

11205
2es.
40



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado

LA TOLAZOLINA EN LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS
QUE CURSAN CON HIPERTENSION PULMONAR.

TESIS CON
PALE DE ORIGEN

T E S I S

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

presenta

DR. ENRIQUE VELAZQUEZ RODRIGUEZ



Hospital de Cardiología y Neumología
Centro Médico Nacional, IMSS

México, D. F.

Febrero de 1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

<u>CONTENIDO.</u>	página
I. INTRODUCCION.	1
II. ANTECEDENTES CIENTIFICOS.	5
III. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.	7
IV. OBJETIVOS.	10
V. MATERIAL Y METODOS.	11
VI. RESULTADOS.	24
VII. DISCUSION.	28
VIII. CONCLUSIONES.	34
IX. RESUMEN.	35
X. BIBLIOGRAFIA.	39

I. INTRODUCCION.

La incidencia de cardiopatías congénitas varía de acuerdo a la población estudiada, en los Estados Unidos es de aproximadamente 8 por cada 1,000 nacidos vivos (14). La mayoría de los cuáles tendrán anomalías cardiovasculares que no representarán peligro para la vida, el menos durante la infancia.

La estimación de la incidencia de lesiones específicas varía dependiendo de los datos obtenidos ya sea mediante el diagnóstico clínico, estudio hemodinámico, quirúrgico o postmortem.

A pesar de las diferencias, es aparente que las cardiopatías que cursan con cortocircuitos de izquierda a derecha son las más frecuentes representando más del 40% del total (6,14,17).

El curso y pronóstico es variable; entre las consecuencias patológicas más frecuentes y graves se encuentra la Hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la Enfermedad vascular pulmonar obstructiva (EVPO), (14).

La Hipertensión arterial pulmonar usualmente es el resultado de transmisión directa de la presión arterial sistémica al ventrículo derecho o arteria pulmonar mediante una gran comunicac

ción y menos frecuente es debida a obstrucción severa al flujo--
sanguíneo a nivel de las venas pulmonares.

La EVPO se refiere a un proceso que involucra cambios es--
tructurales en las arteriolas pulmonares que disminuye gradual--
mente la capacidad del lecho vascular pulmonar de transmitir el-
flujo sanguíneo sin elevación de la presión pulmonar proximal.

Consecuentemente, el estado de la circulación pulmonar es--
uno de los factores determinantes del cuadro clínico, de la evo-
lución de la cardiopatía, y de la base para indicar o contraindi-
car el tratamiento quirúrgico (24).

Debido a que una enfermedad vascular pulmonar obstructiva--
puede llegar a contraindicar la corrección quirúrgica de la car-
diopatía en pacientes con HAP severa es muy importante determi--
nar la resistencia y el flujo pulmonares, así como evaluar la--
reactividad de la circulación pulmonar.

La estimación de la resistencia vascular pulmonar sigue--
siendo el parámetro más ampliamente usado para determinar el es-
tado del lecho vascular pulmonar.

3...

El nivel de resistencia vascular pulmonar puede ser expresado como la relación Resistencia pulmonar/Resistencia sistémica,-- (Rp/Rs). Una relación Rp/Rs menor de 0.2 se considera normal,-- de 0.2 a 0.49 moderada y de 0.5 a 0.69 severa; el valor normal-- de las resistencias pulmonares en unidades por m2SC es menor de 3 U/m2.

Como aumente la resistencia vascular pulmonar (RVP), el flujo pulmonar generalmente disminuye. De tal manera que se alcanza un punto en que el cierre quirúrgico del defecto producirá solo una pequeña disminución del flujo sanguíneo, una disminución-- proporcionalmente pequeña de la presión pulmonar, y ningún cambio significativo en los factores contribuyentes en la progresión de la enfermedad.

Los pacientes en ésta categoría son considerados con riesgo prohibitivo para la cirugía debido al aumento en la mortalidad-- asociada con el procedimiento y el período postoperatorio temprano. Una relación Rp/Rs igual o mayor de 0.7, con Unidades de resistencia pulmonares, URP igual o mayor de 11 U/m2 y una relación Qp/Qs menor de 1.5 son el criterio generalmente aceptado para determinar ésta situación (1).

4...

Si la resistencia vascular pulmonar está elevada, su respuesta a la vasodilatación inducida por diversos fármacos incluyendo inhalación de O₂ al 100%, administración de Acetilcolina-- (5), Prostaglandinas, y/o Tolazolina deberá ser determinada.

Si al administrar Tolazolina se observa una disminución de las resistencias, esto sugiere que no son fijas y puede esperarse una disminución después de la cirugía (7).

II. ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

El primer reporte de hipertensión pulmonar resultado de una cardiopatía congénita es atribuido a Eisenmenger en 1857. Al describir a un hombre de 32 años de edad con intolerancia al esfuerzo inexplicable y cianosis quien murió en insuficiencia cardíaca. El examen postmortem identificó una gran comunicación interventricular.

La Tolazolina (2-bencil-2-imidazolina) apareció por primera vez en la literatura farmacológica como agente vasodepresor de a efectos similares a los de la Histamina (21,25). Su acción antiadrenérgica se observó durante estudios posteriores por Nicker-son y colaboradores (18).

