



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

PEDIATRÍA

TITULO:

**“Incidencia de Hipertensión arterial pulmonar en etapa neonatal en
pacientes del Hospital para el Niño Poblano en el Periodo 2015-2020”**

PRESENTA

LINDA KAREN LÓPEZ APOLINAR

DIRECTOR DE TESIS

DRA. YOLANDA ROXANA RODRÍGUEZ ZAVALA

ASESOR

M.C. MARICRUZ GUTIÉRREZ BRITO

REVISOR

M.C. IRMA PÉREZ CONTRERAS

CVU: 1171788

liberacion.bibliotecas@correo.bual.mx, con atención a la Li. Nora Álvarez. Atentamente Lic. Juan Carlos de la Riva Patricio
Encargado de Despacho



PUEBLA, PUE. DICIEMBRE, 2020

Agradecimientos

*A mis padres por haberme forjado
y hermanos por siempre acompañarme
muchos de mis logros se los debo a ustedes.*

INDICE

1. ANTECEDENTES	
1.1 ANTECEDENTES GENERALES	5
1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	19
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
3. JUSTIFICACIÓN	21
4. OBJETIVOS	
4.1 GENERALES.....	22
4.2 ESPECIFICOS	22
5. HIPOTESIS	22
6. MATERIAL Y MÉTODOS	
6.1 TPO DEL ESTUDIO	24
6.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	24
6.3 POBLACIÓN BASE	24
6.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO	24
6.4 TAMAÑO DE MUESTRA	25
6.5 TIPO DE MUESTREO	25
6.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN	
6.6.1 DE INCLUSIÓN	25
6.6.2 DE EXCLUSIÓN	25
6.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	26
6.8 ESTRATEGIA DE TRABAJO	28
6.10 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO	28
6.12 RECOLECCION DE INFORMACIÓN	28

7 ASPECTOS ÉTICOS	29
8. RESULTADOS	31
9. DISCUSIÓN	39
10. CONCLUSIONES	42
11. REFERENCIAS	43

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

La hipertensión pulmonar (HP), es un fenómeno desfavorable definida como la presión de la arteria pulmonar (mPAP) mayor de 25 mmHg en reposo, medida de forma invasiva durante el cateterismo cardiaco derecho, tanto en niños como en adultos. La hipertensión pulmonar puede provocar una enfermedad mortal de la vasculatura pulmonar. Hay varias condiciones clínicas asociadas con HP que exigen estrategias de tratamiento diferentes.

La HP se ha estudiado desde siglos anteriores por la repercusión clínica en el paciente pediátrico, y es necesaria su clasificación para una mejor comprensión. La clasificación clínica actual de la HP, tal como fue diseñada y adaptada durante el Sexto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar realizada en 2018, denomina cinco grupos principales de HP, es decir, Hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1), HP asociada a cardiopatía izquierda (Grupo 2), HP asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia (Grupo 3), HP asociada a enfermedad tromboembólica crónica (Grupo 4) y una variedad de afecciones con enfermedades poco claras y mecanismos multifactoriales para desarrollar HP (grupo 5). ¹ (Tabla 1)

Tabla 1. Clasificación del 6to Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar

Grupo 1 Hipertensión arterial pulmonar

- 1.1 HAP idiopática.
- 1.2 HAP Hereditaria.
- 1.3 HAP inducida por fármacos y toxinas.
- 1.4 HAP asociada a:
 - 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo.
 - 1.4.2 Infección por Virus de inmunodeficiencia humana.
 - 1.4.3 Hipertensión portal.
 - 1.4.4 Cardiopatía congénita.
 - 1.4.5 Esquistosomiasis.
- 1.5 HAP de respuesta prolongada a los Bloqueantes cálcicos.
- 1.6 HAP con características manifiestas de afectación venosa / capilar (enfermedad venooclusiva pulmonar / HP capilar).
- 1.7 PH persistente del síndrome del recién nacido.

Grupo 2 HP por cardiopatía izquierda

- 2.1 PH por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada.
- 2.2 PH por insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- 2.3 Enfermedad valvular del corazón.
- 2.4 Condiciones cardiovasculares congénitas / adquiridas que conducen a PH postcapilar.

Lesiones obstructivas, congénitas o adquiridas, de entrada y salida del corazón izquierda:

 - Estenosis venas pulmonares.
 - *Cor triatriatum*.
 - Anillo mitral supravalvular.
 - Estenosis mitral.
 - Estenosis subaórtica.
 - Estenosis válvula aórtica.
 - Coartación de la aorta con aumento presión ventricular izquierda fin de diástole.

Grupo 3 HP por enfermedad pulmonar o hipoxia

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva.
- 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva.
- 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo / obstructivo.
- 3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar.
- 3.5 Enfermedades del desarrollo pulmonar.
 - Hernia diafragmática congénita.
 - Displasia broncopulmonar.
 - Displasia capilar alveolar.
 - Displasia capilar alveolar con desalineación venosa.
 - Hipoplasia pulmonar primaria y secundaria.
 - Alteraciones de la proteína surfactante.
 - Deficiencia de la proteína surfactante B.
 - Deficiencia de la proteína surfactante C.
 - Proteína de transporte ABCA3 ligada al ATP
 - Factor-1 de transcripción tiroideo/mutación Nio.x2.1.
 - Glicogenolisis intersticial pulmonar.
 - Proteinosis alveolar pulmonar.
 - Linfangiectasia pulmonar.

Grupo 4 HP por obstrucción de la AP

- 4.1 Tromboembólica crónica.
- 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar:
 - 4.2.1 Sarcoma (grado alto o intermedio) o angiosarcoma.
 - 4.2.2 Otros tumores malignos.
 - Carcinoma renal.
 - Carcinoma uterino.
 - Tumores de células germinales del testículo.
 - Otros tumores.
 - 4.2.3 Tumores no malignos.
 - Leiomioma uterino.
 - 4.2.4 Arteritis sin enfermedad del tejido conectivo
 - 4.2.5 Estenosis congénitas de la arteria pulmonar..
 - 4.2.6 Parásitos.
 - Hidatidosis.

Grupo 5 HP por mecanismos pocos claros y / o multifactoriales

- 5.1 Desórdenes Hematológicos: anemias hemolíticas, Enf. linfoprol, esplenectomía.
- 5.2 Desórdenes sistémicos y metabólicos: Sarcoidosis, Histiocitosis: linfangiomatosis, Neurofibromatosis, vasculitis, enfermedades del glucógeno, Enf. de Gaucher.
- 5.3 Otros: PH segmentaria, Obstrucción tumoral, mediastinitis, Insuficiencia Renal Crónica en diálisis.
- 5.4 Cardiopatía congénita compleja.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP, Grupo 1)

La HAP difiere de los otros cuatro grupos de hipertensión pulmonar. Si bien, histopatológicamente, todos los grupos de PH muestran un engrosamiento medial por hiperplasia de las células del músculo liso en arterias pulmonares hasta cierto punto, sólo la HAP tiene cambios histopatológicos característicos de los vasos pulmonares, es decir, remodelación avanzada de las paredes arteriales pulmonares pequeñas y medianas, en relación con la proliferación de las células endoteliales y musculares lisas, engrosamiento de la adventicia, fibrosis, trombosis, inflamación y finalmente la formación de las lesiones complejas en el plexo. Todo esto conduce a obstrucción vascular, ocleración y aumento de la resistencia vascular pulmonar, aumento de la presión arterial pulmonar y finalmente insuficiencia cardiaca derecha.²⁻³

Como afirma Barst, la investigación de la HP se puede dividir en dos épocas: antes y después del desarrollo del cateterismo arterial pulmonar en las décadas de 1940 y 1950. ⁴ Antes del cateterismo pulmonar, la HP evolucionó a partir de una observación post-mortem, con la primera descripción de las lesiones vasculares conocidas como “esclerosis vascular pulmonar” por Ernst von Romberg en 1891 a través de la observación clínica de una mujer de 32 años con un defecto del tabique ventricular, que cursaba con dificultad respiratoria y cianosis; en 1901, el doctor Abel Ayersa describió esta misma entidad como “cardiacos negros” (enfermedad de Ayerza) agregándose la presencia de policitemia a lo ya mencionado años previos, asociado a esclerosis de la arteria pulmonar. ⁴⁻⁶ A principios de 1900, la HP se atribuyó a la sífilis (Vasculitis sífilítica), hasta en 1935, un patólogo británico, Oscar Brenner descubrió al estudiar 100 casos de hipertensión pulmonar, observó hallazgos patológicos de hipertrofia ventricular derecha y esclerosis vascular pulmonar, que eventualmente condujeron en 1957 al “acoplamiento” del corazón y pulmones, al afirmar que las enfermedades de los pulmones pueden afectar al corazón y las enfermedades del corazón pueden afectar a los pulmones. ⁷ Este anuncio hubiese sido imposible sin el trabajo pionero de Werner Forssmann, quien

realizo en 1929 la primera introducción de un catéter en una arterial pulmonar humana.⁷⁻⁸ Su técnica fue aún más desarrollada por Cournand y Richards en la década de 1940, lo que llevó luego a la exploración de los aspectos funcionales de la enfermedad mediante experimentos con gatos y humanos expuestos a hipoxia o terapia como tolazolina y acetilcolina que conducen a la respuesta vasoactiva.⁹ En 1958, Paul Wood introdujo el concepto de hipertensión pulmonar “pasiva y reactiva” y la diferente respuesta de la resistencia vascular pulmonar en diferentes subtipos de HAP. A partir de estudios histopatológicos Heath y Edwards describieron, en 1958, la existencia de lesiones de la íntima, que surge de la proliferación de células endoteliales. Este informe propuso la primera clasificación estructural, mencionada únicamente para la HP asociada a malformaciones cardíacas congénitas.¹⁰

Los conocimientos sobre la enfermedad vascular pulmonar se aceleraron a fines de la década de 1960 por el aumento de casos de hipertensión pulmonar inducida por aminorex. El fumarato de aminorex, un derivado del catecol, vendido como supresor del apetito, produjo la liberación de norepinefrina y el aumento de los niveles de serotonina.¹¹ Las lesiones vasculares pulmonares causadas por aminorex eran similares a las lesiones que se ven en HP, en ese momento denominada hipertensión arterial primaria (HPP). Esta epidemia fue conjuntamente responsables de la primera reunión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra en 1973, para evaluar el estado de los conocimientos sobre HHP. Durante la segunda reunión de la OMS en Evian (1998) se creó una clasificación funcional para todos los tipos conocidos de enfermedades pulmonares hipertensivas (cinco categorías), que sólo se ajustó durante reuniones posteriores (Venecia 2003, Dana Point 2008, Niza 2013, Niza 2018).^{12,13}

