

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

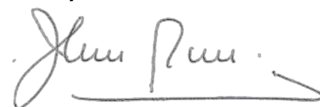
**“Predicción de sobrevida en pacientes con Hipertensión Arterial  
Pulmonar en el Instituto Nacional de Pediatría”**

”

M.P.S.S Said Uriel Martinez Ocampo 2143024722

ASESORES:

DRA. Gasca García Alejandra No. Ec. 23404 (ASESOR INTERNO )  
Dra: Flores Pérez Jannett ( ASESOR EXTERNO)



CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE, 2021.

## **ÍNDICE**

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>3</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
<b>2.1 DEFINICIÓN</b>	<b>3</b>
<b>2.2 FISIOPATOLOGÍA</b>	<b>4</b>
<b>2.3 ETIOLOGÍA</b>	<b>4</b>
<b>2.4 CLASIFICACIÓN</b>	<b>4</b>
<b>2.5 DIAGNÓSTICO</b>	<b>6</b>
<b>2.6 TRATAMIENTO</b>	<b>6</b>
<b>2.7 SEGUIMIENTO</b>	<b>8</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>12</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>12</b>
<b>5. OBJETIVO GENERAL</b>	<b>12</b>
<b>5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>12</b>
<b>6. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>13</b>
<b>6.1 DISEÑO DE ESTUDIO</b>	<b>13</b>
<b>6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO</b>	<b>13</b>
<b>6.2.1 POBLACIÓN OBJETIVO</b>	<b>13</b>
<b>6.2.2 POBLACIÓN ELEGIBLE</b>	<b>13</b>
<b>6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN:</b>	<b>13</b>
<b>6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>13</b>
<b>6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>13</b>
<b>6.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>6.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	<b>14</b>
<b>6.5 MÉTODOS</b>	<b>14</b>
<b>6.6 ANÁLISIS DE DATOS</b>	<b>15</b>
<b>7. RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>9. CONCLUSIONES</b>	<b>18</b>
<b>10. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>18</b>
<b>11. LIMITANTES DEL ESTUDIO</b>	<b>18</b>
<b>12. FACTIBILIDAD</b>	<b>19</b>
<b>13. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>20</b>

## RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad caracterizada como rara dentro de la población infantil mundial, pero con muy alta mortalidad si no se hace un diagnóstico o seguimiento precoz, en México los datos disponibles son escasos más si se habla de la población infantil.

Se usaron datos de 43 pacientes pertenecientes a la clínica de Hipertensión Arterial Pulmonar del Instituto Nacional de Pediatría con Diagnóstico ya realizado o en estudio y confirmado en dicho departamento, desde el 1ro de Febrero 2020 al 31 de Enero de 2021 realizaron pruebas de caminata de 6 minutos, tomas y capturas de NT-ProBNP/BNP, se realizó estadificación por consulta externa de la Hipertensión Arterial Pulmonar de acuerdo a la clasificación de la OMS, se recopiló el TAPSE de los ecocardiogramas realizados en el servicio. Se revisaron bases de datos obtenidas por el departamento de farmacología y de Cardiología. Se compararon los datos y se realizaron nuevas bases de datos divididas en 3 grupos de datos, acuerdo a su obtención y seriación para su análisis.

El análisis y comparación de los datos se llevó a cabo por el Departamento de Estadística del Instituto donde se realizaron Correlaciones de Spearman para obtener la significancia de dichos datos.

Hubo significancia del 0.01 entre NT-ProBNP/BNP y la distancia recorrida de la prueba de caminata de 6 minutos, NT-ProBNP/BNP y Clasificación de Borg previo a la prueba de caminata. Se obtuvieron correlaciones de 0.05 entre Clasificación de Borg previo a la prueba de caminata de 6 minutos y la Frecuencia Cardíaca posterior a la prueba de caminata se 6 minutos, entre Clasificación de Borg y la Clase Funcional de la OMS, entre la Frecuencia Cardíaca previo y posterior a la Prueba de Caminata de 6 minutos, Clasificación de Borg antes y distancia caminada durante la Prueba de Caminata de 6 minutos.

La clasificación de Borg posterior a la prueba de caminata de 6 minutos más un péptido natriurético fue el marcador que mejor se adaptó a la predicción de sobrevida.

## 1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida de pacientes con Hipertensión arterial pulmonar del Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a los resultados de péptido natriurético cerebral (BNP o NT-proBNP), excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE), Prueba de Caminata de 6 minutos y clase funcional de la OMS?

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 DEFINICIÓN

La hipertensión pulmonar arterial (HAP) es un padecimiento raro y peligroso que afecta la calidad de vida [1] el cual se caracteriza por afectar principalmente a los vasos precapilares de las arterias pulmonares, falla de corazón derecho y en la mayoría de los casos la muerte.[2]

La enfermedad es causada por 3 grupos de etiologías importantes: genéticas, epigenéticas y ambientales, aunque se ha observado que existe una correlación entre las 3 causas, sin embargo se tiene un mayor riesgo para presentar de manera temprana la patología, cuando se cuenta con alguna de estas condiciones.[3]

El seguimiento médico permite identificar el riesgo de mortalidad y morbilidad para ofrecer tratamiento adecuado y determinar la evaluación de la función del ventrículo derecho.[4]

## 2.2 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología, a grandes rasgos, se resume en vasoconstricción de las redes de microcirculación pulmonar, inflamación, remodelaciones estructurales, trombosis in situ y desequilibrio de los mediadores vasoactivos[1].

