



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA MEDICINA

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE MEDICO
CIRUJANO

LA HIPOXIA DE LAS GRANDES ALTURAS COMO FACTOR PROTECTOR
DEL DESARROLLO DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SEVERA
EN NIÑOS CON PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

AUTOR:
ANDRÉS PINTO MERA

DIRECTORA:
PATRICIA CORTEZ, MD

ASESOR METODOLÓGICO:
ROMMEL ESPINOSA, MD PhD

QUITO, 2014

LA HIPOXIA DE LAS GRANDES ALTURAS COMO FACTOR PROTECTOR
DEL DESARROLLO DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SEVERA
EN NIÑOS CON PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

LUGAR:

Servicio de cardiología de la Unidad Metropolitana de Salud Sur de Quito.

AUTOR:

Andrés Pinto Mera, Egresado de la Facultad de Medicina de la Pontificia
Universidad Católica del Ecuador.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a mi familia por el apoyo recibido durante todos estos años de carrera, a mis amigos y ahora colegas con los cuales se superó muchos de los retos presentados, porque gracias a su apoyo fue posible culminar con esta etapa de mi vida, a mis maestros que me enseñaron no solo lecciones acerca de la profesión sino además el ser persona y lo que significa ser médico.

Agradezco a las instituciones, unidades de salud y hospitales, y a todas aquellas personas y personal en general que me ayudaron durante todo este periodo, sus consejos, experiencias son muy valiosas para mí.

A mis padres, médicos, que fueron y son fuente de inspiración, por sus consejos, apoyo y ánimos durante la carrera.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
Título	1
Agradecimientos	2
Lugar	1
Autor	1
Resumen	6
Capítulo I:	
Introducción	
Circulación Fetal	8
Cardiopatía Congénita	8
Persistencia de Conducto arterioso	9
Sintomatología de conducto arterioso amplio	10
Hipertensión arterial pulmonar	10
Difusión de los gases en la altura	11
Fisiología del habitante de la altura	11
Capítulo II:	
Revisión bibliográfica	
Circulación Fetal	13
Cardiopatía Congénita	18
Persistencia de Conducto arterioso	25
Hipertensión arterial pulmonar	32
¿Es la gran altura un factor protector de la hipertensión pulmonar irreversible?	42
Difusión de los gases en la altura	42
Fisiología del habitante de la altura	43
Capítulo III:	
Métodos	47
Capítulo IV:	
Resultados	55
Capítulo V:	
Discusión	68
Capítulo VI:	
Conclusiones y recomendaciones	72
Bibliografía	74

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Cromosomopatías más comunes con afectación cardiaca	20
Tabla 2. Agentes Ambientales en la causación de las cardiopatías congénitas	21
Tabla 3. Indicaciones de ecocardiografía fetal	22
Tabla 4. Clasificación de las Cardiopatías Congénitas	23
Tabla 5. Clasificación de los conductos arteriosos persistentes	29
Tabla 6. Clasificación de la enfermedad vascular hipertensiva pulmonar pediátrica» (PVRI-Panama Classification of Pediatric Pulmonary Hypertensive Vascular Disease)	36
Tabla 7. Tratamientos farmacológicos actuales para la hipertensión arterial pulmonar	41
Tabla 8. Efecto de la exposición a presiones atmosféricas bajas sobre las concentraciones de gases alveolares y la saturación arterial de oxígeno	43
Tabla 9. Edad por grupos de pacientes	55
Tabla 10. Distribución por género de los pacientes	56
Tabla 11. Distribución étnica de los pacientes	56
Tabla 12. Distribución étnica según procedencia	57
Tabla 13. Medidas de tendencia central sobre la presión de la arteria pulmonar en pacientes que viven por debajo de las grandes alturas	58
Tabla 14. Medidas de tendencia central sobre la presión de la arteria pulmonar en pacientes que viven en las grandes alturas	58
Tabla 15. Presentación de manifestaciones clínicas	59
Tabla 16. Manifestación clínica principal según procedencia de alturas	60
Tabla 17. Severidad HTP según la severidad de la HTP en 3 grupos de edad	61
Tabla 18. Grado de cardiomegalia Vs Severidad HTP según procedencia de las grandes alturas	64
Tabla 19. Diámetro de PCA VS severidad de la HTP según la edad de los pacientes	66

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Circulación fetal	14
Figura 2. Embriología arcos aórticos. Conducto arterioso	26
Figura 3. Factores biopatológicos de la Hipertensión Pulmonar	35
Figura 4. Algoritmo dg de Hipertensión Arterial Pulmonar	38
Figura 5. Algoritmo en el tratamiento de la HTP	40
Figura 6. Edad por grupos de todos los pacientes	55
Figura 7. Género de los pacientes	56
Figura 8. Etnia de los pacientes	57
Figura 9. Diámetro PCA 3 categorías	58
Figura 10. Diámetro PCA 3 categorías según procedencia de altura	59
Figura 11. Presentación de la HTP por grupos de edad	60
Figura 12. Severidad de la HTP en pacientes procedentes de las grandes alturas por grupos de edad	61
Figura 13. Severidad de las HTP en pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas	62
Figura 14. Severidad de la HTP en pacientes procedentes de las grandes alturas	62
Figura 15. Severidad de la HTP en pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas	63
Figura 16. Saturación de oxígeno en pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas	63
Figura 17. Saturación de oxígeno en pacientes procedentes de las grandes alturas	64
Figura 18. Severidad de la HTP según el grado de cardiomegalia en pacientes procedentes de las grandes alturas	65
Figura 19. Severidad de la HTP según el grado de cardiomegalia en pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas	65

RESUMEN:

El conducto arterioso es una estructura anatómica presente en la vida intrauterina y su persistencia se ve influenciada por la hipoxia, presente a mayor altura, sin embargo en los pacientes procedentes de las grandes alturas no se presenta severidad de las complicaciones pese a un diámetro amplio de conducto arterioso.

Materiales y métodos: Es un estudio retrospectivo de casos y controles, cuyo objetivo es evaluar la relación de la hipoxia de las grandes alturas con el factor racial, diámetro del conducto y la severidad de la hipertensión pulmonar en pacientes con persistencia de conducto arterioso. Se trabajó con 16 pacientes procedentes de las grandes alturas y 42 pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas.

Resultados y conclusiones: para los pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas presentan un riesgo de casi 2 veces de presentar hipertensión pulmonar severa vs los habitantes de las grandes alturas. En los pacientes procedentes de las grandes alturas el diámetro del conducto arterioso es un factor que no se asocia con la hipertensión pulmonar severa.

Palabras clave: *conducto arterioso, hipoxia, hipertensión pulmonar.*

ABSTRACT:

The ductus arteriosus is an anatomical structure that presents before born, and its persistence is influenced by the low oxygen of highlands, however patients from highlands doesn't present complications despite a large diameter of ductus arteriosus.

Research and Methods: it's a retrospective research of cases and controls, with aim was to assess the relationship among high altitude hypoxia with ethnic factor, diameter of ductus and the pulmonary hypertension severity in patients with ductus

arterious persistent. It Works with 16 patients from highlands and 42 patients from below highlands.

Findings/conclusions: patients from below highlands has almost double risk to present severe pulmonary hypertention than patients from highlands. In patients from high altitudes the diameter of the ductus arteriosus is a factor that is not associated with severe pulmonary hypertension.

Key words: *ductus arterious, hipoxia, pulmonary hypertension.*

INTRODUCCION:

CIRCULACIÓN FETAL

Durante el desarrollo embrionario y fetal la placenta actúa como un órgano que transfiere oxígeno y nutrientes desde la sangre materna a la circulación fetal, ocurriendo lo inverso con los desechos metabólicos fetales y con el dióxido de carbono. Esta situación hace que la circulación fetal presente una conexión vascular con la placenta, a través de los vasos umbilicales y, mediante puentes circulatorios se excluya a la circulación pulmonar, estos son: (1) (2).

- a) El conducto arterioso que comunica la arteria pulmonar con la arteria aorta.
- b) El foramen oval que comunica la aurícula derecha con la aurícula izquierda y
- c) El conducto venoso que comunica la vena umbilical con la vena cava inferior.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

Las cardiopatías congénitas se definen como una alteración estructural macroscópica del corazón, grandes arterias o grandes venas que están presentes al nacimiento. Las cardiopatías congénitas representan entre el 12-15% de todas las malformaciones, afectan al 0,8 % de los nacidos vivos, y son responsables del 50% de la mortalidad perinatal atribuible a malformaciones, la incidencia de defectos moderados o graves en nacidos vivos es del 0,6% (3) (4). La prevalencia es mayor en nacidos muertos y abortos espontáneos.

Se han detectado determinadas alteraciones cromosómicas asociadas con las cardiopatías congénitas, siendo la trisomía 21 una de las más frecuentes (Síndrome

de Down), además de síndrome de Turner, Noonan, Williams y Marfan, y las trisomías 13, 14, 15, 18. (5) (2)

Las cardiopatías congénitas se pueden clasificar en cianotizantes y no cianotizantes (6).

PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO (o DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE)

El ductus arterioso es una estructura vascular fetal que comunica la aorta con la arteria pulmonar favoreciendo un shunt pulmonar sistémico en la vida fetal. El cierre del ductus es un fenómeno funcional y anatómico. (7) (8)

El DAP representa del 5 al 10% de los defectos congénitos. (9)

El ductus arterioso persistente se asocia a un shunt izquierda-derecha que es predominantemente sistólico en la primera infancia pero que se convierte en continuo (soplo de maquinaria) a medida que disminuye la resistencia vascular pulmonar. (8)

La incidencia en los RNPT aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento, también asociado a rubeola materna y trisomías 21, 18 y 13; con los síndromes de Char, Noonan, Holt-Oram y Meckel- Gruber.

Se pueden clasificar los ductus en: silentes, pequeños, moderados y grandes.

Las complicaciones se pueden manifestar en base al diámetro del conducto y el tiempo que persista el mismo (cierre terapéutico), estas son: insuficiencia cardiaca, endarteritis infecciosa e hipertensión pulmonar (6) (2).

Sintomatología conducto arterioso amplio

Los lactantes tienen síntomas como irritabilidad, dificultad en la lactancia, retraso ponderal, cansancio fácil y sudoración con las tomas. Tienen taquipnea y tiraje y cuadros de infección respiratoria frecuentes.

En la exploración destacan la taquicardia, taquipnea, ruidos crepitantes, pulsos saltones, tensión arterial diferencial amplia con disminución marcada de la presión diastólica, y en casos severos disminución de la presión sistólica. El precordio es hiperdinámico, a la palpación se siente el impulso del ventrículo izquierdo así como un frémito marcado.

El primer y segundo ruidos están acentuados y aparece un tercer tono en el ápex.

Generalmente se escucha un soplo sistólico rudo en el foco pulmonar y en el 3°-4° espacio intercostal. (8) (10)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HP) es una entidad clínica producida por diferentes enfermedades que se caracteriza por el desarrollo de cambios moleculares y anatómicos en la circulación pulmonar que conllevan un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), que con el tiempo, conduce a una insuficiencia cardíaca derecha y, finalmente, a la muerte. (11) (12)

La HP es definida por valores de presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mm Hg en reposo (13).

La clasificación actual es la de Niza en el 2013, sin embargo la presente clasificación para pediatría es la clasificación de Panamá del 2011 (14).

DIFUSION DE LOS GASES EN LA ALTURA

La presión barométrica se define como la presión ejercida por una columna de aire sobre cualquier elemento situado sobre la superficie terrestre; esta presión es de 760 mm de Hg a nivel del mar y va disminuyendo a medida que se asciende sobre éste lo cual se relaciona también con disminución de la presión de oxígeno alveolar (PAO_2) y arterial (PaO_2); igualmente se reducen la saturación de oxígeno y la presión parcial de oxígeno (PO_2).

La concentración de oxígeno es la misma a diferentes alturas y es igual a 21% en el aire; sin embargo, la presión parcial de un gas es igual a la presión barométrica por la concentración del gas y como dicha presión disminuye con la altura, a medida que esta última aumenta disminuirá la presión parcial del gas. En el caso del oxígeno, la PO_2 , será igual a la presión barométrica multiplicada por la concentración de oxígeno (15) (9).

FISIOLOGÍA DEL HABITANTE DE LA ALTURA

Más de 40 millones de personas de todo el mundo viven en lugares por encima de los 3.000 metros (sobre el nivel del mar). A estos niveles de altitud la salud humana, productividad y supervivencia están en sus límites por la escasa presión parcial de oxígeno. La reducida PO_2 , característica de las alturas, produce un estado de hipoxia con mucha influencia en todo el organismo humano. La adaptación humana a semejante ambiente depende no sólo de factores fisiológicos y socioculturales (15) (16).

Se puede clasificar el grado de altura de la siguiente manera:

- Baja altura: hasta 1.500 msnm.
- Moderada altura: de 1.500 a 3.000 msnm.
- Grandes alturas: de 3.000 a 5.000 msnm.
- Extrema altura: de 5.000 a 8.000 msnm.

CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

CIRCULACIÓN FETAL

El aparato circulatorio durante la etapa prenatal tiene varias diferencias con respecto al que existe después del nacimiento (1):

1. La oxigenación de la sangre se realiza en la placenta y no a nivel pulmonar.
2. La sangre venosa y arterial no están totalmente separadas una de la otra, ya que hay varios puntos en que se mezclan a través de comunicaciones entre ambos sistemas.
3. La concentración de O₂ en la sangre circulante es menor en la circulación fetal que en la postnatal.

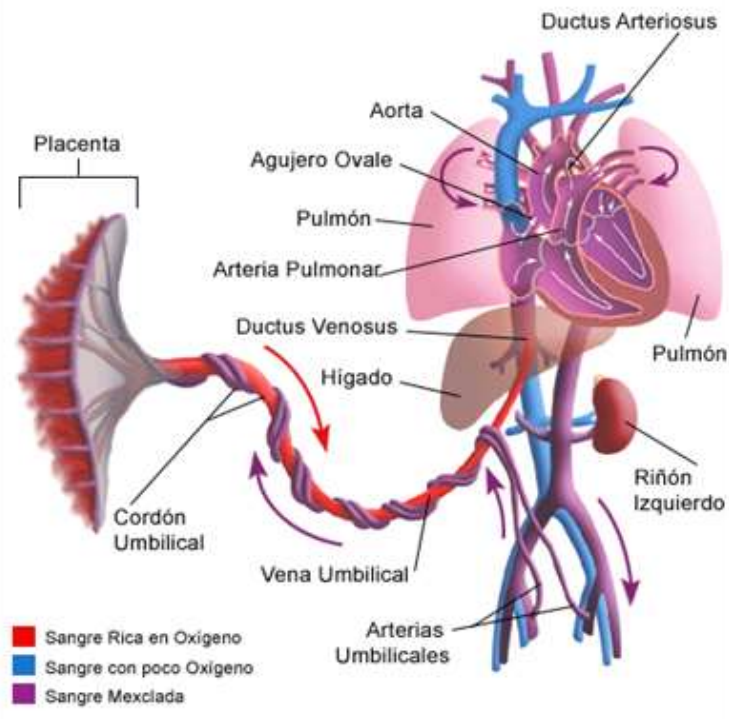
En la circulación fetal se debe tomar en cuenta tres estructuras anatómicas que permiten dicha circulación en sí (2):

- a) El conducto arterioso
- b) El foramen oval, y
- c) El conducto venoso.

A partir de la 6^a o 7^a semana queda ya bien establecida la circulación fetal, la cual se mantendrá durante toda la vida prenatal y cambiará drásticamente al momento del nacimiento. El proceso de oxigenación de la sangre fetal se va a realizar en la placenta (estructura de baja resistencia que actúa como órgano respiratorio y que recibe la mayor cantidad de flujo sanguíneo), desde donde la sangre oxigenada va a ser transportada por la vena umbilical (dentro del cordón umbilical) hacia el sistema circulatorio fetal (17). Esta sangre que va por la vena umbilical es la que presenta la mayor concentración de O₂ de todo el sistema, debido a que no ha sufrido mezcla

con sangre desoxigenada ni paso por otros tejidos, la presión a la que discurre la sangre a este nivel en gran medida es modulada por las contracciones uterinas.