Las primeras observaciones en la farmacología de la Tolazolina sobre la resistencia vascular pulmonar fueron reportadas por Dresdale y col. en 1954 después de administrar el fármaco a pacientes con Hipertensión Pulmonar Primaria, observando una disminución significativa en la presión media pulmonar (3).

Posteriormente Rudolph y Milton en 1958 en un estudio con 10 pacientes informaron que la Tolazolina producía una respuesta

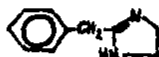
variable en la resistencia vascular pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita, considerándola poco efectiva para recomendar su uso (20).

Finalmente, la Tolazolina ha sido utilizada experimentalmente en diversos padecimientos asociados con vasoconstricción pulmonar e hipoxia encontrando resultados diversos; existen reportes de su empleo en la Hipertensión Pulmonar Primaria (3), Fibrólisis quística (11), Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (8,22), en el estado de hiper-resistencia vascular en la bacteremia por estreptococo del grupo B (13) y en el diagnóstico y tratamiento de la vasoconstricción pulmonar después de procedimientos quirúrgicos paliativos en algunas cardiopatías congénitas (16).

Como se señaló en líneas anteriores, una de las maniobras más comúnmente empleadas durante el cateterismo cardíaco está la administración endovenosa de Tolazolina como vasodilatador pulmonar del cual haremos un breve análisis de sus propiedades farmacológicas.

III. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

(Fórmula estructural)



TOLAZOLINA (2-bencil-2-imidazolina)

La Tolazolina produce un bloqueo alfa-adrenérgico competitivo de tipo reversible, moderadamente efectivo y relativamente transitorio.

Tiene importantes acciones sobre el musculo cardiaco y musculo liso, que pueden dividirse en tres clases. 1) Simpaticomiméticas, incluyendo estimulación cardiaca, 2) Parasimpaticomiméticas, incluyendo estimulación del tracto gastrointestinal y 3) Histaminérgicas, incluyendo estimulación de la secreción gástrica y vasodilatación periférica.

En el aparato cardiovascular la Tolazolina administrada por vía I.V. produce estimulación cardiaca y vasodilatación, principalmente por una acción directa sobre el musculo liso.

La respuesta en la presión sanguínea varía según las contribuciones relativas de los dos efectos balanceados. La presión arterial pulmonar y la resistencia vascular se reducen generalmente, la respuesta aguda es variable pero es de considerable magnitud en algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar; no se han logrado reducciones significativas con la administración prolongada.

a. ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION.

La Tolazolina se absorbe bien por vía parenteral y oral, pero en ésta última forma es mucho menos efectiva porque la rápida excreción renal impide la acumulación de concentraciones suficientes durante la lenta absorción gastrointestinal. Se excreta en gran parte sin cambios por el sistema de transporte de bases-orgánicas de los túbulos renales.

b. TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS.

Los efectos secundarios clínicos más molestos pueden atribuirse a la estimulación cardiaca y gastrointestinal.

Puede causar taquicardia severa, arritmias y dolor anginoso casi siempre después de su administración parenteral; la estimulación gástrica puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómito; las dosis efectivas producen muy a menudo piloerección, diaforesis y escalofríos.

c. PREPARACION, VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS.

El Clorhidrato de Tolosolina (Priscoline®) se encuentra para inyección intravenosa en ampollitas de 10 ml (25 mg/ml). La dosis intravenosa máxima es de 50 a 200 mg en total.

d. USOS TERAPEUTICOS.

Las principales aplicaciones son el campo de la investigación clínica por sus acciones de bloqueo adrenérgico y vasodilatación siendo el más común la valoración de la reactividad del lecho vascular pulmonar en cardiopatías congénitas.

IV. OBJETIVOS.

1. Revisar la experiencia clínica del servicio de Cardiología--
Pediátrica del Hospital de Cardiología y Neumología del Cen-
tro Médico Nacional, IMSS con el uso del Clorhidrato de Tol-
solina.
2. Determinar la respuesta de la presión arterial pulmonar, re-
sistencia vascular pulmonar, relación de flujos pulmonar/sig-
témico, relación de resistencias pulmonar/sistémica y U.R.P.
al efecto vasodilatador inducido por la Tolosolina en pacien-
tes con cardiopatías congénitas que cursan con hipertensión-
pulmonar severa.
3. Determinar el posible papel del espasmo vascular pulmonar co-
mo un factor aislado o contribuyente en la hipertensión pul-
monar.
4. Determinar clínicamente el estado del lecho vascular pulmo-
nar y discriminar a los pacientes con riesgo prohibitivo pa-
ra la cirugía.

V. MATERIAL Y METODOS.

Los efectos de la administración endovenosa del Clorhidrato de Tolazolina fueron observados en 45 pacientes con hipertensión pulmonar severa durante el curso del cateterismo cardiaco.

En cuanto a la frecuencia del tipo de cardiopatía congénita- 29 pacientes tenían Comunicación Interventricular aislada (CIV);- 5 pacientes con Persistencia del Conducto Arterioso aislado (PCA) 5 con CIV+PCA y 6 pacientes con otras cardiopatías* (Gráfica 1).