Es una vasculopatía pulmonar obstructiva que condiciona alteraciones en el gasto cardiaco, ocasionando un desajuste poscarga, principalmente en el ventrículo derecho. Esto es importante en el pronóstico de los pacientes, que depende principalmente del ventrículo derecho para adaptarse y preservar su función.[4]

Existen variantes genéticas, que condicionan a la aparición de síndrome pulmonar en pediatría, de los cuales se encuentran implicados tres vías de desarrollo y/o factores de transcripción: HAP: BMPR2 (que codifica el receptor 2 de la proteína morfogenética ósea),TBX4 y SOX17.

Los genes de riesgo ya conocidos para desarrollar HAP, generalmente solo contribuyen en el 3% de los casos, los cuales son: ACVRL1, ENG, KCNK3 y SMAD.[5]

## 2.3 ETIOLOGÍA

La enfermedad es causada por 3 grupos importantes de etiologías: genéticas, epigenéticas y ambientales, aunque una correlación entre las 3 causas da un mayor riesgo para una presentación pronta de la enfermedad.[5]

## 2.4 CLASIFICACIÓN

La clasificación de la OMS para HAP se divide haciendo énfasis en la causa fisiopatológica de la siguiente manera[6, 7]:

Grupo 1 Hipertensión pulmonar debida a hipertensión arterial pulmonar.

Grupo 2 Hipertensión pulmonar secundaria a patología de ventrículo derecho.

Grupo 3 Hipertensión pulmonar debido a patología pulmonar.

Grupo 4 Hipertensión pulmonar por Obstrucción de arteria pulmonar.

Grupo 5 Hipertensión de causas no claras o multifactoriales.

**TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.**

<p>1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)</p>	<p>1. 1. Idiopática. 1.2. Hereditaria. 1.2.1. Mutación BMP2. 1.2.2. Otras mutaciones. 1.3. Inducida por fármacos y tóxicos. 1.4. Asociado a: Enfermedad del tejido conectivo, Infección por VIH, Hipertensión portal, Cardiopatía congénita y Esquistosomiasis.</p>
<p>1' Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar.</p>	<p>1'. 1. Idiopática. 1'.2. Hereditaria. 1'.2.1. Mutación EIF2AK4 1'.2.2. Otras mutaciones. 1'.3. Inducida por fármacos, toxinas y radiaciones.. 1'.4. Asociado a: Enfermedad del tejido conectivo, Infección por VIH.</p>
<p>2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda.</p>	<p>2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. 2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. 2.3. Enfermedad valvular. 2.4. Obstrucción congénita/adquirida del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas. 2.5. Estenosis congénita o adquirida de las venas pulmonares.</p>
<p>3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia.</p>	<p>3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial difusa. 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo. 3.4. Trastornos respiratorios del sueño. 3.5. Hipoventilación alveolar. 3.6. Exposición crónica a grandes alturas. 3.7 Anomalías del desarrollo pulmonar.</p>
<p>4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de las arterias pulmonares.</p>	<p>4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. 4.2. Otras obstrucciones de las arterias pulmonares. 4.2.1 Angiosarcoma. 4.2.2 Otros tumores intravasculares. 4.2.3 Arteritis. 4.2.4 Estenosis congénitas de las arterias pulmonares. 4.2.5. Parasitosis (hidatidosis).</p>

<p>5. Hipertensión pulmonar de mecanismo no establecido y/o multifactorial.</p>	<p>5.1 Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía. 5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis. 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos. 5.4. Otros: microangiopatía pulmonar tumoral trombótica, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con/sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria.</p>
---	--

Fuente: La European Society of Cardiology/European Respiratory Society, la clasifica en 5 grupos.(Barberá,2017). Consultado

## 2.5 DIAGNÓSTICO

Los métodos de diagnóstico para HAP incluyen la cateterización de ventrículo derecho, la cual se debe realizar en una sala de hemodinamia donde se realiza una incisión a nivel, ya sea braquial para acceder por la vena cefálica, aunque también se puede acceder también por las venas yugulares y subclavias dependiendo de las características del paciente, una vez hecho esto se introduce un catéter el cual se dirige, con tomas en tiempo real de rayos X para poder llegar a los vasos principales del corazón, en este caso se llega a la arteria pulmonar y posterior al ventrículo derecho [7,12] donde se llevan a cabo las mediciones de las presiones de las diferentes cavidades cardíacas, si la cifra es mayor a 25 mm Hg en ventrículo derecho, esto nos aporta una dato importante para realizar un diagnóstico (Jang, 2020), otro apoyo para el diagnóstico es la presión pulmonar capilar en cuña mayor 15 mm Hg, también se considera la Resistencia de la presión pulmonar vascular la cual tiene que ser mayor a 3 unidades Wood por  $m^2$ . [1]

Según datos de un estudio holandés de 2011, se estimó una incidencia de HAP Idiopática en población pediátrica de 0.7 pacientes por cada millón de habitantes y también se calculó una prevalencia de 4.4 pacientes por millón de habitantes. [8]

Otra estimación de incidencia en pacientes con HAP secundario a falla cardiaca derecha fue de 2.2 y la prevalencia se estableció en 15.6 ambos por cada millón de habitantes.[1].

