esfuerzo es más frecuente en los niños que en los adultos, los pacientes pediátricos con síncope deben ser considerados “de alto riesgo” y tratados de forma intensiva, independientemente de su nivel de disnea basal o con el esfuerzo, ya que los niños pueden mantenerse oligosintomáticos durante tiempo a pesar de presentar cifras muy elevadas de presión pulmonar (incluso suprasistémicas).<sup>14</sup>

En el examen físico se puede apreciar un segundo ruido cardíaco fuerte, un soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea y, menos frecuentemente, un soplo diastólico

de insuficiencia pulmonar. Los edemas periféricos y otros signos de fallo ventricular derecho, como hepatomegalia e ingurgitación yugular, no son muy frecuentes en los niños pequeños, y son más propios de casos avanzados de larga evolución y en niños mayores de 10 años.<sup>14</sup>

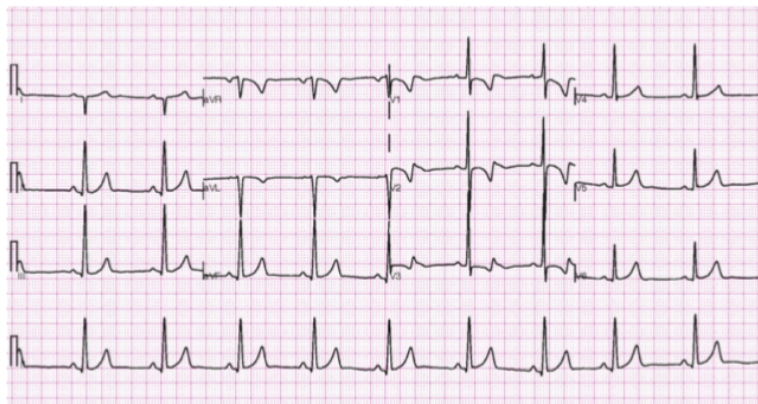
Las acropaquias no son típicas de la HAP idiopática (salvo algunos casos raros de larga evolución con hipoxemia crónica por cortocircuito derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable), pero sí aparecen en los pacientes con síndrome de Eisenmenger o cardiopatías complejas.<sup>14</sup>

## ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

### 1. Detección de HAP

#### Electrocardiograma (ECG)

Se requiere un ECG en todos los pacientes con sospecha de HAP. Puede mostrar crecimiento auricular derecho y ventricular derecho, así como desviación a la derecha del eje del complejo QRS (figura 1). Sin embargo, es una exploración poco sensible y específica, de forma que un electrocardiograma (ECG) normal no excluye la presencia de HTP. Sin embargo, deben realizarse ECG de forma periódica en el seguimiento, para detectar la presencia de arritmias, que pueden aparecer especialmente cuando hay dilatación importante de las cavidades derechas, y fallo ventricular derecho. Los parámetros de ECG que reflejan anomalías en el ventrículo derecho en pacientes con HAP están asociados con una mala supervivencia y pueden ser útiles en el manejo terapéutico de estos pacientes.<sup>14,15</sup>



**Figura 1.** Un ECG de un paciente con hipertensión pulmonar (HP). Observe el eje QRS derecho, reflejado por el complejo QRS negativo en la derivación I. La hipertrofia ventricular derecha se refleja en la onda R grande en la derivación V1 y V2 con un patrón de tensión en estas derivaciones. La frecuencia cardíaca es de solo 60 latidos / min, que es baja en los pacientes con HP, y refleja un pronóstico relativamente favorable.

### **Radiografía de tórax**

La radiografía de tórax, aunque algunas veces puede ser normal en los niños con HAP, puede aportar claves muy útiles tanto para su sospecha como para el diagnóstico etiológico. Los hallazgos incluyen dilatación arterial pulmonar central que contrasta con la «amputación» de los vasos sanguíneos periféricos. Se puede observar el aumento auricular y ventricular derechos, que en los casos más avanzados es progresivo. La radiografía torácica permite excluir, razonablemente, la asociación de enfermedad pulmonar moderada o severa o la hipertensión venosa pulmonar debida a alteraciones del corazón izquierdo. Sin embargo, una radiografía torácica normal no excluye la presencia de HAP poscapilar leve, que incluye enfermedad del corazón izquierdo o enfermedad pulmonar venooclusiva.<sup>16</sup>

### **Pulsioximetría**

Es una exploración sencilla y no invasiva que puede proporcionar información relevante sobre la etiología (por ejemplo, cianosis diferencial en ductus en situación de Eisenmenger), así como sobre la situación basal del enfermo y respuesta a los tratamientos. La realización de estudios de pulsioximetría durante el sueño permitirá también descartar trastornos ventilatorios del sueño como causa de la HAP.<sup>14</sup>

### **Ecocardiografía**

La ecocardiografía es una herramienta fundamental, no sólo para el diagnóstico de sospecha de la HAP, sino también para estimar su gravedad, su repercusión en la función ventricular derecha y el seguimiento del enfermo. Un estudio ecocardiográfico completo permitirá en muchos casos la clasificación etiopatogénica de la hipertensión, al excluir o confirmar la presencia de enfermedad del corazón izquierdo o de cardiopatía congénita.<sup>14,15</sup>

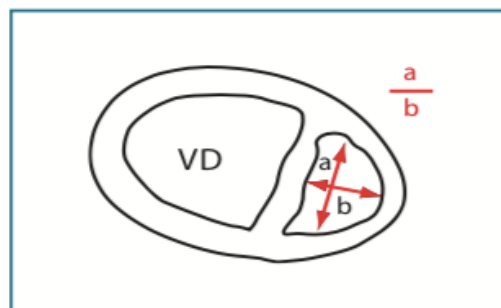
Sin embargo, la cuantificación de las cifras de presión pulmonar con esta técnica puede ser difícil o imprecisa (sobre o infraestimación) y no nos aporta información sobre las RVP. En el paciente pediátrico podemos emplear los mismos parámetros que en el adulto, aunque con frecuencia, y debido a la falta de colaboración del niño,

durante la exploración ecográfica tendremos que priorizar y seleccionar los más relevantes.<sup>14,15</sup>

Una morfología anómala del tabique interventricular (TIV) en telesístole en el plano paraesternal eje corto es el primer indicador de HTP significativa: un TIV de tipo I (morfología normal) excluye HAP grave; un TIV de tipo II indica presiones igualadas en ambos ventrículos (presión sistémica en el VD), y un TIV de tipo III, presiones suprasistémicas en el VD (Figura 2). La cuantificación del grado de deformidad del ventrículo izquierdo (VI) se realiza mediante el índice de excentricidad, que puede realizarse en telesístole (relación de presiones VI/VD) o en telediástole (precarga del VI) (Figura 3).<sup>14,15</sup>



**Figura 2.** Izquierda: Tabique interventricular (TIV) de tipo I (presión en el ventrículo derecho [VD] menor que la del ventrículo izquierdo). Centro: TIV de tipo II (presiones igualadas en ambos ventrículos). Derecha: TIV de tipo III (presión suprasistémica en el VD).



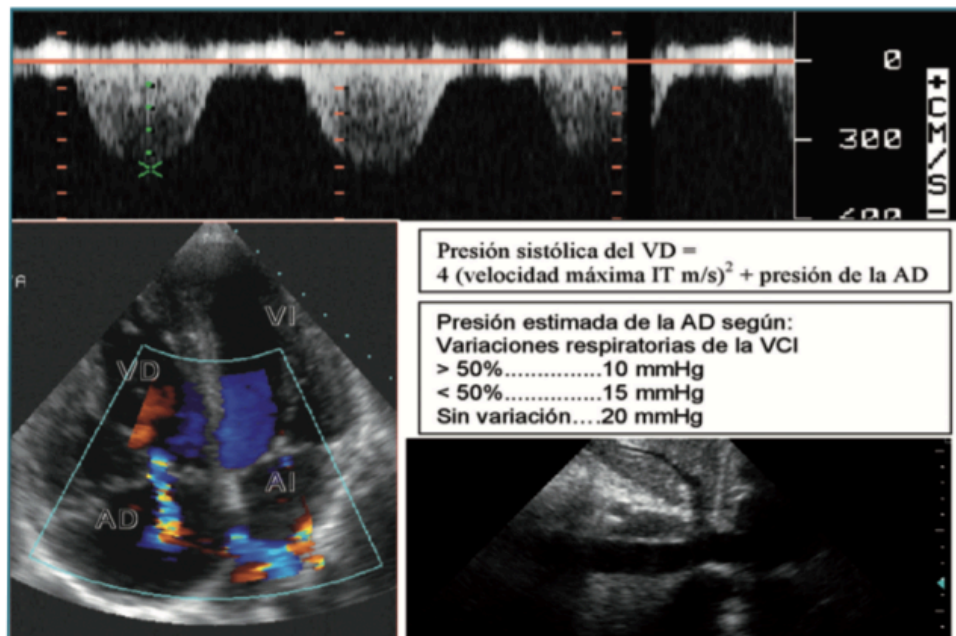
**Figura 3.** Índice de excentricidad del ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho.

La cuantificación de la velocidad del jet de la insuficiencia tricúspide permitirá, en ausencia de estenosis pulmonar, estimar la presión sistólica pulmonar mediante la



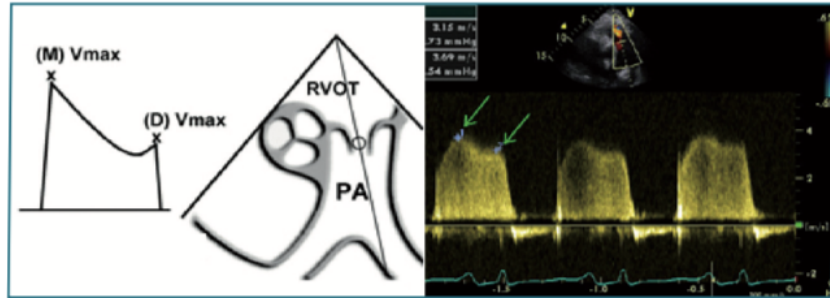
ecuación de Bernouilli (Figura 4); habitualmente se utiliza para este cálculo una presión auricular derecha de 10 mmHg, constante que modificaremos tras el estudio de las variaciones respiratorias en el tamaño de la vena cava inferior en proyección subcostal (Figura 4).<sup>14,15</sup>

Si existe insuficiencia pulmonar significativa (situación frecuente si el tronco pulmonar está muy dilatado), podremos calcular la PAPM y la presión diastólica (Figura 5). En los casos en que no tengamos insuficiencia pulmonar o tricúspide significativa, podríamos emplear otros parámetros más indirectos, como los derivados del análisis de la morfología del flujo sistólico pulmonar (Figura 6). El estudio morfométrico de las cavidades derechas nos dará información sobre la gravedad de la HAP y su repercusión en la función del VD: dilatación de las cavidades derechas (que cuantificaremos midiendo el diámetro diastólico del VD y el área de la AD y calculando su z-score según la superficie corporal), hipertrofia del VD, dilatación del tronco de la arteria pulmonar, área de la AD, etc. La estimación de la función ventricular derecha por ecocardiografía es compleja.<sup>14,15</sup>



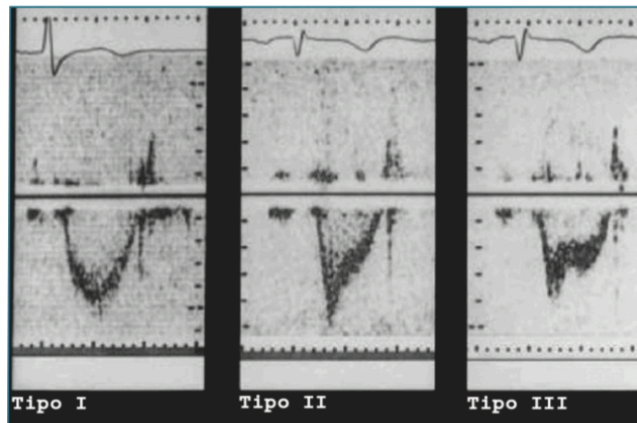
**Figura 4.** Cálculo de la presión sistólica en el VD y la arteria pulmonar a partir de la velocidad de la IT y de la presión de la AD según las variaciones respiratorias en el tamaño de la VCI. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; IT: insuficiencia tricúspide; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.