25 hombres y 20 mujeres con un rango de edad de 6 meses a - 11 años (\bar{x} = 3.6). Todos los pacientes tenían hipertensión arterial pulmonar severa (presión media del TAP, \bar{x} = 58 mmHg), con un aumento marcado de la resistencia vascular pulmonar, RVP (\bar{x} = 961 dinas/seg/cm-5); Unidades de resistencia pulmonar, URP (\bar{x} = 7) relación Qp/Qs (\bar{x} = 1.87) y relación Rp/Rs (\bar{x} = 0.53), (Gráf. 2).

Se determinaron en estado basal los parámetros hemodinámicos habituales incluyendo el Consumo de Oxígeno (inferido), Flujo pulmonar y sistémico (L/mín/m²) mediante el principio de Fick, resistencias pulmonar y sistémica** (dinas/seg/cm-5) y mediante un polígrafo de alta fidelidad (E for M) y transductor externo--

de Sthathan la presión sistólica, diastólica y media del tronco de la arteria pulmonar.

La dosis del Clorhidrato de Tolazoline (Priscoline*) fué de 1 mg/Kg de peso a través del cateter con toma de presiones al 1, 5 y 10 minutos después de su administración y nueva determinación de los parámetros hemodinámicos antes señalados.

Debido a que las drogas usadas para la premedicación puedan modificar la respuesta a la Tolazoline sólo se empleó Diazepón a las dosis convencionales en el caso de los pacientes que así lo requirieron.

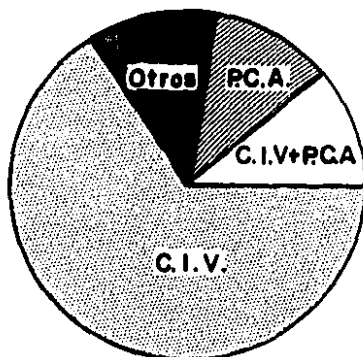
Los resultados son expresados como la media, $\bar{x} \pm$ la desviación estandar, y las diferencias entre las mediciones en estado basal y subsecuentes son analizadas mediante la prueba de t de Student pareada.

* Situs inversus/Doble vía de salida del VD + PCA; HAP primaria; Hipoplásia del arco aórtico + CIV; PostQx de Coartación aórtica y PCA + CIV agregada; Tronco arterioso común tipo I y postQx de Coartación aórtica + CIV agregada.

** RPT = APmX80/Qp (205 \pm 51 dinas/seg/cm-5)
 RST = AsmX80/Qs (1130 \pm 178 dinas/seg/cm-5)

Gráfica No. 1

FRECUENCIA DE LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS
CON HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA
EN LA MUESTRA ESTUDIADA

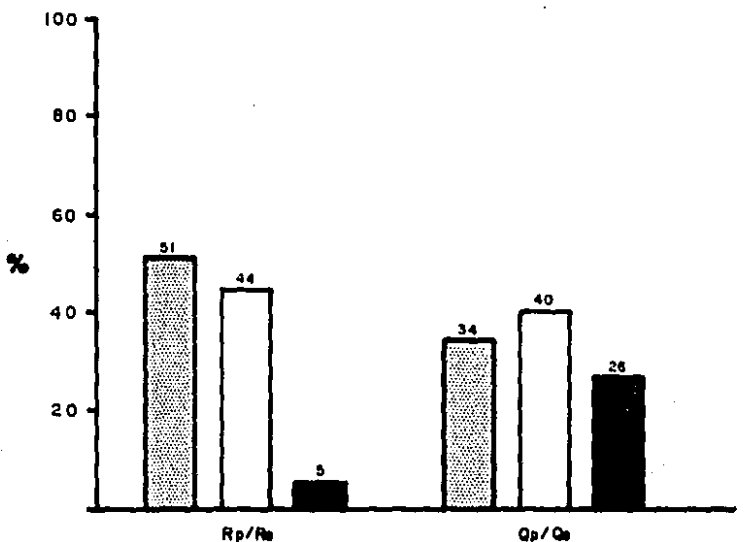


Cardiopatía	No.	%
C. I. V.	29	64.4
P. C. A.	5	11.1
C. I. V + P. C. A.	5	11.1
OTROS	6	13.3
TOTAL	45	100.0

SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA, C.M.N. IMSS.

Gráfico No. 2

SEVERIDAD DE LA CARDIOPATIA EN BASE A LA
RELACION R_p/R_s^* y Q_p/Q_s^{**} (45 PACIENTES)