## 2.6 TRATAMIENTO

Los tratamientos actualmente autorizados van desde anticoagulantes (warfarina), inhalados (Óxido Nítrico), Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (Sildenafil, Tadalafil) antagonistas de los receptores de Endotelina (Bosentan, Ambrisentan, Macitentan), Prostanoides (Epopostenol, Trepostinil) y Estimuladores de la guanilato ciclase solubles (Riociguat). [10].

Los pacientes a quienes se les indica Warfarina son los que tienen Prueba de Tiempo de Protrombina(INR) entre 1.5 y 2.0 con mal pronóstico y funcionamiento deficiente de corazón derecho, en especial se recomienda en pacientes pediátricos mayores ya que en los pacientes pequeños tiende a aumentar las hemorragias.[1,9]

### 2.6.1 Óxido Nítrico

El Óxido nítrico (NO) aumenta las concentraciones intracelulares de guanin-monofosfato cíclica con lo que disminuye la contracción de los vasos pulmonares, también tiene un papel importante en la proliferación, apoptosis y angiogénesis de estos vasos, con lo que ayuda a regular mejor la vasculatura de los pulmones y a disminuir la carga en el corazón derecho. También al ser un tratamiento inhalado mejora la capilaridad de los neumocitos con lo que se aumenta el transporte de oxígeno a estos.[10]

### 2.6.2 Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa son los medicamentos que desde décadas han sido los de primera elección para el tratamientos de pacientes con HAP, estos centran su acción inhibiendo la proliferación, siendo proapoptóticos y mejorando la vasodilatación de los vasos y capilares pulmonares principalmente, ello se consigue, como con el óxido nítrico, aumentando los niveles intracelulares de guanosin-monofosfato cíclica, pero con efecto mayor que el de NO. [1,11]

### 2.6.3 Antagonistas de los receptores de endotelina

Los antagonistas de los receptores de endotelina tienen dos sitios de acción, los receptores de endotelina A y los receptores de endotelina B, de los cuales el receptor de endotelina B es el que tiene mejor acción de disminución de la remodelación pulmonar, por ello estos fármacos tiene una importante acción disminuyendo la vasoconstricción de los vasos y capilares pulmonares. [13,14].

Los prostanoides tienen como principal componente las prostaciclina, centran acción sobre el ácido araquidónico del endotelio vascular provocando antiproliferación, antitrombosis y disminución de la inflamación en los vasos y capilares pulmonares. [1]

Los estimuladores de la guanicilato cíclica Soluble tienen un mismo efecto y acción de los Antagonistas de la Endotelina 5 al disminuir la concentración intracelular del GMP cíclico. [13]

### 2.6.4 Péptido Natriurético Cerebral (BNP)

Los biomarcadores séricos tienen ventaja relativamente fácil para obtenerse en sangre periférica. Dos biomarcadores séricos han sido repetidamente demostrados para capacidades pronósticas en HP pediátrica. NT-proBNP y ácido úrico. (Rosenzweig, 2018).

Una reciente revisión de metanálisis concluyó que el N-terminal de pro-BNP (Brain Natriuretic peptide), índice cardiaco y vasodilatador agudo son un factor pronóstico útil para evaluar los resultados a largo plazo de la hipertensión pulmonar (HAP) en pediatría y por lo tanto puede ser utilizado cómo estratificación inicial del riesgo, recomendaciones y directrices. [7]

La liberación del péptido natriurético cerebral resulta en una mejor relajación miocárdica y está dirigida a proteger el sistema cardiovascular miocárdica de los efectos de la sobrecarga de volumen. El inicio de la síntesis de proBNP resulta de la tensión de la pared causada por la expansión del volumen o la sobrecarga de presión. [12]

Posteriormente, el péptido se escinde para producir la hormona biológicamente activa BNP y el NT proBNP inactivo. Tanto BNP como NT proBNP se pueden detectar y medir en la circulación. Los valores normales varían dependiendo del método de ensayo utilizado y de la demografía del paciente. [12,13]

Los pacientes con un valor de BNP superior a 180 pg/ml tuvieron una tasa de supervivencia disminuida. [14].

Se ha demostrado que los valores de BNP varían con ciertos datos demográficos y comorbilidades específicas (decir, función renal, edad, sexo e insuficiencia cardíaca previa). Independientemente de estas limitaciones, los valores más altos de BNP se han asociado con un aumento de la mortalidad y morbilidad. [1,3]

Esto sugiere que el BNP puede tener un valor adicional en el manejo de niños con hipertensión arterial pulmonar si se rastrea con el tiempo. Además se observó que un BNP alto es indicativo de mala supervivencia. [7,14]

## 2.7 SEGUIMIENTO

### 2.7.1 Excursión Sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE)

Muchas variables ecocardiográficas han sido sugeridas como predictores de resultado en hipertensión pulmonar pediátrica, hoy solamente el TAPSE ha sido fuertemente asociado con mejor supervivencia durante el tratamiento.