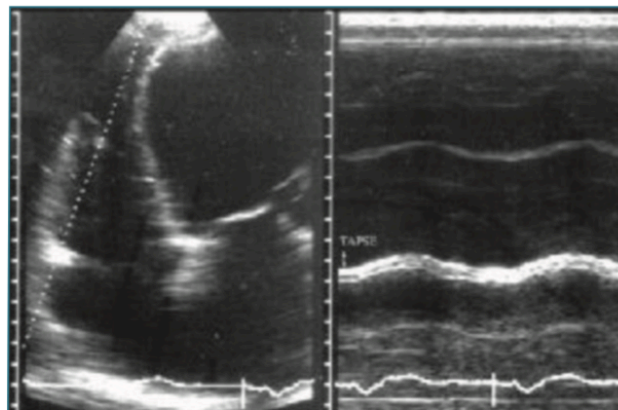


**Figura 5.** Cálculo de la presión pulmonar media y diastólica por velocidad de la insuficiencia pulmonar.

En la población pediátrica el TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricuspídeo) (Figura 7) y la  $Dp/Dt$  (calculada en la curva Doppler de la insuficiencia tricúspide, si ésta es significativa) son los mejor estudiados. La disfunción ventricular derecha y la presencia de derrame pericárdico son hallazgos de mal pronóstico.<sup>14,15</sup>



**Figura 6.** Morfología del flujo sistólico pulmonar: tipo I (normal), tipo II (hipertensión pulmonar), tipo III (HTP severa).



**Figura 7.** Cálculo del TAPSE (excursión sistólica del plano anular tricuspídeo).

Con el objeto de minimizar falsos positivos es importante identificar valores específicos para la definición de HP valorada por ETT. El rango de PSVD en sujetos sanos ha sido bien caracterizado. En una amplia población de ambos sexos, de 1-89 años de edad, se calculó una PSVD de  $28 \pm 5$  mmHg (rango, 15-57 mmHg). La PSVD se incrementa con la edad y con el índice de masa corporal. De acuerdo con estos datos, la HAP leve se puede definir como una PSAP de aproximadamente 36-50 mmHg o una velocidad de la regurgitación tricúspide en reposo de 2,8-3,4 m/s (asumiendo una PAD normal de 5 mmHg).<sup>16</sup>

Para la confirmación del diagnóstico y la valoración de la severidad de la HAP son importantes los parámetros ecocardiográficos y Doppler, incluidos la dimensión y función del ventrículo derecho e izquierdo, la presencia de anomalías en las válvulas tricúspide, pulmonar y mitral, la eyección del ventrículo derecho y las características de llenado del ventrículo izquierdo, las dimensiones de la vena cava inferior y el tamaño de un derrame pericárdico.<sup>16</sup>

## **2. Clasificación de HAP**

### **Tomografía computarizada cardiaca**

Tanto la tomografía computarizada de alta resolución como la angiografía por tomografía computarizada tienen un papel en el diagnóstico y manejo de la HAP. Específicamente, la HAP puede manifestarse como dilatación de la arteria pulmonar principal mayor o igual a 29 mm, una relación arteria pulmonar: aorta ascendente mayor o igual a 1.0, y / o una relación arteria segmentaria: bronquio mayor de 1.0 en tres o cuatro lóbulos de los pulmones en la tomografía.<sup>17</sup>

### **Imagen por resonancia magnética (RMI)**

En la última década, la resonancia magnética cardíaca se ha convertido en el "estándar de oro" en la evaluación de la estructura y función cardíaca, por lo que su papel en el estudio y seguimiento del paciente pediátrico con HAP es creciente. A pesar de que aún no es posible realizar una estimación fiable de las resistencias pulmonares mediante esta técnica, aporta información muy valiosa para definir la anatomía de las cardiopatías congénitas, descartar la presencia de trombos

intrapulmonares, y estudiar la función del ventrículo derecho. El posible valor diagnóstico o pronóstico de nuevos parámetros estudiados por RMI, como la curvatura del septo interventricular en diástole y sístole, la contrastación tardía del septo interventricular tras la administración de gadolinio i.v., o la relación entre la pulsatilidad de la arteria pulmonar y la respuesta al test vasodilatador son actualmente objeto de investigación.<sup>17</sup>

### **Test de función pulmonar**

Excluirá o caracterizará la contribución de la vía aérea subyacente o la enfermedad parenquimatosa. Aunque la enfermedad pulmonar obstructiva con hipoxemia puede confirmarse mediante pruebas; se producen anomalías en otros tipos de HP. Aproximadamente el 20% de los pacientes con embolia pulmonar crónica tienen parámetros restrictivos (es decir, volúmenes pulmonares predichos en aproximadamente el 80%) pero pueden tener una capacidad de difusión casi normal de monóxido de carbono (DLCO). La DLCO del 20% de los pacientes con esclerosis sistémica limitada está por debajo de lo normal; un DLCO de 55% de lo previsto puede estar asociado con el desarrollo futuro de HAP.<sup>18</sup>

### **Gammagrama pulmonar de ventilación perfusión (V/Q)**

Es un componente indispensable de la evaluación porque la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una causa potencialmente curable de HP. Las exploraciones V/Q de pacientes con embolia pulmonar crónica generalmente muestran al menos un defecto de perfusión de tamaño segmentario o mayor. Es poco probable que los pacientes con HAP que tienen exploraciones normales de V/Q tengan una embolia pulmonar crónica, y más probabilidades de tener hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI). Tiene una sensibilidad del 90% al 100%, con una especificidad del 94% al 100% para distinguir entre HAPI y CTEPH. Las exploraciones V/Q tienden a correlacionarse mal con la gravedad de la obstrucción y subestimar el grado de gravedad de la obstrucción de vasos grandes. Las exploraciones compatibles con el tromboembolismo pueden representar falsos positivos, donde la patología real subyacente es el sarcoma de la arteria pulmonar,

la vasculitis pulmonar de vasos grandes, la compresión vascular extrínseca o la enfermedad venooclusiva pulmonar.<sup>18</sup>

### **Evaluación de HAP Análisis de sangre e inmunológicos**

Incluyen títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) para detectar enfermedades del tejido conectivo, serología del VIH, hemograma completo con recuento de plaquetas, pruebas de función hepática y anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina). Aunque el 40% de los pacientes con HAPI tienen títulos de ANA positivos pero bajos (diluciones de 1: 80), los pacientes con ANA sustancialmente elevado y/o características clínicas sospechosas requieren una evaluación serológica y una consulta de reumatología adicionales.<sup>18</sup>

### **EcoDoppler abdominal**

El ecoDoppler abdominal está indicado para diagnosticar la HP asociada a hipertensión portal. El estudio permite determinar el compromiso cirrótico y, a través del Doppler, analizar la hipertensión portal y los circuitos portosistémicos. El uso de contraste puede ayudar a mejorar el diagnóstico.<sup>19</sup>

### **Pruebas de capacidad funcional**

El test de caminata de 6 minutos es una prueba sencilla, económica y con un fuerte valor pronóstico. La distancia caminada es menor en los pacientes que fallecen a corto plazo que en aquellos que sobreviven. Muestra muy buena correlación con la clase funcional en todas las formas de HAP. Se han señalado valores de corte de 332 o 250 metros para discriminar pronóstico.<sup>19</sup>

La prueba cardiopulmonar de ejercicio con la determinación del consumo máximo de oxígeno permite una valoración más objetiva de la capacidad funcional. Un consumo máximo de oxígeno menor de 14 ml/kg/min o una tensión arterial sistólica máxima <120 mmHg durante la actividad son predictores independientes de peor evolución.<sup>19</sup>

## **Biomarcadores**

### **a) Marcadores de falla cardíaca derecha y daño miocárdico.**

El péptido natriurético tipo B (BNP) y su fragmento biológicamente inactivo NT-proBNP son secretados principalmente por los ventrículos. Su elevación indica disfunción ventricular derecha e izquierda. Valores elevados de NT-proBNP se asociaron a menor capacidad de ejercicio, peor clase funcional y a disfunción del VD. Un valor mayor de 1400 pg/ml indica peor pronóstico.<sup>19</sup>

La presencia de BNP mayor a 150 pg/ml, así como el incremento del mismo en el seguimiento (>180 pg/ml) se relacionaron con mayor mortalidad. Contrariamente, un descenso mayor del 50% durante los primeros tres meses de tratamiento con epoprostenol es un potente predictor de supervivencia libre de eventos. Los valores de BNP y de NT-proBNP presentan como limitación que pueden estar influenciados por otras condiciones, como insuficiencia renal, enfermedad coronaria y falla cardíaca izquierda, por lo que deben ser interpretados cuidadosamente. El NT-proBNP ofrece como ventaja una estabilidad y una exactitud interna mayores que el BNP.<sup>19</sup>

La troponina T es un marcador pronóstico establecido en la embolia pulmonar aguda; su papel en la HAP aún debe ser establecido. La proteína ligadora de ácidos grasos específica del corazón es un marcador de lesión miocárdica. Ha sido comunicado su rol como biomarcador de falla ventricular derecha y de riesgo de eventos en HPTEC.<sup>19</sup>

### **b) Marcadores bioquímicos de disfunción endotelial y/o plaquetaria.**

En pequeños estudios se han asociado a supervivencia algunos marcadores de uso poco frecuente en la clínica como el Dímero D, el factor de Von Willebrand y la Dimetil arginina asimétrica.<sup>19</sup>

### **c) Marcadores bioquímicos del metabolismo oxidativo.**

Las concentraciones elevadas de ácido úrico se han relacionado con menor supervivencia en HAPI. Sin embargo, su valor como biomarcador se ve afectado por la influencia del tratamiento con diuréticos y allopurinol.<sup>19</sup>

### **Biopsia pulmonar**

La biopsia quirúrgica pulmonar no está indicada rutinariamente por su morbimortalidad y porque es improbable que modifique el diagnóstico. Sin embargo, puede considerarse frente a la sospecha de microangiopatía pulmonar, hemangiomatosis capilar o enfermedad venooclusiva pulmonar. Asimismo, puede demostrar la presencia de vasculitis, de enfermedad granulomatosa o de enfermedad pulmonar intersticial.<sup>19</sup>

### **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.<sup>20</sup> Comparado con la ecocardiografía, el 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.<sup>20</sup>

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.<sup>20</sup>

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.<sup>20,21</sup>

Una disminución de  $> 10$  mmHg en la PAP media a un valor  $< 40$  mmHg con gasto cardíaco normal o aumentado.<sup>20,21</sup>

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%.<sup>20</sup>

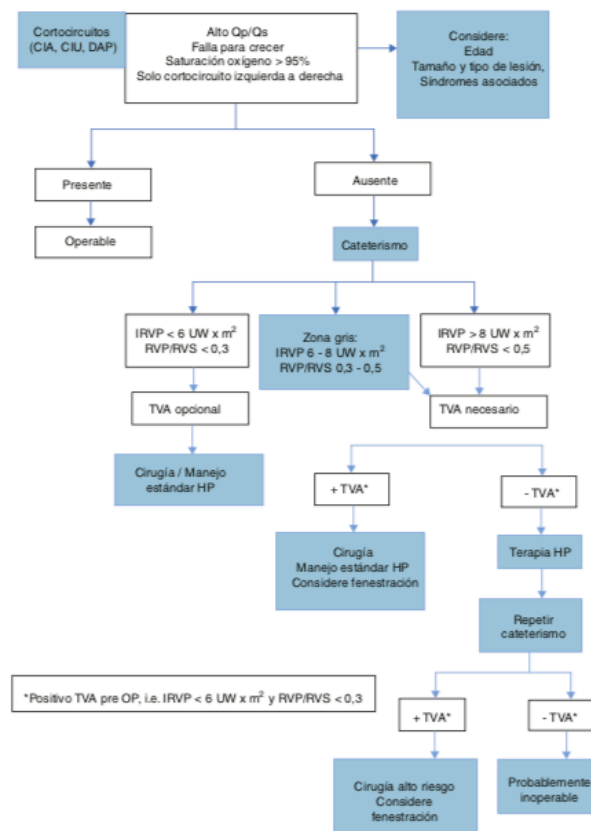
## **HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS**

La hipertensión pulmonar más frecuente en niños es la asociada a cardiopatías congénitas, la mayoría con cortocircuitos pre y postricúspideos (perteneciente al grupo 1) pero también con enfermedades del corazón izquierdo (grupo 2) o la segmentaria.<sup>22</sup>

La hipertensión pulmonar se puede presentar con o sin enfermedad vascular pulmonar hipertensiva y es importante establecer la diferencia para definir manejo

quirúrgico. La evaluación y el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas o enfermedad vascular pulmonar hipertensiva asociada a cardiopatías congénitas tiene varios aspectos por analizar; uno de ellos son los criterios de operabilidad e inicio de terapias avanzadas pre y poscirugía correctora. 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 remodelamiento de la vasculatura pulmonar. Pacientes con cortocircuitos simples, en primeros meses de la vida, con saturación normal y signos de falla cardiaca, en general pueden ser operados sin necesidad de cateterismo cardiaco y test de vasorreactividad (TVA).<sup>22</sup>

La figura 8 constituye el flujograma para decidir el manejo de pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita sugerido por las últimas guías de consenso.<sup>23</sup> Se anotan en la sección de cateterismo los criterios del TVA positivo aclarando que ningún valor ha probado ser contraindicación absoluta para cirugía.