* Rel. R_p/R_s 0.2 a 0.49 med; 0.5 a 0.89 severa

** Rel. Q_p/Q_s 1.2 a 2 med; > 2 : 1 severa



LEVE



MODERADA

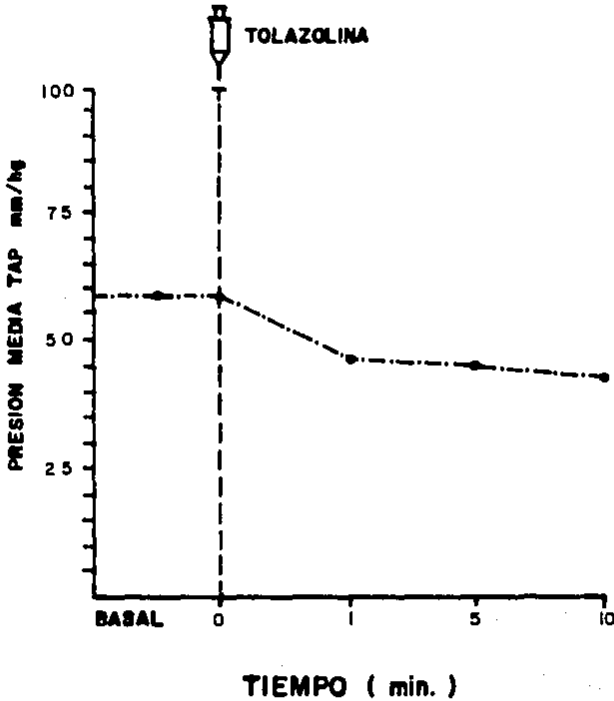


SEVERA

SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA, C.M.N. I.M.S.S.

Gráfico No. 3

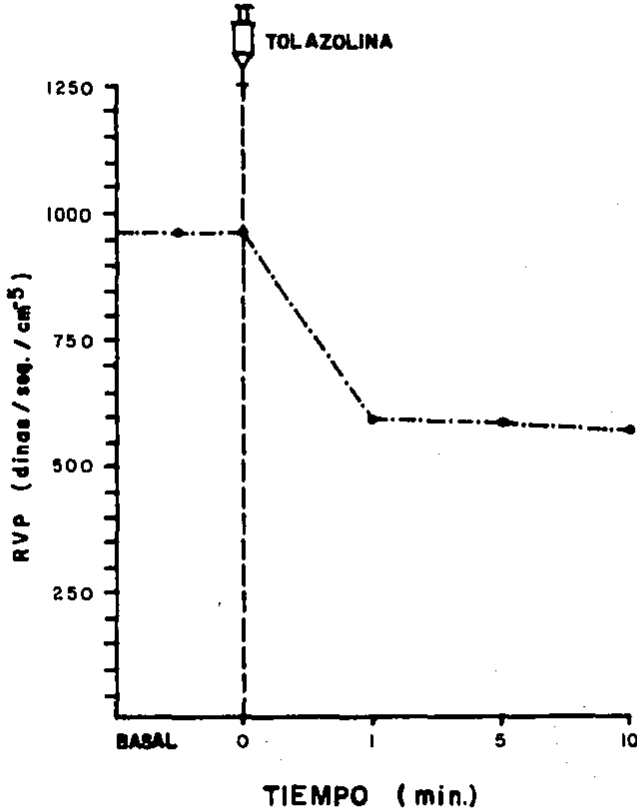
**DISMINUCION DE LA PRESION ARTERIAL PULMONAR
EN RELACION CON EL TIEMPO (45 PACIENTES)**



**SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA, C.M.N. IMLSS.**

Gráfico No. 4

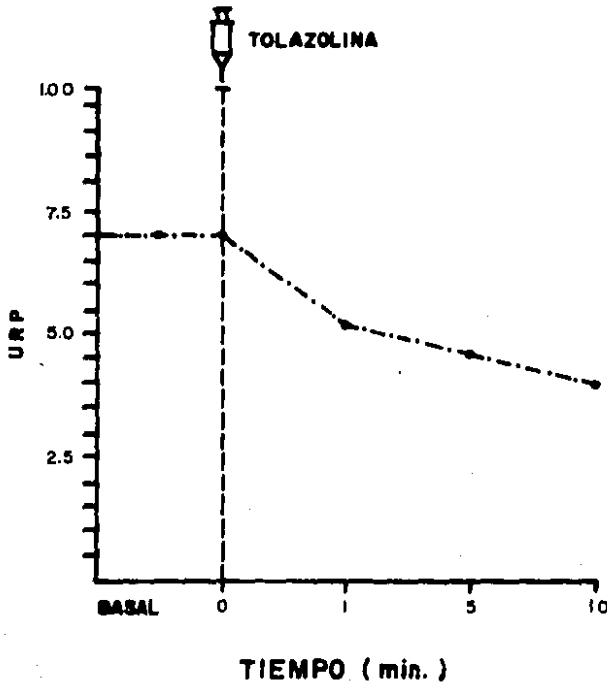
DISMINUCION DE LAS RESISTENCIAS PULMONARES, RVP
EN RELACION CON EL TIEMPO (45 PACIENTES)



SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA, C.M.N. - I.M.S.S.

Gráfico No. 5

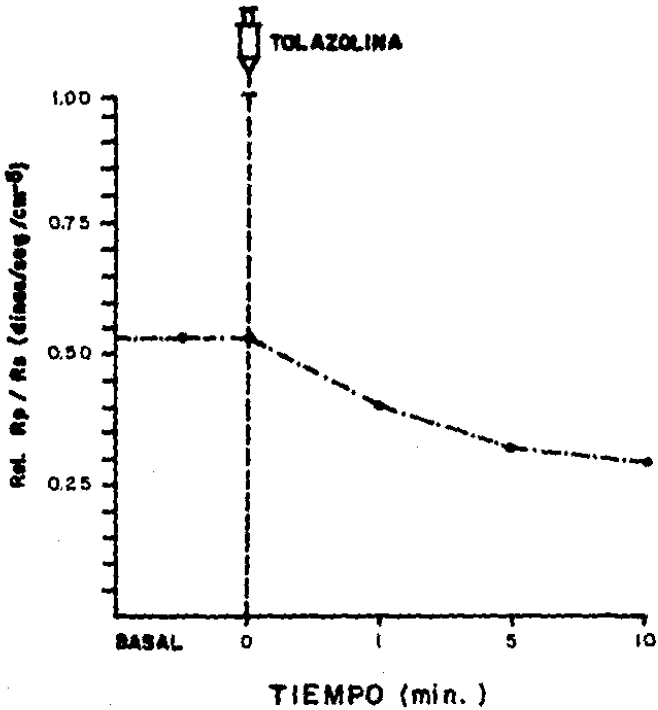
DISMINUCION DE LAS U.R.P. EN RELACION
CON EL TIEMPO, (45 PACIENTES)



SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA C.M.N. I.M.S.S.

Gráfica No. 6

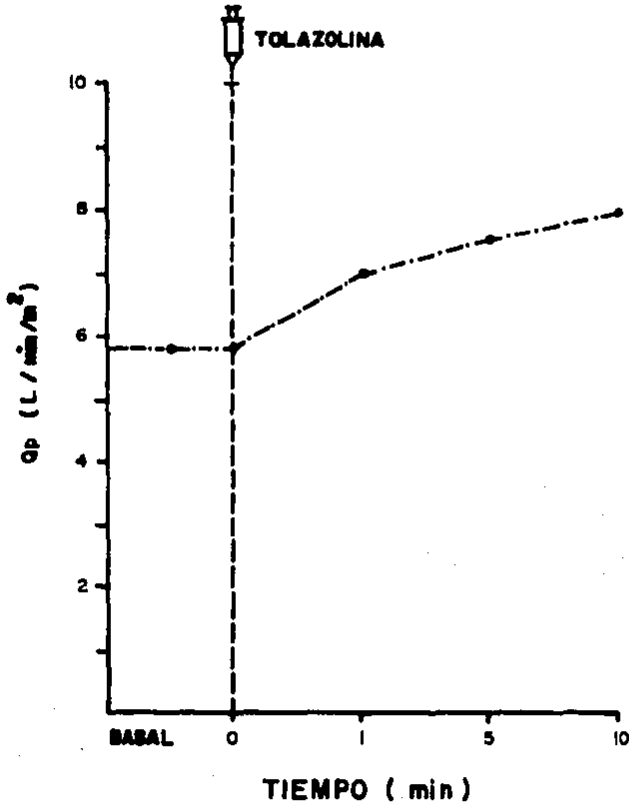
DISMINUCION EN LA RELACION, R_p/R_s EN -
RELACION CON EL TIEMPO (45 PACIENTES)



SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA, C.M.N. I.M.S.S.

Gráfico No. 7

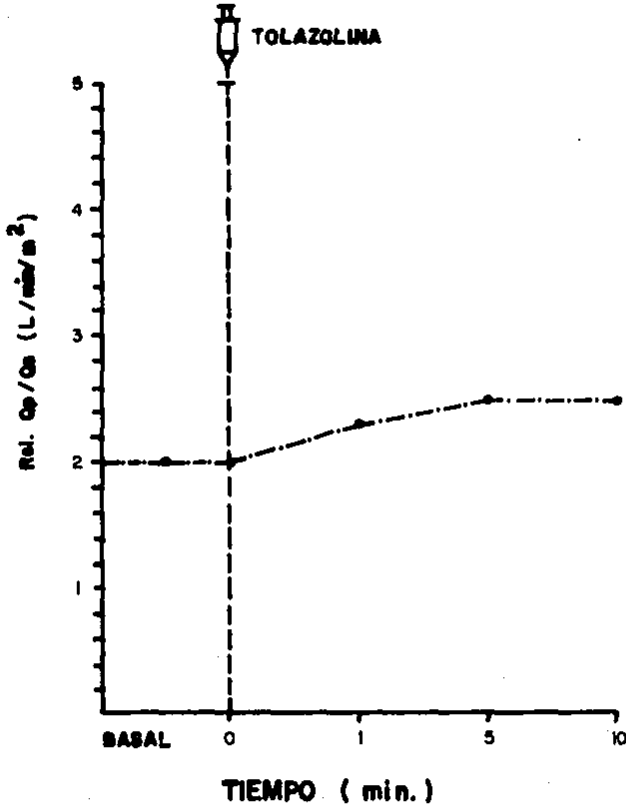
CAMBIOS EN EL FLUJO PULMONAR, Qp
EN RELACION CON EL TIEMPO (45 PAC)



SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA, C.M.N. I.N.S.S.