Figura 1. Circulación fetal



Fuente: University of Utah: Health Care. Circulación Fetal.healthcare.utah. 10/2012. 3 de Enero del 2014.
<http://healthcare.utah.edu/healthlibrary/related/doc.php?type=90&id=P05509>

La vena umbilical penetra a la cavidad abdominal fetal y asciende hasta nivel del hígado donde tiene dos opciones para seguir:

1. Seguir el **conducto venoso**, para finalmente desembocar en la vena cava inferior fetal, o
2. Penetrar a la circulación porta del hígado, irrigando el mismo, y salir por las venas supra-hepáticas y desembocar también a la vena cava inferior;

La proporción de sangre que entra por cada una de estas dos vías va a ser controlada por un esfínter fisiológico que se encuentra a la entrada del conducto venoso y que protege al corazón fetal de recibir sangre a gran presión cuando hay contracciones

uterinas. De esta forma, por cualquiera de estas dos vías, la sangre llega a la vena cava inferior, donde se mezcla en cierta medida con la sangre desoxigenada procedente de la mitad inferior del cuerpo fetal.

Toda esta sangre que va por la vena umbilical (oxigenada y desoxigenada) llega finalmente al atrio derecho del corazón, donde la mayor cantidad de ella cruza a través de la *fosa oval* hacia el atrio izquierdo, y sólo una pequeña cantidad lo hace hacia el ventrículo derecho. Al atrio derecho llega también la sangre desoxigenada de la vena cava superior (que trae la sangre utilizada por la mitad superior del cuerpo) y del seno coronario (con la sangre utilizada por el corazón); la sangre que entra por estas dos vías pasa preferencialmente hacia el ventrículo derecho a través de la tricúspide. La sangre que llega al ventrículo derecho va a salir a través de la arteria pulmonar, pero como los pulmones están aún colapsados sólo una pequeña proporción de ella va a pasar a los capilares pulmonares y la mayor parte va a pasar por el *conducto arterioso* hacia el cayado de la aorta. Esa pequeña cantidad de sangre que pasó hacia los capilares pulmonares, va a regresar al corazón, al atrio izquierdo, donde se unirá con la corriente que está cruzando por la fosa oval procedente del atrio derecho (2). Toda esta sangre del atrio izquierdo va hacia el ventrículo izquierdo, de donde saldrá por la aorta ascendente. A su paso por la valva aórtica, una pequeña cantidad de sangre se irá hacia las arterias coronarias para la irrigación del corazón, sangre que finalmente retornará al atrio derecho por el seno coronario (17).

La sangre que llega a la aorta ascendente llega al cayado de la aorta, donde parte de ella es enviada a través del tronco arterial braquiocefálico, la carótida primitiva izquierda y la subclavia izquierda hacia la cabeza y las extremidades superiores,

regiones que recibirán sangre con suficiente concentración de O₂. Finalmente, la sangre que no se va por estas arterias del cayado aórtico, continúa su camino y se va a mezclar con la sangre que trae el conducto arterioso (procedente de la pulmonar), la sangre mezclada que continuará hacia la aorta descendente mostrará una notoria disminución en su oxigenación y de esta forma va a ir siendo distribuida a todos los restantes tejidos fetales (a nivel del tórax, abdomen y extremidades inferiores). Toda esta sangre que va a ser distribuida por los tejidos fetales, después de pasar por los lechos capilares tisulares, retornará por sus afluentes respectivas a las venas cavas superior e inferior que la llevarán hasta el atrio derecho donde se reiniciará nuevamente su circulación. A nivel de las arterias iliacas, se originan las arterias umbilicales, las cuales llevarán nuevamente la sangre a la placenta para su oxigenación.

Cambio de la circulación fetal a la extrauterina

Durante el pasaje a través del canal de parto la caja torácica del recién nacido es sometida a presiones de 30 a 160 mL de agua. Esta compresión induce una eyección forzada de hasta 30 mL de líquido traqueal a través de las vías aéreas superiores.

Con las primeras respiraciones efectivas la resistencia al flujo sanguíneo pulmonar disminuye en forma brusca y el contenido de oxígeno del corazón izquierdo y de la circulación sistémica alcanza con rapidez niveles superiores a los de la circulación fetal, con lo que la saturación de oxígeno en la sangre arterial aumenta de 65 a 93%

(2) (8). La caída en la resistencia vascular pulmonar se da principalmente por:

1. Aumento de la presión arterial de oxígeno
2. Reducción de la capa muscular de los vasos sanguíneos

3. Estimulación del endotelio que lleva a la producción de óxido nítrico, prostaciclina (PGI₂) y endotelina. Todos estos agentes en conjunto regulan las propiedades contráctiles del músculo liso vascular determinando su tono y su diámetro.

Cuando el pulmón es insuflado y ventilado con una mezcla gaseosa que lleve a una PaO₂ mayor y a una PaCO₂ menor, se modifican los cortocircuitos por caídas en las resistencias vasculares pulmonares y aumento de las sistémicas. El foramen oval se oblitera a los pocos minutos de vida por aumento de la presión hidrostática en la aurícula izquierda.

El ductus arterioso se mantiene abierto algunas horas después del nacimiento debido a que la resistencia vascular sistémica se torna mayor que la resistencia pulmonar, produciéndose entonces una inversión del shunt de derecha a izquierda existente in útero, convirtiéndose en shunt de izquierda a derecha (10).

El cierre del ductus arterioso se inicia fisiológicamente a las 4-12 horas de vida extrauterina y se completa alrededor de las veinticuatro horas postnatales. Entre los factores que desencadenan su cierre se encuentran, entre otros:

1. Inhibición de la síntesis de prostaglandinas E₂ e I₂
2. Inhibición de monohidroxiolos 11, 12, 15 del ácido araquidónico
3. Aumento de la PaO₂

El cierre anatómico del ductus arterioso se produce alrededor del tercer mes en el 100% de los recién nacidos sanos. Se ha demostrado permeabilidad anatómica del ductus en 44% de necropsias efectuadas a las cuatro semanas y en 21% de las efectuadas a las ocho semanas.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

Se define como cardiopatía congénita (CC) a toda anomalía estructural del corazón o de los grandes vasos. Las cardiopatías congénitas son consecuencia de las alteraciones del desarrollo embrionario del corazón, aproximadamente entre la 3ª y 10ª semana de gestación. (6)

Incidencia

La incidencia general de cardiopatías congénitas varía entre 7 a 12 x 1,000 nacidos vivos (siendo mayor en los nacidos muertos). En los RN prematuros la incidencia es mayor, 35.6 x 1,000. (4) (6) (18)

Dentro de las cardiopatías congénitas más comunes se encuentran: la persistencia de conducto arterioso (PCA), comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), coartación de aorta (CoAo), estenosis pulmonar.

Alrededor del 25-30% de las CC se presentan en el contexto de síndromes malformativos. (18) (17)

Las malformaciones cardíacas constituyen la causa principal de mortalidad por anomalías congénitas en lactantes, algo más del 1/3 de las muertes por anomalías congénitas y alrededor del 1/10 de todas las muertes en ese periodo de la vida, sin embargo esto es variable y ha disminuido debido al avance de los métodos diagnósticos, y diagnósticos precoces. (18)

Etiología

La etiología de las cardiopatías congénitas es multifactorial. Alrededor del 2-3% pueden ser causadas por factores ambientales, bien sean enfermedades maternas o causadas por teratógenos (18). La mayor parte (alrededor del 70-80%) tiene un origen genético mendeliano o multifactorial. Un defecto en un gen puede causar

distintas cardiopatías, y la misma cardiopatía puede deberse a defectos en diferentes genes. Asimismo, una malformación puede ser causada por la mutación de un gen, pero también por microdeleciones en distintos loci (18) (17). Algunas miocardiopatías se deben a mutaciones en el ADN mitocondrial, heredándose exclusivamente de la madre.

Es muy difícil determinar con seguridad la relación causa-efecto entre los factores ambientales y las malformaciones. La identificación de teratógenos cardiacos es complicada, debido a la variabilidad del riesgo (que depende del momento y dosis de la exposición), así como a la certeza de la exposición, a las limitaciones en el diseño del estudio y a la heterogeneidad etiológica de anomalías fenotípicamente similares (2).

En el momento actual hay evidencia o sospecha importante respecto a la asociación causal por exposición a algunos factores ambientales en el periodo periconcepcional (3 meses antes y 3 meses después de la concepción), entre los que se encuentran (18):

1. Algunas enfermedades maternas, como la diabetes, el lupus eritematoso o la fenilcetonuria.
2. Agentes físicos, como las radiaciones y la hipoxia, o químicos, como el litio o los disolventes, colorantes y lacas para el cabello.
3. Fármacos o drogas, como el ácido retinoico, la talidomida, las hidantoínas, trimetadona, hormonas sexuales, anfetaminas o alcohol.
4. Agentes infecciosos, como la rubéola y probablemente otros virus.

Tabla 1. Cromosomopatías más comunes con afectación cardiaca		
Cromosomopatía	Incidencia de CC	Lesiones más comunes
Visibles con técnicas convencionales		
Trisomía 21 (Síndrome de Down)	50%	CA-CV, CIV, CIA
Trisomía 13 (Síndrome de Pattau)	>90%	CIV, DAP, valvulopatías
Trisomía 18 (Síndrome de Edwards)	>90%	CIV, DAP, valvulopatías
Trisomía 9	>65%	CIV, DAP, TF
Tetrasomía 22p (síndrome de ojo de gato)	50%	DVPA
45X0 (Síndrome de Turner)	25%	CoAo, EP, EA, otras
47XXY (Síndrome de Klinefelter)	50%	CIA, DAP, PVM
4p- (Síndrome de Wolff)	40%	CIV, CIA, DAP
5p- (Síndrome de maullido de gato)	25%	DAP
13q-	50%	CIV
18q-	50%	CIV, CIA, DAP
Síndrome de microdelección		
22q11 (CATCH-22)	75%	Malformaciones troncoconales
12q22 (Noonan)	>50%	EP, miocard. Hipertrófica
7q11.23 (Williams.Beuren)	75%	EA. Supra., EP perif.
12q (Holt-Oram)	75%	CIA, CIV, trastornos conducción
20p12 (Alagille)	85%	EP, TF
CA-VC: canal atrioventricular común; CC: cardiopatía congénita; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; CoAo: coartación aórtica; DAP: ductus arterioso permeable; DVPA: drenaje venoso pulmonar anómalo; EA: estenosis aórtica; EP: estenosis pulmonar; PVM: prolapso válvula mitral; TF: tetralogía de Fallot		

Fuente: F. Moreno Granado. Epidemiología de las Cardiopatías Congénitas. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Manifestaciones clínicas

En la etapa neonatal, los síntomas y signos clínicos de las cardiopatías congénitas pueden ser muy variables, dependiendo del tipo de malformación. Hay que tener en cuenta que algunos recién nacidos pueden no presentar soplo cardíaco al nacimiento, ni mostrar signos clínicos aparentes de malformaciones cardíacas de tipo complejo. Los signos sospechosos de CC en el RN son: la cianosis, la taquipnea, la presencia de soplo y la alteración de los pulsos. (2) (17)

Tabla 2. Agentes Ambientales en la causación de las cardiopatías congénitas		
Fármacos/Drogas	Agentes infecciosos	Agentes maternos
Trimetadiona	Rubéola	Diabetes
Ácido retinóico	Otras infecciosas*	Efermedades del colágeno
Talidomida	Agentes Físicos	Fenilcetonuria
Litio	Radiaciones	Otros
Alcohol	Hipoxia	Disolventes*
Hidantoínas *		Pinturas*
Hormonas sexuales *		Lacas y colorantes*
Simpaticomiméticos*		Pesticidas*
*Menor grado de evidencia		

Fuente: F. Moreno Granado. Epidemiología de las Cardiopatías Congénitas. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Anamnesis

Es importante preguntar acerca de las enfermedades maternas (rubeola, diabetes, drogas, tóxicos), antecedentes de CC o de otras anomalías cardíacas familiares y antecedentes obstétricos (si se ha efectuado ecocardiografía fetal, sufrimiento fetal, infecciones). También hay que valorar el momento de aparición de los síntomas o signos; la taquipnea suele ser frecuente en muchas cardiopatías, la forma de alimentarse, si rechaza el alimento, si suda con las tomas, si hay ganancia de peso o retraso del desarrollo (2) (17) (19).

Exploración

Se debe investigar la cianosis, y diferenciarla de la cianosis periférica secundaria a un enlentecimiento del flujo sanguíneo por el frío, hipovolemia o shock. Se considera patológica una PO₂ inferior a 60 mmHg o una saturación menor al 92% respirando aire ambiente. (4)

La auscultación tiene un valor limitado en el RN, pues no todas las CC presentan soplos, muchos se desarrollan posteriormente o son más evidentes por lo cual se debe siempre auscultar un paciente pediátrico. (19)

Hay que prestar atención a la frecuencia cardiaca y el ritmo; así, en el RN, los límites normales están entre 80-170/m, y en los dos primeros años oscila de 80-130/m.

Es importante la palpación de los pulsos periféricos simultáneamente, para descartar una Co Ao. En el RN y lactante, es más fácil palpar los axilares que los radiales y en ocasiones, se palpan mejor los pedios que los femorales. La palpación torácica de un frémito es indicativa de cardiopatía. Una hepatomegalia superior a 3 cm probablemente sea secundaria a insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

Una frecuencia respiratoria por encima de 60/m debe ponernos en alerta para descartar CC (2) (17).

Tabla 3. Indicaciones de ecocardiografía fetal
A. Riesgo por historia familiar
Padres, algún hijo o familiar con cardiopatía congénita
B. Riesgo por factores maternos
B.1. Enfermedades
Rubéola
Diabetes
Enfermedad del colágeno
Fenilcetonuria
B.2. Exposición a teratógenos cardíacos conocidos
B.3. Edad materna avanzada
C. Riesgo por factores fetales
Ecografía obstétrica con sospecha de anomalía cardíaca
Malformación extra cardiaca frecuentemente asociada a cardiopatía
Arritmia fetal
Hydrops fetallis no inmune
Anomalía cromosómica diagnosticada por amniocentesis
Bioquímica anormal del suero materno

Fuente: F. Moreno Granado. Epidemiología de las Cardiopatías Congénitas. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

Ayudas diagnósticas

El electrocardiograma (ritmo cardiaco, frecuencia, eje eléctrico, crecimiento de cavidades) y la radiografía de tórax (situs, cardiomegalia, flujo pulmonar) permiten evaluar los cambios que suceden en cada una de las malformaciones cardiovasculares. La ecocardiografía bidimensional M, Doppler color, especialmente la fetal, permite hacer la evaluación prenatal de las cardiopatías congénitas así como diagnosticar CC en etapas posteriores, de esta manera, planear el manejo interdisciplinario de los pacientes tempranamente.