La ecocardiografía parece entonces ser una herramienta obvia para controlar el efecto del tratamiento en niños con hipertensión pulmonar. [6]

### 2.7.2 Prueba de Caminata

El propósito de la prueba de caminata de seis minutos (PC6M) es medir la distancia máxima que un individuo puede recorrer durante un período de seis minutos caminando tan rápido como le sea posible. De acuerdo con la velocidad a la cual camina una persona, se determinarán los metros recorridos. La PC6M se lleva a cabo en un corredor con longitud de 30 metros, de superficie plana, preferentemente en interiores y evitando el tránsito de personas ajenas a la prueba. La PC6M evalúa, de manera integrada, la respuesta de los sistemas respiratorio, cardiovascular, metabólico, musculoesquelético y neurosensorial que el individuo desarrolla durante el ejercicio. Esta prueba suele considerarse como una prueba



submáxima de ejercicio; sin embargo, algunas personas pueden alcanzar su máxima capacidad para ejercitarse [15].

La PC6M ha mostrado ser de utilidad clínica para la clasificación, seguimiento y pronóstico de los pacientes portadores de diversas enfermedades respiratorias.

**TABLA 2: INDICACIONES DE LA PC6M**

<p><b>1) Comparaciones pre- y postratamiento en:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Trasplante de pulmón</li> <li>b) Resección de pulmón</li> <li>c) Cirugía torácica de reducción de volumen</li> <li>d) Rehabilitación pulmonar</li> <li>e) EPOC</li> <li>f) Hipertensión pulmonar</li> <li>g) Insuficiencia cardíaca</li> </ul>
<p><b>2) Evaluación del estado funcional</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) EPOC</li> <li>b) Fibrosis quística</li> <li>c) Insuficiencia cardíaca</li> <li>d) Enfermedad vascular periférica</li> <li>e) Fibromialgia</li> <li>f) Pacientes ancianos</li> </ul>
<p><b>3) Predictor de morbilidad y mortalidad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Insuficiencia cardíaca</li> <li>b) EPOC</li> <li>c) Hipertensión pulmonar</li> </ul>

**Adaptado de: Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol.* 2015**

Además, la prueba permite medir el efecto de intervenciones farmacológicas, quirúrgicas o de rehabilitación sobre la capacidad física de los pacientes.

Consideraciones técnicas para realizar la PC6M:

1. El pasillo debe estar en interiores, de superficie plana.
2. El pasillo deberá ser exclusivo para la realización de la PC6M. El sujeto que está siendo evaluado es la única persona que puede desplazarse por el pasillo.
3. La longitud del pasillo debe ser de 30 metros.
4. Debe existir una señal o marca sobre el piso que indique el lugar en el que inicia y termina la distancia de 30 metros. La señal debe ser visible para el técnico que realiza la prueba y para el paciente.
5. Sobre el piso o la pared, deben realizarse marcas visibles cada 3 metros con el fin de que la medición de la distancia recorrida por el paciente sea lo más exacta posible.
6. Deben colocarse dos conos de tráfico: uno de 0.5 m y otro a 29.5m de la línea de inicio.

### Equipo y material para la PC6M

1. Escala de Borg impresa en tamaño de letra de 20 puntos, útil en pacientes con limitaciones visuales.
2. Hoja de recolección de datos.
3. Tabla de trabajo
4. Cronómetro, estetoscopio y contador de vueltas.
5. Silla (puede ser más de una) o silla de ruedas.
6. Esfigmomanómetro con brazaletes que se ajuste a las características de la persona que realiza la prueba.
7. Oxímetro de pulso.
8. Desfibrilador automático y carro de paro con nitroglicerina sublingual y salbutamol.
9. Teléfono para casos de emergencia.
10. Estadímetro y báscula.
11. Acceso a una fuente de oxígeno.
12. Plan de emergencia.

### Contraindicaciones de la PC6M

#### Contraindicaciones absolutas:

- a) Infarto reciente (3-5 días)
  - b) Angina inestable
  - c) Arritmias no controladas que generen síntomas o compromiso hemodinámico
  - d) Síncope
  - e) Endocarditis, miocarditis, o pericarditis aguda
  - f) Estenosis aórtica grave o sintomática
  - g) Insuficiencia cardíaca no controlada
  - h) Tromboembolia pulmonar o infarto pulmonar reciente
  - i) Trombosis de extremidades inferiores
  - j) Sospecha de aneurisma disecante.
  - k) Asma no controlada
  - l) Edema pulmonar
  - m) Insuficiencia respiratoria aguda
  - n) Enfermedad no cardiopulmonar aguda que pueda afectar la capacidad de ejercicio o agravarse por ejercicio (infección, tirotoxicosis, insuficiencia renal)
- o) Trastorno mental que genere incapacidad para cooperar contraindicaciones relativas
- a. Estenosis de arteria coronaria izquierda.
  - b. Estenosis valvular moderada.
  - c. Hipertensión arterial en reposo no tratada sistólica >200 mmHg o diastólica >120 mmHg
  - d. Taquiarritmias o braciarritmias
  - e. Bloqueo AV alto grado
  - f. Cardiomiopatía hipertrófica.
  - g. Embarazo avanzado o complicado
  - h. Anormalidades de electrolitos
  - i. Incapacidad ortopédica para caminar
  - j. SpO2 en reposo <85% ( en su caso, se puede realizar con oxígeno suplementario y especificar flujo. Este punto de corte es arbitrario y puede ser modificado de acuerdo a la altitud sobre el nivel del mar)
  - k. Frecuencia cardíaca en reposo >120 latidos por minuto