Al desentrañar la patogenia, se desarrollaron tratamientos para HAP. En esta enfermedad relativamente “nueva”, las estrategias de tratamiento específicas sólo están disponibles desde las últimas tres décadas. El primer uso de la terapia de la HP se originó a finales de la década de 1980. En muchas formas de hipertensión pulmonar hay hipertrofia de la media de las arterias pulmonares, debido a la

proliferación de las células musculares lisas. Los bloqueadores de los canales de calcio, el llamado fármaco de primera generación, inhiben la entrada de calcio a través del canal lento hacia las células cardíacas y del músculo liso, lo que provoca vasodilatación del músculo liso vascular pulmonar y reducción de la hipertrofia ventricular derecha.^{14,15,16} Desafortunadamente, sólo un pequeño grupo de pacientes responde a los bloqueadores de los canales de calcio, por lo tanto, estos medicamentos se consideran en pacientes con una respuesta positiva durante las pruebas de vasorreactividad aguda y que muestran una mejoría hemodinámica sostenida. En 1984 se dio un gran paso en el tratamiento de HAP, cuando se utilizó epoprostenol, una prostaciclina natural, descubierta a fines de la década de 1970 en un paciente con HP.¹⁴ La prostaciclina, fármaco de segunda generación, es un metabolito de la prostaglandina con potente actividad antiagregante plaquetaria y actividad vasodilatadora pulmonar. En 1996, Barst y colaboradores informaron una mejora en la capacidad de ejercicio, estado hemodinámico y funcional y la supervivencia en pacientes tratados con prostaciclina en comparación con el grupo control. Estos resultados fueron confirmados por Haworth et al en 2007, en un estudio prospectivo abierto de un solo centro en niños con hipertensión arterial idiopática (HAPI) y HAP asociada con defectos cardíacos congénitos. Los niños tratados con epoprostenol, mostraron una mejoría hemodinámica durante al menos tres años. La vía intravenosa en infusión continua es una desventaja, sin embargo, en la actualidad se encuentran disponibles análogos de prostaciclinas más estables para uso oral, inhalado y subcutáneo.

Los avances en biología molecular han llevado a una segunda terapia dirigida, que utiliza el receptor de endotelina de las células endoteliales. Los niveles plasmáticos de endotelina-1, un potente vasoconstrictor endógeno, aumentan en la HAP y ejercen este efecto a través de dos isoformas de receptores, ETA y ETB, localizadas en las células del músculo liso vascular pulmonar. Los receptores ETB también están presentes en el endotelio vascular pulmonar, están involucrados en el aclaramiento de Endotelina-1 y su activación induce la liberación de sustancias vasodilatadoras y antiproliferativas, como el óxido nítrico (NO). A pesar de las

diferencias en la actividad de la isoforma del receptor, se ha demostrado que tanto los antagonistas del receptor ETB dual como los antagonistas selectivos del receptor ETA son igualmente efectivos en pacientes con HAP ^{15,16,17}, su administración comenzó a principios del 2000.

La tercera mejora importante en el tratamiento médico de la HAP se obtuvo mediante la disponibilidad de la fosfodiesterasa-5. Los inhibidores de la PDE-5 elevan los niveles de GMP cíclico, lo que conduce a una mayor vasodilatación pulmonar en respuesta del óxido nítrico. Los inhibidores de la PDE-5 también ejercen efectos antiproliferativos. ^{16,17} La aplicación clínica de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en la HAP comenzó en el 2004. El tratamiento definitivo para los pacientes con HAP es el trasplante de corazón/pulmón, simple o bilateral de pulmón, sin embargo, en México, no tenemos experiencia en esta opción de tratamiento en edad pediátrica.

A pesar del enorme progreso en los conocimientos clínicos, la patobiología y en tratamiento de la HAP a lo largo de los años, todavía se sabe poco sobre los efectos de los “fármacos de segunda generación” (prostanoides antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa), en niños con HAP.

La HAP representa un grupo importante de HP en los niños, a de los adultos, donde la HP se asocia principalmente con la cardiopatía izquierda. Además, reconocemos específicamente las formas transitorias (reversibles) y progresivas (no reversibles) de HAP en los niños. La HAP transitoria se observa en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y en la HAP asociada a defectos cardíacos congénitos (Conducto dependientes). La HAP progresiva se observa en la HAP idiopática, HAP asociada a defectos cardíacos congénitos, HAP asociada a enfermedades de tejido conectivo, HIV, Hipertensión portopulmonar y anemia hemolítica crónica.

-Hipertensión arterial pulmonar transitoria

-Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN)

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es un elemento ajeno al grupo de la HAP. La HPPN es un síndrome clínico en el que la vasculatura pulmonar no se adapta a la vida extrauterina, lo que da lugar a una resistencia vascular pulmonar elevada. Este síndrome se asocia a enfermedades pulmonares congénitas o adquiridas, como aspiración de meconio, neumonía y hernia diafragmática congénita, cardiopatías congénitas, así como a causas más específicas como hipoxemia, hipoglucemia, sepsis y policitemia. Se cree que la lesión intrauterina, como el estrés hemodinámico, la hipoxia crónica y la inflamación, es responsable del desarrollo interrumpido de la circulación pulmonar, lo que conduce a una disminución del crecimiento vascular, estructuras vasculares alteradas o reactividad vascular anormal. La HPPN es una enfermedad grave con una tasa de mortalidad del 10-30%.¹⁸

Modalidades terapéuticas extensivas dirigidas tanto a mejorar el intercambio de gases en los pulmones, como la el aporte de oxígeno, la ventilación mecánica, el óxido nítrico inhalado, el surfactante y en condiciones subyacentes como infección, hipoglucemia, policitemia, etc. A diferencia de los pacientes con HAP progresiva, la mayoría de los pacientes con HPPN que sobreviven sufren HP reversible. No obstante, los pacientes con HAP tienen antecedentes de HPPN con mayor frecuencia que los niños de la población normal.

-Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita

El desarrollo de enfermedad vascular pulmonar en pacientes con cortocircuitos sistémicos a pulmonares difiere significativamente de otros tipos de HAP y depende de varios factores, incluido el tipo de defecto cardiaco congénito, la dimensión del cortocircuito, el momento de la reparación quirúrgica, anomalías cardíacas asociadas y extra cardíacas y susceptibilidad individual. Sin embargo, los factores hemodinámicos son de crucial importancia en el desarrollo de HAP. El aumento del

flujo sanguíneo pulmonar es un requisito previo para el desarrollo de las lesiones vasculares características, mientras que la presencia de un aumento de la presión arterial pulmonar acelera esta patología.¹⁹

El tamaño y la ubicación del cortocircuito, con una división del defecto en pre-tricúspide y post-tricúspide desempeñan un papel fundamental. En los cortocircuitos pre-tricúspide, como en la comunicación interauricular (CIA), la vasculatura pulmonar está expuesta a un aumento del flujo sanguíneo pulmonar con una presión arterial pulmonar inicialmente normal, mientras que en los cortocircuitos post-tricúspide, como la comunicación interventricular (CIV) o conducto arterioso persistente (PCA), la vasculatura pulmonar está expuesta tanto al aumento del flujo sanguíneo pulmonar como a la presión arterial sistémica. Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes con cortocircuitos no restrictivos en el nivel post-tricúspide desarrollarán HAP avanzada y progresiva durante sus primeros años de vida, a menos que se realice una corrección quirúrgica temprana o cuando las anomalías cardíacas asociadas eviten el aumento de la presión arterial pulmonar, como la estenosis pulmonar.

Los pacientes con cortocircuito grande a nivel pre-tricúspideo desarrollarán HAP progresiva avanzada solamente en el 10 a 20% de los casos y, sobre todo, más tarde en la vida. Esta forma de HAP asociada a defectos cardíacos congénitos temprana dependiente de conducto puede ser reversible, si se corrige quirúrgicamente de manera temprana. En algunos de estos pacientes, es necesaria la terapia dirigida a HAP antes de la cirugía. La ventana de oportunidad para la corrección quirúrgica con reversión de la hipertensión pulmonar varía según el paciente.

-Hipertensión arterial pulmonar progresiva

-Hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI)

La HAPI es una causa frecuente de HAP en niños y es responsable de una parte importante de HAP progresiva.²⁰ Este subtipo de HAP solía tener diferentes nombres, como hipertensión pulmonar primaria. La HAPI se caracteriza por una enfermedad vascular pulmonar progresiva, puede ocurrir a cualquier edad y se asocia a menudo con anomalías sindrómicas en los niños. Los pacientes con HAPI tienen una resistencia vascular pulmonar significativamente más alta y una edad más avanzada al inicio de la enfermedad que los pacientes con HAP asociada a defectos cardíacos congénitos.²¹

-Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita

La cardiopatía congénita es una de las anomalías congénitas más comunes, se presenta en aproximadamente el 0.8% de los recién nacidos. Los defectos cardíacos congénitos más comunes incluyen cortocircuitos sistémicos a pulmonares (o de izquierda a derecha): defectos del tabique ventricular (CIV), defectos del tabique auricular (CIA) y conducto arterioso persistente (PCA). Ejemplos de cardiopatías congénitas más complejas asociadas con cortocircuitos sistémicos a pulmonares son los defectos del tabique auriculoventricular, el retorno venoso pulmonar anormal, corazones univentriculares y los cortocircuitos sistémicos a pulmonares creados quirúrgicamente como Waterston, Potts y Blalock-Taussin.

Como se observa en HAP asociada a cardiopatía congénita transitoria, varios factores influyen en el desarrollo de una enfermedad vascular pulmonar irreversible. En el grupo de edad pediátrico, puede ocurrir una presentación específica por edad. En los niños con un cortocircuito sistémico a pulmonar posttricusípide no restrictiva, la fisiología clásica de Eisenmenger se desarrolla en los primeros años de vida. Por el contrario, en lactantes se desarrolla una forma de HAP avanzada acelerada en las primeras semanas o meses de vida, debido a un fallo de adaptación posnatal y remodelación de la vasculatura pulmonar.²² Estos pacientes tienen una resistencia

vascular pulmonar extremadamente alta y cortocircuito de derecha a izquierda a través del defecto cardíaco, dentro de las primeras semanas a meses de vida la cual persiste.

Una vez que se ha desarrollado la fisiología de Eisenmenger (cortocircuito de derecha a izquierda), los pacientes adultos y niños tiene un curso clínico estable con una esperanza de vida más favorable que en otras formas de HAP. En pacientes con un defecto aislado no corregido el desarrollo de HAP avanzada suele ocurrir entre la tercera y cuarta década de vida. La aparición de HAP avanzada en edad pediátrica en este tipo de defectos cardíacos es rara y, en estos niños, la presencia de los defectos cardíacos no suele considerarse la única causa de HAP. Se deben buscar otras condiciones asociadas, como por ejemplo, 1) anomalías de las vías respiratorias, que conducen a trastornos respiratorios obstructivos, frecuentemente presentes en pacientes con Síndrome de Down u otros síndromes como la secuencia de Pierre-Robin con micrognatia. 2) Las anomalías genéticas, incluidos síndrome de Down, Noonan, Jacobson y Sphrintzen, características dismórficas inexplicables, con frecuencia parecen coincidir con HAP en pacientes pediátricos con o sin cardiopatía coronaria. Sin embargo, la supervivencia se acompaña de una capacidad funcional y una tolerancia al ejercicio severamente disminuidas.

-Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades de tejido conectivo (HAP-CTD)

Históricamente, la HAP asociada con enfermedades de tejido conectivo tenía mal pronóstico en adultos. La supervivencia mejoró a lo largo de los años gracias a las terapias dirigidas para tratar HAP como prostanoïdes, antagonistas de los receptores de endotelina y inhibidores de la fosfodiesterasa-5, aunque la supervivencia sigue siendo peor que en la HAP idiopática.²³ Las bases de datos rara vez contienen datos de niños. La HAP asociada a enfermedades de tejido conectivo se produce entre la tercera semana y quinto año después de las manifestaciones clínicas iniciales. Los primeros síntomas a menudo son inespecíficos y en una etapa más avanzada de la enfermedad, la disnea y la

insuficiencia cardíaca se consideran síntomas de presentación de HAP. Los pacientes con fenómeno de Raynaud y anticuerpos anticardiofosfolipidos positivos, así como anticuerpos anticoagulante lúpico positivos, son propensas a desarrollar HAP más grave.^{23,24}

-Hipertensión arterial pulmonar asociada a Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (HAP-HIV)

La histopatología de la HAP asociada a HIV es similar a la de la HAPI, aunque su patogenia aún no está clara. Los pacientes adultos con HAP-HIV parecen responder bien al tratamiento con prostaciclina epoprostenol. Se ha demostrado que el bosentan, antagonista del receptor dual de endotelina, beneficia a los pacientes con HAP-HIV sin afectar negativamente al control de la infección por HIV y dio como resultado una normalización funcional y hemodinámica en aproximadamente el 20% de los pacientes.²⁵ La prevalencia de HAP en pacientes adultos con HIV ronda el 0.5 % y sigue aumentando a pesar del éxito de las terapias antirretrovirales, con una incidencia de HAP en 0.1% anual entre los paciente HIV positivos. Cifras específicas para los niños sobre la incidencia y prevalencia de HAP–HIV, así como complicaciones cardiovasculares no infecciosas, son extremadamente escasas y en México no se tiene datos concretos.

-Hipertensión arterial pulmonar asociada a Hipertensión portal (HAP PoPH)

La hipertensión portal afecta tanto a adultos como a niños, la hipertensión portopulmonar es una complicación de la hipertensión portal, relacionada con la hipertensión portal cirrótica y no cirrótica. Cualquier enfermedad hepática puede dar lugar a complicaciones pulmonares, en las que las alteraciones en la producción o eliminación de citosinas circulantes y otros mediadores pueden desempeñar un papel esencial.²⁶ Una vez más no se dispone de cifras exactas en niños.

Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda (Grupo 2)

La aparición de hipertensión pulmonar debido a enfermedad cardíaca izquierda (es decir, estenosis mitral, estenosis aortica, coartación de aorta o síndrome de corazón izquierdo hipoplásico) es extremadamente baja en los niños y se acompaña de un mal pronóstico. En estudios se ha encontrado que estos paciente no tenían cortocircuitos sistémicos pulmonares y fueron diagnosticados tempranamente. ²⁶

Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar o hipoxia (Grupo 3)

-Enfermedades del desarrollo pulmonar, Displasia broncopulmonar

La mejora de la atención neonatal después de un parto prematuro ha llevado a una mayor supervivencia, pero también compromete a un grupo más grande de niños supervivientes con enfermedad pulmonar crónica, debido a lesiones por ventilación mecánica y, posteriormente, a más niños con hipertensión pulmonar asociada con enfermedad pulmonar crónica. ²⁷ En el pasado la displasia broncopulmonar se describió como una enfermedad pulmonar, resultante de una lesión pulmonar grave en recién nacidos prematuros causada por efectos adversos de la ventilación mecánica, hiperoxia, inflamación, infección, tabaquismo materno y consumo de drogas. Hoy en día, el espectro de DBP ha cambiado gracias a la mejora de la atención, como la terapia con esteroides prenatales, el uso de surfactante, técnicas de ventilación novedosas y cierre temprano en pacientes con conducto arterioso persistente, a una enfermedad pulmonar, más influenciada por el desarrollo anormal del pulmón y menos por una lesión, que introduce el término de “nueva displasia broncopulmonar”. ²⁸

Los niños con enfermedad pulmonar crónica difieren en su curso clínico y respuesta al tratamiento. El curso clínico se caracteriza principalmente por síntomas respiratorios, como obstrucción de los bronquios e infecciones de las vías

respiratorias inferiores, y con menor frecuencia por crisis hipertensivas pulmonares relacionadas con alta mortalidad. No está claro si la hipertensión pulmonar es secundaria a hipoxia o si también está relacionada con un desarrollo alterado de la vasculatura pulmonar.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Grupo 4)

La HP tromboembólica crónica es una enfermedad rara y potencialmente mortal de la vasculatura pulmonar, probablemente debido a embolias pulmonares únicas o recurrentes. Estos émbolos causan obstrucción y daño endotelial secundario y remodelación vascular.²⁹ Se desconoce la incidencia de embolismo pulmonar y el intervalo de tiempo entre la embolia pulmonar y el desarrollo de hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en niños es extremadamente rara. El drenaje ventriculoauricular es un factor de riesgo en niños.

Hipertensión pulmonar por mecanismos poco claros y/o multifactoriales (Grupo 5)

Como se resume en la Tabla 1, los pacientes del grupo 5 padecen diferentes enfermedades sistémicas en las que ocasionalmente se observa HP. El grupo 5 se divide en cuatro subgrupos: trastornos hematológicos (5.1), trastornos sistémicos (5.2), trastornos metabólicos (5.3) y una serie de afecciones diversas (5.4), que existen esporádicamente en niños. La HP se observa en los trastornos mieloproliferativos crónicos, causados por varios mecanismos, como alto gasto cardíaco, asplenia o por obstrucción directa de las arterias pulmonares por megacariocitos.

En pacientes con trastornos sistémicos como sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, algunas otras enfermedades autoinmunes. El daño vascular por fibrosis o hipoxemia son responsables del desarrollo de HP. En el tercer subgrupo (trastornos metabólicos), la HP se desarrolla en pacientes con enfermedades raras, como enfermedad de almacenamiento y enfermedad de Gaucher. Los mecanismos patológicos en estos pacientes no se han aclarado, aunque la disfunción multi orgánica puede influir directamente. El último subgrupo contiene una colección de diferentes enfermedades asociadas a HP, como la obstrucción tumoral de las arterial pulmonares o los paciente con enfermedad renal terminal, tratados en hemodiálisis de larga duración.

Tratamiento de Hipertensión pulmonar

El tratamiento de los pacientes con HP depende del subtipo de HP (tabla 1). Con el paso de los años, concentrándonos en la HAP, la comprensión de las vías patogénicas se hizo más clara y condujo a la terapia dirigida a la HAP. El tratamiento de los pacientes con HAP tiene como objetivo la reducción de los síntomas, una mayor supervivencia y la mejoría del estado hemodinámico, así como la capacidad de ejercicio.

En las últimas décadas, los avances en el conocimiento de la biología vascular pulmonar básica han llevado a terapias novedosas para esta enfermedad potencialmente mortal, incluidos los análogos de prostaciclina, los antagonistas de los receptores de endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Los efectos benéficos de estos nuevos fármacos incluyen mayor capacidad de ejercicio, mejor calidad de vida y una supervivencia prolongada. La HAP puede reflejar condiciones de enfermedad significativamente diferentes en los niños en comparación de la HAP en adultos. Sin tratamiento, la supervivencia media de los niños con HAP es de menos de un año. Sin embargo, los recién nacidos, lactantes y los niños con HAP son tratados actualmente con estos fármacos y se sugiere que también se benefician de estas nuevas terapias.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Se ha informado que los niños con hipertensión pulmonar presentan características específicas de la edad con respecto a la distribución de las condiciones subyacentes, el resultado y la eficacia del tratamiento. A diferencia de los adultos, los datos sobre la prevalencia e incidencia de HP en edad pediátrica y neonatal son escasos y, a menudo, se derivan de subgrupos seleccionados o limitados.

Marcus Reenat, en un estudio realizado en países Europeos, estimó una tasa de incidencia anual para todos los diagnósticos de HP de 63.7 casos por millón de niños²⁹, las tasas más altas se observaron para HAP transitoria: 30.1 y 21.9 casos por millón de niños respectivamente para PPHN y HAP flujo dependiente. Para la HAP progresiva las tasas de incidencia anual promediaron 3.0 casos por millón de niños. Para HAPI y PAH-CHD, estas tasas fueron de 0.7 y 2.2 casos por millón respectivamente. Por lo tanto, la prevalencia de HAP progresiva en este estudio fue de 20 casos por millón.

En América Latina, incluido México, no se cuentan con informes sobre estadística epidemiológica, por lo que no hay datos específicos sobre prevalencia ni incidencia.. Debido a esto, se desarrolló el Registro Latioamericano de Hipertensión Pulmonar (RELAHP), se trata de un proyecto observacional y multicéntrico perteneciente al Departamento de Circulación pulmonar de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), que inició en abril de 2014 y finalizó en marzo de 2019, pero aún no encontramos resultados publicados.

El impacto de la hipertensión pulmonar es la calidad de vida y esperanza de vida en los niños es formidable. El conocimiento que aún es limitado, pero creciente, nos ayudan a responder las preguntas que surgen en la práctica diaria. Es importante investigar la incidencia y características epidemiológicas de estos pacientes, además del resultado de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, la Hipertensión Arterial Pulmonar no cuenta con una estadística real de casos en pacientes en edad pediátrica y específicamente en etapa neonatal; los pacientes que presentan esta condición clínica atendidos en el Hospital para el Niño Poblano pueden ubicarse de acuerdo a la severidad y etiología, para así poder dimensionar su importancia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de la Hipertensión Arterial Pulmonar en paciente en la etapa neonatal atendidos en el Hospital para el Niño Poblano durante el periodo Enero 2015 a Julio 2020?

JUSTIFICACIÓN

La Hipertensión arterial pulmonar es una condición compleja que no sólo incrementa la morbilidad de los pacientes, sino que además presenta mal pronóstico de no ser abordada y manejada oportunamente.

A pesar de su gravedad y su importancia, no se han logrado establecer estadísticas que reporten la prevalencia y la incidencia de Hipertensión arterial pulmonar en México, ni en pacientes recién nacidos, que no son menos importantes, ya que representan un gran grupo de la población pediátrica con esta patología.