Tabla 4. Clasificación de las Cardiopatías Congénitas		
Acianóticas con cortocircuito izquierda - derecha	Acianóticas sin corto circuito	Cianóticas con cortocircuito derecha - izquierda
Entre aorta y arteria pulmonar - Ductus arterioso persistente (DAP) - Ventana aorto-pulmonar Entre ventrículos - Comunicación interventricular (CIV) - Canal aurículoventricular (CAV) Entre aurículas - Comunicación interauricular (CIA) - Ostium primum Entre venas pulmonares y sistémicas - Drenaje pulmonar anómalo	Lesiones del corazón derecho A. Con obstrucción - Coartación de aorta (CoAo) - Estenosis aórtica - Valvular - Subaórtica - Supraórtica - Estenosis mitral - Atresia mitral - Cor traratum B. Sin obstrucción - Insuficiencia aórtica - Insuficiencia mitral Lesiones del corazón izquierdo A. Con obstrucción	Con flujo pulmonar aumentado - Transposición de grandes arterias - Tronco arterial común - Drenaje pulmonar anómalo total - Ventrículo derecho con doble salida (VDDS) - Atresia tricuspídea sin estenosis pulmonar (EP) - Ventrículo único sin estenosis pulmonar - Ventrículo izquierdo de doble salida (VIDS) Con flujo pulmonar disminuido - Tetralogía de Fallot - Atresia pulmonar con CIV - Atresia pulmonar con septo íntegro - Atresia tricuspídea con atresia pulmonar - Ebstein con atresia o estenosis pulmonar - VDDS con estenosis o atresia pulmonar

	<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis pulmonar - Valvular - Subvalvular - Supra valvular - Estenosis tricuspídea - Hipertensión pulmonar primaria B. Sin obstrucción - Insuficiencia pulmonar - Insuficiencia tricuspídea - Anomalía de Ebstein 	<ul style="list-style-type: none"> - VIDS con atresia o estenosis pulmonar - Tronco arterioso con atresia o estenosis pulmonar - Atresia mitral con atresia o estenosis pulmonar - Cualquier cardiopatía compleja con atresia o estenosis pulmonar
--	---	--

Fuente: Dávalos Calderón, Macarena. La altura como factor predisponente para el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar en niños con persistencia del conducto arterioso: referencia clínico-quirúrgica del Hospital de Niños Baca Ortiz, mayo 2001 hasta febrero 2003. (Tesis de Grado) Quito : Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Medicina 2004.

Tratamiento

El tratamiento de las cardiopatías congénitas depende del tipo de cardiopatía, la complejidad de la misma, así como las comorbilidades del paciente, sin dejar de lado que muchas de las intervenciones tienen su indicación y según el estado general del paciente; es así como las intervenciones quirúrgicas pueden ser: correctivas o paliativas (no corrige el defecto anatómico pero mejora el estado general hemodinámico del paciente) (2) (20).

Los procedimientos más comunes en el neonato son:

- Corrección de anomalías de la arteria aorta como hipoplasia del arco, doble arco, interrupción del arco y coartación.
- Algunos casos seleccionados, de defecto de tabique interauricular o interventricular.
- Corrección de origen anómalo de las arterias coronarias.
- Corrección de transposición de grandes vasos tipo Jatene.

- Corrección de drenaje venoso pulmonar anómalo.
- Cierre de ventana aortopulmonar.
- Cierre de ductus arterioso persistente.
- Corrección de corazón izquierdo hipoplásico tipo Norwood.
- Transplante cardíaco

Dentro de la cirugía paliativa podemos encontrar la fístula sistémico pulmonar con la reconocida técnica de *Blalock-Taussig* y el cerclaje de la arteria pulmonar.

PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO (o DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE)

Definición

Es una de las cardiopatías más comunes la cual consiste en el mantenimiento de la permeabilidad de esta estructura anatómica posterior a su cierre fisiológico (2) (17).

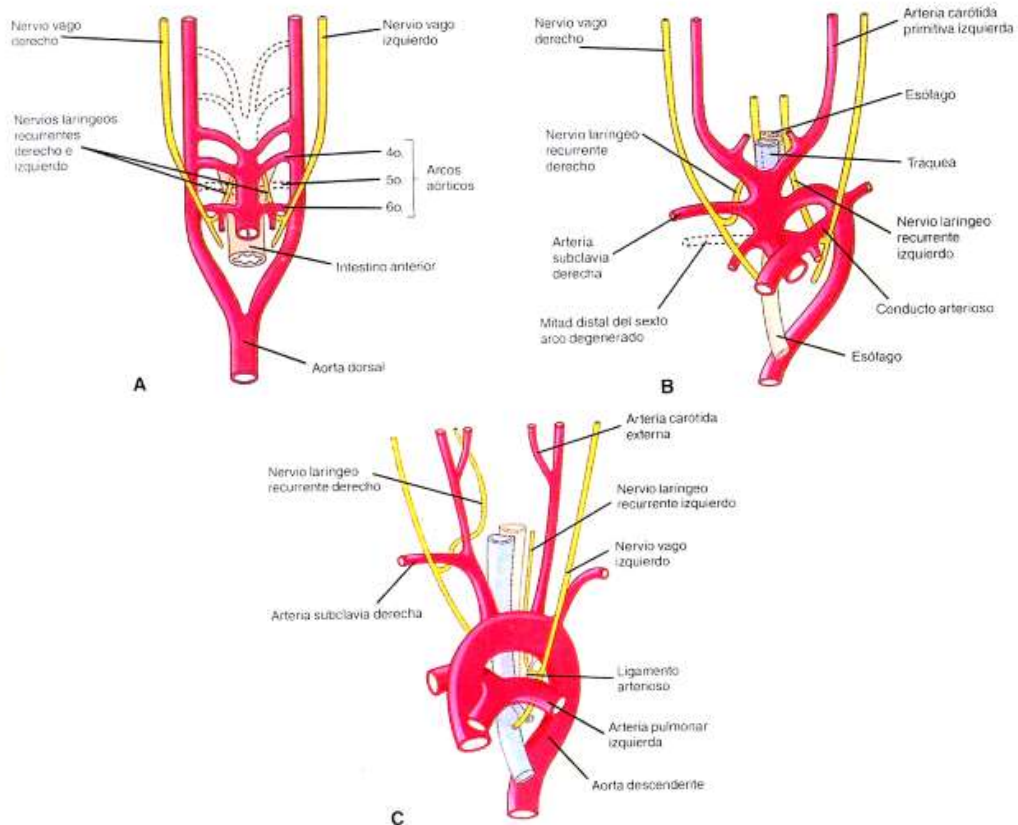
El conducto arterioso tiene dos papeles importantes: el primero durante la vida uterina y el segundo como apoyo de algunas cardiopatías con compromiso hemodinámico que dependen de él para la supervivencia del paciente (atresia pulmonar, ventrículo izquierdo hipoplásico, transposición de grandes vasos, coartación e interrupción de arco aórtico) (7)

El conducto arterioso deriva del sexto arco aórtico izquierdo y normalmente es una estructura situada en el lado izquierdo aunque puede encontrarse en el lado derecho o ser bilateral. (2) (17) (21).

Fisiológicamente: el conducto arterioso se cierra en dos etapas. En la primera se observa el cierre funcional, que ocurre alrededor de las 15 horas de vida secundario a una constricción de la musculatura del conducto, y más adelante a partir de las 3

semanas aproximadamente se produce el cierre anatómico debido a la proliferación de tejido conectivo en la capa íntima y de la media, el cual se transformará en un tejido denso fibroso que constituye el ligamento arterioso (2) (17). El conducto arterioso está completamente cerrado a las 8 semanas en el 88% de los niños con un sistema cardiovascular normal. (17)

Figura 2. Embriología arcos aórticos. Conducto arterioso



A. Arcos aórticos y las aortas dorsales antes de adoptar su patrón vascular definitivo. B. Arcos aórticos y aortas dorsales después de su transformación. Los componentes obliterados se indican con líneas entrecortadas. Obsérvese el conducto arterioso persistente y la posición de la séptima arteria intersegmentaria ala izquierda. C. Las grandes arterias en el adulto. Compárese la distancia ente el sitio de origen de la arteria carótida común izquierda y la subclavia izquierda en B y C Después de la desaparición de la parte distal del sexto arco aórtico (el quinto arco nunca se forma por completo), el nervio laríngeo recurrente derecho se engancha en la arteria subclavia derecha. Del lado izquierdo, el nervio conserva su ubicación y se engancha alrededor del ligamento arterioso.

Fuente: Embriología de Langman. Sistema cardiovascular. 8va ed. Pg: 235

Epidemiológicamente: representa entre el 5 a 10 % entre las cardiopatías congénitas en la edad pediátrica (aislada o asociada) (2) (7) (19), con una incidencia de un caso

por cada 2000 nacidos vivos, mayor en las grandes alturas, el 50% de los RN con peso menor a los 1750gr, y hasta el 80% de los pretérmino con peso menor a 750gr.

La PCA es una de las dos cardiopatías congénitas más frecuentes en pacientes con síndrome de Down, con una incidencia hasta de 58 % (19) (21).

Tiene mayor prevalencia en el sexo femenino 2 a 3:1 sobre el masculino (17).

Factores de riesgo: antecedente de hermanos con PCA, consanguinidad entre padres, prematuros y RN bajo peso, alteraciones cromosómicas – trisomías 21,18 y 13, síndrome de Char, Noonan, Holt Oram, Meckel Gruber y rubéola congénita, hipotiroidismo neonatal, antecedente materno de diabetes o fenil cetonuria.

Exposición materna a: busulfan, litio, talidomida, trimetadiona, calcio antagonistas, esteroides, anticonvulsivos, drogas (mariguana y cocaína) (2) (7)

Cardiopatías que se asocian con mayor frecuencia a la PCA: CIA, CIV, estenosis pulmonar, estenosis aórtica, válvula aórtica bivalva, insuficiencia aórtica. (5) (18)

Fisiopatología

La presencia del ductus arterioso persistente permite un cortocircuito (o shunt) de izquierda a derecha entre la aorta descendente y la arteria pulmonar izquierda, incrementando el flujo sanguíneo pulmonar y, por consiguiente, el retorno venoso hacia la aurícula izquierda. Lo anterior incrementa la precarga del ventrículo izquierdo en grado variable según el diámetro del ductus y la resistencia vascular pulmonar (eventualmente se observará hipertrofia ventricular izquierda visible en EKG y Rx de tórax); entonces a medida que disminuyan las resistencias vasculares aparecerá en principio un soplo sistólico y posteriormente si continúa un soplo diastólico, terminando en un soplo característico en maquinaria.

Como las resistencias pulmonares bajan lenta y progresivamente, principalmente a grandes alturas sobre el nivel del mar, el cortocircuito no se establece inmediatamente al nacer el niño (a término) sino posteriormente y va a ser mayor a medida que bajen las resistencias pulmonares. Esta es la razón por la cual el ductus aunque sea grande no se manifiesta en el recién nacido a término apenas nace, sino posteriormente.

Al establecerse el escape sanguíneo desde la aorta, disminuye la presión diastólica, con lo cual la presión de pulso aumenta, lo que se traduce clínicamente en pulsos saltones. (17)

Cuando el ductus es grande y se deja evolucionar mucho tiempo, el aumento del flujo pulmonar lleva a cambios en las arteriolas pulmonares (enfermedad vascular pulmonar), aumentando la resistencia arteriolar pulmonar. Esto repercute en una sobrecarga sistólica de las cavidades derechas, lo cual es progresivo a medida que avanzan los cambios arteriulares y se manifiesta por hipertrofia y dilatación de las cavidades derechas y dilatación del tronco de la pulmonar (2) (17).

Los pacientes con derivaciones moderadas o grandes pueden desarrollar arritmias auriculares, insuficiencia cardíaca izquierda e hipertensión pulmonar, incluido el síndrome de Eisenmenger (17).

Manifestaciones clínicas

Van a variar dependiendo del tamaño del defecto:

Ductus arterioso pequeño: por lo general asintomáticos, pero puede encontrarse un impulso precordial aumentado a la palpación torácica. Se puede auscultar un soplo sistólico en niños pequeños, y continuo en niños mayores.

Ductus arterioso moderado: síntomas como dificultad en la lactancia, irritabilidad, taquipnea y retraso ponderal (la sintomatología aumenta desde el 2 – 3er mes de vida), pulsos saltones, precordio hiperdinámico, presencia de soplo sistólico que evoluciona a continuo más rápidamente. El EKG suele ser normal en lactantes, en niños mayores pueden aparecer signos de hipertrofia de cavidades izquierdas, en la Rx se muestra cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas, tronco y ramas pulmonares, y aumento de la trama vascular pulmonar.

Ductus arterioso grande: Los lactantes tienen síntomas como irritabilidad, dificultad en las tomas, retraso ponderal, cansancio fácil y sudoración con las tomas. Tienen taquipnea y tiraje y cuadros de infección respiratoria frecuentes.

En la exploración destacan la taquicardia, taquipnea, ruidos crepitantes, pulsos saltones, tensión arterial diferencial amplia con disminución marcada de la presión diastólica, y en casos severos disminución de la presión sistólica. El precordio es hiperdinámico, a la palpación se siente el impulso del ventrículo izquierdo así como un frémito marcado.

Tabla 5. Clasificación de los conductos arteriosos persistentes	
Silentes	Pacientes que no presentan soplos ni datos de hipertensión arterial pulmonar y son diagnosticados con ecocardiografía
Pequeños	Pacientes con soplo continuo audible, insignificantes cambios hemodinámicos, sin sobrecargas en cavidades izquierdas ni hipertensión pulmonar
Moderados	Pacientes con soplo continuo, pulsos amplios, sobrecarga importante de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar leve a moderada. Con o sin datos de insuficiencia cardíaca leve (compensada)
Grandes	Pacientes con soplo continuo, pulsos amplios, sobrecarga importante de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar moderada o severa, con datos de insuficiencia cardíaca descompensada
Fuente: Work Group on Management Heart Disease in India. Consensus of Intervention for Common Congenital Disease. Indian Pediatr 2008, 45 (17): 117 - 126	

El primer y segundo ruidos están acentuados y aparece un tercer tono en el ápex. Generalmente se escucha un soplo sistólico rudo en el foco pulmonar y en el 3er-4º espacio intercostal. El ECG muestra el crecimiento del ventrículo izquierdo con ondas Q profundas y R prominentes. Las ondas T pueden ser difásicas o invertidas. La radiografía de tórax exhibe cardiomegalia a expensas de la aurícula y ventrículo izquierdo, junto al crecimiento del tronco y ramas pulmonares y aumento de la vasculatura pulmonar periférica.

Métodos diagnósticos: ante la sospecha de la PCA después de realizada la anamnesis, evaluar factores de riesgo, y un examen físico minucioso que incluya alguno de los síntomas como soplo sistólico o en maquinaria con o sin irradiación, precordio hiperdinámico, se debe proceder a realizar:

- **Rx de tórax:** se puede observar cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas, aumento del flujo pulmonar, aumento de la trama vascular pulmonar, dilatación del tronco pulmonar y botón aórtico
- **Electrocardiografía:** puede ir desde un examen normal en un PCA pequeño o mostrar crecimiento de cavidades izquierdas en un ductus grande: S profunda en V1, R o QR en V5 y V6 y P ancha en D1, puede encontrarse T altas en precordiales izquierdas. eje de qRS izquierdo, Los pacientes con ductus grandes presentan complejos qRS isobifásicos y de gran voltaje desde V2 a V6 indicando sobrecarga biventricular.
- **Ecorcardiografía (doppler):** nos dará un diagnóstico definitivo y datos relevantes acerca de la morfología cardíaca, grandes vasos, diámetro y

longitud del ductus arterioso, flujos, presión pulmonar y si existe la presencia de alguna otra anomalía cardiaca.

- **Cateterismo:** se reserva para pocos casos en los cuales el ecocardiograma no fue concluyente.

Tratamiento:

El cierre del conducto arterioso debe ser programado. Los pacientes con conductos arteriosos persistentes pequeños y asintomáticos pueden ser programados hasta que lleguen a los 10 a 12 kg de peso corporal o a los dos años de edad. Ante conducto arterioso persistente moderado sin datos de insuficiencia cardiaca, el cierre debe ser programado en un máximo de seis meses a un año. En conductos arteriosos persistentes moderados y grandes con insuficiencia cardiaca e hipertensión arterial pulmonar (no severa), el cierre debe ser temprano y a la brevedad posible.