Adaptado de: Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol.* 2015

### Inicio de la prueba de caminata

1. Colocar al paciente en la línea de inicio a indicar.
2. Iniciar el cronómetro tan pronto como el paciente empiece a caminar.
3. Observar al paciente atentamente
4. No caminar con el paciente o atrás de él
5. Registrar en la hoja saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca cada vuelta.
6. Usar un tono de voz uniforme cuando diga las siguientes frases de estimulación.
7. Si el paciente se detiene durante la prueba estimular cada 30 segundos diciéndole: - Por favor reinicie su caminata en cuanto le sea posible.- Registrar el tiempo en el que se detiene y en el que se reinicia la caminata. Si el paciente se niega a continuar o usted considera que ya no debe seguir realizando la prueba, acercar una silla y anotar las razones para detener la caminata.
8. Las siguientes son indicaciones para interrumpir inmediatamente la prueba. En tal caso, se debe acercar una silla y anotar en la hoja de trabajo los metros caminados, el minuto en que se detuvo y las razones para detenerla. Avisar inmediatamente al personal médico del laboratorio:
  - a. Dolor torácico
  - b. Disnea intolerable
  - c. Marcha titubeante
  - d. Sudoración, palidez
  - e. Calambres en miembros pélvicos
  - f. Palidez o apariencia de desvanecimiento inminente
  - g. Que el paciente lo solicite
  - h. Oximetría de pulso <80%. Este punto de corte se propone por razones de seguridad de la PC6M.
9. Al completar 6 minutos y el paciente se haya detenido, se debe acercar una silla e indicarle que se siente; se debe registrar cuanto antes la saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, presión arterial, disnea y fatiga (Escala de Borg). Estos parámetros se deben registrar también después de uno, tres y cinco minutos de haber concluido la caminata.
10. Marcar el punto donde el paciente se detuvo
11. Registrar el número de vueltas marcadas en el contador así como los metros recorridos al final (en la última vuelta parcial).
12. Calcular la distancia total caminada.
13. Anotar los metros caminados, redondeado al metro más cercano.
14. Felicitar al paciente por su esfuerzo realizado.
15. Calcular el porcentaje alcanzado de la frecuencia cardíaca máxima para el paciente
16. Colocar al paciente en posición sedente 30 minutos y después repetir la prueba con la misma metodología. Es recomendable que la prueba se realice por duplicado con 30 minutos de diferencia. Queda a criterio del director médico del laboratorio si en algunos casos sólo se realiza en una ocasión.
17. Generar el reporte de los resultados.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Hipertensión Arterial Pulmonar es una enfermedad de muy baja incidencia en el mundo, por lo que se le cataloga como una enfermedad rara ya que posee 0.7 por cada millón de habitantes y 3.4 de prevalencia por cada millón de habitantes, pero la relevancia de esto es que si no se tiene una detección oportuna llega a ser de mortalidad elevada.

Con la información que se conoce actualmente, para la población pediátrica, no existen datos que nos ayuden a conocer el seguimiento y/o sobrevida prácticos de los pacientes con esta enfermedad, en población pediátrica mexicana esto es aún menos estudiado.

### 4. JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se enfocará en el estudio de la hipertensión pulmonar en pacientes pediátricos debido a la baja prevalencia y su alta mortalidad de la patología, lo que ocasiona un difícil seguimiento.

En el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con una mejor canalización para estos pacientes, con mejor accesibilidad para dar un mejor diagnóstico y tratamiento oportuno, por lo que los datos necesarios incluyendo la población de estudio estarán disponibles para proceder a esta investigación el cuál se enfocará en el estudio de los biomarcadores de BNP, TAPSE, la Clasificación de la OMS y la Prueba de Caminata de 6 minutos.

### 5. OBJETIVO GENERAL

Conocer los marcadores que predicen la sobrevida de pacientes de manera clínica y ecocardiográficamente con hipertensión arterial pulmonar utilizando como indicadores el BNP o NT-proBNP, la clasificación OMS, el TAPSE y la Prueba de Caminata de 6 minutos.

#### 5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Demostrar la relación, en población pediátrica, entre predicción de sobrevida en pacientes con HAP y BNP/NT proBNP.
- 2.- Demostrar la relación, en población pediátrica, entre sobrevida en pacientes con HAP y clasificación de la OMS.
- 3.- Demostrar la relación, en población pediátrica, entre sobrevida en pacientes con HAP y TAPSE.
- 4.- Demostrar la relación, en población pediátrica, entre sobrevida en pacientes con HAP y los marcadores de la prueba de caminata de 6 minutos (Distancia recorrida durante la prueba, Clasificación de Borg previo y posterior a la prueba, Frecuencia cardiaca antes y después de la prueba)

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### 6.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo.

### 6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

#### 6.2.1 POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar

#### 6.2.2 POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes atendidos en el Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2012 a diciembre de 2020

### 6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

#### 6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes menores de 17 años
- De cualquier sexo
- Con tomas seriadas de BNP/NT ProBNP
- Con registros de TAPSE
- Con evaluaciones seriadas de Clasificación de la OMS

#### 6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No Aplican

#### 6.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que abandonen el control del Instituto, es decir que ya no existan notas en el expediente.

NOTA. Estos pacientes serán analizados hasta el tiempo en que permanecieron en el estudio.