Gráfico No. 8

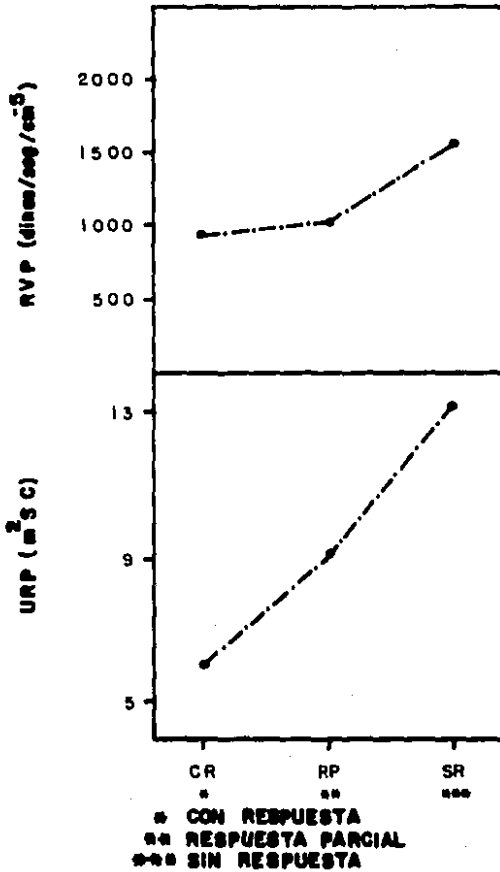
**CAMBIOS EN LA RELACION Q_p/Q_s
EN RELACION CON EL TIEMPO 45P.**



**SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA CMN. I.M.S.S.**

Gráfico No. 9

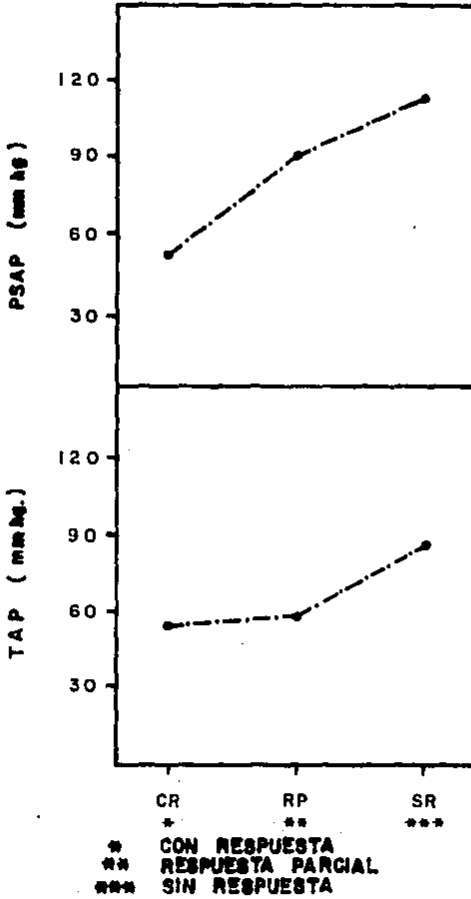
RELACION DE LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS
Y SU RESPUESTA A LA TOLAZOLINA (45 P)



SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUROLOGIA, C.M.N. I.M.S.S.

Gráfico No. 10

RELACION DE LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS
Y SU RESPUESTA A LA TOLAZOLINA (45 PAC.)



SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA CMN.I.M.S.S.

VI. RESULTADOS.

PRESION ARTERIAL PULMONAR. La presión media de la arteria pulmonar en estado basal varió entre 40 y 110 mmHg con una media, $\bar{x} = 58.2 \pm 14$ mmHg, indicando un grado severo de hipertensión pulmonar en todos los pacientes.

Después de la administración de Tolazolina y en relación con el tiempo, se observó una caída en la presión pulmonar al primer minuto de, $\bar{x} = 46$ mmHg; y a los cinco y diez minutos de $\bar{x} = 45$ mmHg y $\bar{x} = 43 \pm 15$ mmHg respectivamente ($p < 0.001$), Gráf 3.

En cuanto a la magnitud en la disminución de la presión pulmonar hubo una caída significativa mayor de 15 mmHg en relación a la basal en 19 pacientes (42%); moderada, entre 10 y 15 mmHg en 12 pacientes (27%) y con respuesta no significativa menor de 10 mmHg en 14 pacientes (31%). Considerando por tanto una respuesta adecuada en el 69% de los casos. No se encontró diferencia significativa entre la presión media del TAP en estado basal en relación con la magnitud de la disminución de la presión.

RESISTENCIAS PULMONARES. En cuanto a la severidad de la cardiopatía en relación con la resistencia vascular pulmonar se encon-

traron a 24 pacientes (53%) con cifras mayores de 256 pero menor de 954 dinas/seg/cm-5; a nivel sistémico 4 y a nivel suprasistémico 17 pacientes, representando éstas últimas el 47% de los casos.

Después de la administración de Tolazolina y en relación con el tiempo, se observó una disminución mayor del 25% de la cifra basal, $\bar{x} = 961$ a 600 dinas/seg/cm-5 al primer minuto; y a los cinco y diez minutos de, $\bar{x} = 584$ y 574 dinas/seg/cm-5 respectivamente ($p < 0.001$), Gráfica 4.

UNIDADES DE RESISTENCIA PULMONAR; URP. Las unidades de resistencia pulmonar (m2SC) oscilaron entre 3.5 U/m2 la más baja y 14 U la más alta con una media, $\bar{x} = 7 \pm 0.15$ U/m2 en estado basal, indicando un grado moderado a severo en todos los pacientes.

Después de la administración de Tolazolina y en relación con el tiempo, se observó una disminución en las URP al primer minuto de, $\bar{x} = 5.2$ U/m2; y a los cinco y diez minutos de, $\bar{x} = 4.6$ y 3.9 ± 0.26 U/m2 respectivamente ($p < 0.05$), Gráfica 5.