Se puede optar por dos tipos de tratamiento:

Clínico: se puede utilizar indometacina 0,2 mg/gk en tres dosis o ibuprofeno a dosis de 10 mg/kg/IV dosis inicial, seguido de dos dosis de 5 mg/kg/IV cada 24 horas (con menos efectos colaterales)

Quirúrgico: se puede realizar cierre percutáneo mediante la colocación de un dispositivo ocluser, o, cirugía por toracoscopia, o transtorácica: ligadura (cierre mediante suturas), la división del ductus (sección y cierre de los cabos vasculares en los extremos pulmonar y aórtico) o el cierre mediante clips.

Complicaciones de la persistencia del conducto arterioso

Insuficiencia cardiaca: Se presenta por sobrecarga de volumen y en los niños se manifiesta con retraso en el crecimiento, disnea y dificultad respiratoria.

En los pacientes con PCA y datos de insuficiencia cardiaca, deben mejorarse las condiciones hemodinámicas con tratamiento farmacológico antes de la corrección.

Endarteritis infecciosa: La incidencia de endarteritis y PCA en la edad pediátrica es muy baja, menor de 1 %, sin embargo, a partir del segundo y tercer decenios de la vida se incrementa al menos 0.45 % por año. Cuando la PCA se complica con endarteritis infecciosa, las vegetaciones generalmente se acumulan en el cabo pulmonar del conducto y se manifiestan como embolia pulmonar séptica.

Hipertensión pulmonar: con enfermedad vascular pulmonar, parece estar relacionada con el tamaño de la comunicación; 50 % de los pacientes con comunicaciones grandes está afectado. El conducto arterioso aislado, amplio y con gran cortocircuito de izquierda a derecha es un factor de riesgo para hipertensión pulmonar.

HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP o Hipertensión Arterial pulmonar)

Definición: Se basa en un concepto hemodinámico: cifra de presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo, con presión sistólica mayor de 35 mmHg (2) (17).

La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) es una enfermedad relativamente rara cuya etiopatogenia no está bien definida y que se caracteriza por una elevación progresiva de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y de la presión

arterial pulmonar (PAP), lo que eventualmente conduce a falla ventricular derecha (FVD) y a la muerte).

Importante considerar: aún en presencia del mismo grado de hiperflujo pulmonar (cortocircuito sistémico-pulmonar), no todos los pacientes con una cardiopatía congénita desarrollan HAP (2).

No es inusual que se observe a pacientes muy pequeños con una CIV o una PCA que tienen una HAP severa fuera de proporción para el tamaño del defecto. (2)

Epidemiología: es una enfermedad poco frecuente; la incidencia de las formas primarias se estima en 1 o 2 casos nuevos por año y millón de personas; es más frecuente en el sexo femenino, tanto en adultos (1,7/1) como en niños (1,8/1).

La HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda HPCI es la causa más frecuente de HP. La insuficiencia cardíaca es una enfermedad grave y común en los países occidentales, y su incidencia en mayores de 65 años es de aproximadamente 10/1.000 personas/año.

HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia. En una enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada, la HP es muy prevalente (> 50%), aunque en general es sólo de grado moderado.

El curso natural se asocia a un mal pronóstico a corto, medio y largo plazo; en adultos con HTP primaria, no sometidos a trasplante pulmonar o cardiopulmonar, la supervivencia a 1, 3 y 5 años era del 68-77, 40-56 y 22-38%, respectivamente.

Etiología: la patogenia de la HAP comprende varios acontecimientos biológicos clave. La disfunción de las células endoteliales, hereditaria o relacionada con otros factores de riesgo, origina un aumento de la transcripción intracelular de factores

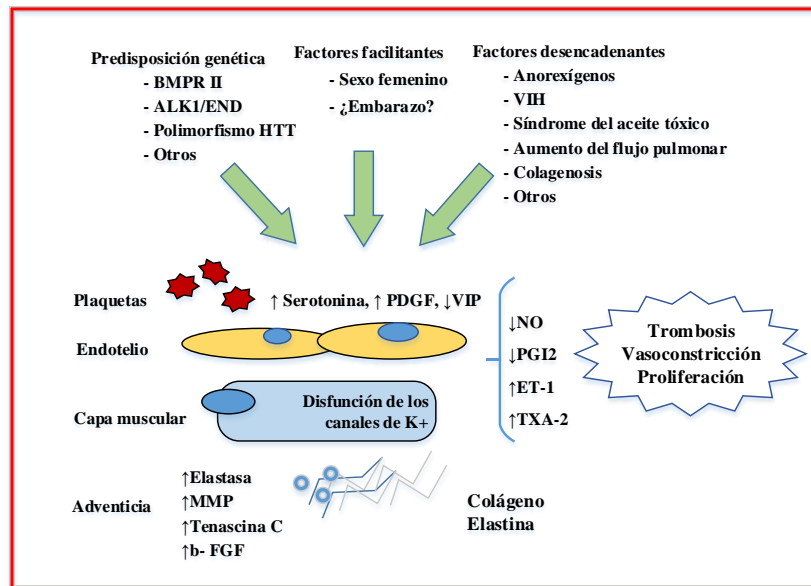
constrictores como la endotelina I y el tromboxano A₂, y una disminución de la actividad de factores relajantes como el NO y la prostaciclina (22). Este desequilibrio favorece la vasoconstricción y activa a la vez que induce disfunción de las células musculares lisas, hiperplasia e hipertrofia, inhibición de la apoptosis, proliferación fibroblástica, depósito de colágeno, activación de citoquinas proinflamatorias y angiogénesis. Algunos factores de crecimiento se sobreexpresan, entre ellos el factor de crecimiento vascular endotelial y la angiopoyetina, lo que también favorece la proliferación celular y la angiogénesis (2). El trastorno de la función o la insuficiencia de los canales de potasio regulados por voltaje (K_v) en las células musculares lisas vasculares pulmonares, origina la salida de potasio y un aumento del calcio intracelular, lo que induce todavía más vasoconstricción pulmonar,

La activación de las plaquetas libera factor de crecimiento derivado de las plaquetas y serotonina hacia la circulación. La disponibilidad aumentada de tromboxano A₂, fibrinopéptido A e inhibidor 1 del activador del plasminógeno crea un medio procoagulante dentro de la circulación pulmonar que predispone a la trombosis in situ. La vasoconstricción, la proliferación celular, la fibrosis, la angiogénesis y la trombosis se combinan para producir remodelación vascular pulmonar progresiva y deletérea (13).

Se conoce que hay un factor genético asociado con la predisposición a desarrollar hipertensión pulmonar, dentro de los cuales están los genes BMPR2 (gen del receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea), ALK1 (activinreceptor- like kinase 1) y 5HTT (endoglina asociada a la telangiectasia hemorrágica familiar y el gen del

transportador de serotonina), cuyo polimorfismo LL (dos alelos largos) parece ser más frecuente en pacientes con HAP que en los controles (22).

Figura 3. Mecanismos biopatológicos en el desarrollo de la Hipertensión Pulmonar



ALK1: activin-receptor-like kinase 1; BMPR II: gen del receptor tipo II de la proteína ósea morfogénica; ENG: endoglina; ET-1: endotelina 1; b-FGF: factor de crecimiento derivado de los fibroblastos; 5-HTT: gen transportador de serotonina; MMP: metaloproteinasas; NO: óxido nítrico; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; PGI2: prostaciclina; TXA2: tromboxano A2; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

Fuente: Escribano Pilar, Barberá Joan, Suberviola Verónica. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar Rev Esp Cardiol. 2010;63(5):583-96

Clasificación: la hipertensión arterial pulmonar pese a ser una enfermedad conocida desde hace casi un siglo, presenta una gran dificultad al ser clasificada, es por eso que ha sufrido cambios desde la penúltima clasificación de Venecia en el 2003 a la actual clasificación mundial de Hipertensión arterial pulmonar de Dana Point 2008 (2) (23).

Además se puede clasificar la HAP según su grado de severidad (24):

- Hipertensión pulmonar leve: PSAP 35-40 mmHg.
- Hipertensión pulmonar moderada: PSAP 40-60 mmHg.
- Hipertensión pulmonar severa: PSAP > 60 mmHg.

Tabla 6. Clasificación de la enfermedad vascular hipertensiva pulmonar pediátrica» (PVRI-Panama Classification of Pediatric Pulmonary Hypertensive Vascular Disease)

<p>1. EVHP prenatal</p> <p>1.1. Asociada con anomalías maternas o placentarias: corioamnionitis, preeclampsia...</p> <p>1.2. Asociada con anomalías en el desarrollo del pulmón fetal: displasia alveolo-capilar, hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática congénita...</p> <p>1.3. Asociada con anomalías en el desarrollo del corazón fetal: cierre prematuro intraútero del ductus o el foramen oval, drenaje venoso pulmonar anómalo obstructivo...</p> <p>2. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) (maladaptación vascular pulmonar perinatal)</p> <p>2.1. HPPRN idiopática</p> <p>2.2. Asociada a o desencadenada por: sepsis, aspiración meconial, cardiopatía congénita, hernia diafragmática, trisomías, fármacos (diazóxido)...</p> <p>3. Enfermedad cardíaca pediátrica</p> <p>3.1. Shunts sistémico-pulmonares</p> <p>3.2. EVHP tras reparación de cardiopatía congénita: shunts, D-trasposición de grandes arterias, Fallot, obstrucción del corazón izquierdo...</p> <p>3.3. EVHP tras la paliación de cardiopatías con fisiología univentricular (Glenn, Fontan...)</p> <p>3.4. EVHP asociada con anomalías congénitas de las arterias o venas pulmonares</p> <p>3.5. Hipertensión pulmonar venosa (secundaria a enfermedad del corazón izquierdo)</p> <p>4. Displasia broncopulmonar</p> <p>4.1. Asociada con hipoplasia vascular pulmonar</p> <p>4.2. Asociada con estenosis de venas pulmonares</p> <p>4.3. Asociada con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo</p> <p>4.4. Asociada con shunts sistémico-pulmonares (ductus, comunicación interauricular, comunicación interventricular, colaterales aortopulmonares)</p> <p>4.5. Asociada con hipercarbia y/o hipoxia significativas</p>	<p>5. EVHP aislada</p> <p>5.1. Idiopática</p> <p>5.2. Hereditaria</p> <p>5.3. Asociada a fármacos y toxinas</p> <p>5.4. Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar</p> <p>6. EVHP multifactorial en síndromes polimalformativos</p> <p>6.1. Con cardiopatía congénita asociada</p> <p>6.2. Sin cardiopatía congénita asociada</p> <p>7. Enfermedad pulmonar pediátrica</p> <p>Fibrosis quística, neumopatías intersticiales, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), neumopatías restrictivas, anomalías de la caja torácica...</p> <p>8. Enfermedad tromboembólica pediátrica causante de EVHP</p> <p>Tromboembolia asociada a catéteres venosos centrales, cables de marcapasos intravenosos, enfermedad de células falciformes, fibroelastosis endocárdica primaria, acidemia metilmalónica y homocistinuria, tumores (tumor de Wilms, osteosarcoma), postesplenectomía...</p> <p>9. Exposición a hipoxia hipobárica en la edad pediátrica</p> <p>Forma infantil del edema pulmonar de grandes alturas, forma subaguda de la enfermedad de montaña, exposición a hipoxia hipobárica asociada a HPPRN, asociada a cardiopatía congénita...</p> <p>10. EVHP asociada a trastornos de otros órganos o sistemas</p> <p>10.1. Hipertensión portal pediátrica (shunts portocava congénitos, cirrosis hepática)</p> <p>10.2. Enfermedades hematológicas</p> <p>10.3. Enfermedades oncológicas</p> <p>10.4. Enfermedades metabólicas o endocrinológicas</p> <p>10.5. Enfermedades autoinmunes o inflamatorias pediátricas</p> <p>10.6. Enfermedades infecciosas pediátricas</p> <p>10.7. Insuficiencia renal crónica pediátrica</p>
---	---

Fuente: del Cerro M. Jesús. ¿Necesitamos una clasificación de la hipertensión pulmonar en la edad pediátrica? ahp. N°24. La Paz. Madrid. Noviembre 2012

Clínica: El síntoma de inicio es la disnea de esfuerzo progresiva. Los síntomas de la HTP en los niños son inespecíficos y pueden ser diferentes de los de los adultos.

Aunque el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, sobre todo en los que se presentan con síncope, suele ser más corto que en los adultos, el diagnóstico

clínico es difícil y, con frecuencia, se realiza de forma tardía en el curso de la enfermedad (2) (12).

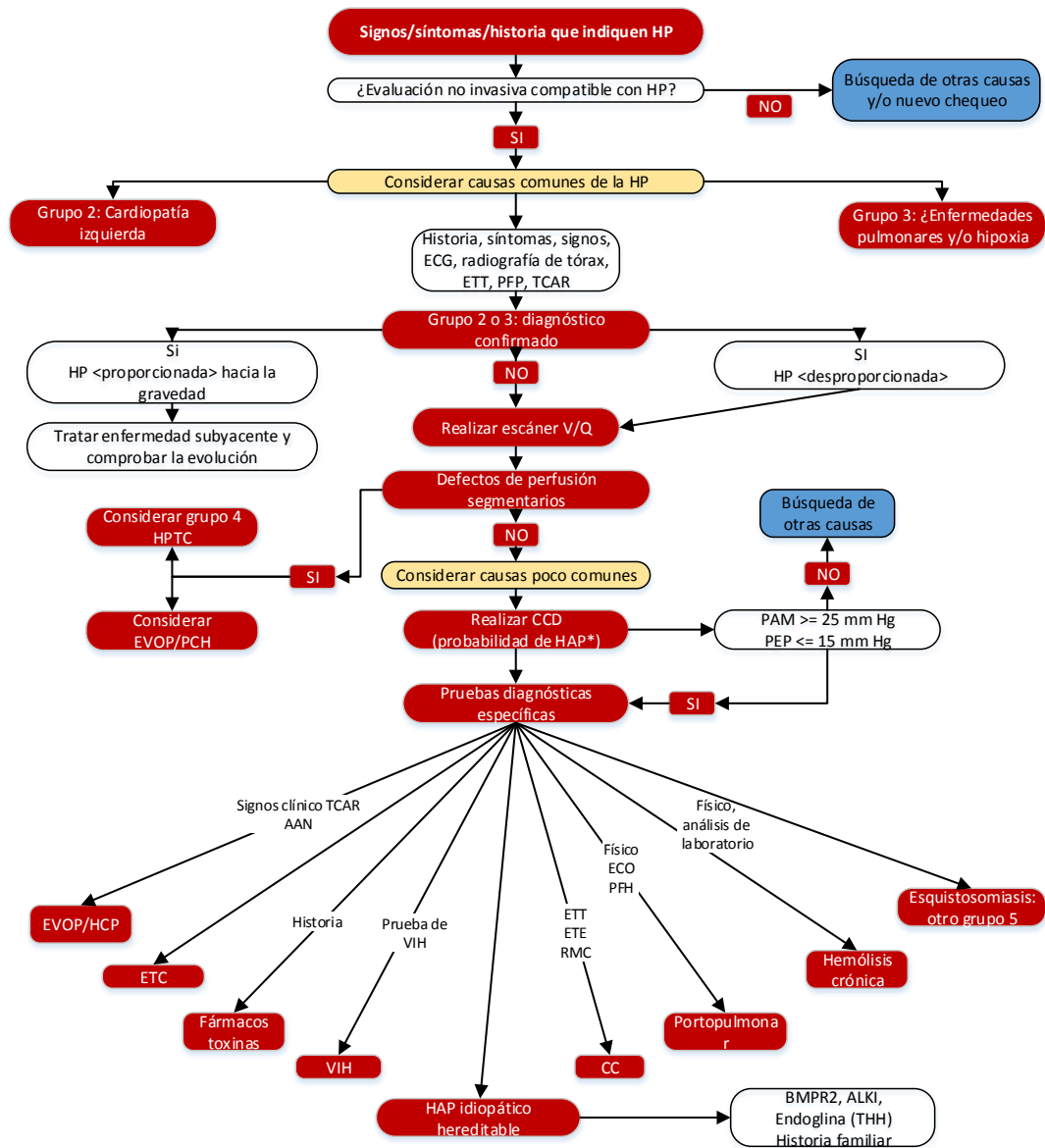
En los lactantes se puede manifestar con signos de bajo gasto cardiaco tales como cansancio en las lactancia, vómitos, retraso pondoestatural, taquipnea, taquicardia e irritabilidad. (13)

La presencia de síncope a esta edad puede simular convulsiones y en casos más graves una muerte súbita abortada. El dolor torácico se puede manifestar en forma de espasmos del llanto. (23)

En el examen físico se puede apreciar un segundo ruido cardiaco fuerte, un soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea y, menos frecuentemente, un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. Los edemas periféricos y otros signos de fallo ventricular derecho, como hepatomegalia e ingurgitación yugular, no son muy frecuentes en los niños pequeños, y son más propios de casos avanzados de larga evolución y en niños mayores de 10 años.