**Figura 8.** Flujograma de manejo en hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita con cortocircuito. Traducido de Kozlik-Feldmann et al(22).



Aspectos hemodinámicos	
Basal	$RVP \leq 6 \text{ UW/m}^2$ $RVP/RVS \leq 0.3$
Indicación reto farmacológico $O_2$ , ON, adenosina, iloprost	Basal $RVP \geq 6-9 \text{ UW/m}^2$ $RVP/RVS 0.3-0.5$
Reactividad vascular	Disminución de RVP o de la PAM del 20% Disminución del 20% de índice $RVP/RVS$ $RVP/RVS \leq 6 \text{ UW/m}^2$ $RVP/RVS \leq 0.3$

## TRATAMIENTO

### Tratamiento farmacológico específico

#### 1. Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)

Históricamente, los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) se utilizaron principalmente en el tratamiento de la HAP debido a la ausencia de cualquier terapia alternativa. Cada vez se reconoce más que solo un pequeño número de pacientes con HAPI que muestran una respuesta favorable a la prueba de vasodilatación aguda durante el cateterismo cardiaco diagnóstico (CCD) se benefician del tratamiento con BCC. Al inhibir el flujo de calcio en el músculo cardíaco y liso, los BCC causan la relajación del músculo liso vascular, pero pueden disminuir la contractilidad cardíaca. Los BCC más utilizados en ensayos clínicos son nifedipino, diltiazem y amlodipino, especialmente los 2 primeros. La elección del BCC se basa en la frecuencia cardíaca del paciente en la fase inicial; la presencia de bradicardia relativa favorece el uso de nifedipino y amlodipino, mientras que la taquicardia relativa favorece el uso de diltiazem.<sup>24,25</sup>

Los pacientes con HAPI que cumplen los criterios de respuesta positiva a la vasodilatación y están tratados con BCC deben tener un seguimiento estricto, por motivos tanto de seguridad como de eficacia, y se debe realizar una reevaluación completa que incluya el CCD a los 3-4 meses del inicio del tratamiento.<sup>24,25</sup>

Si el paciente no muestra una respuesta adecuada, definida como CF-OMS I-II y una mejoría hemodinámica notable (cercana a la normalización), se debe instaurar un tratamiento adicional para la HAP. En algunos casos es necesaria la combinación de BCC y otros fármacos aprobados para la HAP, dado que la interrupción de BCC puede producir un mayor deterioro clínico. Los pacientes que no hayan pasado por

una prueba de vasorreactividad o tengan resultados negativos en esta prueba no deben recibir tratamiento con BCC debido al riesgo de efectos secundarios graves (hipotensión, síncope e insuficiencia del VD).<sup>24,25</sup>

No parece que la respuesta a la vasodilatación prediga una respuesta favorable a largo plazo al tratamiento con BCC en pacientes con HAP asociada a VIH, hipertensión portopulmonar (HPPo) y EVOP.<sup>24,25</sup>

## **2. Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE)**

La activación del sistema de la endotelina se ha demostrado tanto en plasma como en tejidos pulmonares de los pacientes con HAP. Aunque no está claro si el aumento de las concentraciones plasmáticas de endotelina-1 son la causa o la consecuencia de la HAP, los datos obtenidos indican que el sistema de la endotelina tiene un papel importante en la patogenia de la HAP. La endotelina-1 tiene efectos vasoconstrictores y mitogénicos al unirse a las isoformas de 2 receptores distintos (receptores de las endotelinas A y B) en las células de músculo liso de los vasos pulmonares. Las características de los ensayos clínicos sobre fármacos para la HAP que interfieren en la vía de la endotelina.<sup>24,25</sup>

**a) Ambrisentán:** El ambrisentán es un ARE que se une preferentemente a los receptores de la endotelina A. El ambrisentán ha demostrado su eficacia en cuanto a síntomas, capacidad de ejercicio, estado hemodinámico y tiempo hasta el empeoramiento clínico de los pacientes con HAPI y HAP asociada a ETC e infección por el VIH. La incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática oscila entre el 0,8 y el 3%. El uso de ambrisentán causa un aumento de la incidencia de edema periférico.<sup>24,25</sup>

**b) Bosentán:** El bosentán es un antagonista dual del receptor de las endotelinas A y B, activo por vía oral y la primera molécula de su tipo que se ha sintetizado. El bosentán se ha evaluado en la HAP (idiopática, asociada a ETC y síndrome de Eisenmenger) en 6 estudios controlados aleatorizados (Study-351, BREA- THE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY y COMPASS 2) en los que se observó mejora de la capacidad de ejercicio, la clase funcional, los parámetros hemodinámicos, los parámetros ecocardiográficos y de Doppler y el tiempo al empeoramiento clínico.

Se produjeron aumentos de las aminotransferasas hepáticas en aproximadamente el 10% de los pacientes, pero se observó que dependen de la dosis y son reversibles tras la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Por esta razón, se debe realizar pruebas de la función hepática una vez al mes a los pacientes tratados con bosentán.<sup>24,25</sup>

**c) Macitentán:** El ARE dual macitentán se ha evaluado en un ensayo clínico «dirigido por eventos» (event-driven) en el que se aleatorizó a 742 pacientes a tratamiento con 3 o 10 mg de macitentán o placebo durante una media de 100 semanas. El criterio primario de valoración fue el tiempo transcurrido desde la instauración del tratamiento hasta la aparición de algún evento del resultado compuesto de muerte, septostomía auricular, trasplante de pulmón, instauración de tratamiento i.v. o subcutáneo con prostanoides o empeoramiento de la HAP. El macitentán redujo significativamente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con HAP y también aumentó la capacidad de ejercicio. Los beneficios se observaron tanto en pacientes no tratados previamente como en los que recibían tratamiento adicional para la HAP. Aunque no se detectó toxicidad hepática, se observaron reducciones de hemoglobina en sangre  $\leq 8$  g/dl en el 4,3% de los pacientes tratados con 10 mg de macitentán.<sup>24,25</sup>

### **3. Fosfodiesterasa 5 y estimuladores de la guanilato ciclasa**

La inhibición de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), enzima que degrada el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), produce vasodilatación a través de la vía del ON/GMPc en sitios que expresan esta enzima. Dado que la vasculatura pulmonar contiene cantidades sustanciales de PDE-5, se ha investigado el posible beneficio clínico de los inhibidores de la PDE en la HAP. Además, estos inhibidores tienen efectos antiproliferativos. Los 3 inhibidores de la PDE-5 aprobados para el tratamiento de la disfunción eréctil, el sildenafil, el tadalafil y el vardenafil, producen una importante vasodilatación pulmonar y sus efectos máximos se observan a los 60, 75-90 y 40-45 min respectivamente.<sup>24,25</sup>

**a) Sildenafil:** El sildenafil es un inhibidor de PDE-5 potente, selectivo y activo por vía oral, demostró resultados favorables en capacidad de ejercicio, síntomas y

parámetros hemodinámicos. La mayoría de los efectos secundarios del sildenafil son leves o moderados y están relacionados con la vasodilatación (dolor de cabeza, rubor, epistaxis). Con base en datos farmacocinéticos, se ha propuesto una formulación de sildenafil i.v. como tratamiento puente para pacientes con HAP en tratamiento oral a largo plazo que temporalmente son incapaces de ingerir pastillas.<sup>24,25</sup>

**b) Tadalafilo:** El tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE-5 que se administra una vez al día. Un estudio controlado aleatorizado que incluyó a 406 pacientes con HAP (el 53% en tratamiento base con bosentán), tratados con 2,5, 10, 20 o 40 mg de tadalafilo una vez al día, mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas, los parámetros hemodinámicos y el tiempo hasta el empeoramiento clínico en el grupo de la dosis más alta. El perfil de efectos secundarios es similar al del sildenafil.<sup>24,25</sup>

**c) Vardenafilo:** El vardenafilo es un inhibidor de la PDE-5 que se administra 2 veces al día. Un estudio controlado aleatorizado que incluyó a 66 pacientes no tratados previamente para la HAP que recibieron tratamiento con 5 mg de vardenafilo 2 veces al día mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas, los parámetros hemodinámicos y el tiempo hasta el empeoramiento clínico. El perfil de efectos secundarios es similar al del sildenafil.<sup>24,25</sup>

**d) Rociguat:** Mientras que los inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, tadalafilo y vardenafilo, potencian la vía del NO-GMPc ralentizando la degradación del GMPc, los estimuladores del GCs potencian su producción.<sup>213</sup> Además, varios estudios preclínicos han mostrado efectos antiproliferativos y antirremodelado de los estimuladores del GCs en modelos animales. El evento adverso grave más frecuente fue el síncope. La combinación de rociguat e inhibidores de la PDE-5 está contraindicada debido al riesgo de hipotensión.<sup>24,25</sup>

#### **4. Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina**

La prostaciclina se produce de manera predominante por células endoteliales e induce una fuerte vasodilatación en todos los lechos vasculares. Este compuesto

es el más potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria y parece que también tiene efectos citoprotectores y antiproliferativos. Se ha demostrado que los pacientes con HAP tienen alterada la regulación de las vías metabólicas de la prostaciclina, determinada por la reducción de la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares y de los metabolitos urinarios de prostaciclina. El uso clínico de la prostaciclina en pacientes con HAP se ha extendido por la síntesis de análogos estables que poseen diferentes propiedades farmacocinéticas pero comparten efectos farmacodinámicos cualitativamente similares.<sup>24,25</sup>

**a) Beraprost:** El beraprost es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y activo por vía oral, ha demostrado una mejora de la capacidad de ejercicio que persiste hasta 3-6 meses. No se observaron beneficios en cuanto a los parámetros hemodinámicos o los resultados a largo plazo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, rubor, dolor de mandíbula y diarrea.<sup>24,25</sup>

**b) Epoprostenol:** El poprostenol (prostaciclina sintética) tiene una vida media corta (3-5 min) y solo es estable a temperatura ambiente durante 8 h; requiere refrigeración y administración continua mediante bomba de infusión y catéter permanente. El poprostenol mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos en ambas entidades clínicas y es el único tratamiento con que se ha demostrado reducción de la mortalidad en la HAPI. El tratamiento con poprostenol se inicia con una dosis de 2-4 ng/ kg/min y su aumento depende de los efectos secundarios (rubor, cefalea, diarrea, dolor de piernas). Las dosis óptimas varían dependiendo del paciente y oscilan entre 20 y 40 ng/kg/min. Se debe evitar la interrupción brusca de la infusión de poprostenol porque en algunos pacientes esto puede producir un rebote de la HP con deterioro sintomático e incluso muerte. Está disponible una formulación de poprostenol estable a temperatura ambiente que no requiere el uso de bolsas de refrigeración para mantener la estabilidad después de 8-12 h.<sup>24,25</sup>

**c) Iloprost:** El iloprost es un análogo de la prostaciclina químicamente estable que se puede administrar por vía i.v., oral o en aerosol. El iloprost mostró un aumento de la capacidad de ejercicio y una mejoría de los síntomas, la RVP y los eventos clínicos. En general, el iloprost inhalado es bien tolerado y sus efectos secundarios

más frecuentes fueron el rubor y el dolor de mandíbula. Los efectos del iloprost oral no se han evaluado en la HAP.<sup>24,25</sup>