Considerando la alta morbimortalidad de la Hipertensión arterial pulmonar adquiere importancia conocer la incidencia de dicha enfermedad en nuestra Unidad médica. Tomando en cuenta que el Hospital para el Niño Poblano por ser una Unidad de tercer nivel recibe los casos más complejos para ser atendidos con los mejores estándares de calidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la incidencia de la Hipertensión Arterial Pulmonar en pacientes en edad neonatal atendidos en el Hospital para el Niño Poblano del periodo Enero 2015 a Julio 2020.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las principales características de los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar en el periodo de estudio.
2. Identificar los grupos de Hipertensión arterial pulmonar en los pacientes del Hospital para el Niño Poblano en el periodo establecido.
3. Describir la clínica de los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar

HIPOTESIS

La incidencia de Hipertensión Arterial Pulmonar en etapa neonatal encontrada en el Hospital para el Niño Poblano durante el periodo 2015 a 2020 es similar a la incidencia reportada a nivel mundial, además corresponden las características clínica de dichos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

- Por su naturaleza: cuantitativo
- Por la actitud del equipo de investigación: observacional
- Por la asociación de variables: analítico
- Por su temporalidad: transversal
- Por el tiempo de recolección de datos: retrospectivo
- Por la conformación de grupos: homodémico
- Por número de centros de estudio: unicéntrico

DISEÑO DEL ESTUDIO

En este protocolo de investigación observacional, analítico y retrospectivo se revisaron 59 expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar del Hospital para el Niño Poblano atendidos durante el periodo Enero 2015 a Julio 2020.

En todos los casos incluidos en el estudio se registraron datos correspondientes a edad del paciente, peso, fecha de diagnóstico, así como las variables comentadas en el siguiente apartado.

Los datos mencionados se recolectaron en una cédula electrónica de almacenamiento de datos para su análisis, tabulación, graficación y descripción de los casos identificados.

POBLACIÓN DE BASE

Pacientes ingresados en el Hospital para el Niño Poblano

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar en periodo neonatal

TAMAÑO DE MUESTRA Y TIPO DE MUESTREO:

Muestra consecutiva a conveniencia de pacientes entre 2015 y 2020 a los que se diagnóstico Hipertensión arterial pulmonar.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Paciente con edad de 0 a 28 días.
- Paciente con expediente en el Hospital para el Niño Poblano sin importar sexo.
- Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar.

Criterios de exclusión

- Pacientes con HAP sin reporte ecocardiográfico o de cateterismo cardiaco.
- Pacientes mayores de 28 días al diagnósticos.
- Pacientes atendidos fuera del periodo de estudio.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

1. Características clínicas de los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar atendidos en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo de estudio.

- Sexo
- Edad gestacional al nacer
- Peso al nacer
- Edad al diagnóstico
- Método diagnóstico
- Tipo de cardiopatía congénita asociada
- Otras comorbilidades
- Tratamiento

Tabla 2. Organización de las variables

VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Sexo	Clasificación anatómica y cromosómica	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	-Femenino -Masculino
Edad gestacional al nacer	Descripción de la duración del embarazo	Datos obtenidos del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	(<28) SDG (28 - 32] SDG Prematuro extremo (32-34] SDG Prematuro moderado (34-36] SDG Prematuro tardío (37-41] SDG Término (> 42) SDG Postérmino
Peso al nacer	Peso de un bebe inmediatamente después de su nacimiento	Datos obtenidos del expediente clínico	Cuantitativa Continua	(< 750] gr RN extremo bajo peso (751 - 999] gr RN muy bajo peso (1000 - 2499] gr Peso bajo al nacer (2500 - 3999] gr Peso adecuado (> 4000] gr RN peso grande
Edad al diagnósticos	Edad en días del diagnósticos de HAP	Datos obtenidos del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	(1-7] días (8-14] días (15-21] días (22-28] días
Método diagnóstico	Prueba diagnóstica empleada en el paciente	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	-Ecocardiograma -Cateterismo cardiaco
Cardiopatía asociada	Defectos estructurales del corazón y de los grandes vasos desarrollados durante el periodo embrionario y fetal, presentes al nacimiento	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa Politómica	-Cardiopatía no cianosante .CIV .PCA .CIA .Coartación de aorta -Cardiopatía cianosante .Tronco arterial persistente .Ventrículo único .Trasposición de grandes arterias .CATVP
Otras comorbilidades	Enfermedades asociadas antes, durante o después del nacimiento	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativa Politómica	-Sepsis -Hemorragia intraventricular - Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) -Hernia diafragmática -Displasia broncopulmonar (DBP) -Malformación anorrectal (MAR CF /MAR SF) -Atresia esofágica -Trisomía 21 (T21) -Neumonía (NAC y neumonía intrauterina) -Síndromes pulmonares (Síndrome de disitres respiratorio, Síndrome de aspiración de meconio, Enfermedad de membrana hialina) -Hiperbilirrubinemia
Tratamiento	Conjunto de medidas farmacológicas, quirúrgicas, higiénicos o físicos cuya finalidad es la curación o alivio de síntomas.	Datos obtenidos del expediente clínico	Cualitativo Politómica	-Diuréticos (espironolactona/ furosemide) -Sildenafil -Digoxina - Aminas (dobutamina/ dopamina/ adrenalina/ milirinona) -Prostaglandinas (PGE1)
Estatus			Cualitativa Politómica	-Seguimiento consulta externa -Cirugía correctiva -Defunción

ESTRATEGIA DE TRABAJO:

- 1.- Registro del Protocolo al Comité de Investigación del Hospital para el Niño Poblano y presentación del mismo tanto a éste como al Comité de ética en Investigación.
- 2.- Revisión de la base de datos del sistema de expediente clínico electrónico con el que cuenta el Hospital (PUTI) para identificar a todos aquellos pacientes que tengan diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar en etapa neonatal durante el periodo 2013-2019.
- 3.-Revisión de expedientes clínicos electrónicos para recabar los datos relacionados con las variables del estudio, incluyendo entre otras edad del paciente, peso, fecha de diagnóstico.
- 4.- Actualización y seguimiento de tesis por asesor experto y metodológico para discusión del mismo.
- 5.-Análisis de datos que se realizará a través de Software estadístico a través de Excel.
- 6.-Redacción del informe final de la tesis.

UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO

El estudio de investigación se llevará a cabo en pacientes del Hospital Para el niño Poblano durante un periodo de tiempo comprendido entre Enero 2015 y Julio 2020.

RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Las variables bajo estudio se capturaran en pagina Excel y se analizaran mediante el paquete estadístico STATA en su ultima versión.

ASPECTOS ÉTICOS

Se tendrá confidencialidad en el manejo de los datos recabados de los expedientes clínicos de pacientes con Hipertensión pulmonar del Hospital para el Niño Poblano en el periodo de 2015-2020 y se garantizará autenticidad de la información recabada. Así mismo, la investigación no tiene ningún riesgo ni consecuencias para el sujeto y/o para su familia. Se trata de un procedimiento totalmente carente de peligro y además el/los investigadores se hacen responsables de cumplir con los códigos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y las enmiendas de Tokio 1975 a Seúl Corea en 2008, así como el título quinto, artículos 100 y 103, y título segundo artículos 13, 14, 17 y 20 establecidos en la Ley General de Salud en México.

Titulo segundo. Artículo 13. Titulo quinto Artículo 100. La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

- I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;
- II. Podrá realizarse solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;
- III. Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;
- IV. Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

- V. Solo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes;
- VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y
- VII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

Artículo 103. En el tratamiento de una persona enferma, el médico podrá utilizar nuevos recursos terapéuticos o de diagnóstico, cuando exista posibilidad fundada de salvar la vida, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento del pariente, siempre que cuente con el consentimiento por escrito de este, de su representante legal, en su caso, o del familiar más cercano en vinculo, y sin perjuicio de cumplir con los demás requisitos que determine esta Ley y otras disposiciones aplicables

Aspectos Financieros

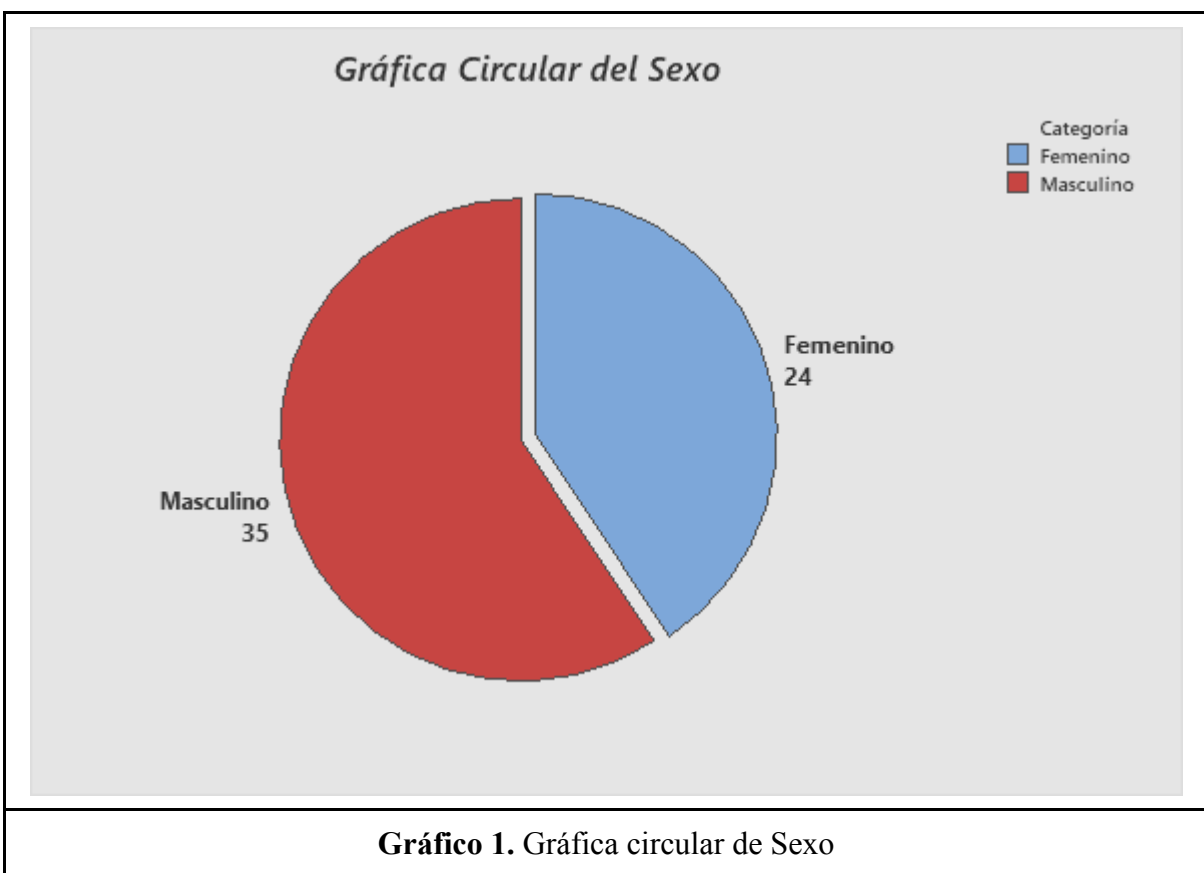
Financiado por recursos propios del investigador

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Septiembre-nov 2018	Diciembre 2018-mayo 2019	Junio 2018-julio 2019	Agosto 2019-septiembre 2019	Octubre-noviembre 2019	Diciembre 2019-enero 2020
IDENTIFICAR MUESTRA	X					
RECOLECCION DE DATOS		X				
ANALISIS ESTADISTICO			X	X		
ANALISIS DE RESULTADOSS					X	
REPORTE DE RESULTADOS						X

RESULTADOS

Entre 2015 y 2020 en el Hospital para el Niño Poblano se documentaron 59 casos con diagnóstico de Hipertensión pulmonar, en general la mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino un 59% (gráfica 1), menos de un tercio (27%) de los pacientes con menos de 37 semanas de gestación (SDG), definida como prematuros y siendo pacientes a término el 73% (gráfica 2). El 62% con peso adecuado al nacimiento (gráfica 3).