Las acropaquias no son típicas de la HTP idiopática (salvo algunos casos raros de larga evolución con hipoxemia crónica por cortocircuito derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable), pero sí aparecen en los pacientes con síndrome de Eisenmenger o cardiopatías complejas (17).

Figura 4. Algoritmo dg de Hipertensión Arterial Pulmonar



ANA: anticuerpos antinucleares; CCD: cateterismo cardiaco derecho; ECO: ecocardiografía transtorácica; ETE: ecocardiograma transesofágico; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; PAP: presión pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; PFP: prueba de función pulmonar; RM: resonancia magnética; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; V/Q: ventilación/perfusión; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de Gali N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2009;30:2493-537.

Diagnóstico: El diagnóstico de la HP es un proceso escalonado que parte de la sospecha clínica, requiere confirmación del diagnóstico, identifica la etiología específica (la HAPI ha de considerarse un diagnóstico de exclusión) y culmina con la evaluación de la gravedad (mediante parámetros clínicos, ecocardiográficos,

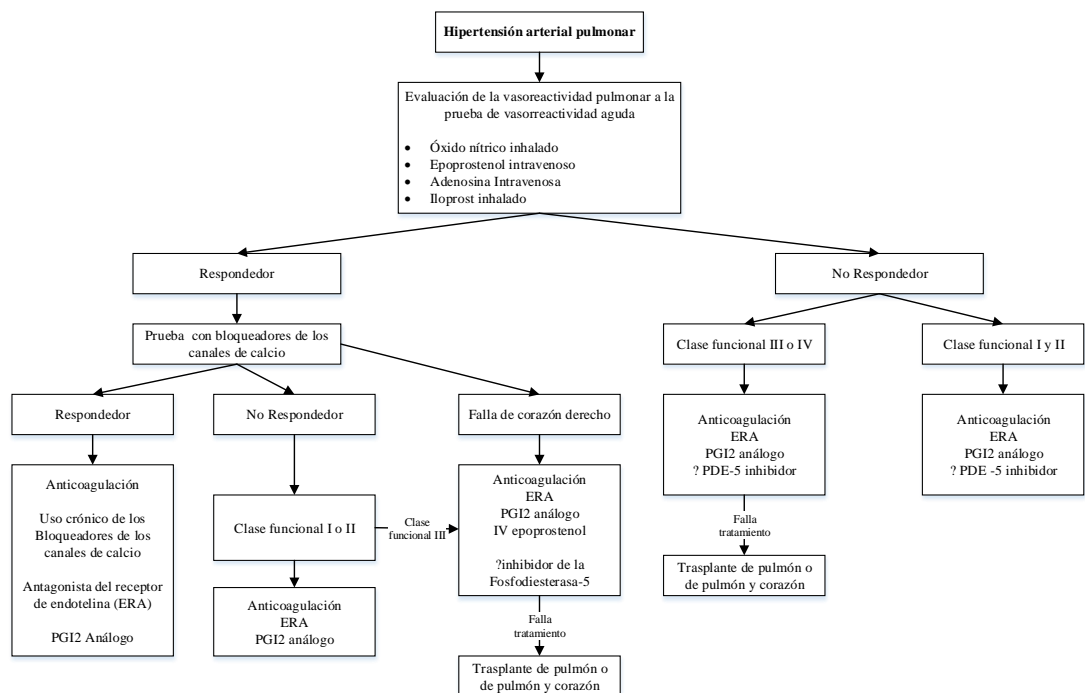
hemodinámicos, biomarcadores y de capacidad de ejercicio), aspecto clave en la elección del tratamiento y en el seguimiento de los pacientes. (2)

Estudios diagnósticos: dentro de los estudios diagnósticos tenemos (11):

- **Electrocardiografía:** Puede mostrar crecimiento auricular derecho y ventricular derecho, así como desviación a la derecha del eje del complejo QRS. Este estudio debe realizarse periódicamente.
- **Radiografía de tórax:** puede ser a veces normal en niños con HTP, pero puede mostrar aumento del índice cardiorácico, cardiomegalia, aumento de la vascularización pulmonar, dilatación del tronco y arterias pulmonares.
- **Ecocardiografía:** nos puede dar el diagnóstico calculando la presión pulmonar, así como dimensiones de cavidades y grandes vasos, y la presencia de cardiopatías asociadas.
- **Gasometría arterial:** para determinar la presencia de hipoxemia en reposo, esta anomalía puede indicar la presencia de shunt derecha-izquierda.
- **Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión:** Es el método de elección para descartar HPTC (HP tromboembólica crónica) en el estudio sistemático de un paciente con HP. Una gammagrafía de V/Q 1,25 de probabilidad normal o baja excluye eficazmente la HPTC con una sensibilidad del 90 al 100% y una especificidad del 94 al 100%.
- **Tomografía computarizada de alta resolución:** Se recomienda realizar una TC en el diagnóstico inicial de los pacientes con HP1. La TC ofrece imágenes detalladas del parénquima pulmonar y facilita el diagnóstico preciso de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y el enfisema.

- **Angiografía pulmonar:** es la prueba definitiva para el diagnóstico de HP tromboembólica crónica.
- **Cateterismo cardiaco derecho:** El CCD es imprescindible para realizar el diagnóstico de la HAP, valorar la gravedad del deterioro hemodinámico y analizar la vasorreactividad de la circulación pulmonar.
- **Test de vasorreactividad pulmonar:** Debe realizarse en el momento del diagnóstico con el objetivo de identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento con antagonistas de los canales del calcio.

Figura 5. Algoritmo en el tratamiento de la HTP



Fuente: Revista PVRI Review, Jul-Dec 2010 Vol 2; 108

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la HP incluyen la mejoría de los síntomas, la calidad de vida y la supervivencia, y la prevención de la progresión de la enfermedad.

Dentro de las medidas generales los pacientes con HP deben evitar el ejercicio físico intenso, los movimientos rápidos hacia delante y elevación, tabaco, la ingesta alta de sodio y el uso de anorexigénicos. No deben recibir anticonceptivos con estrógenos, se debe evitar el embarazo, evitar el uso de medicamentos de venta libre, y preparados de herbolarios que contengan efedrina o similares. Si sufre de migrañas no usar medicamentos serotoninérgicos. (25)

En determinadas circunstancias, los pacientes con HP requieren procedimientos altamente especializados. Estas situaciones se plantean específicamente en la HPTC (endarterectomía pulmonar), las cardiopatías congénitas, la HAP hereditaria y la portopulmonar y en el trasplante pulmonar o cardiopulmonar.

Tabla 7. Tratamientos farmacológicos actuales para la hipertensión arterial pulmonar			
Tratamiento adyuvante	Otro tratamiento	Tratamiento aprobado por la FDA	Tratamiento bajo investigación
Digoxina (oral)	Bloqueadores de los canales de calcio (oral)	Bosentano (oral)	Sitaxesentano (oral)
Diuréticos (oral o i.v.)		Sildenafil (oral)	Ambrisentano (oral)
Oxígeno		Boprost (inhulado)	Treprostinil (inh, oral)
Anticoagulación (oral)		Treprostinil (s.c. o i.v.)	Vardenafilo, tadalafilo (oral)
		Epoprostenol (i.v.)	Polipéptido intestinal vasoactivo (inh)
			Adrenomedulina (i.v. o inh)
			Simvastatina (oral)

Fuente: Califf R, Prystowsky E, Thomas J, Thompson P. Tratado de Medicina Cardiovascular Barcelona: Wolters Kluwer; 2008.

¿Es la gran altura un factor protector de la hipertensión pulmonar irreversible?

Kardiozentrum en la Paz Bolivia, junto con la Universidad de Denver, Colorado, Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga presentaron un estudio cuyo objetivo era evaluar si los pacientes mayores de 5 años con shunts de izquierda derecha (ductus, CIA, CIV y canal AV) tienen factor de protección ante el desarrollo de la hipertensión pulmonar en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad a gran altura. Fue un estudio prospectivo, consecutivo de casos durante un año con pacientes con las cardiopatías antes mencionadas en quienes se realizó: 1 Diagnóstico por cateterismo, 2 corrección quirúrgica y biopsia de pulmón, 3 cateterismo post intervención.

Los resultados que obtuvieron fue que todos los pacientes presentaron hipertensión pulmonar, en la biopsia de pulmón no se observó cambios típicos de enfermedad avanzada en el tejido pulmonar. En el cateterismo post quirúrgico mostró valores normales en la presión pulmonar.

Conclusión: la exposición a la gran altura puede ser un factor protector para la cardiopatía congénita asociada a la hipertensión pulmonar. Los resultados son alentadores pero falta complementar la serie con estudios moleculares. (26)

LA DIFUSIÓN DE LOS GASES EN LA ALTURA

Las presiones barométricas y de oxígeno aproximadas a diferentes alturas y muestra que al nivel del mar la presión barométrica es de 760 mmHg, a 3.048 m es de sólo 523 mmHg y a 15.240 m es de 87 mmHg (16). Esta disminución de la presión barométrica es la principal causa de todos los problemas de hipoxia en la fisiología

de las grandes alturas porque, a medida que disminuye la presión barométrica, la presión parcial de oxígeno atmosférica disminuye de manera proporcional, permaneciendo en todo momento algo por debajo del 21% de la presión barométrica total: la Po₂ al nivel del mar es de aproximadamente 159 mmHg, pero a 15.240 m es de sólo 18 mmHg (16).

Tabla 8. Efecto de la exposición a presiones atmosféricas bajas sobre las concentraciones de gases alveolares y la saturación arterial de oxígeno								
			Respirando aire			Respirando oxígeno puro		
Altitud (m)	Presión barométrica (mmHg)	PO ₂ , en el aire (mmHg)	PCO ₂ en los alvéolos (mmHg)	PO ₂ en los alvéolos (mmHg)	Saturación arterial de oxígeno (%)	PCO ₂ en los alvéolos (mmHg)	PO ₂ en los alvéolos (mmHg)	Saturación arterial de oxígeno (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3.048	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
6.096	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9.144	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
12.192	141	29				36	58	84
15.240	87	18				24	16	15

* Los números entre paréntesis son valores en personas aclimatadas

Fuente: Guyton A, Hall J. Fisiología de la aviación, las grandes alturas y el espacio. In Tratado de fisiología médica. Madrid: ELSEVIER; 2006. p. 537-544.

FISIOLOGÍA DEL HABITANTE DE LA ALTURA

Hasta una altitud de unos 3.000 metros, incluso respirando aire atmosférico, la saturación de oxígeno arterial permanece como mínimo en un 90%. Por encima de los 3.000 metros, la saturación arterial de oxígeno desciende rápidamente, hasta que es ligeramente menor del 70% a los 6.000 metros y mucho menor a alturas superiores (15).

Una persona que permanece a gran altura durante varios días se aclimata cada vez más a la PO₂ baja, de forma que esta situación produce menos efectos perjudiciales a su organismo y le permite trabajar más sin presentar síntomas de la hipoxia o

ascender a mayores altitudes. Los principales medios por los cuales se produce la aclimatación son (15) (27):

- **Hiperventilación:** En la exposición inmediata a una presión parcial de oxígeno baja, la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores arteriales aumenta la ventilación alveolar hasta un máximo de 1,65 veces su valor normal. Si la persona permanece a gran altura durante varios días, los quimiorreceptores aumentan la ventilación gradualmente hasta una media de unas cinco veces su valor normal. (40% por encima de lo normal). Por encima de los 3000 metros la hiperventilación ya es permanente con la consecuencia de una Pa CO₂ en el gas alveolar y la consiguiente alcalosis gaseosa. Los centros respiratorios entonces reciben dos respuestas contradictorias: una excitadora, la hipoxia y otra inhibidora, la hipocapnia. De esta manera se explica por qué por debajo de los 3000m existe una hiperventilación transitoria, mas no si por encima de dicha altitud donde la hiperventilación no es ya despreciable aun estando frenado por la hipocapnia.
- **Policitemia:** La hipoxia es el estímulo principal del aumento de la producción de eritrocitos. Habitualmente en una aclimatación completa a la escasez de oxígeno, el hematocrito se eleva desde un valor normal. Este aumento de la concentración de hemoglobina y por tanto de la capacidad de transporte de oxígeno significa que, aun cuando la presión parcial de oxígeno arterial y la saturación estén disminuidas, la concentración de oxígeno en la sangre arte-rial puede ser la normal e incluso mayor de lo normal. Aunque la

policitemia de las grandes alturas aumenta la capacidad de la sangre para transportar oxígeno, también produce un aumento de su viscosidad.

- **Aumento de la capacidad de difusión pulmonar:** La capacidad normal de difusión del oxígeno a través de la membrana pulmonar es de aproximadamente 21 mL/Mg./minuto, la cual puede incluso triplicarse durante el ejercicio. En las grandes alturas se produce un aumento similar de la capacidad de difusión. Parte del mismo se debe al gran incremento del volumen sanguíneo capilar del pulmón, que expande los capilares y amplía la superficie a partir de la cual el oxígeno no puede difundir a la sangre. Otra parte es consecuencia de un aumento del volumen pulmonar, que expande el área superficial de la membrana alveolar. Una última parte deriva del ascenso de la presión arterial pulmonar, gracias al cual la sangre penetra en un número de capilares alveolares superior al habitual, sobre todo en aquellas partes poco perfundidas en condiciones normales.
- **Aumento de la vascularización de los tejidos:** El gasto cardíaco aumenta con frecuencia hasta el 30% inmediatamente después de ascender a una gran altitud, pero desciende hacia su valor normal según se produce el aumento del hematocrito. Además existe aumento del número de capilares circulatorios sistémicos en los tejidos no pulmonares (aumento de la capilaridad). En los tejidos activos sometidos a una hipoxia crónica, el aumento de la capilaridad es especialmente acusado. La densidad capilar del músculo ventricular derecho progresa de forma muy importante debido al efecto combinado de la hipoxia y de la excesiva carga de trabajo secundado a la hipertensión pulmonar de las grandes alturas.

- **Aumento de la capacidad de las células de los tejidos:** En los animales nativos de alturas superiores a los 4.000 metros las mitocondrias y algunos otros sistemas enzimáticos oxidativos celulares son algo más abundantes que en aquellos que habitan a nivel del mar. Por tanto, puede deducirse que los seres humanos aclimatados, al igual que ocurre con los animales, pueden usar el oxígeno más eficazmente que sus parientes habitantes de las zonas más bajas.

Quizás una de las características más importantes del poblador andino es la hipertensión pulmonar y la consiguiente hipertrofia ventricular derecha. El débito cardíaco y la presión capilar pulmonar son normales y, por tanto, no intervienen en el mecanismo de la hipertensión pulmonar. El aumento de la resistencia vascular pulmonar tiene lugar a un nivel precapilar y está relacionado con incremento de la masa muscular de la capa media de las pequeñas arterias pulmonares y muscularización de las arteriolas las cuales normalmente no tienen capa muscular. En la altura hay un incremento de la masa ventricular derecha. Así en niños y adolescentes de grandes alturas el vector medio espacial del QRS está desviado a la derecha y la onda T es positiva en las derivaciones precordiales (15).