**d) Treprostinil:** El treprostinil es un bencideno tricíclico análogo del epoprostenol, con la suficiente estabilidad química para administrarlo a temperatura ambiente. Estas características permiten la administración del compuesto por vía i.v. y subcutánea. La administración subcutánea de treprostinil puede efectuarse por medio de una bomba de microinfusión y un pequeño catéter subcutáneo. Los efectos del treprostinil en la HAP mostraron mejoría de la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y los síntomas. El más frecuente efecto adverso del treprosti- nil fue el dolor en el lugar de la infusión. El tratamiento con treprostinil subcutáneo se inicia con una dosis de 1-2 ng/kg/min, con un aumento de dosis limitado por los efectos secundarios (dolor en la zona de acceso, rubor, cefalea). La dosis óptima varía según cada paciente; en la mayoría oscila entre 20 y 80 ng/kg/min.<sup>24,25</sup>

**e) Selexipag:** El selexipag es un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina disponible por vía oral. Aunque el selexipag y su metabolito tienen mecanismos de acción similares a los de la prostaciclina endógena (agonistas del receptor IP), son químicamente distintos y tienen características farmacológicas diferentes.<sup>24,25</sup>

### **Terapia combinada**

La terapia combinada, definida como el uso simultáneo de 2 o más clases de fármacos, se ha empleado satisfactoriamente para el tratamiento de la hipertensión sistémica y la IC. Es también un concepto atractivo para el manejo de la HAP dado que se puede dirigir mediante fármacos específicos a las 3 vías conocidas que intervienen en la enfermedad: la vía de la prostaciclina (prostanoides), la vía de la endotelina (ARE) y la vía del NO (inhibidores de la PDE-5 y del GCs).<sup>24,25</sup>

La terapia combinada se puede instaurar de entrada o en secuencia. La terapia combinada secuencial es la estrategia más utilizada en estudios clínicos y en la práctica clínica: a partir de la monoterapia, se agrega un segundo y después un tercer fármaco en caso de que se obtengan resultados clínicos inadecuados o

deterioro del paciente. La denominada «terapia orientada por objetivos» es un programa prospectivo estructurado que aplica indicadores pronósticos conocidos como objetivos de tratamiento. La terapia solo se considera adecuada cuando se cumplen los objetivos. La diferencia fundamental entre la terapia orientada por objetivos y las estrategias no estructuradas es que los pacientes que están estabilizados, o incluso los que mejoran ligeramente, pueden recibir tratamiento adicional si no se alcanzan los objetivos del tratamiento. El tratamiento orientado por objetivos emplea diferentes objetivos, como la CF-OMS I-II y la normalización casi completa del índice cardíaco en reposo y los títulos plasmáticos de NT-proBNP.

24,25

Se carece de estudios aleatorizados sobre pacientes pediátricos, por lo cual es difícil establecer recomendaciones firmes. Se ha recomendado un algoritmo de tratamiento específico, similar al empleado para adultos. También se han propuesto factores determinantes del riesgo y la estratificación del riesgo. Los BCC se emplean en niños respondedores, pero es imprescindible un seguimiento estricto, ya que la terapia a largo plazo puede fracasar en algunos niños.<sup>24</sup>

Las indicaciones del tratamiento con epoprostenol son similares a las del adulto. La dosis óptima varía entre pacientes, por lo que se requiere una adaptación individualizada. Se ha descrito el uso de iloprost y trepostinil i.v. y trepostinil subcutáneo. El beraprost oral se emplea en algunos países, pero la falta de pruebas sobre su eficacia es un problema. El iloprost inhalado es difícil de administrar, pero algunos estudios han demostrado su eficacia, especialmente cuando se combina con otros tratamientos. Las características farmacocinéticas del bosentán han mostrado resultados positivos similares a los observados en pacientes adultos, con tasas de supervivencia de un 80-90% a 1 año. En Europa está disponible una formulación pediátrica. Los datos sobre el uso de ambrisentán son escasos y un estudio está actualmente en curso.<sup>24</sup>

El sildenafil se ha demostrado eficaz y se ha aprobado su uso en Europa para niños de 1-17 años. El aumento de la mortalidad con altas dosis ha causado preocupación y por ello no deben emplearse en niños (altas dosis individuales de

sildenafil en 3 tomas diarias que no se recomiendan: dosis > 10 mg con peso corporal de 8-20 kg, >20 mg con peso corporal >20kg o >1mg/kg para bebés y niños pequeños.<sup>24</sup>

Los datos sobre tadalafilo también indican eficacia; actualmente está en curso un estudio para definir las dosis específicas para niños.<sup>24</sup>

El número de pacientes pediátricos que reciben terapias combinadas está en aumento a pesar de que la evidencia sigue siendo escasa.<sup>24</sup>

En la tabla 4 se muestran las dosis de los fármacos más utilizados en el tratamiento de HAP.

Tabla 4. Medicamentos más usados en hipertensión pulmonar infantil	
Agente	Dosificación
Nifedipino	Dosis inicial: 0,1 - 0,2/kg por vía oral 3 veces al día. Rango de dosis: 2-3 mg/kg/día oral Dosis para adultos máxima: 180 mg/dl por vía oral.
Diltiazem	Dosis inicial: 0,5 mg/kg por vía oral 3 veces al día. Rango de dosis: 3 - 5 mg/kg/día vía oral Máxima dosis para adultos: 360 mg/dl por vía oral.
Amlodipino	Dosis inicial: 0,1 - 0,3 mg/kg/día vía oral. Rango de dosis: 2,5 - 7,5 mg/día vía oral
Sildenafil	Edad <1 año: 0,5 - 1 mg/kg 3 veces al día por vía oral. Peso < 20 kg: 10 mg 3 veces al día por vía oral Peso > 20 kg: 20 mg 3 veces al día por vía oral Retrasar su uso en prematuros extremos hasta que se establezca la vascularización retiniana.
Tadalafil	Dosis inicial: 0,5-1 mg/kg/día Máxima dosis: 40 mg por vía oral día. Evaluado sólo en los niños > 3 años de edad.
Bosentan (antagonista dual ET A y ET B)	La dosis inicial es la mitad de la dosis de mantenimiento Dosis de mantenimiento: Peso > 10 kg: 2 mg/kg dos veces al día por vía oral. Peso 10 - 20 kg 31,25 mg dos veces al día Peso > 20 - 40 kg: 62,5 mg dos veces al día Peso > 40 kg: 125 mg dos veces al día.
Ambrisentan (un antagonista de ET A altamente selectivo)	Rango de dosis: 5 - 10 mg al día por vía oral Uso en pacientes pediátricos < 5 años de edad no estudiado.
Iloprost (inhalación intermitente)	Las dosis pediátricas no se han determinado pero se necesitan 6 - 9 inhalaciones por día, con una duración de 10 - 15 minutos Comenzar con dosis de 2,5 µg y aumentar hasta la dosis de 5 µg según la tolerancia

### Tratamientos invasivos

Las estrategias de descompresión del VD incluyen la septostomía auricular, el implante de stents en ductus arteriosus permeable y el cortocircuito quirúrgico de Potts (anastomosis de lado a lado de la aorta descendente a la arteria pulmonar izquierda). También se ha propuesto la creación de un cortocircuito de Potts transcatéter.<sup>26</sup>



Debe evitarse en pacientes con presión de la aurícula derecha > 20 mmHg o con SaO<sub>2</sub> < 85% respirando aire ambiente.<sup>26</sup>

El trasplante pulmonar sigue siendo una opción terapéutica importante para los pacientes pediátricos con HP. Para los niños, se debe aplicar objetivos específicos de tratamiento.<sup>26</sup>

### **Terapia no farmacológica**

Junto con la terapia farmacológica específica, se considera de crucial importancia la adherencia a medidas no farmacológicas específicas que permiten de manera coadyuvante, beneficiar en la mejor calidad de vida y sobrevida de los pacientes. Se enumeran a continuación las medidas más relevantes que deben ser implementadas en estos pacientes:

### **Rehabilitación**

Los pacientes con HAP deben ingresar a un programa de Rehabilitación cardiorrespiratoria y muscular (se recomienda sea supervisada en los primeros 3 meses, controlada con oximetría de pulso y frecuencia cardíaca y si saturación de oxígeno es 91% se debe adicionar oxígeno por naricera 3 lt y continuar la rehabilitación luego de una pausa, y si la frecuencia cardíaca es 120/min se debe detener hasta su recuperación. Los ejercicios aprobados son en modalidad aeróbica (cardio) más resistivos y cargas livianas (1-2 kg) asociado a tono, ejercicios respiratorios y equilibrio. Una vez completada la fase supervisada los pacientes pueden continuar su rehabilitación en domicilio (3-5 veces a la semana).<sup>27</sup>

### **Terapia anticoagulante**

Es un hecho reconocido que los fenómenos trombóticos por anomalías en las vías de coagulación y fibrinólisis están presentes en la etiopatogenia y progresión de la enfermedad. Se recomienda anticoagulación oral con INR 2-3 en HAP grupo I especialmente en el grupo idiopático. No existe suficiente evidencia para su recomendación en HAP asociado a enfermedad del tejido conectivo. No se recomienda en HAP-portopulmonar. Se sugiere cautela en el grupo con cardiopatía

congénita en atención a posibles comunicaciones bronquiales anómalas. No existe suficiente experiencia en este grupo con los nuevos anticoagulantes orales.<sup>27</sup>

### **Terapia anticonceptiva**

El embarazo se encuentra contraindicado en las pacientes con HAP, ya que el riesgo de muerte materna se encuentra entre el 30-40%. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos tales como progestágenos IM, VO, de depósito, anillos vaginales, Mirena, o esterilización. No se recomienda el uso de estrógenos en ninguna modalidad.<sup>27</sup>

### **Diuréticos**

Suelen adicionarse diuréticos como furosemida o hidroclorotiazida asociados o no a medicamentos antialdosterónicos tipo espironolactona fundamentalmente en pacientes con evidencias de VEC (volumen extravascular aumentado) y en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de insuficiencia ventricular derecha.<sup>27</sup>

### **Oxigenoterapia**

Se recomienda oxigenoterapia ambulatoria si la saturación basal es inferior a 91% con el propósito de mantener PO<sub>2</sub> 60mmHg la mayor parte del tiempo, 15 horas al día al menos.<sup>27</sup>

### **Apoyo psicológico**

Como muchas enfermedades crónicas, la HAP sobre todo al momento del diagnóstico produce una ansiedad y aislamiento social significativo, por lo que se recomienda que los pacientes asistan a terapia de grupo o personalizada para lograr el apoyo necesario para sobrellevar su condición.<sup>27</sup>

### **Medidas Generales**

Se recomienda que los pacientes eviten altura en niveles sobre 1500 m y si deben efectuar viajes en avión, deben ser con oxígeno 2 o más litros por naricera previa

autorización de su médico tratante. Se recomienda evitar drogas que definitivamente o probablemente puedan provocar HAP tales como aminorex, fenfloramina, dexfenfloramina, cocaína, hierba de San Juan y fenilpropanolamina.<sup>27</sup>

## **PRONÓSTICO**

La edad, las comorbilidades y la etiología de la HAP, junto con la presencia de insuficiencia cardíaca y la velocidad de progresión, definen el perfil de agresividad de la enfermedad. La hemoptisis y las arritmias auriculares (fibrilación y aleteo auriculares) son típicas de la HAP severa e indican mal pronóstico.<sup>28</sup>

La supervivencia estimada a cinco años para pacientes pediátricos con hipertensión arterial 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.
- 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).<sup>28</sup>