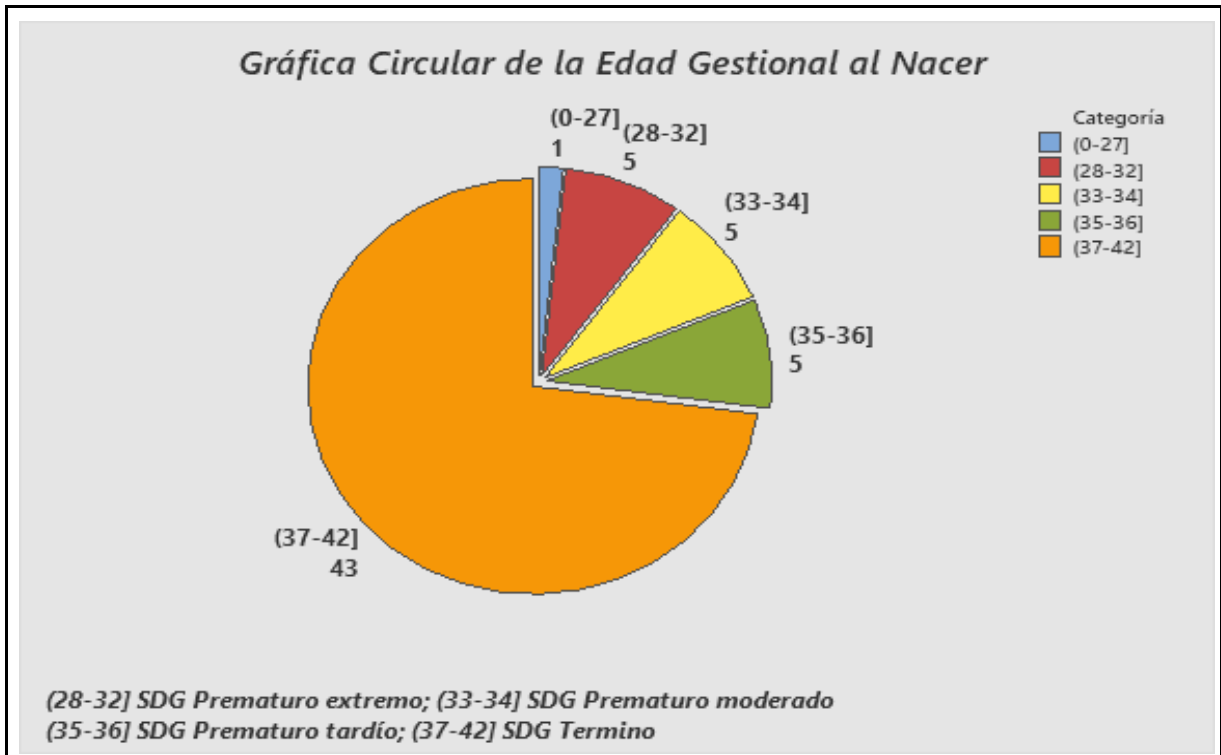


Gráfico 2. Gráfica circular de la Edad Gestacional al Nacer

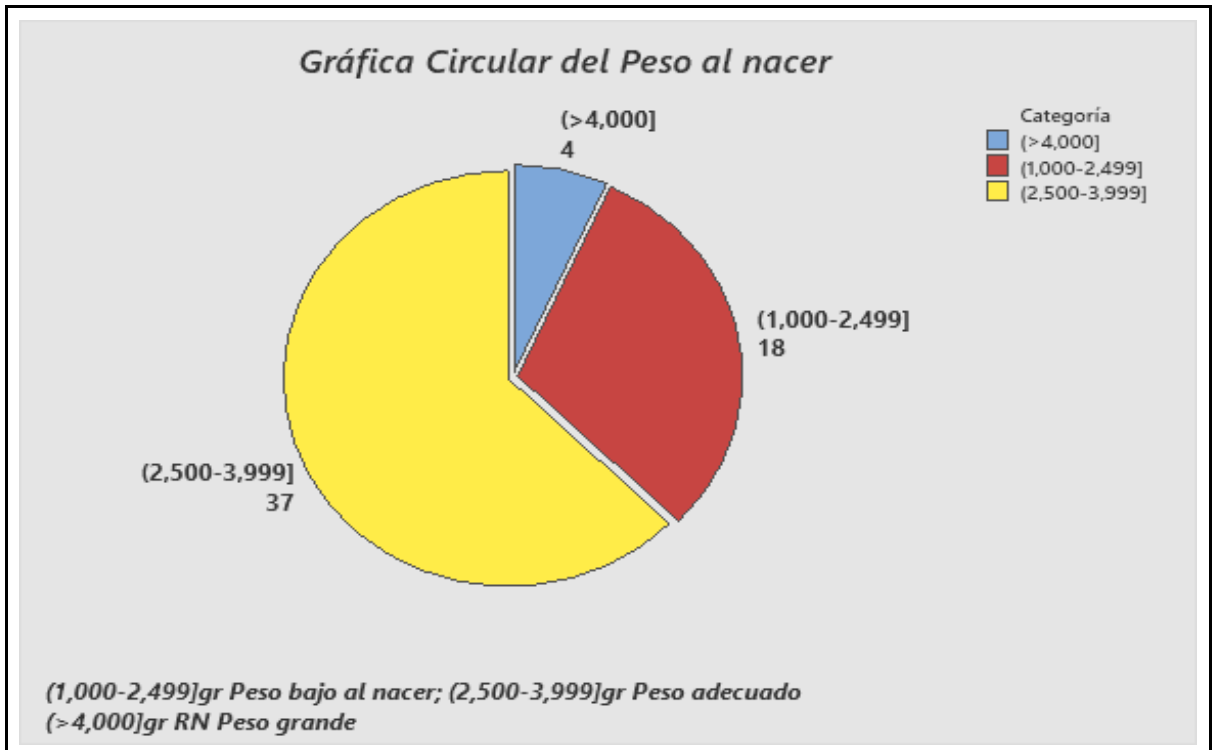
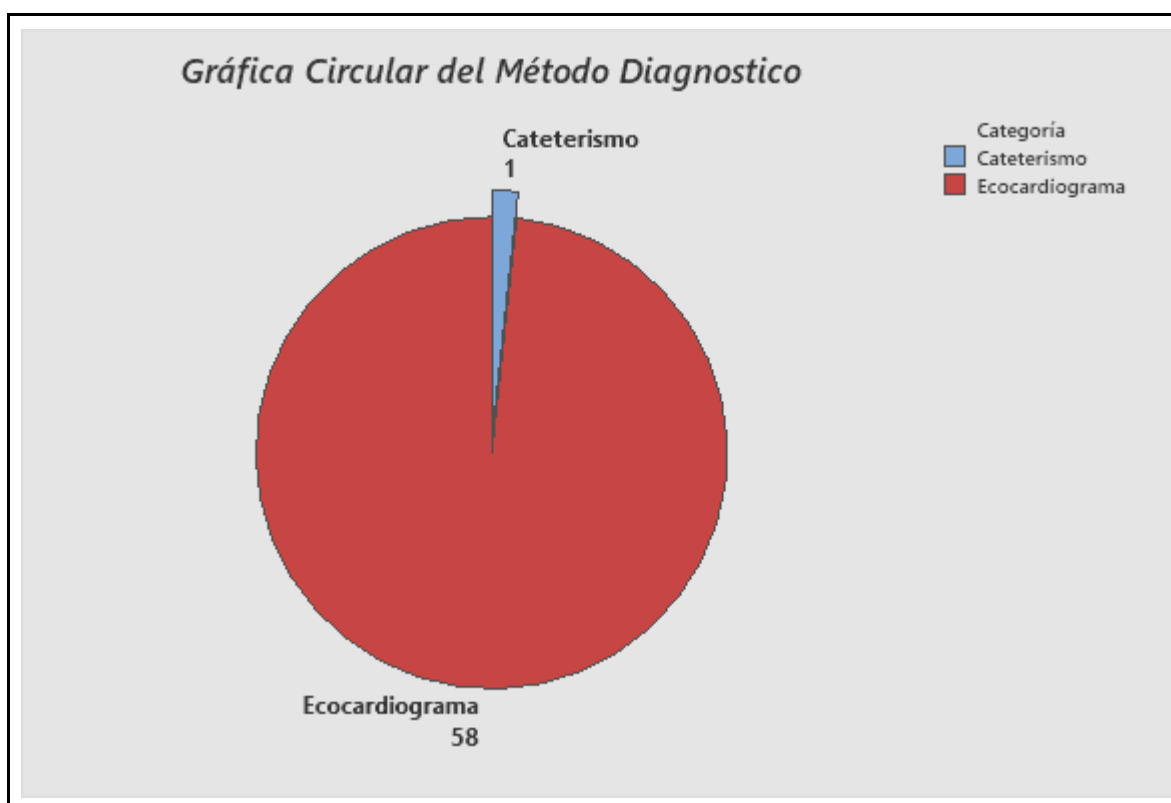


Gráfico 3. Gráfica circular del Peso al Nacer

El método diagnóstico casi en la totalidad fue a través de Ecocardiograma transtorácico (gráfica 4) durante la primera semana de vida (gráfica 5), únicamente se realizó diagnóstico por cateterismo cardíaco derecho en un paciente. Hasta en el 89% se estimó valores mayores de 45 mmHg y se clasificó como HAP severa (gráfica 6).