Fué clara la diferencia en la respuesta en relación con el tiempo de evolución de la cardiopatía.

RELACION RESISTENCIA PULMONAR/SISTEMICA, Rp/Rs. Tomando en cuenta la severidad de la cardiopatía en base a la relación Rp/Rs, se encontró a 2 pacientes (5%) catalogados como leve; 20 pacientes con grado moderado y 23 con grado severo, representando éstos últimos el 95% de los casos, Gráfica 2.

Después de la administración de Tolazolina y en relación con el tiempo, se observó una disminución en la rel. Rp/Rs al primer minuto de, $\bar{x} = 0.40$; y a los cinco y diez minutos de, $\bar{x} = 0.32$ y $\bar{x} = 0.29 \pm 0.5$ respectivamente ($p < 0.05$), Gráfica 6.

FLUJO PULMONAR, Qp. El flujo sanguíneo pulmonar osciló entre 2.8 L/min/m² la cifra más baja y 12 L/min/m² la más alta con una media, $\bar{x} = 5.7 \pm 1.2$ L/min/m² en estado basal, considerando un grado moderado a severo de hiperflujo en la mayoría.

Después de la administración de Tolazolina y en relación con el tiempo, se observó un aumento en el Qp de, $\bar{x} = 5.7 \pm 1.2$ L/min/m² en estado basal al primer minuto; y a los cinco y diez minutos de, $\bar{x} = 7.5$ y $\bar{x} = 7.8 \pm 1.6$ L/min/m² respectivamente, con ($p < 0.05$). Gráfica 7.

RELACION FLUJO PULMONAR/SISTEMICO, Qp/Qs. Tomando en cuenta la severidad de la cardiopatía considerando la relación Qp/Qs, se encontró a 12 pacientes (26%) con grado leve; a 18 pacientes--- con grado moderado y a 15 pacientes con grado severo, representando éstos últimos el 74% de los casos, Gráfica 2.

Después de la administración de Tolazolina y en relación-- con el tiempo, se observó un aumento en la rel. Qp/Qs con una-- media, $\bar{x} = 2.0 \pm 1.2$ en estado basal a $\bar{x} = 2.3$ al primer minuto; y a los cinco y diez minutos de, $\bar{x} = 2.5$ y $\bar{x} = 2.5 \pm 1.6$ respectivamente (p NS), Gráfica B.

En 7 pacientes (15%) se encontraron efectos colaterales de la droga que consistieron básicamente a sus efectos cardiovascular, taquicardia e histaminérgicos, diaforésis los cuáles no representaron ningún peligro para el paciente.

VII. DISCUSION.

El Clorhidrato de Tolazolina ha sido usado ampliamente como un vasodilatador en la enfermedad vascular periférica y pulmonar en forma generalmente experimental por su moderado efecto bloqueador, y también por su acción directa sobre el musculo liso vascular.

La Tolazolina encuentra en la actualidad su principal indicación clínica en la diferenciación de pacientes con cardiopatías congénitas complicadas con hipertensión pulmonar severa, - ya sea resultado de hiperflujo condicionado por una gran comunicación entre el circuito mayor y el menor o debida a cambios estructurales en las arteriolas pulmonares.

Por lo tanto, reviste gran importancia el discriminar estas condiciones en las cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar, ya que, como se mencionó anteriormente el plan terapéutico es diferente en cada caso, ya sea indicar la cirugía o en su defecto contraindicarla.

En cuanto a la frecuencia del tipo de cardiopatía, encontramos a la Comunicación Interventricular (CIV) como la más co-

mún, hecho que concuerda con lo descrito en la literatura en relación con su historia natural, determinando que cursa con hipertensión pulmonar severa hasta en el 15% de los casos, ya sea en la infancia tardía o al inicio de la niñez (25). Indudablemente que la CIV ha servido como un modelo excelente para el estudio de la interrelación de las variables anatómicas y fisiológicas en lesiones que permiten comunicación entre la circulación sistémica y pulmonar.

En los parámetros hemodinámicos encontrados en la CIV se detecta variación en varios pacientes; indudablemente condicionada principalmente por el tamaño del defecto, por la magnitud de la sobrecarga hemodinámica y la resistencia al flujo através de los pulmones. Así como su estrecha relación con el tiempo de evolución de la cardiopatía, Gráficas 9 y 10.

La menor frecuencia encontrada en la Persistencia del Conducto Arterioso (PCA) en el presente estudio, también estuvo relacionada con lo descrito en la literatura en la que se menciona que puede ocurrir daño progresivo del lecho vascular en algunos pacientes, pero raramente de grado irreversible en el primer o segundo año de vida. Los pacientes con PCA tenían más de 3 años.

La mayor parte de los pacientes fueron catalogados con hipertensión pulmonar severa en relación al estado fisiológico determinado por los parámetros hemodinámicos. En la mayor parte de ellos se obtuvo una disminución significativa en la presión-media de la arteria pulmonar después de la administración de la droga observada desde el primer minuto y manteniéndose sin cambios considerables en las siguientes determinaciones.