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.<sup>28</sup>

## **ANTECEDENTES**

Kuang et al en una revisión sistémica y un metanálisis publicado en el 2018 para una evaluación terapéutica de bosentan oral en pacientes adultos y pediátricos con HAP y cardiopatía congénita (HAP-CHD) se evaluaron las respuestas agudas y el efecto a largo plazo respectivamente y se realizó una comparación con las características iniciales, y se analizó la mejoría de la tolerancia al ejercicio. Diecisiete estudios se agruparon en esta revisión, y 3 estudios incluyeron pacientes pediátricos. Entre todos los estudios, 456 pacientes fueron diagnosticados con HAP-CHD, y el 91.7% fueron tratados con bosentan oral. Con un término de menos de 6 meses de terapia con bosentan, existió una mejora significativa en la prueba de caminata de 6 minutos y la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud, pero no hubo diferencias en las puntuaciones del índice de disnea de Borg y la saturación de oxígeno en reposo. Aunque con un tratamiento prolongado, no solo se cambiaron la prueba de caminata de 6 minutos y la clase funcional, sino también la saturación de oxígeno en reposo y la frecuencia cardíaca para una mejor capacidad de ejercicio. Además, en comparación con la hemodinámica cardiopulmonar básica, mostró una diferencia estadísticamente significativa en la presión arterial pulmonar media (PAPM) y el índice de resistencia vascular pulmonar (PVRi). Aunque es una limitación de los estudios agrupados con resultados comparativos de diferentes términos, los resultados presentaron una clase funcional de la OMS más baja que contribuye al éxito en un tratamiento prolongado.<sup>29</sup>

Beghetti M., et al. en un estudio europeo en el 2008 investigaron el perfil de seguridad de bosentan en pacientes pediátricos en una base de datos de vigilancia post-comercialización basada en Internet, prospectiva, no estratégica. Los pacientes pediátricos (edades 2-11 años) se compararon con pacientes de >12 años de edad. Durante un período de 30 meses, 4994 pacientes, incluidos 146 pacientes pediátricos (51.4% hombres), fueron capturados en la base de datos. Las etiologías predominantes en los niños fueron la HAP idiopática (40.4%) y la HAP relacionada con la cardiopatía congénita (45.2%). La mayoría de los niños se encontraban en la clase funcional II de la New York Heart Association (28.1%) o III (50.7%), y la

exposición media a bosentan fue de 29.1 semanas. Las aminotransferasas elevadas se informaron en el 2.7% de los niños frente al 7.8% de los pacientes, la tasa de interrupción fue del 14.4% en los niños, en comparación con el 28.1% en los pacientes mayores de 12 años. Los resultados de Tracleer PMS proporcionan información única sobre la HAP pediátrica en Europa. También sugieren que Tracleer puede ser mejor tolerado en niños que en adultos y un control mensual de la función hepática durante la duración del tratamiento con bosentan es importante.<sup>30</sup>

Channick R., et al., publicaron en The Lancet en el 2001 un estudio doble ciego controlado con placebo; 32 pacientes con hipertensión pulmonar (primaria o asociada a esclerodermia) fueron asignados al azar a bosentan (62.5 mg tomados dos veces al día durante 4 semanas y luego 125 mg dos veces al día) o placebo por un mínimo de 12 semanas. El punto de vista primario fue el cambio en la capacidad de ejercicio. Los puntos finales secundarios incluyeron cambios en la hemodinámica cardiopulmonar, el índice de disnea de Borg, la clase funcional de la OMS y el retiro debido al empeoramiento clínico. El análisis fue por intención de tratar. En los pacientes que recibieron bosentan, la distancia en la prueba de caminata de 6 minutos mejoró en 70 m a las 12 semanas en comparación con la línea de base, mientras que empeoró en 6 m en los que recibieron placebo (diferencia de 76 m [IC 95% 12-139],  $p = 0.021$ ). La mejora se mantuvo durante al menos 20 semanas. El índice cardíaco fue  $1.0 \text{ L/min} - 1 \text{ m} - 2$  (IC 95% 0.6–1.4,  $p < 0.0001$ ) mayor en los pacientes que recibieron bosentan que en los que recibieron placebo. La resistencia vascular pulmonar disminuyó en  $223 \text{ dyn/s/cm}^5$  con bosentan, pero aumentó en  $191 \text{ dyn/s/cm}^5$  con placebo (diferencia  $- 415$  [ $- 608$  a  $- 221$ ],  $p=0.0002$ ). Los pacientes que recibieron bosentan tuvieron un índice de disnea de Borg reducido y una clase funcional mejorada de la OMS. Los tres pacientes que se retiraron del estudio por empeoramiento clínico fueron en el grupo de placebo ( $p=0.033$ ). El número y la naturaleza de los eventos adversos no difirieron entre los dos grupos. Concluyeron que bosentan aumenta la capacidad de ejercicio y mejora la

hemodinámica en pacientes con hipertensión pulmonar, lo que sugiere que la endotelina tiene un papel importante en la hipertensión pulmonar.<sup>31</sup>

Galié et al en el estudio de Bosentan sobre la terapia con antagonistas de endotelina-5 (BREATHE-5); estudio de 16 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó el efecto de bosentan, un antagonista dual del receptor de endotelina, en la oximetría de pulso (punto final de seguridad primario) y resistencia vascular pulmonar (punto final de eficacia primaria) en pacientes con síndrome de Eisenmenger de clase III funcional de la Organización Mundial de la Salud. La hemodinámica se evaluó mediante cateterismo cardiaco derecho e izquierdo. Los puntos finales secundarios incluyeron la capacidad de ejercicio evaluada por la prueba de caminata de 6 minutos, parámetros hemodinámicos adicionales, capacidad funcional y seguridad. Cincuenta y cuatro pacientes fueron asignados al azar 2:1 a bosentan (n 37) o placebo (n 17) durante 16 semanas. El efecto corregido por placebo sobre la oximetría de pulso sistémica fue del 1,0% (intervalo de confianza del 95%, 0.7 a 2.8), lo que demuestra que el bosentan no empeoró la saturación de oxígeno. Comparado con placebo, el bosentan redujo el índice de resistencia vascular pulmonar (472.0 dina/s/cm-5; p=0.0383). La presión arterial pulmonar media disminuyó (5.5 mmHg; p=0.0363), y la capacidad de ejercicio aumentó (53.1 m; p=0.0079). Cuatro pacientes suspendieron el tratamiento como consecuencia de eventos adversos, 2 (5%) en el grupo de bosentan y 2 (12%) en el grupo de placebo. Concluyeron que bosentan fue bien tolerado y mejoró la capacidad de ejercicio y la hemodinámica sin comprometer la saturación de oxígeno.<sup>32</sup>

### III. JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva y fatal para la cual no existe un tratamiento curativo. La prevalencia a nivel mundial es de 15 casos por millón de población. En México, aún se desconoce su prevalencia.

En los últimos años ha ocurrido un avance muy grande en el conocimiento de los mecanismos íntimos del daño vascular característico de la enfermedad; esta evolución conceptual ha generado intervenciones farmacológicas que pretenden interrumpir el proceso de proliferación y remodelación vascular anormal característica de la enfermedad.

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación frecuente de las cardiopatías congénitas. En el departamento de Cardiología Pediátrica en la UMAE del Hospital de Pediatría del CMNO, 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. Actualmente es de mucha importancia la detección oportuna de hipertensión arterial pulmonar, para ofrecer tratamiento y evitar progresión de dicha enfermedad.

El estudio fue factible, dado que al ser un hospital de referencia se cuenta con un número considerable de pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado quienes han desarrollado hipertensión arterial pulmonar. Además se cuenta con el recurso de ecocardiograma, sala de hemodinámica en donde se realizan cateterismos diagnósticos y terapéuticos; así como subespecialistas en cardiología pediátrica con alta especialidad en cardiología intervencionista quienes cuentan 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 implicó 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 arterial pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas.

Al tratarse de una revisión de expedientes encontramos dificultades como falta de información en las notas médicas y de evolución intrahospitalaria. Así mismo no se contó con grupo control. Además involucra diferentes patologías por las que cursan los pacientes pediátricos portadores de hipertensión arterial pulmonar secundaria a cardiopatía congénita



#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación frecuente en los pacientes portadores de cardiopatías congénitas y teniendo en cuenta lo fatal de esta enfermedad es importante la detección y el tratamiento específico oportuno.

Por lo anterior se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el comportamiento de la presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares en pacientes pediátricos portadores de cardiopatías congénitas e hipertensión arterial pulmonar en tratamiento con Bosentan?

## V. OBJETIVOS

**General:** Describir el comportamiento de la presión arterial pulmonar y resistencias vasculares en pacientes pediátricos portadores de cardiopatías congénitas e hipertensión arterial pulmonar en tratamiento con bosentan

### **Específicos:**

Específicos:

- 1.- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con cardiopatías congénitas con hipertensión arterial pulmonar quienes fueron sometidos a tratamiento con Bosentan.
- 2.- Determinar los tipos de cardiopatías congénitas encontradas en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
- 3.- Determinar la frecuencia de pacientes que fueron candidatos a cirugía posterior a manejo con Bosentan, según resultados del test de vasorreactividad en el cateterismo cardiaco.
- 4.- Describir las complicaciones desarrolladas posterior al cateterismo cardiaco.
- 5.- Describir la dosis de Bosentan utilizada.
- 6.- Describir complicaciones y/o efectos adversos por la utilización de Bosentan.

## **VI. HIPÓTESIS**

Existe una disminución de la presión arterial pulmonar media y de las resistencias vasculares pulmonares posterior al tratamiento con bosentan.

## VII. MATERIALES Y MÉTODO

- a) **Tipo y diseño:** Estudio retrospectivo y comparativo en la cual recolectamos datos sobre el comportamiento de la presión arterial pulmonar media y resistencias vasculares pulmonares en pacientes portadores de cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado e hipertensión arterial pulmonar antes y después de por lo menos 8 semanas de tratamiento con bosentan en nuestro hospital desde 01 de Enero del 2014 al 31 de Julio del 2019.
- b) **Universo de estudio:** Pacientes pediátricos con cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado que desarrollaron hipertensión pulmonar que recibieron por lo menos 8 semanas de tratamiento con bosentan y se les realizó cateterismo cardiaco antes y después de recibir tratamiento con este, que contaron con expediente clínico completo y cumplieron los criterios de inclusión.
- c) **Población de estudio:** Pacientes pediátricos con cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar que recibieron por lo menos 8 semanas de tratamiento con Bosentan de 01 de Enero del 2014 al 31 de Julio del 2019, que contaron con expediente clínico físico y/o electrónico completo.
- d) **Cálculo muestral:** No se realizó cálculo de tamaño muestral ya que se incluyeron todos los expedientes que reunieron los criterios de inclusión en el tiempo estipulado.  
Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.
- e) **Criterios de Selección**  
**Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar portadores de cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado a quienes se les realizó cateterismo cardiaco antes y después de por lo menos 8 semanas de tratamiento con Bosentan en el

servicio de cardiología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente en el periodo de 01 de Enero del 2014 al 31 de Julio del 2019, que contaron con expediente clínico físico y/o electrónico completo.

**Criterios de exclusión:** Pacientes mayores de 16 años. Que solo se les haya realizado un solo cateterismo cardiaco ya sea antes o después del tratamiento con Bosentan y que no contaron con datos completos y/o que el expediente clínico o electrónico se encontraron incompletos.

f) **VARIABLES DEL ESTUDIO**

**VARIABLES DEPENDIENTES:** presión pulmonar media, presión sistémica media, flujo pulmonar (Qp), flujo sistémico (Qs), relación de flujo pulmonar y sistémico, resistencias vasculares pulmonares, resistencias vasculares sistémicas, relación de resistencias, unidad de resistencia periférica, dosis de Bosentan utilizada, efectos adversos del Bosentan.

**VARIABLES INDEPENDIENTES:** género, edad, lugar de origen, tipo de cardiopatía congénita, tiempo de evolución, síndrome genético.

g) **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

- **Género:** en términos de Biológicos se refiere a la identidad sexual de los seres vivos, la distinción que se hace entre Femenino y Masculino.
- **Edad:** tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.
- **Lugar de origen:** Tierra natal o a la de su familia
- **Cardiopatía congénita:** problemas con la estructura y funcionamiento del corazón debido a un desarrollo anormal de éste antes del nacimiento.
- **Cardiopatía cianógena:** Grupo de muchos defectos cardíacos diferentes presentes al nacer que ocasionan niveles bajos de oxígeno en la sangre.
- **Cardiopatía acianógena:** Grupo de muchos defectos cardíacos diferentes presentes al nacer que no producen cianosis.