## 6.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

**TABLA 2: DEFINICIÓN DE VARIABLES**

Nombre de la Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de Medición
Edad	Cantidad de tiempo entre el nacimiento y el día/mes o año en el que se hace la medición	Cuantitativa continua	Años
Género	Característica biológica del paciente.	Cuantitativa nominal dicotómica	Femenino o Masculino
Clase funcional OMS	Clasificación de evalúa la capacidad de esfuerzo en pacientes con HAP	Cualitativa ordinal	Clase I a IV
Excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE)	Medida de la función longitudinal del ventrículo derecho	Cuantitativa continua	mm
Concentración plasmática del péptido natriurético cerebral	Hormona de origen cerebral la cual funciona como un antagonista del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.	Cuantitativa continua	pg/ml
Concentración plasmática de fracción N-Terminal de Pro péptido natriurético cerebral	Hormona similar a la BNP solo que en su fracción terminal.	Cuantitativa continua	pg/ml
Clasificación de Borg	Escala que mide la gama entera del esfuerzo que el individuo percibe al hacer ejercicio.	Cualitativa ordinal	Grado 0 a 10
Frecuencia cardiaca	Número de veces que se contrae el corazón en un minuto.	Cuantitativa continua	latidos por minuto (lpm)

## 6.5 MÉTODOS

### 6.5.1 OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos de los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) seleccionados en el estudio fueron tomados de las bases de datos de la Clínica de HAP del Servicio de Cardiología y del Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría. Se realizó seguimiento a los pacientes por medio de Prueba de Caminata de 6 minutos, BNP/NT-ProBNP, Clasificación de la OMS y TAPSE (solo a pacientes que requerían valoración por

ecocardiograma). Se ejecutó con los pacientes que pudieron acudir consulta externa de la Clínica de HAP para control y seguimiento, esto a causa de la Pandemia de Sars-Cov2. Se corroboraron datos obtenidos en seguimientos previos de los pacientes a evaluar, en expedientes del área de Archivo Clínico del mismo centro. La búsqueda de los estudios previos se realizaron en los archivos de Ecocardiografía del Departamento de Cardiología, qué por modernización de los equipos solo se pudieron obtener los resultados obtenidos 2 años antes de la fecha del inicio de este estudio.

Se llevó a cabo una evaluación cualitativa del estado actual de los pacientes, hasta el último seguimiento dentro de la Consulta Externa de la Clínica de HAP y los seguimientos telefónicos de las pacientes que continúan activos y que no pudieron acudir a seguimiento a la consulta externa debido a la pandemia.

Se estudiaron un total de 43 pacientes, siendo 19 mujeres y 16 hombres, 7 con diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria y el resto relacionadas a malformaciones congénitas cardíacas principalmente, Comunicación Interventricular (CIV), secundarios a Síndrome de Down y alteraciones pulmonares.

Se obtuvo un promedio de edad de 13 años con 8 meses (en un rango de 1 año con 3 meses a 24 años con 6 meses de edad).

Se corroboraron datos obtenidos en seguimientos previos de los pacientes a evaluar, en expedientes del área de Archivo Clínico. Se realizaron búsqueda de estudios previos en el los archivos de Ecocardiograma del Departamento de Cardiología, pero por modernización de los equipos solo se pudieron obtener los resultados de los estudios obtenidos 2 años antes de la fecha del inicio de este estudio.

Se realizó una evaluación cualitativa del estado actual de los pacientes, hasta el último seguimiento dentro de la Consulta Externa de la Clínica de HAP y los seguimientos telefónicos de las pacientes que continúan en activo, pero solo 3 pudieron realizar BNP/NT-ProBNP y demás estudios solicitados, esto derivado de las zonas de residencias de los pacientes no cuentan con el recurso o la falta de recursos económicos no les permitió acceder a ellos.

## **6.6 ANÁLISIS DE DATOS**

Se realizaron nuevas bases de datos para la integración de todos los datos obtenidos y clasificarlos para este estudio de acuerdo a los criterios previamente establecidos, para su posterior análisis. Principalmente se clasificaron a los pacientes conforme a su estatus dentro de la Clínica de HAP, donde se obtuvieron 7 pacientes que no cumplieron con los resultados necesarios para su posterior análisis, por ello fueron descartados, también se encontraron 6 defunciones por lo que se hizo el análisis de los resultados obtenidos hasta el último registro en el Expediente Clínico. Con ayuda del Departamento de Estadística del Instituto se realizaron correlaciones de Spearman para conocer asociaciones de los valores obtenidos de las clasificaciones realizadas.

El resultado final se obtuvo del análisis de la categorización de los últimos 3 resultados consecutivos de BNP/NT-Pro BNP, Clasificación de la OMS, Prueba de Caminata de 6 min (Frecuencia cardíaca previo a la prueba, Frecuencia cardíaca después de la prueba, Clasificación de Borg previo a la prueba, Clasificación de Borg después de la prueba y Distancia caminada durante la prueba de 6 minutos) y TAPSE de los últimos ecocardiogramas realizados.

Se hicieron correlaciones de los grupos de datos obtenidos en los seguimientos 1, seguimiento 2 y seguimiento 3 los cuales corresponden a las 3 últimas visitas de los pacientes. Las evaluaciones de TAPSE no se realizaron consecutivamente, por que los pacientes en las 3 últimas revisiones no requirieron realización de ecocardiograma, que al ser un estudio que requiere recursos indispensables y con mucha demanda para el departamento de cardiología, no se realizaron las valoraciones secuenciales.