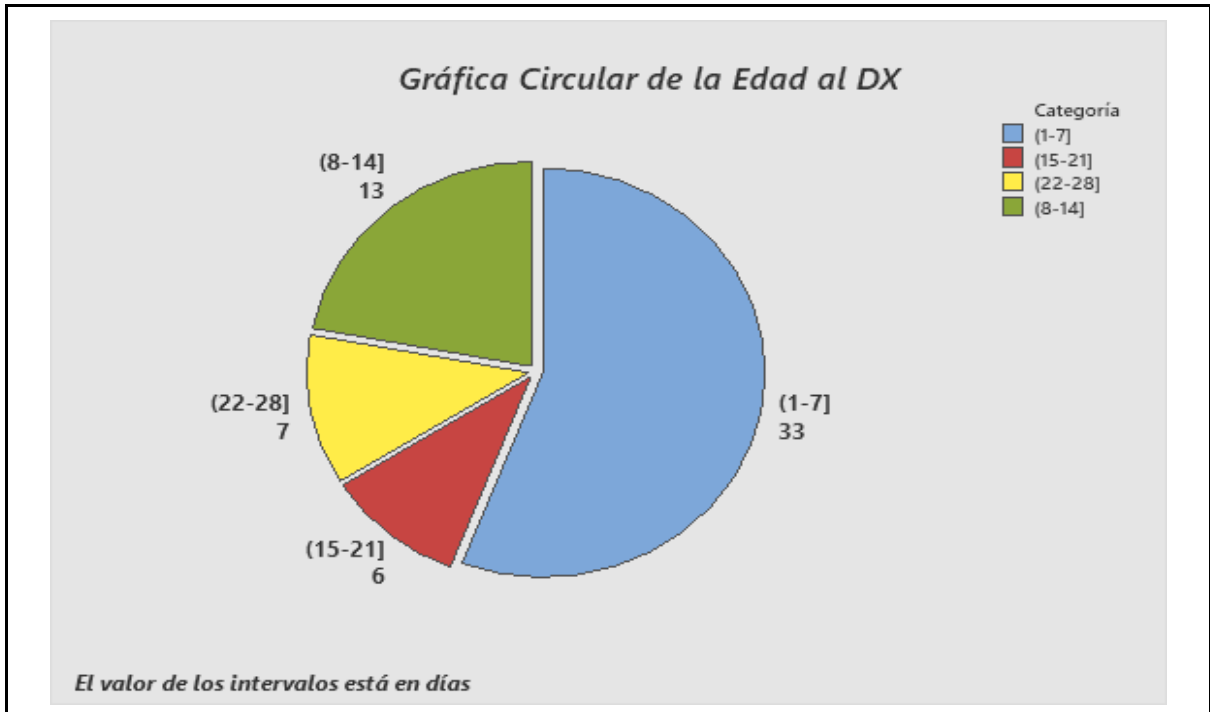


Gráfico 5. Gráfica circular de la Edad al DX

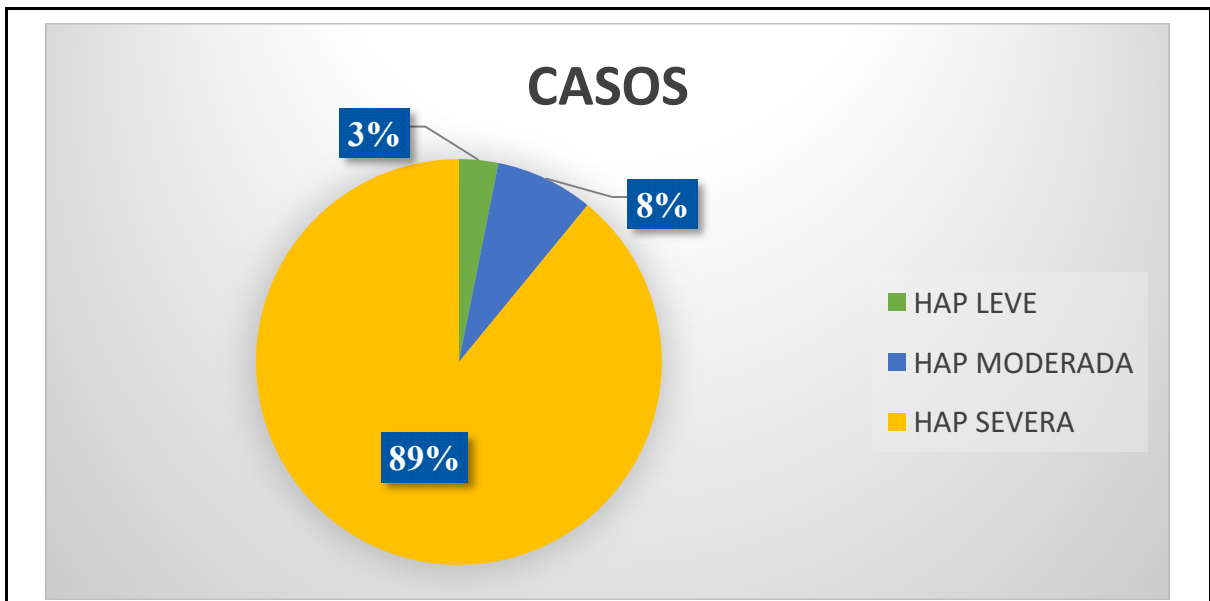
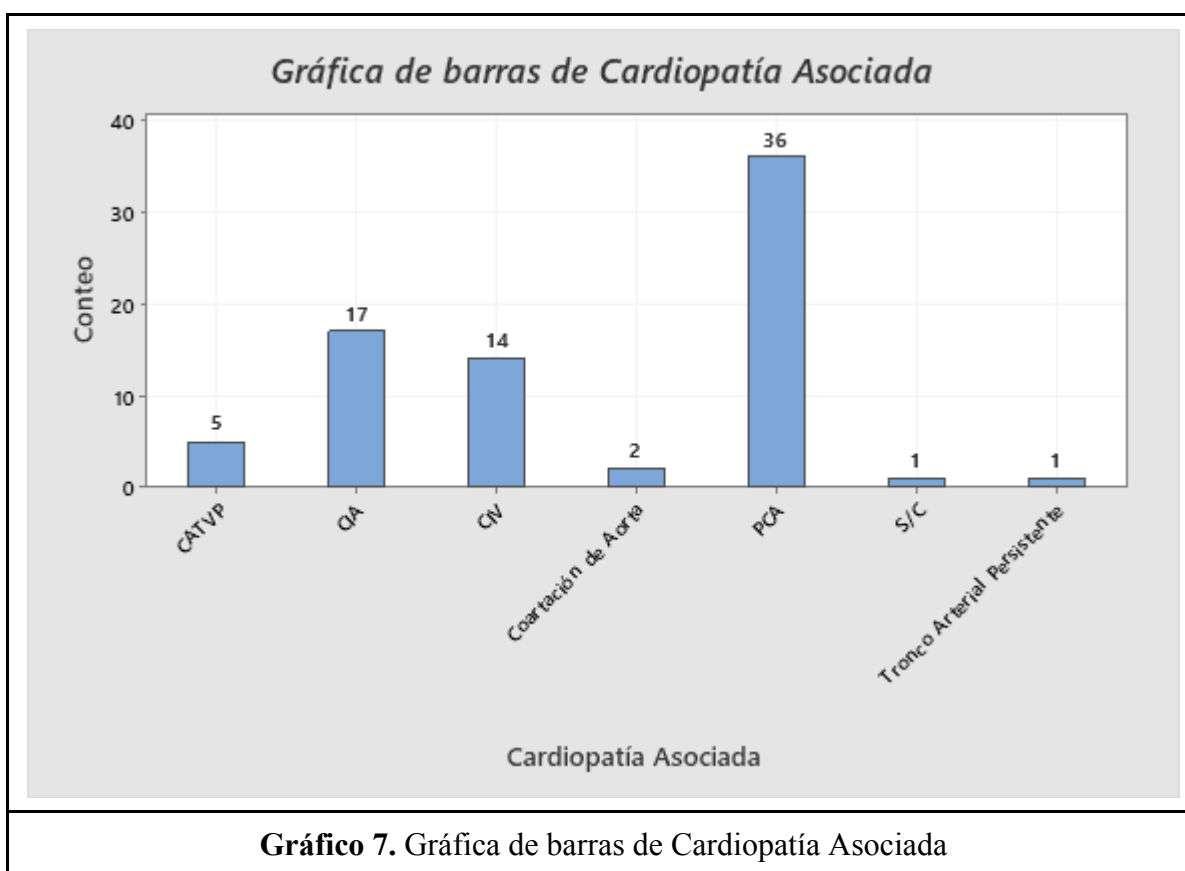


Gráfico 6. Gráfica circular severidad de HAP

La persistencia de conducto arterioso se identificó como la cardiopatía congénita asociada más frecuente correspondiendo a 36 pacientes, 61% (gráfica 7). Las comorbilidades más frecuentes sepsis neonatal a la par de síndromes pulmonares y seguidos de hernia diafragmática.