- **Síndrome genético:** Afección patológica causada por una alteración del genoma. Esta puede ser hereditaria o no.
- **Tiempo de evolución:** Tiempo transcurrido desde que se diagnostica una enfermedad.
- **Saturación:** Medida de cantidad de oxígeno disponible en la sangre.
- **Hipertensión arterial pulmonar:** Presión arterial pulmonar media medida en cateterismo mayor de 25 mmHg.
- **Presión pulmonar media:** presión sanguínea a nivel de las arterias pulmonares, valor normal < 25 mmHg.
- **Presión sistémica media:** es la presión promedio en un ciclo cardiaco completo; es la media aritmética de los valores de las presiones sistólica y diastólica.
- **Flujo pulmonar (Qp):** cantidad de flujo sanguíneo que va a la circulación pulmonar.
- **Flujo sistémico (Qs):** cantidad de flujo sanguíneo que va a la circulación sistémica.
- **Resistencias vasculares pulmonares (RVP):** resistencia que existe al paso de la sangre a través de los pulmones, medidas en unidades de resistencia, considerandose normal de 1.25 a 3.75.
- **Resistencias vasculares sistémicas (RVS):** resistencia que ofrece el sistema vascular (excluída en este caso la circulación pulmonar) al flujo de sangre.
- **Relación de resistencias (RVP/RVS):** relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas considerandose normal valores menores de 0.3.
- **Unidad de resistencias vasculares pulmonares (URP):** unidad de medida para expresar las resistencias vasculares pulmonares indexadas por superficie corporal (m<sup>2</sup>).
- **Hiperflujo pulmonar:** Cociente entre Qp y Qs mayor a 1.
- **Complicaciones post cateterismo:** Problema médico que se presenta durante el curso o después de realizar un cateterismo cardiaco.

- **Dosis:** Cantidad de medicamento o una droga (Bosentan) que se ingiere en una toma.
- **Efecto adverso:** Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia

#### h) Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICO
Género	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Frecuencias, porcentajes
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa	Discreta	Años	Mediana
Saturación	Medida de cantidad de oxígeno disponible en la sangre	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje	Mediana
Lugar de origen	Tierra natal o a la de su familia	Cualitativa	Nominal	1. Jalisco 2. Colima 3. Nayarit 4. Michoacan 5. Sinaloa 6. Sonora 7. Baja California Sur 8. Baja California Norte 9. Guanajuato	Frecuencias y porcentajes

Tipo de cardiopatía congénita	Problema con la estructura y el funcionamiento del corazón presente al nacer	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PCA</li> <li>2. CIA</li> <li>3. CIV</li> <li>4. T. De Fallot</li> <li>5. TGA</li> <li>6. DSVD</li> <li>7. AT</li> <li>8. VIH</li> <li>9. Canal AV</li> <li>10. Coartación Ao</li> <li>11. Ventana aortopulmonar</li> <li>12. Anomalía de Ebstein</li> <li>13. CATVP</li> <li>14. CAPVP</li> <li>15. Tronco arterioso común</li> <li>16. Interrupción de arco aórtico</li> </ol>	Frecuencias y porcentajes
Hipertensión pulmonar	Presión de arteria pulmonar media mayor de 25 mmHg medida por cateterismo	Cuantitativa	Continua	mmHg	Mediana
Qp	Cantidad de flujo sanguíneo que va a la circulación pulmonar	Cuantitativa	Continua	L/min/m <sup>2</sup> sc	Mediana
Qs	Cantidad de flujo sanguíneo que va a la circulación sistémica	Cuantitativa	Continua	L/min/m <sup>2</sup> sc	Mediana
RVP	Resistencia vascular pulmonar	Cuantitativa	Continua	mmHg/L/min	Mediana



RVS	Resistencia vascular sistémica	Cuantitativa	Continua	mmHg/L/min	Mediana
RVP/RVS	Relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas	Cuantitativa	Continua	Unidades de resistencia	Mediana
URP	Unidad de medida para expresar las resistencias vasculares pulmonares indexadas por superficie corporal	Cuantitativa	Continua	uWood/m2	Mediana
Cardiopatía cianógena	Grupo de muchos defectos cardíacos diferentes presentes al nacer que ocasionan niveles bajos de oxígeno en la sangre	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	Frecuencias y porcentajes
Cardiopatía acianógena	Grupo de muchos defectos cardíacos diferentes presentes al nacer que no producen cianosis	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	Frecuencias y porcentajes
Síndrome genético	Afección patológica causada por una alteración del genoma. Esta puede ser hereditaria o no	Cualitativa	Nominal	1. Síndrome Down 2. Síndrome Di George 3. Síndrome Noonan 4. Síndrome Turner	Frecuencias y porcentajes

				5. Síndrome Williams	
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde que se diagnostica una enfermedad	Cuantitativa	Discreta	Meses	Mediana
Complicaciones post cateterismo	Problema médico que se presenta durante el curso o después de realizar un cateterismo cardiaco	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	Frecuencias y porcentajes
Dosis de Bosentan utilizada	Cantidad de medicamento o una droga (Bosentan) que se ingiere en una toma.	Cuantitativa	Continua	Miligramos	Mediana
Efectos adversos de Bosentan	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	Frecuencias y porcentajes

### **i) Desarrollo del estudio o procedimientos**

El proyecto consistió en revisar expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar portadores de cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado a quienes se les realizó cateterismo cardiaco antes y después de por lo menos 8 semanas de tratamiento con Bosentan en el servicio de cardiología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente en el periodo

de 01 de Enero del 2014 al 31 de Julio del 2019, que reunieron los criterios de inclusión basándonos en la base de datos que se cuenta en el servicio, para obtener datos sociodemográficos, clínicos y bioquímicos. Se les asignó un número de registro, no tomamos datos personales como nombre, número de afiliación y teléfonos, se resguardó la información en una base de datos en una computadora portátil con clave personal, se guardará la información por un periodo de 5 años posteriormente se eliminara de manera permanente; esto con el objetivo de respetar los derechos de anonimato y confidencialidad.

#### **j) Procesamiento de datos y aspectos estadísticos**

La información para la elaboración de esta investigación se obtuvo mediante revisión del expediente clínico impreso y electrónico mediante el sistema CDI®. Se utilizará un formato impreso (anexo 1) para la captura de datos, los cuales serán vaciados posteriormente a una base de datos en el programa Windows Excel® 2013 y se realizará un análisis estadístico y reporte de resultados.

Los gráficos y los cuadros se elaboraron en hojas de cálculo del programa Windows Excel® 2013.

Los resultados obtenidos se sometieron a un análisis estadístico descriptivo e inferencial.

Estadística descriptiva:

- Variables cualitativas:
  - Frecuencias y proporciones.
- Variables cuantitativas:
  - Medianas y rangos.
- Comparación entre variables cuantitativas de antes y después:
  - Se utilizó la prueba de Wilcoxon para distribución libre.
  - Se consideró estadísticamente significativo  $p < 0.05$

Se realizó el análisis de los datos con el apoyo del programa estadístico SPSS versión 23.0® para Windows®.

## VIII. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fué sometido a evaluación por el Comité de Ética en Investigación en Salud y al Comité Local de Investigación en Salud 1302 del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente de Guadalajara Jalisco.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículo 17 se clasificó por sus características como un estudio sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención en los pacientes, por lo que se solicitó al Comité de Ética la omisión de la realización de la carta de consentimiento informado (anexo ).

Confidencialidad: En todo momento del estudio se respetó y resguardó la identidad de los pacientes, ya que no se identificaron mediante su nombre o número de afiliación se les asignó un numero consecutivo conforme se fueron incluyendo en el estudio, la información de la relación de dicho numero con sus datos generales se anotó en una base datos a la cual únicamente tuvo acceso el investigador principal. La información generada de dicho estudio fue documentada y resguardada en computador portátil la cual cuenta con clave personal y la informacion impresa se resguarda en un armario bajo llave al que solo tuvo acceso el investigador principal y el director de Tesis. La información se resguardará solo por 5 años. Posteriormente se eliinarán los datos de manera permanente.

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, cada uno reportando el comportamiento hemodinámico de la presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares, así como la mejoría clínica y efectos adversos posterior a tratamiento con Bosentan. La información se tomó de los expedientes clínicos por lo que no representa ningún riesgo para el paciente.

Dicho estudio fue realizado por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia sobre esta patología (director de la Tesis: Cardiólogo Pediatra con Intervencionismo en Cardiopatías Congénitas, Asesor Metodológico: Pediatra y Doctora en Ciencias Médicas y el Tesista: Residente de segundo año de Cardiología Pediátrica).

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

Dentro del estudio también se considera 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 nuestro estudio.

Este estudio se apega 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.

## IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Los recursos y materiales fueron proporcionados por la UMAE Hospital de Pediatría del CMNO del IMSS, sin inferirle un costo adicional al instituto ya que, al ser un estudio retrospectivo, fueron revisados los resultados de procedimientos ya realizados en nuestra institución y que la patología del paciente lo justificaba.

El equipo de cómputo y la papelería, así como los programas estadísticos para realizar el análisis de los datos, se proporcionaron por los investigadores.

El estudio se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, con domicilio en Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco. Teléfono: 36 17 00 60, extensión 31739.

### Recursos materiales:

- Expediente clínico físico y electrónico, hoja de recolección de datos, computadora, *Software Microsoft Office, Windows XP (Word, Excel y Power Point)*, programa para análisis estadístico SPSS en su versión 23.0, impresora, hojas, bolígrafos, escritorio, sillas.

### Recursos humanos:

- Tesista, directora de tesis, asesor metodológico, personal de enfermería, laboratorio y técnicos radiólogos.

Recursos humanos	Categoría	Experiencia y funciones
Dra. Leslie Magdalena González Muñoz	Médico residente de segundo año de cardiología pediátrica del Hospital de Pediatría CMNO del IMSS.	Responsable del proyecto, a cargo de la obtención de datos, así como su análisis e interpretación de resultados.

Dra. Paola Leticia Castro Santiago	Cardiólogo Pediatra con adiestramiento en cardiología intervencionista. Clínico especialista en cardiología de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO del IMSS.	Director de tesis. Cardiólogo Pediatra Intervencionista encargado de diagnóstico de pacientes con cardiopatías congénitas y responsable del manejo de las mismas.
Dra. Rosa Ortega Cortés	Jefatura de la División de Educación en Salud Pediatría y Doctora en Ciencias Médicas. UMAE Hospital de Pediatría CMNO del IMSS.	Asesor Metodológico. Conocimiento del tema y experiencia en investigación.

Financiamiento o recursos financieros:

- No se requirió financiamiento externo, todo el material requerido fué proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

## X. RESULTADOS

En el presente estudio se describe el comportamiento de la presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares en pacientes pediátricos portadores de cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar que fueron tratados con Bosentan por lo menos por 8 semanas y que se les realizó cateterismo cardiaco diagnóstico antes y después del tratamiento con este durante el periodo comprendido del 01 de Enero del 2014 al 31 de Julio del 2019.

En este periodo de tiempo 10 paciente recibieron tratamiento con Bosentan, sin embargo 2 pacientes fueron excluidos del estudio; uno por falta de información en el expediente clínico impreso y/o electrónico y el otro paciente solo contaba con un solo cateterismo cardiaco diagnóstico, de los 8 pacientes incluidos en el estudio el 50% fueron mujeres (n 4) y 50% fueron hombres (n 4).

La mediana de edad al momento de realizar el procedimiento fue de 3 años (rango 14), siendo la edad mínima registrada de 1 año y la máxima de 15 años. La distribución de los pacientes por edad se aprecia en la Figura 1 y 2.

Figura 1. Distribución de pacientes por edad.