CAPÍTULO III: MÉTODOS

JUSTIFICACIÓN

Se conoce el efecto de la persistencia del conducto arterioso en niños y su repercusión hemodinámica a nivel del mar y a medianas alturas, sin embargo se desconoce el efecto de esta cardiopatía en niños y de los habitantes que viven en las grandes alturas.

Es un hecho que mientras más tiempo de exposición a un factor se desarrolla una adaptabilidad a la misma, siendo primero fisiológica y compensatoria, posteriormente puede llegar a ser estructural. En el caso de vivir en las grandes alturas se trata de evaluar la adaptabilidad ancestral.

Se quiere conocer además si es que el factor hipoxia de las grandes alturas previene en sí como factor, único o asociado, protector para el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar severa en niños teniendo en cuenta el diámetro del conducto arterioso persistente.

Teniendo en cuenta que Ecuador posee población que vive en las grandes alturas y toda la bibliografía disponible corresponde a nivel del mar, es necesario obtener datos propios y referentes a esta población en especial, así como su fisiología y patologías hemodinámicas.

PROBLEMAS

- ¿Es la hipoxia de las grandes alturas un factor protector para el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar severa en niños con persistencia del conducto arterioso?

- ¿Es el diámetro del conducto arterioso un factor independiente que no interviene en el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar severa en niños que viven en las grandes alturas?
- ¿Es la adaptación de los habitantes de las grandes alturas un factor protector para el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar severa?
- ¿Es la raza un factor que incide en la adaptación de la hipoxemia de las alturas y en el desarrollo de hipertensión pulmonar severa?

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar la relación de la hipoxemia de las grandes alturas con el diámetro del conducto arterioso, hipertensión arterial pulmonar y adaptabilidad de los habitantes de las alturas.

Específicos:

- Determinar a la hipoxia de las grandes alturas como un factor protector vascular para el desarrollo de hipertensión pulmonar severa en niños con persistencia de conducto arterioso amplio.
- Determinar que el diámetro del conducto arterioso como factor independiente que no interviene en el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar severa en niños que viven en las grandes alturas.
- Determinar que la adaptabilidad ancestral de los habitantes de las grandes alturas es un factor protector para el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar severa.

- Determinar que los factores raciales inciden en la adaptación de la hipoxemia de las alturas y en el desarrollo de hipertensión pulmonar severa.

HIPÓTESIS

- La hipoxia de las grandes alturas es un factor protector vascular para el desarrollo de hipertensión pulmonar severa en niños con persistencia de conducto arterioso amplio.
- El diámetro del conducto arterioso es un factor independiente que no interviene en el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar severa en niños que viven en las grandes alturas.
- La adaptabilidad ancestral de los habitantes de las grandes alturas es un factor protector para el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar severa.
- Los factores raciales inciden en la adaptación de la hipoxemia de las alturas y en el desarrollo de hipertensión pulmonar severa.

METODOLOGÍA

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición de variable	Categoría o escala	Indicadores
Persistencia del conducto arterioso	Es la presencia del conducto arterioso diagnosticada clínicamente y comprobada ecocardiográficamente posterior al nacimiento.	Cualitativa (si – no)	Proporciones

Sexo	Se refiere al género de cada paciente	Cualitativa (masculino-femenino)	Proporciones
Raza	Características morfológicas y socioculturales del grupo humano estudiado.	Cualitativa (Indígena, mestiza, blanco, negro, montubio)	Proporciones
Diámetro del conducto arterioso	Es diámetro medido en milímetros mediante ecografía, el cual se divide en grupos de acuerdo a los percentiles	Cuantitativa (mm) 0 - 5 5.1 - 10 > 10	Promedio
Presión de arteria pulmonar	Valor de la presión medida en la arteria pulmonar mediante ecocardiografía, cuyo rango normal va desde 28 a 35 mmHg.	Cualitativa (mmHg) - HP leve: PSAP >35-40 mmHg. - HP moderada: PSAP 40-60 mmHg. - HP severa: PSAP > 60 mmHg.	Proporciones
Cardiomegalia	Se refiere a la dilatación de las cavidades cardíacas ya sea por criterios electrocardiográficos o ecocardiografía o radiográficos	Cualitativa Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4	Proporciones
Edad	Se consideró a los pacientes según la edad en la cual fueron diagnosticados de PCA en el servicio de cardiología de la Unidad Metropolitana de Salud Sur de Quito, se realizó una división percentilar	Cuantitativa 1 a 4 años 11m 5 a 9 años 11m 10 a 15 años	Promedio
Sintomatología del Conducto arterioso	Se refiere a la presencia de uno o más de los síntomas de la PCA	Cualitativa Soplo holosistólico Soplo continuo Precordio hiperdinámico Disnea Cianosis	Proporciones

MUESTRA

Tipo de muestra:

Se investigó el universo de pacientes con PCA de las historias clínicas de los niños con cardiopatías congénitas de La Unidad Municipal de Salud Sur de la ciudad de Quito, de éstos se seleccionó aquellos que presenten ductus arterioso persistente como única cardiopatía, entre el 1 de enero del 2012 hasta el 31 de diciembre del 2013.

Se obtuvo un total de 16 niños entre 0 a 15 años con PCA como única cardiopatía provenientes de las grandes alturas, 42 niños de 0 a 15 años con PCA como única cardiopatía congénita provenientes por debajo de las grandes alturas, de éstos solo se presentaron 3 casos con hipertensión arterial pulmonar severa.

Población objetivo: Niños con persistencia de conducto arterioso que vivan en las grandes alturas.

Población de Estudio: Todos los niños con PCA como cardiopatía congénita única de La Unidad Municipal de Salud Sur de Quito entre enero del 2012 hasta diciembre del 2013.

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio retrospectivo, de casos y controles, en donde el grupo de casos se establecieron como niños que presenten ductus arterioso persistente como cardiopatía única, que presenten hipertensión arterial pulmonar severa y como grupo control niños que presenten ductus arterioso persistente como cardiopatía única y que no presenten hipertensión arterial pulmonar severa. Y todos ellos evaluados en función

de la altura en la cual viven.

Estudio fue realizado en la Unida Metropolitana de Salud Sur de Quito, recopilado de las historias clínicas desde 1 de enero del 2013 hasta el 31 de diciembre del 2013.

Procedimiento de recolección de información

Historias clínicas de los pacientes que acudieron al servicio de Cardiología de La Unidad Metropolitana de Salud Sur de Quito.

Criterios de Inclusión y de Exclusión:

Inclusión:

1. Pacientes que presentan Persistencia de Conducto Arterioso como única patología cardíaca.
2. Pacientes menores de 15 años
3. Pacientes con estudio ecocardiográfico para medición del diámetro del PCA y medición de la presión Arterial Pulmonar sistólica.
4. Pacientes atendidos en la consulta externa de Cardiología de La Unidad Metropolitana de Salud Sur de Quito.
5. Pacientes con historia clínica completa.

Exclusión:

1. Pacientes que no presenten persistencia de Conducto arterioso.
2. Pacientes que no presenten Persistencia de Conducto Arterioso como única patología cardíaca.
3. Pacientes mayores de 15 años.

4. Pacientes que no posean un estudio ecocardiográfico con medición de diámetro de conducto arterioso, y medición de la presión arterial pulmonar sistólica.
5. Pacientes que no hayan sido atendidos por la consulta externa del Servicio de Cardiología de la Unidad Metropolitana de Salud Sur de Quito.
6. Pacientes que no tuvieran registrados todos los datos pertinentes para el estudio.

Métodos de recolección de Información

La información se recolectó de las historias clínicas de los pacientes que acudieron a la consulta externa de cardiología de la Unidad Metropolitana de Salud Sur de Quito entre el 1 de enero del 2012 hasta el 31 de diciembre del 2013, que cumplan con los criterios de inclusión.

Procesamiento de Datos y Plan de Análisis

Para el procesamiento de datos se utilizó el programa SPSS versión 22.0 para elaborar tablas cruzadas y gráficos.

Para el análisis descriptivo se utilizó medidas de tendencia central.

En el análisis de los casos y controles se realizó tablas de 2x2, donde se evaluó la significancia de cada variable mediante el χ^2 , y el Ods Ratio (OR).

ASPECTOS BIOETICOS

Cumpliendo los principios del código de la OMS, el presente estudio guardó la confidencialidad de los pacientes, los datos a obtener fueron recolectados con previa

aprobación y consentimiento de las autoridades respectivas de La Unidad Municipal de Salud Sur de Quito.

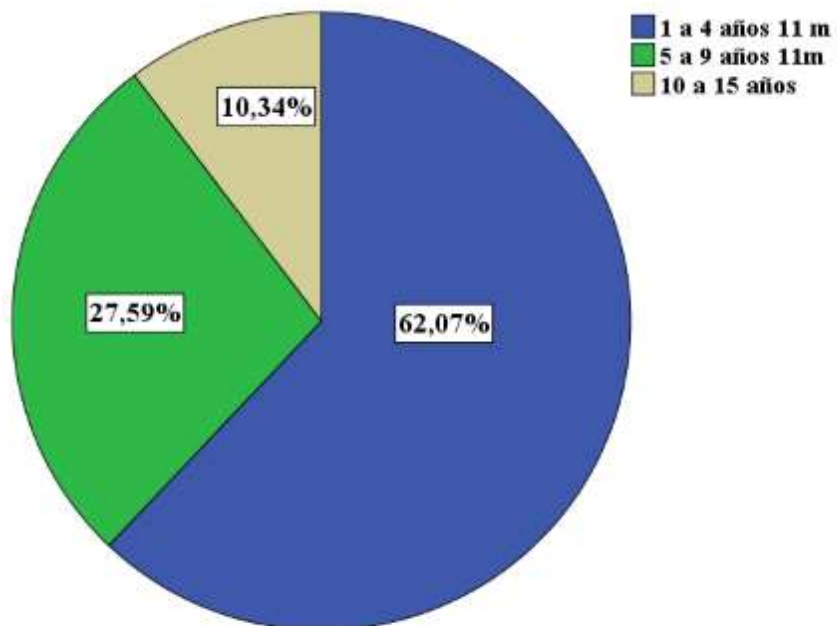
CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Tabla 9. Edad por grupos de todos los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	1 a 4 años 11 m	36	62,1	62,1
	5 a 9 años 11m	16	27,6	89,7
	10 a 15 años	6	10,3	100,0
	Total	58	100,0	

Fuente: Andrés Pinto

Figura 6. Edad por grupos de todos los pacientes



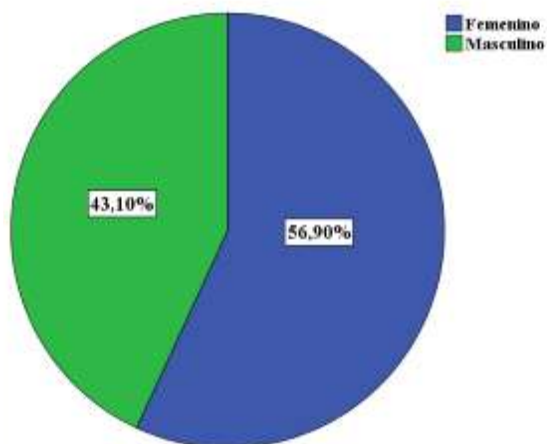
Fuente: Andrés Pinto

Tabla 10. Género de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	Femenino	33	56,9	56,9
	Masculino	25	43,1	100,0
Total		58	100,0	

Fuente: Andrés Pinto

Figura 7. Género de los pacientes



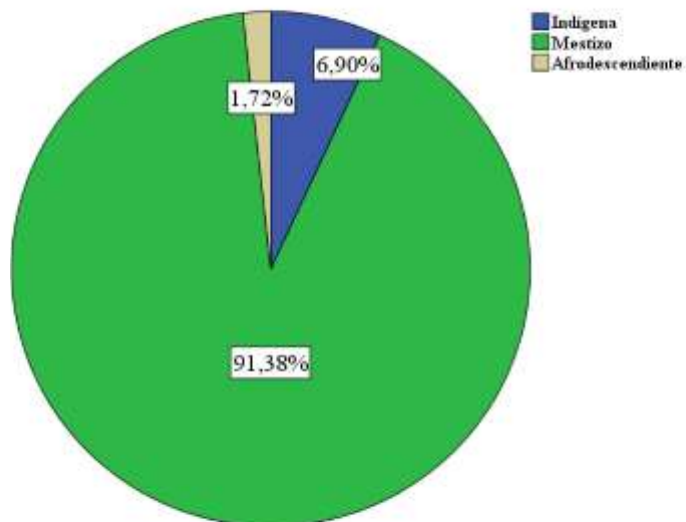
Fuente: Andrés Pinto

Tabla 11. Distribución étnica de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	Indígena	4	6,9	6,9
	Mestizo	53	91,4	98,3
	Afrodescendiente	1	1,7	100,0
Total		58	100,0	

Fuente: Andrés Pinto

Figura 8. Etnia de los pacientes



Fuente: Andrés Pinto

Tabla 12. Distribución étnica según procedencia

	Raza de los pacientes			Total
	Indígena	Mestizo	Afrodescendiente	
Proviene de grandes si	3	13	0	16
alturas no	1	40	1	42
Total	4	53	1	58

Fuente: Andrés Pinto

Tabla 13. Medidas de tendencia central sobre la presión de la arteria pulmonar en pacientes que viven por debajo de las grandes alturas

N	Válido	42
	Perdidos	0
	Media	39,67
	Mediana	38,00
	Moda	38
	Desviación estándar	10,457

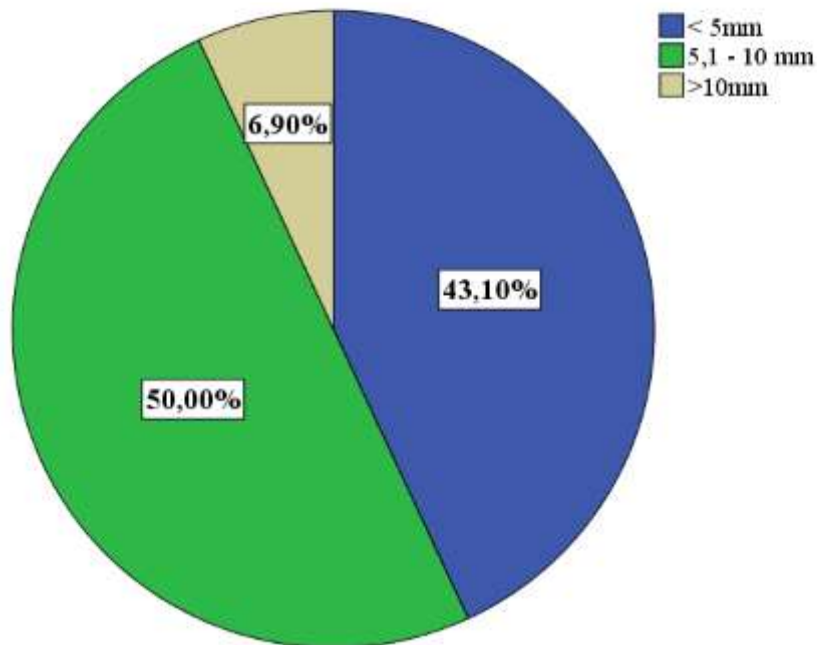
Fuente: Andrés Pinto

Tabla 14. Medidas de tendencia central sobre la presión de la arteria pulmonar en pacientes que viven en las grandes alturas

N	Válido	16
	Perdidos	0
	Media	43,50
	Mediana	41,50
	Moda	38
	Desviación estándar	7,257