## 7. RESULTADOS

Se obtuvieron asociaciones con grado de correlación de Spearman significativa de 0.01 en el primer grupo a analizar con resultados de la evaluación que se realizó entre NT-ProBNP y BNP y entre BNP y la Distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos. En ese mismo grupo se encontraron correlaciones de Spearman significativas del 0.05 entre los resultados de la Clasificación de Borg previo a la Prueba de Caminata de 6 minutos y la frecuencia cardíaca después de la Prueba de Caminata de 6 minutos.

En el segundo grupo de datos obtenidos en la segunda evaluación subsecuente se obtuvieron correlaciones de Spearman con significancia de 0.01 entre BNP y la clasificación de Borg previo a la realización de la Prueba de Caminata de 6 minutos.

Se obtuvieron grados de significancia en este mismo grupo de 0.05 entre la Clasificación de Borg previo a la Prueba de Caminata de 6 minutos y la Clase Funcional de la OMS, la clasificación de Borg después de la prueba de caminata de 6 minutos y la distancia caminada durante la prueba de seguimiento. Otra correlación con el mismo grado de significancia encontrada fue entre la Frecuencia Cardíaca Previo y Posterior a la Prueba de Caminata de 6 minutos.

En el tercer grupo de datos obtenidos durante su último seguimiento durante este estudio se encontraron sólo correlaciones con significancia de 0.05 entre BNP con la Clase Funcional de la OMS y la Clasificación de Borg previo a la prueba de caminata, otras correlaciones encontradas fueron entre la Distancia recorrida durante la Prueba de Caminata de 6 minutos y la frecuencia cardíaca antes de la prueba, la última correlación con el mismo grado de significancia fue entre la clasificación de Borg antes de la prueba y posterior a la realización de la Prueba de caminata de 6 minutos.



## 8. DISCUSIÓN

La sobrevida de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría estudiados en este artículo, obtuvo una significancia de 0.01 con respecto a los biomarcadores los cuáles son: péptido natriurético cerebral y la distancia recorrida en la prueba de caminata, los cuáles fueron corroborados mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

En este estudio se constató similitudes en cuanto a los resultados de algunos otros estudios, que se menciona a continuación:

Según Takatsuki, et al. [16], una prueba caminata negativa (menor a 6 minutos o disminución de la distancia caminata de una previa) indica que un logaritmo de BNP incrementa, lo que se relaciona con los hallazgos demostrados en este estudio.

Los estudios de Kheyfets et al, indican que alrededor del 80% de los pacientes con péptidos natriurético elevados se encuentran en un estado clínico peor de hipertensión arterial pulmonar.

Se demostró que los péptidos natriuréticos al estar elevados son altamente predictores de una disminución en la sobrevida de estos pacientes además de una menor distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos.

Al igual que Migdal, et al. [17] en este estudio se confirmó que la prueba de caminata de 6 minutos es un fuerte indicador del estado clínico de los niños con hipertensión arterial pulmonar.

Además cuando se hacen mediciones adicionales de clase funcional de la OMS y un péptido natriurético funciona como un importante factor predictor.

En nuestro estudio se encontró especial relación entre la Clasificación de Borg previa a la prueba de caminata de 6 minutos y el BNP obtenido posterior a la prueba, son los marcadores con mejor asociación para la predicción de sobrevida. Con una significancia menor pero igualmente significativa en estos mismos datos se relaciona con la Frecuencia Cardíaca medida posterior a la realización de la prueba de caminata de 6 minutos y la distancia recorrida durante esta prueba.

La principal limitante de este estudio para la realización del electrocardiograma y la obtención del TAPSE no fue posible realizarla por la alta demanda en el departamento de cardiología del Instituto Nacional de Pediatría.

Es importante mencionar que otra limitante fue la imposibilidad de citar de manera oportuna y así obtener las mediciones necesarias a los pacientes dentro de este estudio, esto por pertenecer a la población de alto riesgo consideradas en la pandemia por SARS Cov-2.

## 9. CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos ostentados y relacionados con los estudios anteriores, estos biomarcadores, Péptido natriurético y la distancia de la prueba de caminata acompañado de las clasificaciones clínicas (Clasificación de la OMS) son de gran relevancia para la medición y estadiaje clínico de la Hipertensión Arterial Pulmonar.

Gracias a la importante utilidad clínica de estos biomarcadores se puede predecir la sobrevida de los pacientes que son evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría con el fin de obtener un buen control y seguimiento de cada uno de ellos.

## 10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El actual estudio es considerado sin riesgo para los participantes. Al ser un estudio de tipo retrospectivo, se recolectaron los datos de los expedientes clínicos, por ende, no se necesitó cartas de consentimiento, asentimiento o aviso de privacidad.

El investigador principal y el grupo de colaboradores, se comprometen a proteger los datos en todo momento y después de 2 años a partir de la terminación del estudio, así mismo cabe mencionar que el acceso a la información que resulte del presente proyecto, estará en una base de datos, registrados en una computadora personal y otra del Instituto, ambas con claves de acceso, teniendo como compromiso que los datos sensibles se codificarán y no podrán relacionarse con los pacientes.