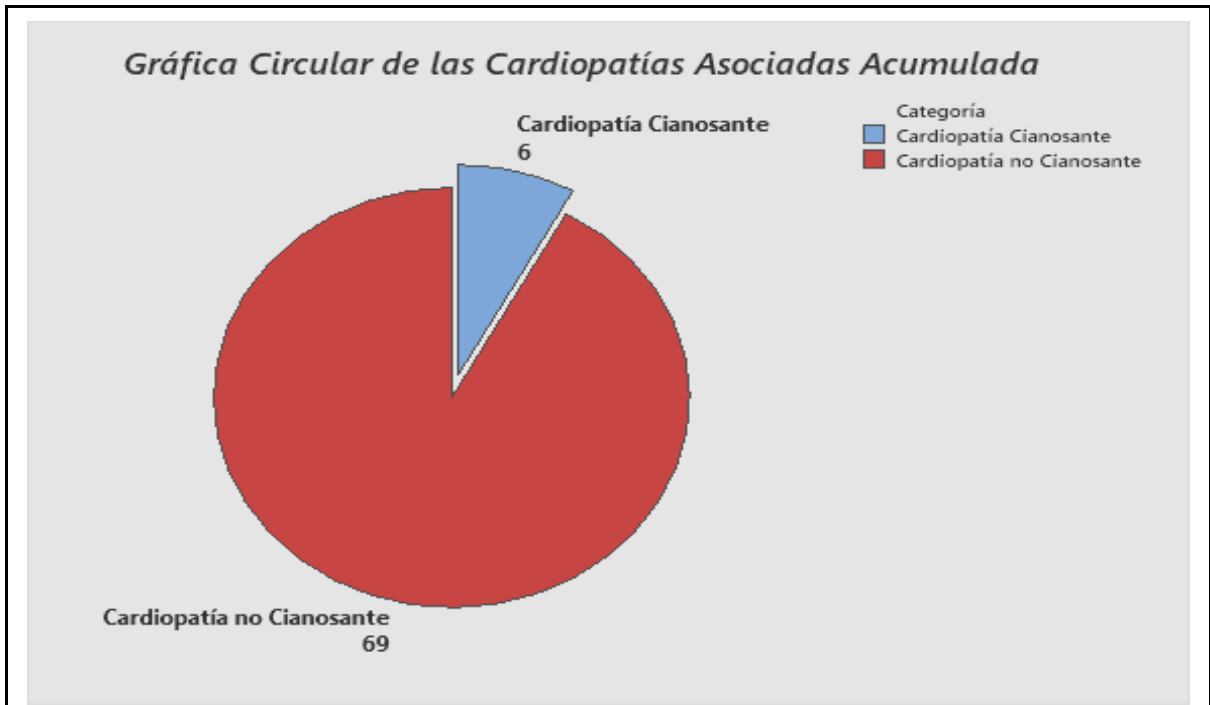


Gráfico 7.1. Gráfica circular de Cardiopatía Asociada Acumulada

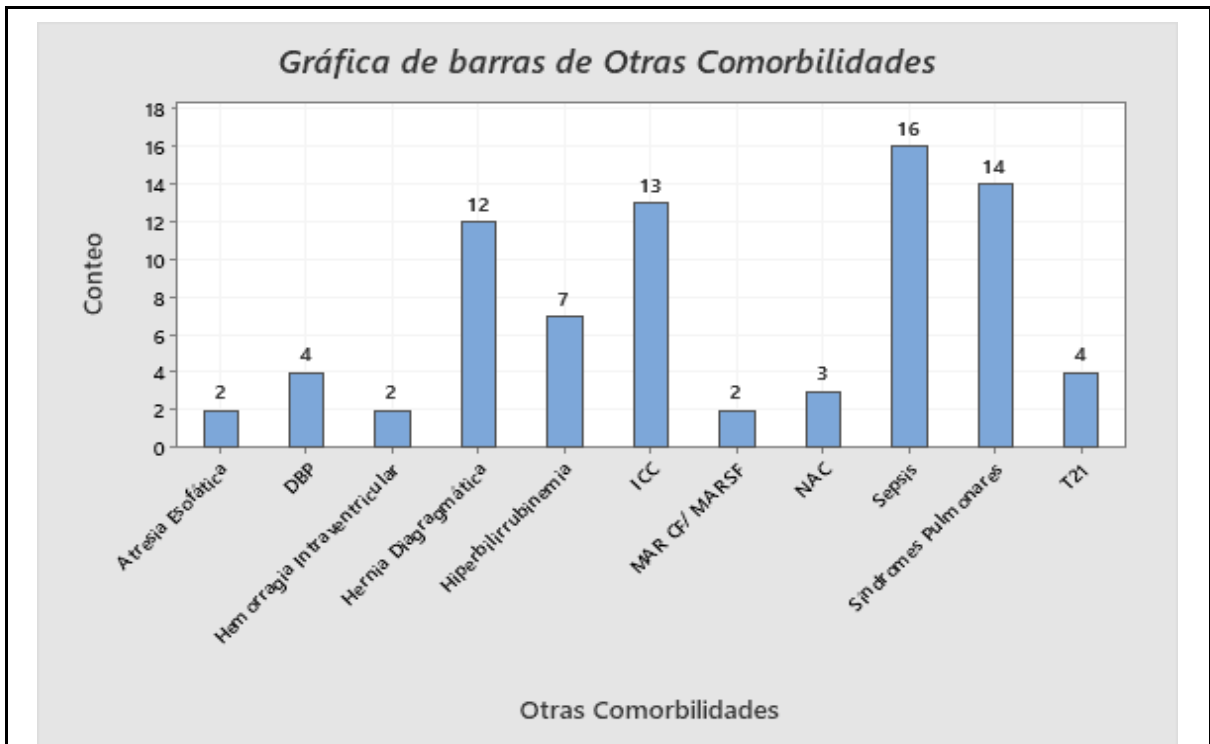


Gráfico 8. Gráfica de barras de Otras Comorbilidades

El tratamiento farmacológico de los pacientes incluyó oxígeno (Fase I y Fase III), diuréticos, inhibidor de la 5-fosfodiesterasa (Sildenafil), prostaciclina y aminos de acuerdo a la etiología y condición clínica. No se encontró en la base de datos de los pacientes tratamiento usando óxido nítrico.

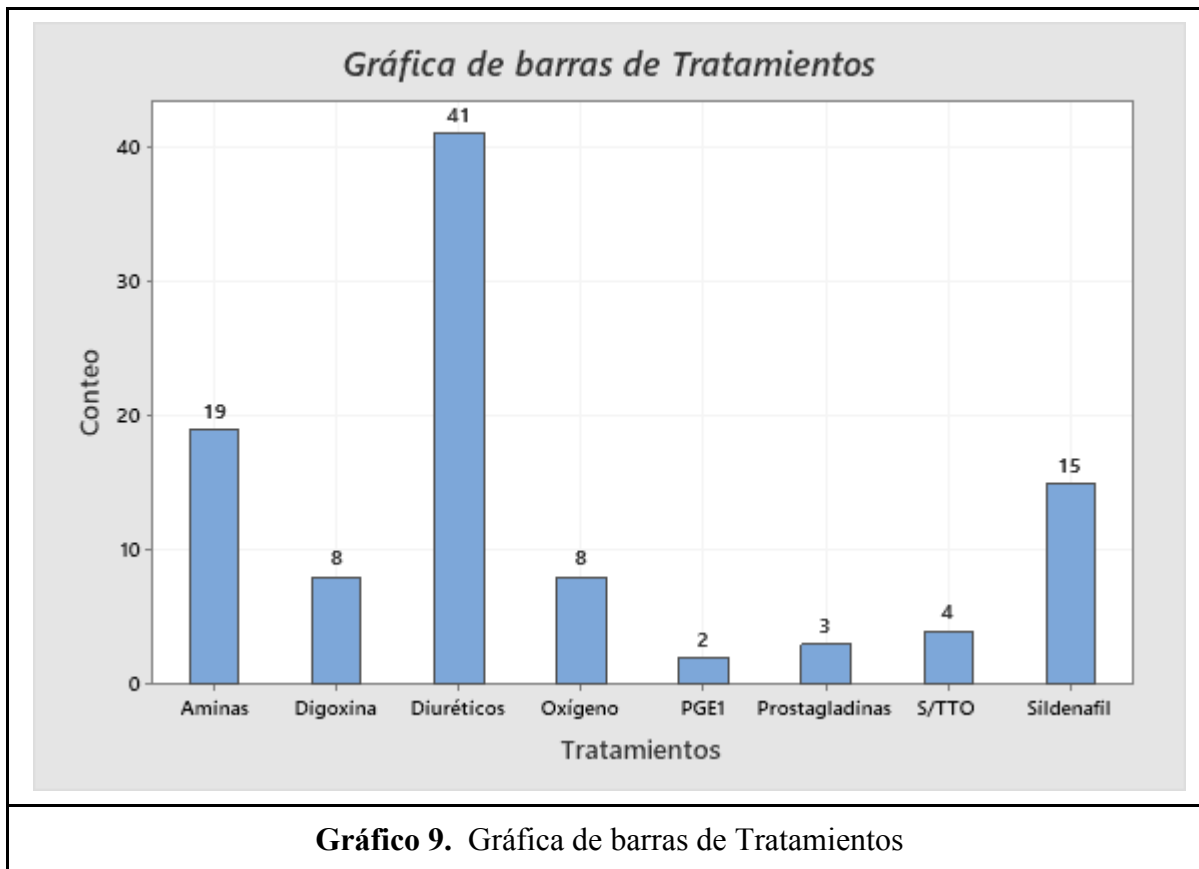


Gráfico 9. Gráfica de barras de Tratamientos

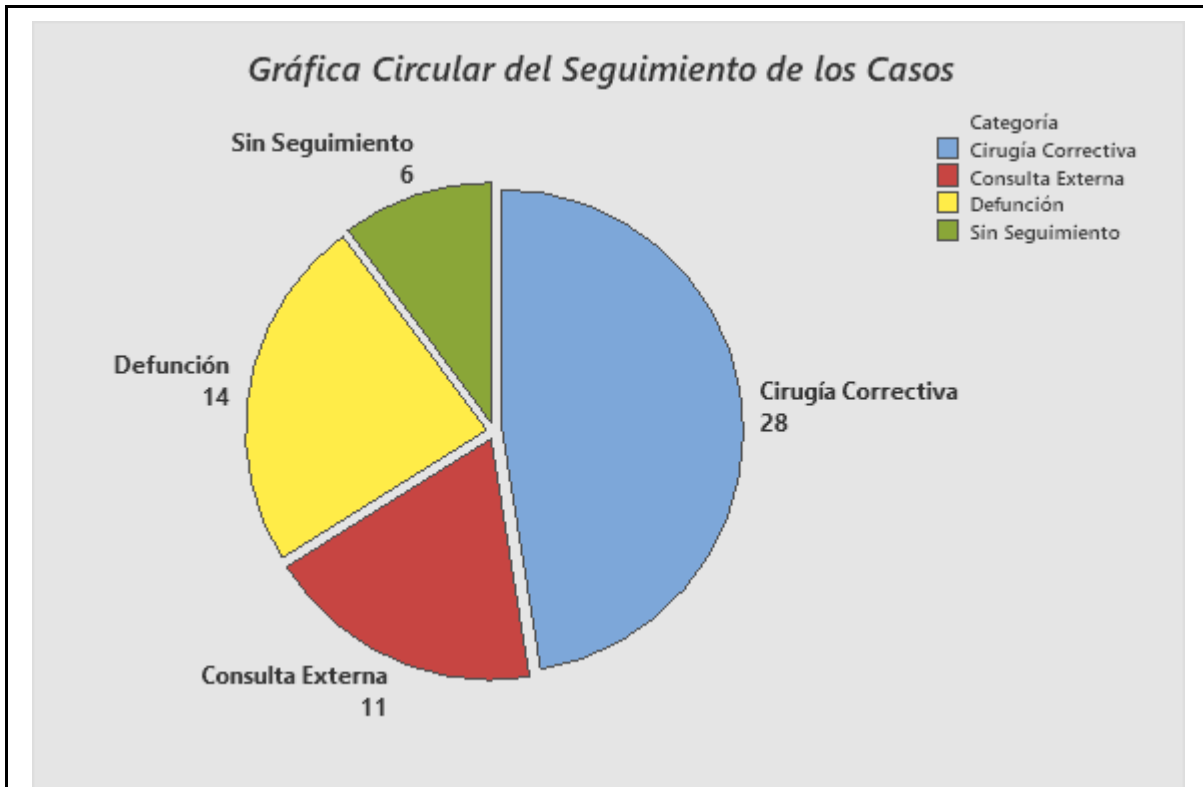


Gráfico 10. Gráfica circular del Seguimiento de los Casos

Entre los recién nacidos prematuros y a término se observaron similitudes en la comorbilidad o síntomas de presentación, como asfixia, infección, aspiración de meconio, anomalías congénitas e incluso cardiopatía congénita. No se pudieron identificar los factores de riesgo de predicción independientes para la mortalidad relacionada con hipertensión pulmonar.

En cuanto a supervivencia, de los 59 pacientes que participaron en este estudio, seis pacientes fueron imposibles de rastrear, la sobrevida es del 66% relacionada a que en 28 de los casos con cardiopatía asociada se realizó cirugía correctiva exitosa.

DISCUSIÓN

En este estudio nosotros investigamos retrospectivamente las características de neonatos con hipertensión pulmonar, muchos de ellos con estancia hospitalaria en la Unidad de cuidados intensivos neonatales durante un periodo de cinco años.