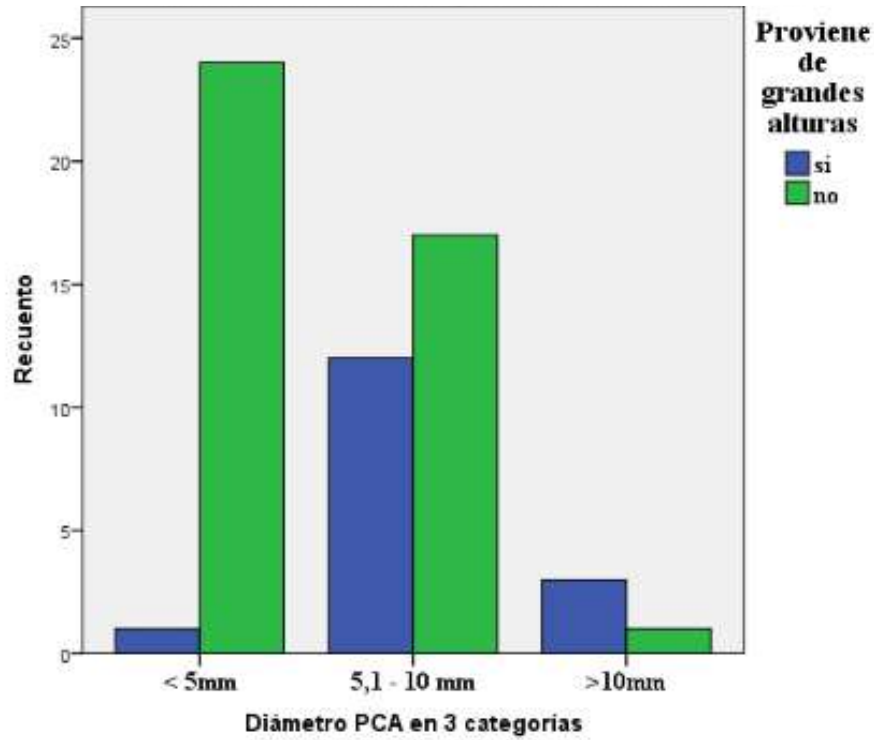
Fuente: Andrés Pinto

Figura 9. Diámetro PCA 3 categorías



Fuente: Andrés Pinto

Figura 10. Diámetro PCA 3 categorías según procedencia de altura



Fuente: Andrés Pinto

Tabla 15. Presentación de manifestaciones clínicas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válido	Soplo holosistólico	40	69,0	69,0
	Soplo continuo	15	25,9	94,8
	Cianosis	1	1,7	96,6
	Precordio hiperdinámico	2	3,4	100,0
	Total	58	100,0	

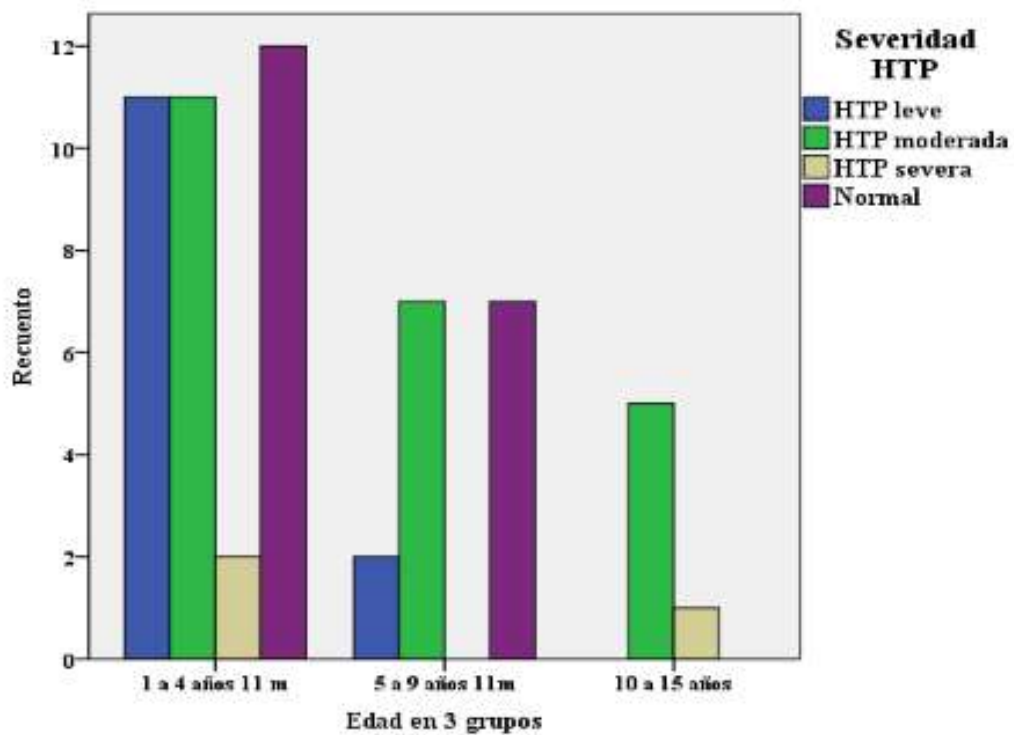
Fuente: Andrés Pinto

Tabla 16. Manifestación clínica principal según procedencia de alturas

	Manifestación clínica principal				Total	
	Soplo holosistólico	Soplo continuo	Cianosis	Precordio hiperdinámico		
Proviene de grandes alturas	si	8	8	0	0	16
	no	32	7	1	2	42
Total		40	15	1	2	58

Fuente: Andrés Pinto

Figura 11. Presentación de la HTP por grupos de edad



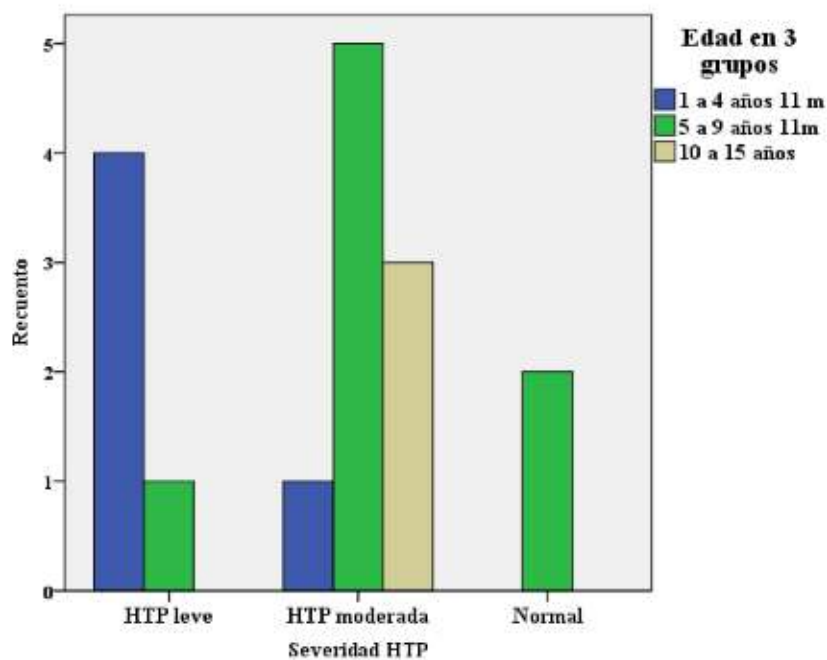
Fuente: Andrés Pinto

Tabla 17. Severidad HTP según la severidad de la HTP en 3 grupos de edad

Edad en 3 grupos			Severidad HTP				Total
			HTP leve	HTP moderada	HTP severa	Normal	
1 a 4 años 11 m	Proviene de	si	4	1	0	0	5
	grandes alturas	no	7	10	2	12	31
	Total			11	11	2	12
5 a 9 años 11m	Proviene de	si	1	5		2	8
	grandes alturas	no	1	2		5	8
	Total			2	7		7
10 a 15 años	Proviene de	si		3	0		3
	grandes alturas	no		2	1		3
	Total				5	1	
Total	Proviene de	si	5	9	0	2	16
	grandes alturas	no	8	14	3	17	42
	Total			13	23	3	19

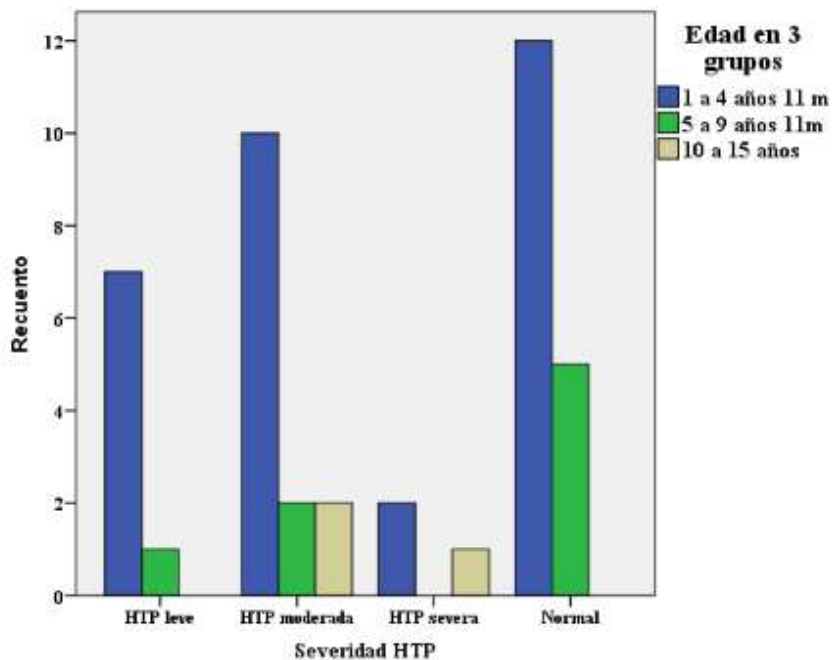
Fuente: Andrés Pinto

Figura 12. Severidad de la HTP en pacientes procedentes de las grandes alturas por grupos de edad



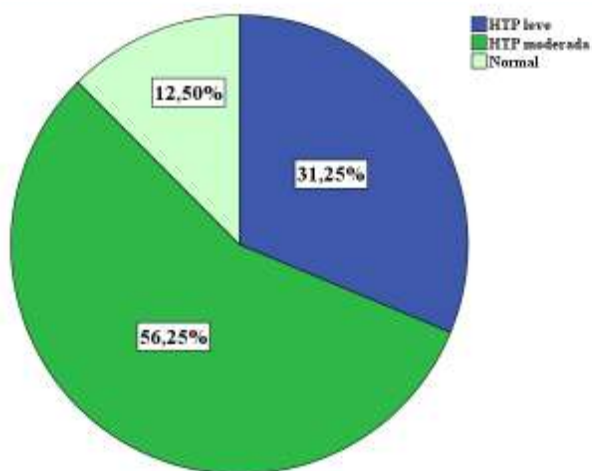
Fuente: Andrés Pinto

Figura 13. Severidad de la HTP en pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas por grupos de edad



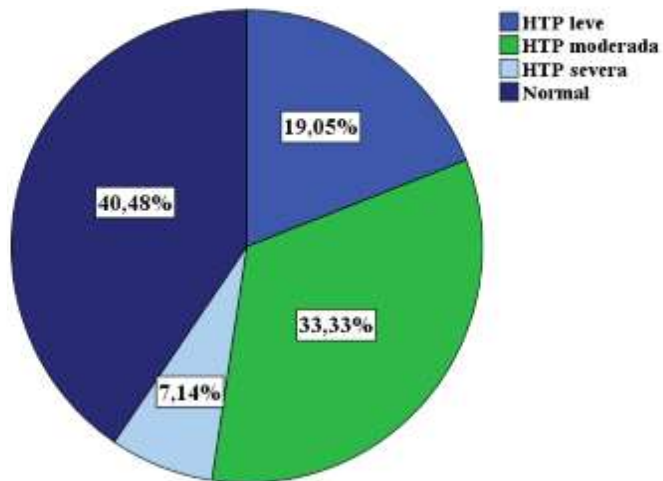
Fuente: Andrés Pinto

Figura 14. Severidad de la HTP en pacientes procedentes de las grandes alturas



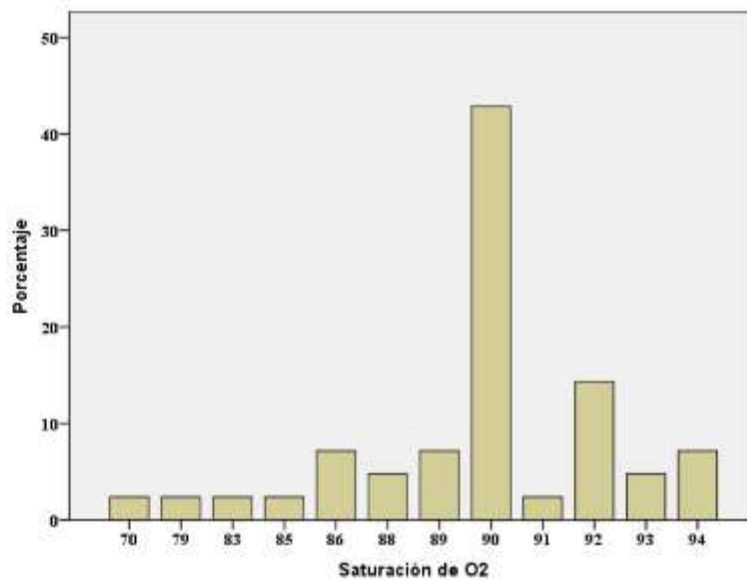
Fuente: Andrés Pinto

Figura 15. Severidad de la HTP en pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas



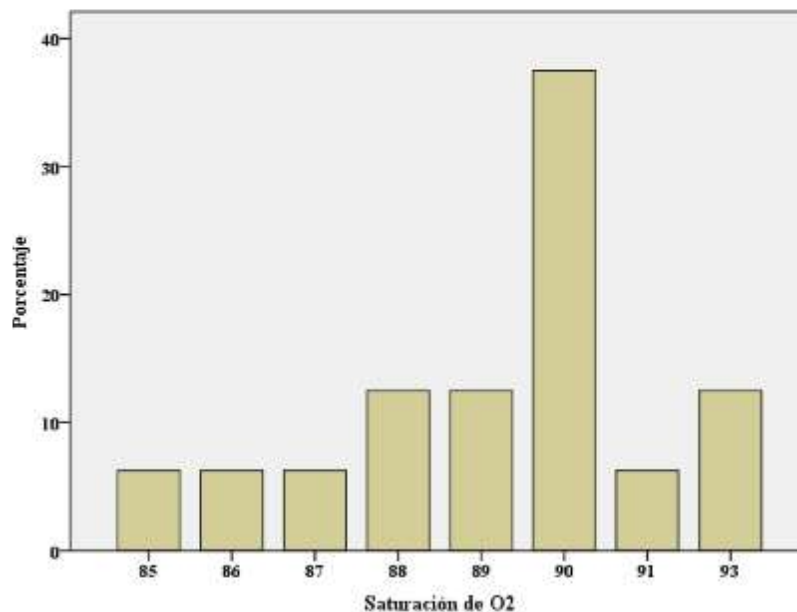
Fuente: Andrés Pinto

Figura 16. Saturación de oxígeno en pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas



Fuente: Andrés Pinto

Figura 17. Saturación de oxígeno en pacientes procedentes de las grandes alturas



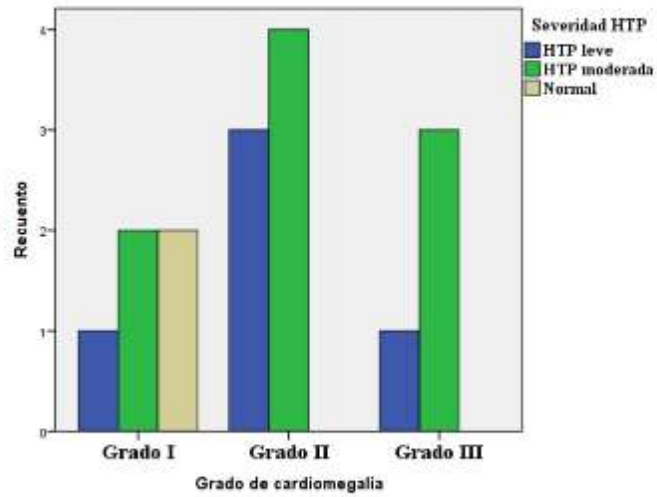
Fuente: Andrés Pinto

Tabla 18. Grado de cardiomegalia Vs Severidad HTP según procedencia de las grandes alturas