## 11. LIMITANTES DEL ESTUDIO

La limitante para la realización de este estudio más importante fué la imposibilidad de realizar citas de seguimiento a los pacientes pertenecientes a la Clínica de HAP durante el periodo de Marzo de 2019 a Septiembre de 2019 por pertenecer a la población de alto riesgo en la presente Pandemia de COVID-19 quienes por misma situación no pudieron ser citados a consulta. Además, la falta de acceso a la realización de ecocardiogramas en el departamento de Cardiología pediátrica por imposibilidad de asistencia de los pacientes y por ser un recurso de alta demanda en dicho servicio.

Cabe mencionar qué dentro de las limitaciones propias del estudio se considera el tamaño muestral la cual no permite realizar proyecciones más certeras y la depuración de los expedientes clínicos por parte del servicio de Archivo Clínico.

## 12. FACTIBILIDAD

Este estudio resulta de relevancia clínica en el Instituto Nacional de Pediatría, específicamente en las áreas de Pediatría y Cardiología pediátrica que servirá como base para futuros estudios, manejos y seguimiento de pacientes con esta rara enfermedad.

No necesita de una inversión notable, solo lo solicitado por el mismo autor por lo que será el encargado de llevar a cabo.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD. Drug Treatment of Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatr Drugs*. 2020 Apr;22(2):123-147. doi: 10.1007/s40272-019-00374-2.
- 2.- Ogawa A, Matsubara H. Should oral combination therapy be the standard of care for pulmonary arterial hypertension? *Expert Rev Respir Med*. 2020 Apr;14(4):341-343. doi: 10.1080/17476348.2020.1722641.
- 3.- Frank BS, Ivy DD. Diagnosis, Evaluation and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *Children (Basel)*. 2018 Mar 23;5(4):44. doi: 10.3390/children5040044.
- 4.- Badagliacca R, Papa S, Matsubara H, Lang IM, Poscia R, Manzi G, Vizza CD. The importance of right ventricular evaluation in risk assessment and therapeutic strategies: Raising the bar in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2020 Feb 15;301:183-189. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.10.043.
- 5.- Welch CL, Chung WK. Genetics and Genomics of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Genes (Basel)*. 2020 Oct 16;11(10):1213. doi: 10.3390/genes11101213.
- 6.- Jang AY, Shin MS. Echocardiographic Screening Methods for Pulmonary Hypertension: A Practical Review. *J Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;28(1):1-9. doi: 10.4250/jcvi.2019.0104.
- 7.- Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, Ivy DD, Berger RMF. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801916. doi: 10.1183/13993003.01916-2018.
- 8.- Inampudi C, Tedford RJ, Hemnes AR, Hansmann G, Bogaard HJ, Koestenberger M, Lang IM, Brittain EL. Treatment of right ventricular dysfunction and heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020 Oct;10(5):1659-1674. doi: 10.21037/cdt-20-348.
- 9.- Bush D, Galambos C, Dunbar Ivy D. Pulmonary hypertension in children with Down syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Mar;56(3):621-629. doi: 10.1002/ppul.24687.
- 10.- Ezekian JE, Hill KD. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in the Pediatric Patient. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Nov 28;21(12):162. doi: 10.1007/s11886-019-1229-2.
- 11.- Novelli D, Fumagalli F, Staszewsky L, Ristagno G, Olivari D, Masson S, De Giorgio D, Ceriani S, Massafra R, De Logu F, Nassini R, Milioli M, Facchinetti F, Cantoni S, Trevisani M, Letizia T, Russo I, Salio M, Latini R. Primary pulmonary arterial hypertension: Protocol to assess comprehensively in the rat the response to pharmacologic treatments. *MethodsX*. 2019 Dec 19;7:100771. doi: 10.1016/j.mex.2019.100771.

- 12.- Shah JH, Bhalodiya DK, Rawal AP, Nikam TS. Long-Term Results of Transcatheter Closure of Large Patent Ductus Arteriosus with Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Pediatric Patients. *Int J Appl Basic Med Res*. 2020 Jan-Mar;10(1):3-7. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR\_192\_19.
- 13.- Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, Otero I, Pérez-Peñate G, Sala E, Escribano P. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018 Apr;54(4):205-215. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2017.11.014.
- 14.- McCrory DC, Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft B, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, Gilstrap DL, Hargett CW, Lugogo NL, Heidenfelder BL, Posey R, Irvine RJ, Wing L, Pendergast K, Dolor RJ. Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Apr. Report No.: 13-EHC087-EF. PMID: 23741759.
- 15.- Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(3):249-254. doi:10.5152/akd.2015.5834
- 16.- Takatsuki S, Wagner BD, Ivy DD. B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Congenit Heart Dis*. 2012;7(3):259-267. doi:10.1111/j.1747-0803.2011.00620.x
- 17.- Kheyfets VO, Dunning J, Truong U, Ivy DD, Hunter KA, Shandas R. Assessment of N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide as a measure of vascular and ventricular function in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2015 Dec;5(4):658-66. doi: 10.1086/683697.
- 18.- Migdał A, Żuk M, Jagiełłowicz-Kowalska D, Powichrowska Z, Brzezińska-Rajszyś G. Which Functional Classification Scale is Optimal for Children with Pulmonary Hypertension (PAH)? *Pediatr Cardiol*. 2020 Dec;41(8):1725-1729. doi: 10.1007/s00246-020-02434-8.