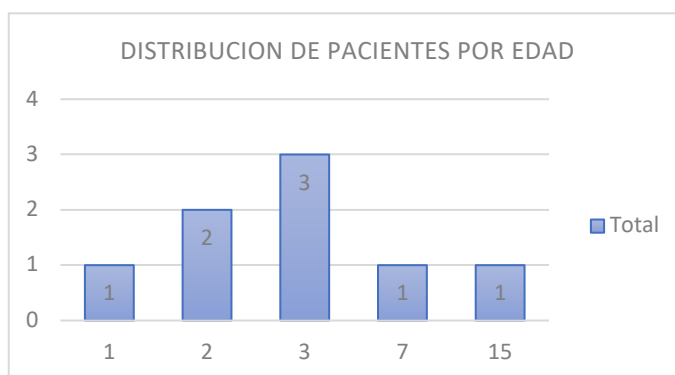
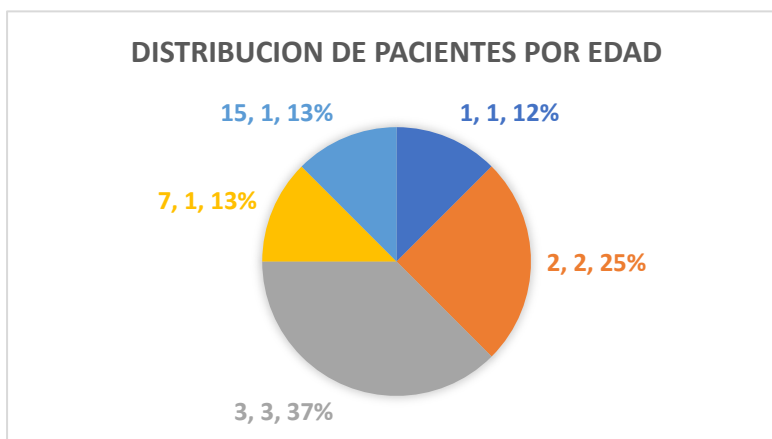




Figura 2. Distribución de pacientes por edad (porcentaje).



En cuanto al lugar de origen el 37.5% fueron originarios de Michoacan, 37.5% de Jalisco, el 12.5% de Colima y el otro 12.5% de Zacatecas.

Las cardiopatías congénitas más frecuentemente encontradas en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar fue la comunicación interventricular en el 87.5% de esta la comunicación interventricular perimembranosa en el 50% y comunicación interventricular subaortica en el 37.5%, de los paciente con comunicación interventricular perimembranosa se encontraron otros defectos asociados, en el 37.5% de los pacientes se encontró una comunicación interventricular perimembranosa asociada con conducto arterioso y en el 12.5% se encontro asociada a una comunicación interauricular y conducto arterioso persistente; otras cardiopatías congénitas encontradas fue el conducto arterioso persistente aislado en un paciente (12.5%); de los 8 pacientes el 37.5% (n 3) presentaban síndrome Down. En cuanto al tiempo de evolución de la cardipatía se dividió en 2 grupos < de 5 años con un total de 6 pacientes que corresponde al 75% y en > de 5 años con un total de 2 pacientes correspondiendo al 12.5%. En relación al tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar el 100% de los pacientes fueron tratados con sildenafil ademas del tratamiento con Bosentan. En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

El tratamiento con Bosentan fue otorgado con una mediana de 16 semanas, con un mínimo de 8 semanas y máximo de 73 semanas; de la dosis utilizada fue una mediana de 32 mg, con un mínimo de 16 mg y un máximo de 125 mg; de los 8 pacientes ninguno presentó efectos adversos relacionados al uso de Bosentan. En la tabla 2 se muestran las medianas y rangos de los valores hemodinámicos obtenidos en los cateterismo pre y post Bosentan

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

<b>TIPO DE CARDIOPATÍA</b>	
CIV* perimembranosa + CIA** + PCA***, n (%)	1 (12.5)
CIV* perimembranosa + PCA***, n (%)	3 (37.5)
CIV* subaortica, n (%)	3 (37.5)
PCA***, n (%)	1 (12.5)
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>	
< 5 años, n (%)	6 (75)
> 5 años, n (%)	2 (25)
<b>TRATAMIENTO PARA HAP</b>	
Si (sildenafil), n (%)	8 (100)
No, n (%)	0 (0)
<b>CROMOSOMOPATÍA</b>	
Síndrome de Down, n (%)	3 (37.5)
Ninguna, n (%)	5 (62.5)
<b>CLASE FUNCIONAL</b>	
Clase I, n (%)	5 (62.5)
Clase II, n (%)	2 (25)
Clase III, n (%)	1 (12.5)
<b>COMPONENTE PULMONAR DEL SEGUNDO RUIDO</b>	
Normal, n (%)	1 (12.5)
Intenso, n (%)	6 (75)
Reforzado, n (%)	1 (12.5)
*CIV: comunicación interventricular **CIA: comunicación interauricular ***PCA: conducto arterioso persistente	

Tabla 2. Medianas y rangos de los valores hemodinámicos obtenidos en los cateterismo pre y post Bosentan

Cateterismo pre Bosentan	FiO2 30%	FiO2 100%	ON*	Cateterismo post Bosentan	FiO2 30%	FiO2 100%	ON*
SatO2, mediana (rango)	96.5 (14)	100 (4)	100 (0)	SatO2, mediana (rango)	97.5 (9)	100 (1)	100 (0)
PMAP**, mediana (rango)	44.5 (26)	45 (46)	45 (0)	PMAP**, mediana (rango)	46 (32)	40 (12)	45 (0)
QP <sup>1</sup> , mediana (rango)	4.5 (14)	11.5 (34)	24 (0)	QP <sup>1</sup> , mediana (rango)	9 (20)	26 (74)	28 (0)
QS <sup>2</sup> , mediana (rango)	3 (4)	4.5 (7)	6 (0)	QS <sup>2</sup> , mediana (rango)	3.5 (5)	6 (10)	3 (0)
QP/QS, mediana (rango)	2 (2)	2.5 (21)	4 (0)	QP/QS, mediana (rango)	2.5 (4)	4 (9)	9 (0)
RVP <sup>3</sup> , mediana (rango)	6 (18)	3 (17)	2 (0)	RVP <sup>3</sup> , mediana (rango)	5 (6)	1 (10)	1 (0)
RVS <sup>4</sup> , mediana (rango)	14.5 (45)	9.5 (41)	9 (0)	RVS <sup>4</sup> , mediana (rango)	11 (19)	7 (18)	19 (0)
RVP/RVS, mediana (rango)	0.0 (1)	0.0 (1)	0.0 (0)	RVP/RVS, mediana (rango)	0.0 (1)	0.0 (1)	0.0 (0)
URP <sup>5</sup> , mediana (rango)	5 (9)	2.5 (5)	1 (0)	URP <sup>5</sup> , mediana (rango)	3.5 (4)	1 (4)	1 (0)

\*ON: oxido nítrico, \*\*PMPA: presión media de la arteria pulmonar, <sup>1</sup>QP: flujo pulmonar<sup>2</sup>, QS: flujo sistémico, <sup>3</sup>RVP: resistencias vasculares pulmonares, <sup>4</sup>RVS: resistencias vasculares sistémicas, <sup>5</sup>URP: Unidades wood resistencia pulmonar

Tabla 3. Comparación de las diferencias de medianas de los valores hemodinámicos obtenidos en el cateterismo pre y post Bosentan

PRE/POST BOSENTAN	Valor de P
SatO2, FiO2 30%	0.072
SatO2, FiO2 100%	0.705

SatO <sub>2</sub> , ON*	1.000
PMPA**, FiO <sub>2</sub> 30%	0.400
PMPA**, FiO <sub>2</sub> 100%	0.046
PMPA**, ON*	1.000
QP <sup>1</sup> , FiO <sub>2</sub> 30%	0.249
QP <sup>1</sup> , FiO <sub>2</sub> 100%	0.108
QP <sup>1</sup> , ON*	0.317
QS <sup>2</sup> , FiO <sub>2</sub> 30%	0.393
QS <sup>2</sup> , FiO <sub>2</sub> 100%	0.446
QS <sup>2</sup> , ON*	0.317
QP/QS, FiO <sub>2</sub> 30%	0.157
QP/QS, FiO <sub>2</sub> 100%	0.528
QP/QS, ON*	0.317
RVP <sup>3</sup> , FiO <sub>2</sub> 30%	0.090
RVP <sup>3</sup> , FiO <sub>2</sub> 100%	0.058
RVP <sup>3</sup> , ON*	0.317
RVS <sup>4</sup> , FiO <sub>2</sub> 30%	0.326
RVS <sup>4</sup> , FiO <sub>2</sub> 100%	0.397
RVS <sup>4</sup> , ON*	0.317
RVP/RVS, FiO <sub>2</sub> 30%	0.317
RVS <sup>4</sup> , FiO <sub>2</sub> 100%	1.000
RVS <sup>4</sup> , ON*	1.000
URP <sup>5</sup> , FiO <sub>2</sub> 30%	0.106
URP <sup>5</sup> , FiO <sub>2</sub> 100%	0.034
URP <sup>5</sup> , ON*	1.000
Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	
*ON: oxido nítrico, **PMPA: presión media de la arteria pulmonar, <sup>1</sup> QP: flujo pulmonar <sup>2</sup> , QS: flujo sistémico, <sup>3</sup> RVP: resistencias vasculares pulmonares, <sup>4</sup> RVS: resistencias vasculares sistémicas, <sup>5</sup> URP: Unidades wood resistencia pulmonar	

En la tabla anterior (Tabla 3) se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) en los valores hemodinámicos obtenidos en los cateterismos

pre y post Bosentan excepto en la presión media de la arteria pulmonar con FiO<sub>2</sub> al 100% y en las Unidades wood resistencia pulmonar con FiO<sub>2</sub> al 100% ( $p < 0.05$ ).

No se reportaron complicaciones relacionadas con el procedimiento (cateterismo) en ningún paciente y de los 8 pacientes todos fueron candidatos a corrección total de la cardiopatía posterior al tratamiento con Bosentan, el 87.5% (n 7) fueron candidatos a cirugía cardíaca y el 12.5% (n 1) fue candidato al cierre del defecto mediante intervencionismo.

## **XI. DISCUSIÓN**

La hipertensión arterial pulmonar es una de las complicaciones más temidas de las cardiopatías congénitas (CC). Es reconocido que las CC son las malformaciones más frecuentes al nacimiento con una prevalencia que va de 6 a 8 por 1,000 recién nacidos vivos. 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.<sup>1</sup>

La evaluación y el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas o enfermedad vascular pulmonar hipertensiva asociada a cardiopatías congénitas tiene varios aspectos por analizar; uno de ellos son los criterios de operabilidad e inicio de terapias avanzadas pre y poscirugía correctiva.

El cateterismo cardíaco tan pronto como sea clínicamente seguro después de la sospecha clínica de hipertensión pulmonar es esencial para confirmar el diagnóstico. 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 remodelamiento de la vasculatura pulmonar.<sup>22</sup>

En este estudio se revisó el comportamiento de la presión arterial pulmonar media y las resistencias vasculares pulmonares posterior a recibir tratamiento con Bosenta en pacientes portadores de cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado e hipertensión arterial pulmonar en un periodo de 5 años (01 de enero 2014 al 31 de julio del 2019) encontrando un total de 8 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales no se encontró diferencia en cuanto al género con 50%

hombres y 50% mujeres con una mediana de edad de 3 años (rango 14) con una edad mínima de un año y máxima de 15 y solo el 37.5% de los pacientes tenían alguna cromosomopatía (Sx Down).

La cardiopatía más frecuentemente encontrada fue la comunicación interventricular perimembranosa en hasta un 50% de los pacientes, la mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional I (62.5%) y todos ellos ya recibían tratamiento para la hipertensión pulmonar con sildenafil antes de iniciar tratamiento con Bosentan.

En el 2018, Kuang et al realizaron una revisión sistémica y un metanálisis para una evaluación terapéutica de bosentan oral en pacientes adultos y pediátricos con HAP y cardiopatía congénita (HAP-CHD) ellos evaluaron las respuestas agudas y el efecto a largo plazo respectivamente y se realizó una comparación con las características iniciales. Con un término de menos de 6 meses de terapia con bosentan, existió una mejora significativa en la prueba de caminata de 6 minutos y la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud, pero no hubo diferencias en las puntuaciones del índice de disnea de Borg y la saturación de oxígeno en reposo. Además, en comparación con la hemodinámica cardiopulmonar básica, mostró una diferencia estadísticamente significativa en la presión arterial pulmonar media (PAPM) y el índice de resistencia vascular pulmonar (PVRi)<sup>29</sup>; así mismo Galié et al en el estudio de Bosentan sobre la terapia con antagonistas de endotelina-5 (BREATHE-5); estudio de 16 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evaluó el efecto de bosentan, un antagonista dual del receptor de endotelina, en la oximetría de pulso y resistencia vascular pulmonar también encontraron que la presión arterial pulmonar media disminuyó (5.5 mmHg;  $p=0.0363$ ), y la capacidad de ejercicio aumentó (53.1 m;  $p=0.0079$ )<sup>32</sup>; al igual que nuestro estudio donde observamos que las resistencias pulmonares indexadas por superficie corporal y la presión arterial pulmonar media con FiO<sub>2</sub> 100% presentaron disminución estadísticamente significativa después del tratamiento con Bosentan ( $p 0.034$  y  $p 0.046$  respectivamente).