Proviene de grandes alturas			Severidad HTP				Total
			HTP leve	HTP moderada	HTP severa	Normal	
si	Grado de cardiomegalia	Grado I	1	2	0	2	5
		Grado II	3	4	0	0	8
		Grado III	1	3	0	0	4
	Total		5	9	0	2	16
no	Grado de cardiomegalia	Sin cardiomegalia	0	0	0	6	6
		Grado I	5	2	0	8	15
		Grado II	3	8	2	3	16
		Grado III	0	4	1	0	5
Total		8	14	3	17	42	
Total	Grado de cardiomegalia	Sin cardiomegalia	0	0	0	6	6
		Grado I	6	4	0	10	20
		Grado II	6	12	3	3	24
		Grado III	1	7	1	0	9
Total		13	23	4	19	58	

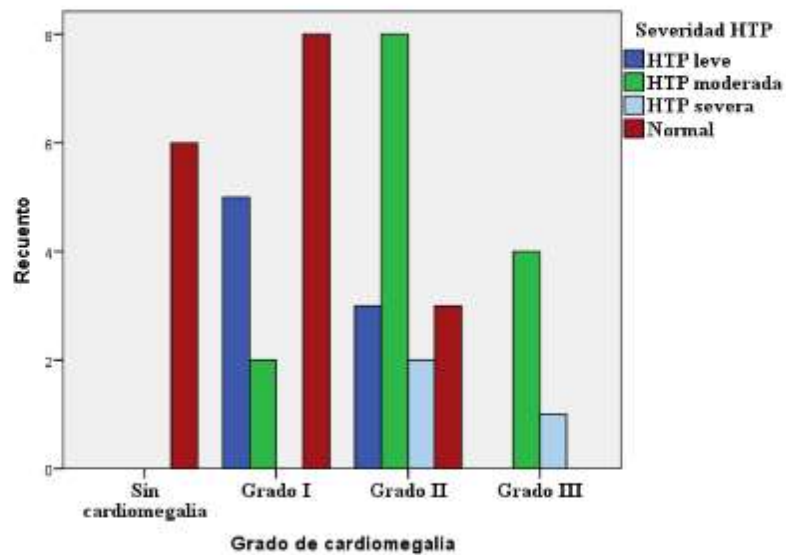
Fuente: Andrés Pinto

Figura 18. Severidad de la HTP según el grado de cardiomegalia en pacientes procedentes de las grandes alturas



Fuente: Andrés Pinto

Figura 19. Severidad de la HTP según el grado de cardiomegalia en pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas



Fuente: Andrés Pinto

Tabla 19. Diámetro de PCA VS severidad de la HTP según la edad de los pacientes

Edad en 3 grupos		Severidad HTP				Total
		HTP leve	HTP moderada	HTP severa	Normal	
1 a 4 años	diámetro PCA en < 5mm	5	5	0	8	18
11 m	3 categorías 5,1 - 10 mm	6	6	2	4	18
Total		11	11	2	12	36
5 a 9 años	diámetro PCA en < 5mm	0	2		4	6
11m	3 categorías 5,1 - 10 mm	0	3		3	6
	>10mm	2	2		0	4
Total		2	7		7	16
10 a 15 años	diámetro PCA en < 5mm		0	1		1
	3 categorías 5,1 - 10 mm		5	0		5
Total			5	1		6
Total	diámetro PCA en < 5mm	5	7	1	12	25
	3 categorías 5,1 - 10 mm	6	14	2	7	29
	>10mm	2	2	0	0	4
Total		13	23	3	19	58

Fuente: Andrés Pinto

Se obtuvo un OR= 1,6 para los pacientes que no proceden de las grandes alturas para presentar HTP severa.

No se obtuvo relación ni significancia del factor diámetro del conducto arterioso y la presencia de hipertensión pulmonar en los habitantes de las grandes alturas. Sin embargo se presentó un OR=2 para la HTP severa en pacientes que no proceden de las grandes alturas y que poseen un diámetro de PCA entre 5.1 – 10 mm.

Los pacientes procedentes de las grandes alturas presentan solo sintomatología a la auscultación y no presentan manifestaciones clínicas referentes a la clase funcional.

No se pudo determinar que los factores raciales sean un factor que incide en el desarrollo de la HTP severa debido a un sesgo, en el cual la mayoría de pacientes se identificaba como mestizo, incluyendo los pacientes procedentes de las grandes alturas.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

Las comunidades que habitan en las grandes alturas son un grupo que ha ido en aumento, si bien conocemos la fisiología de los cambios transicionales del ser humano a la exposición aguda a las grandes alturas, se desconoce la fisiología de aquellos que han nacido y viven a estas alturas. Es un hecho que a mayor altura disminuye la presión parcial de oxígeno y se ha observado que aquellos pacientes presentan ductus arterioso persistente posterior al año de vida, sin sintomatología alguna. La presente tesis trató de determinar la relación de la hipoxia de las grandes alturas con el desarrollo de la hipertensión pulmonar secundaria al aumento del flujo pulmonar, el diámetro del ductus y la adaptabilidad de los habitantes.

En este estudio el grupo de pacientes procedentes de las grandes alturas se destaca particularmente porque tienen mayor edad que aquellos procedentes por debajo de las grandes alturas, haya sido debido a que fueron detectados “tardíamente” en consulta externa de pediatría (digo tardíamente porque al recopilar las historias clínicas de los pacientes con PCA, observé que una buena proporción de pacientes tenía menos de 1 año de edad, lo cual representa que la mayoría de casos son detectados y tratados antes del año de edad), haya sido por la ausencia de servicios de salud o el considerar innecesaria la consulta de salud a menos que presenten algún síntoma o enfermedad.

En el universo del estudio se puede observar que la mayoría de pacientes con PCA son de sexo femenino (56,9%), sin embargo carece de relación con el grado de severidad de la HTP o el diámetro del defecto, debido a que su distribución es muy variable y corresponde respectivamente el número de pacientes de cada sexo.

No se pudo establecer una relación con la etnia de las personas debido a que aparentemente e independientemente de su procedencia real el 91% de pacientes se autoidentifica como mestizo, lo cual impide una apreciación real así como determinar un factor que pueda tener influencia sobre el tema propuesto.

Un dato interesante corresponde al promedio y la medida de la presión de la arteria pulmonar medida en ambos grupos, ya que si bien corresponde a un valor más alto (43,5 media, 41,5 mediana DE: 7,257 vs 39,6 media, 38 mediana DE: 10,457) de los habitantes de las grandes alturas, ninguno llega a desarrollar hipertensión pulmonar severa, es más incluso hay pacientes que presentan valores normales; por lo cual podemos aseverar que el hecho de vivir en las grandes alturas (y la hipoxia que representa) si bien es un factor que facilita la presencia del PCA también protege contra el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar, y como dato adicional se observa que en los pacientes procedentes de las grandes alturas aparte de no desarrollar hipertensión pulmonar severa parece que la edad se transforma en un factor independiente hasta los 15 años que no interviene en esta patología.

En general el diámetro del conducto que se presenta con mayor frecuencia corresponde al grupo entre 5-10mm, sin embargo en el grupo procedente de las grandes alturas presentan ductus que sobrepasan los 10mm y se mantienen asintomáticos, lo cual sería imposible de creer si se tratara de pacientes a nivel del mar, en donde conocemos que un ductus grande equivale directamente a una muy alta probabilidad de hipertensión pulmonar de moderada a severa, además depende de la evolución de la enfermedad con la edad del paciente.

Si bien como se indicó anteriormente en la revisión bibliográfica un ductus amplio no necesariamente corresponde al grado de hipertensión pulmonar (2), que puede ser desproporcionada como no, sería de esperarse algo semejante con el grado de cardiomegalia, sin embargo se observa que el grado de cardiomegalia tiene relación con la severidad de HTP en ambos grupos, con la única diferencia que no se presenta la hipertensión pulmonar severa en los pacientes procedentes de las grandes alturas y que se puede presentar presiones pulmonares normales en pacientes con cardiomegalia G1 y GII.

En esta tesis se pudo obtener resultados similares a los presentados en el estudio de Heath A, et al. En el cual se demostró que la altura protege contra el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar irreversible en niños, sin embargo la diferencia es que lo hicieron con diferentes patologías de shunt de izquierda derecha, no solamente con el ductus arterioso persistente (en esencia corresponde al mismo grupo de patologías). A parte este grupo pudo obtener sus mediciones de manera más exacta ya que realizaron cateterismos cardiacos, lo cual para nuestro contexto es difícil por el costo del procedimiento, sin embargo contamos con equipos de ecocardiografía doppler y profesionales especializados.

Sería muy grato poder contar con los recursos necesarios para poder llevar esta investigación más lejos, debido a que poseemos la población objetivo, probablemente investigar con más cardiopatías de flujo pulmonar elevado (shunts izquierda derecha) además del ductus arterioso persistente, evaluar la adaptabilidad midiendo la capacidad pulmonar, los niveles de hemoglobina y hematocrito, y

compararlos con la saturación de O₂ en las grandes alturas; y por último pruebas de esfuerzo físico antes y después de la intervención y tratamiento quirúrgico.

Dentro de las limitaciones presentadas al realizar esta tesis se encuentra la falta de pacientes con hipertensión pulmonar severa, ya sea porque presentaban otras cardiopatías concomitantes o bien fueron atendidos a tiempo antes de desarrollar la hipertensión pulmonar severa. Otra de las limitaciones corresponde a la obtención y de datos, ya sean de laboratorio o ecocardiograma, debido a que no sabemos con certeza si influye o no realizarlas a la altura de donde es procedente el paciente.

Los hallazgos encontrados en esta tesis son alentadores, implican un gran esfuerzo, pero se cuenta con comunidades de semejantes características demográficas con las cuales se puede trabajar.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones:

- La hipoxia de las grandes alturas previene el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar en niños con persistencia de conducto arterioso, oriundos de las grandes alturas.
- En los pacientes que habitan en las grandes alturas el diámetro del conducto arterioso no incide en la gravedad de la hipertensión pulmonar.
- La adaptabilidad de los habitantes de las grandes alturas se presenta cuando han nacido y residen en las grandes alturas.
- El factor racial no incide en el desarrollo de la hipertensión pulmonar.

Recomendaciones:

- De acuerdo con los resultados obtenidos se debería realizar un control a mediano y largo plazo, en las comunidades de donde provienen los habitantes de las grandes alturas.
- Realizar un tamizaje y control periódico a todos los niños nacidos y residentes en las grandes alturas para que puedan ser corregidos su cardiopatía congénita de ser el caso.
- Investigar si existe protección de la hipoxia de las grandes alturas en los otros shunts de izquierda derecha y realizar control ecocardiográfico post intervención.

- Buscar inversión extranjera para poder realizar pruebas más sensibles como el cateterismo cardiaco, pre y post intervención quirúrgica.
- Evaluar recién nacidos en las grandes alturas para detectar cardiopatías congénitas y su respuesta ante tratamientos farmacológicos y quirúrgicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baquero H, Galindo J. Respiración y circulación fetal y neonatal: Fenómenos de Adaptabilidad. Revista Colombiana de Pediatría. 2010;; p. 7-10.
2. Calderón A, Buendía Z. Cardiología Pediátrica México: Panamericana; 2013.
3. Zunzunequi R. Recién nacido con sospecha de cardiopatía congénita. Revista española de cardiología. 2011;; p. 42-60.
4. Sáenz S, Zunzunegui O. Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas: del feto al adulto. Revista española de cardiología. 2012;; p. 50-58.
5. Flores M. Sociedad Colombiana de Cardiología. [Online].; 2014. Available from: <http://scc.org.co/wp-content/uploads/2012/08/capítulo15.pdf>.
6. Califf R, Prystowsky E, Thomas J, Thompson P. Tratado de Medicina Cardiovascular Barcelona: Wolters Kluwer; 2008.
7. González M, Guzmán E, Párraga M, Guzmán J. Ductus arterioso persistente. Revista asociación Española de Pediatría. 2008;; p. 6.
8. R M. Guía de Práctica Clínica: Persistencia del Conducto Arterioso. Revista Medicina Institucional: Seguro Social. 2012;; p. 453-463.
9. Álvarez Sariego S. Slideshare. [Online].; 2010 [cited 2014 Enero 15. Available from: <http://www.slideshare.net/samuriosa/fisiologa-de-la-adaltacin-a-las-grandes-alturas-7299935>.
10. Sola G, Baquero B, Cabañas F. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. Anales de pediatría. 2008;; p. 40-42.
11. Barberá E, Suberviola J. Evaluación diagnóstica y pronóstica de la Hipertensión pulmonar. Revista Española de Cardiología. 2010;; p. 10-14.
12. Díaz G. Hipertensión pulmonar a moderada altura en niños. Revista Colombiana de Cardiología. 2012;; p. 199-207.
13. Ventura B. Hipertensión pulmonar: la mirada del especialista. Insuficiencia Cardíaca. 2011;; p. 65-79.
14. Jesús dCM. ¿Necesitamos una clasificación dela hipertensión pulmonar en la edad pediátrica? ahp. Avances en hipertensión pulmonar. 2012 Noviembre; III(24).
15. Rojas J. Aspectos fisiológicos en la adaptación a la hipoxia altitudinal. Acta Biológica Colombiana. 2008;; p. 1-6.

16. Guyton A, Hall J. Fisiología de la aviación, las grandes alturas y el espacio. In Tratado de fisiología médica. Madrid: ELSEVIER; 2006. p. 537-544.
17. Díaz G, Vélez JF. Cardiología Pediátrica. Primera ed. Díaz G, Sandoval N, Vélez JF, Carrillo G, editors. Colombia: McGraw Hill; 2003.
18. Granado FM. SECPC. [Online].; 2008 [cited 2013 12 18. Available from: http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP_cap2.pdf.
19. Perich D. Cardiopatías congénitas más frecuentes. Pediatría Integral. 2008;; p. 4-8.
20. Zavanella M. AEPED. [Online].; 2012 [cited 2014 11 29. Available from: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7_ductus.pdf.
21. T.W. Sadler P. Langman Embriología médica con orientación clínica. Octava ed. Ferrán JL, Vauthay L, editors. Buenos Aires: Panamericana; 2001.
22. Escribano P, Barberá J, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. Revista Española de Cardiología. 2010 Noviembre; 63(5): p. 583 - 96.
23. del Cerro M, Moreno A. Hipertensión arterial en Pediatría: Hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas. Revista Española de Cardiología. 2009;; p. 210-212.
24. Asturias SdSdPd. HUCA. [Online].; 2006 [cited 2013 12 22. Available from: <http://www.hca.es/huca/web/index.asp>.
25. Kumar R, Hansdottir S. Cardiac Drugs. Primera ed. Chatterjee K, Topol E, editors. New Delhi: JAYPEE; 2013.
26. Heath A, von Alvensleben , Graham B, Tuder R, Perez E, Brockmann C. Does High Altitude Protect Against Irreversible Pulmonary Hypertension? PVRI REVIEW. 2012 Diciembre; 4(1 y 2): p. 52 - 53.
27. West JB. Fisiología Respiratoria. 8th ed. Dvorkin DM, editor. Madrid: Panamericana; 2005.
28. Benítez G. CENETEC. [Online].; 2014. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>.
29. Aguilar-Torres R, Ribas D. ¿Cómo contribuye el ecocardiograma de esfuerzo al diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar? Avances en hipertensión pulmonar. 2012;; p. 1-8.