Narongsak Nakwan y colaboradores, en 2018 publica una de las series más grandes centrada en incidencia, etiología y diagnóstico de HP en países asiáticos, encontraron en 369 registros médicos una incidencia que oscila entre 1.2 y 4.6 por cada 1000 nacidos vivos, siendo el síndrome de aspiración de meconio la etiología más común.³³ En comparación con nuestra cohorte de estudio, se estimó una tasa de incidencia anual de 0.2 por cada 1000 recién nacidos, cifra muy inferior con respecto a la literatura revisada. Aproximadamente un tercio de los pacientes eran prematuros (<37 SDG), teniendo en cuenta la incidencia de prematuridad en la población mexicana en general (10%). De acuerdo a las líneas de tratamiento para HAP, fueron tratados con inhibidores de 5-fosfodiesterasa (sildenafil), y se pueden clasificar en el Grupo 1 (Niza, 2018), en hipertensión arterial transitoria como Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN). Se estimó una mortalidad en general alta (18%), aunque corresponde a la reportada (rango 4-33%) por Kumar y cols., en un estudio retrospectivo de recién nacidos con diagnóstico de HAP por ecocardiograma en las primeras cuatro semanas de vida.³⁴

Entre 2008 y 2010 se realizó el registro global Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension (TOPP), en el que participaron 19 países, incluido México, de 456 pacientes 268 fueron mujeres (59%), en contraste con nuestra información recabada, que arrojó predominio del sexo masculino (59%).

En entornos de recursos limitados el diagnóstico de HP suele ser problemático y depende de un alto índice de sospecha, sin embargo, en nuestro estudio casi en la totalidad (98%) de los niños con HP incluidos fueron diagnosticados por ecocardiografía por un cardiólogo pediatra, y aunque el método diagnóstico por

elección es mediante cateterismo derecho, Sanjeev Aggarwal hace referencia que una evaluación ecocardiográfica completa es un elemento integral en la identificación y tratamiento temprano de los pacientes con HP, siendo el propósito del ecocardiograma excluir cardiopatía congénita estructural y medir objetivamente la función ventricular y la gravedad de la hipertensión pulmonar.^{35,36}

Citando a Stayer y colaboradores, la HP asociada con cardiopatía congénita se observa con mayor frecuencia en pacientes con grandes derivaciones de izquierda a derecha, como una comunicación interventricular grande (CIV), transposición de grandes arterias o conducto arterioso persistente grande (PCA), siendo ésta última la cardiopatía congénita más frecuente en los pacientes de nuestra muestra (61%). En general, la mayoría de los pacientes con diagnósticos de HP confirmada tenían antecedentes de cardiopatía congénita, en estos pacientes, la corrección temprana del defecto cardíaco debería conducir a la normalización de la presión arterial pulmonar y prevenir el daño vascular, como describe van Loon en su estudio epidemiológico en la población pediátrica Holandesa.²⁰

La relación de hipertensión pulmonar con la morbilidad podría verse borrosa por enfermedades coexistentes, en nuestro estudio se corresponden con síndromes pulmonares, 32% (neumonía intrauterina, síndrome de aspiración de meconio, hernia diafragmática), que concuerda con registros Europeos (Dutch Central Registration Agency, 2008). Un estudio realizado por Steuer en 2017, informó que la sepsis era la causa más común de PPHN, nuestra investigación mostró que sepsis y los síndromes pulmonares muchas veces se ven asociados.

Las tasas más bajas de complicaciones secundarias a HP en recién nacidos en los países desarrollados pueden atribuirse directamente a las modalidades modernas de tratamiento, como el óxido nítrico inhalado y la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), que no están disponibles en muchos centros. En el estudio actual, no se documentó ningún caso con el uso de óxido nítrico ni terapia ECMO. En cuanto al tratamiento, Andrew James et al, en 2013³⁷, apoyaba la terapia

prolongada con el uso de sildenafil a dosis de 2 mg/kg/día, sobre todo en el manejo de bebés con HAP y displasia broncopulmonar por su perfil de seguridad y la posibilidad de combinar otras terapias, restringiendo su uso a unidades especializadas. Encontramos en nuestra investigación que en su mayoría, se inició inhibidor de 5-fosfodiesterasa, sildenafil, que puede asociarse con mejoría clínica, documentada en el seguimiento de estos pacientes. Debido a las mejoras continuas en el cuidado neonatal, la supervivencia está aumentado en los bebés prematuros. El aumento de la supervivencia probablemente irá acompañado de un aumento de la displasia broncopulmonar con nuevas características, incluida la hipertensión pulmonar.^{38,39}

Jobe y colaboradores⁴¹, puntualizan que alrededor del 13% de los pacientes con trisomía 21 tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar, ya que este grupo tiene factores de riesgo como cardiopatías congénitas y diversas complicaciones respiratorias, en contraste a la literatura se encontró dicha asociaciones en sólo el 6% de nuestra cohorte.

Este estudio está limitado en cuanto a la descripción de tratamiento por su carácter retrospectivo. Los registros y sus respectivos códigos diagnósticos fueron diseñados específicamente para identificar pacientes con HP, sin embargo al revisar el archivo de los pacientes, se encontró un sesgo, por lo que es importante verificar diagnósticos y hacer mejor exclusión y estudio.

La falta de una población mexicana de estudio de casos emparejados nos obliga a comparar a los pacientes y su morbilidad con los niños de población americana, europea y asiática medida por registros internacionales, haciendo notar la necesidad de de un registro de aspectos de salud neonatal local.

CONCLUSIÓN

En este estudio observacional, transversal y retrospectivo se estudiaron a 59 recién nacidos con diagnóstico de hipertensión pulmonar durante un periodo de cinco años en el Hospital para el Niño Poblano. Por las características encontradas en los pacientes se clasifican en Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Encontramos una gran población de estudio en los neonatos a término más que en prematuros. En nuestra serie, la PPHN fue una entidad grave y , a menudo, mortal, asociada a una elevada mortalidad (38%) y morbilidad (69%). La mortalidad se correlacionó con la fisiopatología y la gravedad de la PPHN. El uso de medicamentos es elevado, sin embargo consideramos la necesidad de mejoras en la disponibilidad de primeras líneas de tratamiento.

Se necesitan estudios adicionales, preferentemente un estudio prospectivo de control pareado con examen físico y observacional, para explorara más a fondo los diferentes aspectos de la morbilidad en relación con la hipertensión pulmonar del recién nacido.

La evaluación de la Hipertensión arterial pulmonar en recién nacidos tiene características únicas e inherentes que requieren desarrollar estrategias de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para el manejo oportuno y adecuado de los pacientes, lo que permitirá reflejarse en un mejor pronóstico y calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Erika B. Rosenzweig, Steven H. Abman, Ian Adatia, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2018.
2. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest*. 2011; 139:128–37.
3. Zaiman A, Fijalkowska I, Hassoun PM, Tudor RM. One hundred years of research in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005 Nov;33(5):425-431.
4. Barst RJ. Pulmonary hypertension: past, present and future. *Ann Thorac Med* 3: 1–4, 2008.
5. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur Respir J*. 2011; 37:665–77.
6. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 2008 Sep 27;2(5099):755-762.
7. van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr*. 2009; 155:176–82. e171. [PubMed: 19524254]
8. van Wolferen SA, Grunberg K, Vonk Noordegraaf A. Diagnosis and management of pulmonary hypertension over the past 100 years. *Respir Med* 2007 Mar;101(3):389-398.
9. Cournand AF. Pulmonary circulation; its control in man, with some remarks on methodology. *Am Heart J* 2008 Aug;54(2):172-181.
10. Richards DW. Right heart catheterization; its contributions to physiology and medicine. *Science* 2009 Jun 14;125(3259):1181-1185.
11. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 2003 Dec;11(6):686-705.
12. Harris P. Influence of acetylcholine on the pulmonary arterial pressure. *Br Heart J* 1957;19:272-279.
13. Wood P, Besterman E, Towers M, McIlroy M. The effect of acetylcholine on pulmonary vascular resistance and left atrial pressure in mitral stenosis. *Br Heart J* 2007;19:279-286.
14. McMurtry IF, Davidson AB, Reeves JT, Grover RF. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. *Circ Res* 2008 Feb;38(2):99-104.
15. Davidson A, McMurtry I, Reeves JT. Pulmonary vascular effects of verapamil. *Am Heart J* 1978 Jun;95(6):810-811.
16. Dickinson MG, Scholvinck EH, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A, Snijder RJ, Berger RM. Low complication rates with totally implantable access port use in epoprostenol treatment of pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2009 Mar;28(3):273-279.
17. Roofthoo MT, van Loon RL, Berger RM. Management of pulmonary arterial hypertension in children. *Paediatr Respir Rev* 2010 Dec;11(4):240-245.

18. Roofthoof MT, Bergman KA, Waterbolk TW, Ebels T, Bartelds B, Berger RM. Persistent pulmonary hypertension of the newborn with transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2007 Apr;83(4):1446-1450.
19. Du els MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *IntJ Cordial* 2007 Aug 21;120(2):198-204.
20. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011 Oct 18;124(16):1755-1764.
21. Pulmonary Hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012 Jan 3;125(1):113-122.
22. van Albada ME, Berger RM. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease the need for re-nement of the Evian-Venice classification. *Cardiol Young* 2008 Feb;18(1):10-17.
23. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Borris PA, Gibbs JS, Vrapic F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *AmJ Respir Crit Care Med* 2009 Jan 15;179(2):151-157.
24. Xing Y, Song HM, Wu XY, He YY, Wei M. Clinical analysis of pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease in children. *Zhonghua ErKeZaZhi* 2008 Nov;46(11):822-826.
25. Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol Infect* 2011 Jan;17(1):25-33.
26. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011 Oct 18;124(16):1755-1764.
27. Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. *Pediatr Cardiol* 2008 Nov;29(6):1082-1086.
28. Abman SH, Mourani PM, Sontag M. Bronchopulmonary dysplasia: a genetic disease. *Pediatrics* 2008 Sep;122(3):658-659.
29. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001 Jan 2;103(1):10-13.
30. Roofthoof, M. Pediatric and neonatal pulmonary hypertension : management, risk stratification and outcome. 2013; [S.n.]
31. Douwes JM, Humpl T, Bonnet D, et al. Acute vasodilator response in pediatric pulmonary arterial hypertension: current clinical practice from the TOPP Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1312-1323.
32. 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(2): ii23-ii29.

33. Narongsak Nakwan, Suksham Jain, Kishore Kumar, Shigeharu Hosono, Majeda Hammoud, Yasser Yahia Elsayed, Shabina Ariff, Babar Hasan, Waqar Khawaja & Poom Woei Bing (2018): An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome, *The Journal of Maternal- Fetal & Neonatal Medicine*

34. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC, III, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J. Perinatal.* 2011; 27: 214-9.

35. Aggarwal S, Natarajan G. Echocardiographic correlates of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Early Hum Dev.* 2015 Apr;91(4):285-9.

36. Ploegstra MJ, Roofthoof MT, Douwes JM, et al. Echocardiography in pediatric pulmonary arterial hypertension: early study on assessing disease severity and predicting outcome. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 31:8(1).

37. Andrew James Wardle, Richard Wardle, Karen Luyt, Robert Tulloh; The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia; April 2013

38. Farquhar M, Fitzgerald DA. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:149-153.

39. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F223- F228.

40. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132: 2037-99.

41. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23:167–72. [PubMed: 21169836]