Por otra parte Beghetti M., et al. en un estudio europeo en el 2008 investigaron el perfil de seguridad de bosentan en pacientes pediátricos ellos reportan que la mayoría de los niños se encontraban en la clase funcional II de la New York Heart Association (28.1%) o III (50.7%), y la exposición media a bosentan fue de 29.1 semanas. Las aminotransferasas elevadas se informaron en el 7.8% de los pacientes.<sup>30</sup> En comparación con nuestro estudio la mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional I (62.5%) y ninguno presentó elevación de transaminasas de manera significativa; sin embargo es importante el monitoreo de las mismas de manera mensual y la exposición a Bosentan fue una mediana de 16 semanas con un mínimo de 8 semanas y máximo de 73 semanas.

Ningún paciente presentó complicaciones al cateterismo y todos ellos fueron candidatos a corrección quirúrgica o intervencionista posterior al tratamiento con Bosentan.

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, la hipertensión pulmonar es y será una consecuencia a la que nos tendremos que seguir enfrentando por lo que es indispensable tener un conocimiento fundamentado de las posibilidades de abordaje y de las diversas estrategias de tratamiento.



## **X. CONCLUSIONES**

1. Encontramos 8 pacientes con cardiopatía congénita acianógena de flujo pulmonar aumentado con hipertensión arterial pulmonar que fueron tratados con Bosentan, el 50% fueron hombres y el 50% mujeres.
2. La mediana de edad al realizar el procedimiento fue de 3 años con rango de 14, siendo la edad mínima de 1 año y máxima de 15 años.
3. La mayoría de los pacientes fueron originarios del estado de Michoacán y Jalisco con 37.5% cada uno, el resto provenientes del estado de Colima y Zacatecas con 12.5% cada uno.
4. La cardiopatía congénita más frecuentemente encontrada fue la comunicación interventricular perimembranosa con el 50%, seguida de la comunicación interventricular subaortica en el 37.5% y por último la persistencia de conducto arterioso en el 12.5%.
5. De los pacientes con comunicación interventricular perimembranosa, el 50% tuvieron otras malformaciones asociadas, el 37.5% tuvieron además conducto arterioso persistente y el 12.5% una comunicación interauricular y conducto arterioso persistente.
6. El 100% de los pacientes fueron tratados con sildenafil además del tratamiento con Bosentan.
7. El tratamiento con Bosentan fue otorgado con una mediana de 16 semana, con un mínimo de 8 semanas y máximo de 73 semanas y la dosis utilizada fue con una mediana de 32 mg, con un mínimo de 16 mg y máximo de 125 mg.
8. Ningún paciente presentó efectos adversos por el uso de Bosentan.
9. La mayoría de los pacientes no presentabas ningun síndrome genético asociado (62.5%), el resto (37.5%) tenían síndrome Down.
10. Solo se observó disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en la presión arterial pulmonar media con FiO<sub>2</sub> al 100% ( $p$  0.046) y en las URP con FiO<sub>2</sub> al 100% ( $p$  0.034).
11. Ningún paciente presentó complicaciones por el cateterismo cardiaco.

- 12.** Todos los pacientes fueron candidatos a corrección total de la cardiopatía posterior al uso de Bosentan; el 87.5% corrección quirúrgica y el 12.5% por intervencionismo.
- 13.** En este estudio pudimos observar que los pacientes con cardiopatía congénita acianógena de flujo pulmonar aumentado que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar, presentaron disminución estadísticamente significativa de la presión arterial pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares indexadas a superficie corporal (URP), lo que permitió corrección total ya sea quirúrgica o intervencionista de la cardiopatía.

## **XI. RECOMENDACIONES**

- Realización de estudios prospectivos y controlados en relación al tema y contar con un grupo control.
- Realizar estudios en los que se les de seguimiento a largo plazo a los pacientes para observar su evolución.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calderón J, Sandoval J, Beltrán M. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger, Arch Cardiol Mex. 2015; 85(1):32-49.
2. Frank B, Ivy D. Diagnosis, Evaluation and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children, Children. 2018; 5,44.
3. Ordoñez L, Montes C, Mora J. Hipertensión arterial pulmonar, El Residente. 2015; 10(1):18-30.
4. Sandoval J. Hipertensión arterial pulmonar, Arch Cardiol Mex. 2006; 76(2):69-75.
5. Pfarr N, Fischer C, Ehlken N, et al. Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension, Respiratory Research. 2013,14:3.
6. Zafar A, Tulloh R. Paediatric pulmonary hypertension: aetiology, pathophysiology and treatment, Paediatrics and Child Health. 2016; 27(2):50-57.
7. Frank D, Hanna B. Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease and Eisenmenger Syndrome: Current Practice in Pediatrics, Minerva Pediatr. 2015; 67(2):169-185.
8. Hambly N, Alawfi F, Mehta S. Pulmonary hypertension: diagnostic approach and optimal management, CMAJ. 2016; 188(11):804-811.
9. Zagolin M, Wainstein E, Uriarte P. Actualización en el diagnóstico y terapéutica en hipertensión pulmonar arterial, Rev Méd Chile. 2006; 134:902-909.
10. Garcia H, Flores A, Antúnez S, et al. Hipertensión arterial pulmonar, Rev Esp Méd Quir. 2015; 20:302-311.
11. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, JACC. 2013; 62(25):D34-41.
12. Hill N, Cawley M, Heggen C. New Therapeutic Paradigms and Guidelines in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension, JMCP. 2016; 22(3-a):S3-21.
13. Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar, Rev Insuf Cardíaca. 2009; 4(1):27-32.
14. Cerro MJ, Moreno A. Hipertensión pulmonar en pediatría. Hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas. Asociación Española de Cardiología. Disponible en: [www.secardioped.org/readcontents.php?file=webstructure/lp\\_cap46.pdf&op](http://www.secardioped.org/readcontents.php?file=webstructure/lp_cap46.pdf&op)
15. Haeck M, Vliegen H. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, Heart. 2014; 101(4):1-9. Disponible en: <https://heart.bmj.com>
16. Galié N, Torbicki A, Barst R, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, Rev Esp Cardiol. 2005;58(5):523-66.
17. Goldberg A, Mazur W, Kalra D. Pulmonary hypertension: diagnosis, imaging techniques, and novel therapies, Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(4):405-417.

18. Barst R, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and Differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension, *JACC*. 2004; 43(12):40S–47S .
19. Fischman E, Gené R, Grancelli H, et al. Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar, *Rev Argent Cardiol*. 2011; 79(2):1-19.
20. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. 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 Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK, *Heart*. 2016; 102:ii23–ii29.
21. Rosenzweig EB, Abman SH, Adataia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801916. Disponible en: [<https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>].
22. Caicedo LM. Enfoque de la hipertensión pulmonar en el paciente pediátrico, *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(s1):89-97.
23. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, et al. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102: ii42-8.
24. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):177.e1-e62.
25. Vorhies E, Ivy D. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children, *Paediatr Drugs*. 2014; 16(1):43–65.
26. Barberá JA, Román A, Gómez MA, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones, *Arch Bronconeumol*. 2017;xxx(xx):xxx–xxx.
27. Zagolin M, Llancaqueo M. Hipertensión pulmonar: Importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico, *Rev Med Clin Condes*. 2015; 26(3):344-356.
28. Escribano P, Barberá JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar, *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(5):583-96.
29. Kuang HY, Wu YH, Yi QJ, et al. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. A systematic review and meta-analysis, *Medicine*. 2018; 97(10):1-9.
30. Beghetti M, Hoeper M, Kiel D, et al. Safety Experience With Bosentan in 146 Children 2–11 Years Old With Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the European Postmarketing Surveillance Program, *Pediatr Res*. 2008; 64(2):200-204.
31. Channick R, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo- controlled study, *Lancet*. 2001; 358(9288):1119-1123.

32. Galié N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al. Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study, *Circulation*. 2006; 114:48-54.



### XIII. ANEXOS

#### Anexo 1.- Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA EL PROTOCOLO:  
 “COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL PULMONAR Y  
 RESISTENCIAS VASCULARES EN PACIENTES PEDIATRICOS CON  
 CARDIOPATIAS CONGENITAS PORTADORES DE HAP EN TRATAMIENTO  
 CON BOSENTAN”**

<b>FOLIO</b>	
<b>GÉNERO</b>	Masculino _____ Femenino _____
<b>EDAD</b>	
<b>PESO</b>	
<b>TALLA</b>	
<b>FECHA DE NACIMIENTO</b>	
<b>LUGAR DE ORIGEN</b>	
<b>TIPO DE CARDIOPATÍA</b>	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>	
<b>TRATAMIENTO PARA LA HAP</b>	Si _____ No _____ Cuál _____
<b>DOSIS UTILIZADA DE BOSENTAN</b>	
<b>DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON BOSENTAN</b>	
<b>EFEKTOS ADVERSOS DE BOSENTAN</b>	Si _____ No _____ Cuál _____
<b>CROMOSOMOPATÍA</b>	Si _____ No _____ Cuál _____
<b>CIANOSIS</b>	Si _____ No _____
<b>CLASE FUNCIONAL</b>	

<b>FATIGA A LA ALIMENTACIÓN</b>	Si _____ No _____
<b>TIPO DE SOPLO</b>	
<b>CARACTERÍSTICAS DEL SEGUNDO RUIDO</b>	Normal _____ Reforzado _____ Intenso _____ Único _____ Desdoblado fijo _____ Desdoblado fisiológico _____
<b>PULSOS</b>	
<b>CARDIOMEGALIA EN RX</b>	Si _____ No _____
<b>CRECIMIENTO DE CAVIDADES EN RX</b>	DERECHAS _____ IZQUIERDAS _____
<b>FLUJO PULMONAR</b>	Aumentado _____ Disminuido _____
<b>CRECIMIENTO DE CAVIDADES EN ECO</b>	DERECHAS _____ IZQUIERDAS _____
<b>PSAP MEDIDA POR ECOCARDIOGRAMA</b>	
<b>OTROS HALLAZGOS</b>	

**Cateterismo:**

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



## Anexo 2.- Carta de dispensa de consentimiento informado

Lunes 26 de Febrero del 2020.

Al Comité de Ética en Investigación del CMNO de Occidente:

Por medio de la presente carta solicito de la manera más atenta permiso para la omisión de la realización de la carta de consentimiento informado para el protocolo **“COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL PULMONAR Y RESISTENCIAS VASCULARES EN PACIENTES PEDIATRICOS CON CARDIOPATIAS CONGENITAS PORTADORES DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN TRATAMIENTO CON BOSENTAN”** debido a los siguientes motivos:

- Se trata de un estudio retrospectivo en el cual no se realiza ninguna intervención en los pacientes.
- Los pacientes no tienen una cita próxima en la consulta externa que nos permita recolectar los consentimientos informados de cada uno.
- Algunos pacientes ya no se encuentran en seguimiento en esta unidad debido a que han alcanzado una edad de más de 16 años.
- Se perdió el seguimiento de algunos pacientes debido a que no acudieron a sus citas establecidas.

Debido a lo anterior, solicito la omisión del consentimiento informado, apegándome a resguardar la confidencialidad de los datos de los pacientes. Sin más por el momento, quedo de ustedes.

Atte.



Dra. Paola Leticia Castro Santiago  
Investigador responsable



Dra. Leslie González Muñoz  
Residente de segundo año de Cardiología pediátrica.

### Anexo 3.- Carta de Confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a 26 de Febrero del 2020

#### CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

La Dra. Paola Leticia Castro Santiago (Investigador responsable) del proyecto titulado "COMPORTAMIENTO DE LA PRESION ARTERIAL PULMONAR Y RESISTENCIAS VASCULARES EN PACIENTES PEDIATRICOS PORTADORES DE CARDIOPATIAS CONGENITAS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN TRATAMIENTO CON BOSENTAN", con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto



Nombre y Firma