Del mismo modo, una disminución consistente en la resistencia vascular pulmonar y en las URP, así como un aumento moderado en la rel. Qp/Os en el 78% de los casos. Asimismo, estos hallazgos permitieron inferir el papel que juega el espasmo vascular pulmonar como un factor contribuyente en la hipertensión---pulmonar.

Desde el punto de vista clínico práctico parece que la hipertensión hipercinética (flujo) es un estado que puede corregirse quirúrgicamente con excelentes resultados y en el que la eliminación del cortocircuito dará por resultado un descenso de la presión hasta cerca de los valores normales (17). Es clara la diferencia de edades, señalando el tiempo de evolución de la cardiopatía y por tanto su influencia sobre la vasculatura.

Entre los pacientes con respuesta inadecuada a la administración de Tolazolina, hubo una estrecha correlación con los valores encontrados en la resistencia vascular encontrándose en estado basal a nivel sistémico y suprasistémico, así como un aumento consistente en las U.R.P., superior a las 10 U/m2. Gráfico 9.

El análisis de estos hallazgos hizo posible identificar al grupo de pacientes en quienes el defecto fué de tamaño suficiente para permitir una gran comunicación con cortocircuito y transmisión de la presión sistémica directamente al ventrículo derecho y/o arteria pulmonar, hecho importante ya que éstos son los pacientes con riesgo mayor de desarrollar enfermedad vascular pulmonar obstructiva.

Asimismo, con la administración de Tolazolina fué posible identificar un 7% de los pacientes en quién se consideró clínicamente con sospecha de enfermedad vascular pulmonar irreversible, encontrándose en una situación donde el riesgo de muerte operatoria o en los meses o años que siguen a la operación sería mayor debido a progresión de la enfermedad vascular. Tabla 1.

Si consideramos la respuesta de todos los parámetros hemodinámicos a la administración de Tolazolina encontramos a 35--pacientes (78%) con respuesta adecuada, señalando una edad promedio de, $\bar{x} = 3.4$ años; una presión sistólica de la arteria--pulmonar (PSAP) de, $\bar{x} = 79$ mmHg; una presión media del TAP de, $\bar{x} = 53$ mmHg; resistencia vascular pulmonar de, $\bar{x} = 938$ dinas/seg/cm-5; U.R.P., $\bar{x} = 5.9$ U/m² y una relación Qp/Qs, $\bar{x} = 1.5$

7 pacientes (15%) con respuesta parcial por modificación en solo algunos parámetros con una edad media, $\bar{x} = 2.3$ años; PSAP de, $\bar{x} = 90$ mmHg; presión media del TAP de, $\bar{x} = 58$ mmHg; resistencia vascular pulmonar, $\bar{x} = 1019$ dinas/seg/cm-5; URP- $\bar{x} = 9.2$ y con relación Qp/Qs, $\bar{x} = 1.6$

3 pacientes (7%) sin respuesta en los parámetros hemodinámicos con una edad media, $\bar{x} = 8$ años; una presión sistólica de la arteria pulmonar, $\bar{x} = 115$ mmHg; una presión media--del TAP de, $\bar{x} = 86$ mmHg; resistencia vascular pulmonar de, $\bar{x} = 1488$ dinas/seg/cm-5, Unidades de resistencia pulmonar (m²), $\bar{x} = 13.4$ y una relación Qp/Qs de, $\bar{x} = 0.96$. Gráficas 9 y 10.

Estableciéndose correlación significativa en los tres--grupos en cuanto a su respuesta hemodinámica y su pronóstico.

Tabla No. 1

RELACION ENTRE LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS Y SU
RESPUESTA A LA TOLAZOLINA (\bar{x})

(AÑOS)	(mmhg)	(mm hg)	(dinas/seg/cm ⁵)	(m ² so)	(L/min/m ²)	No.	%
EDAD	TAP	PSAP	RVP	URP	Qp/Qs		
CON RESPUESTA							
\bar{x} 3.4	53	79	938	5.9	1.5	35	78
RESP. PARCIAL							
\bar{x} 2.3	58	90	1019	9.2	1.6	7	15
SIN RESPUESTA							
\bar{x} 6	86	115	1488	13.4	0.96	3	7

TAP = TRONCO ARTERIA PULMONAR; PSAP = PRESION SISTOLICA ARTERIA PULMONAR; RVP = RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR; URP = UNIDADES DE RESISTENCIA PULMONAR; Qp/Qs RELACION DE FLUJO PULMONAR Y FLUJO SISTEMICO.

SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA Y HEMODINAMIA
HOSP. CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA C.M.N. I.M.S.S.

La obstrucción vascular pulmonar a nivel arteriolar con flujo pulmonar normal o disminuido se considera actualmente in curable. En situaciones en que la obstrucción vascular pulmonar se combina con hipertensión hipercinética las contribuciones relativas de ambos, entre otras cosas, determinará la eficacia del tratamiento quirúrgico (17).

Actualmente el cierre quirúrgico del defecto se recomienda si la presión sistólica de la arteria pulmonar es mayor de la mitad de la presión sistólica sistémica; si la presión media pulmonar excede de 20 mmHg su valor normal; si la relación R_p/R_s excede de 0.2; si la relación Q_p/Q_s es mayor de 1.8 a 1; y las U.R.P. son menores de 11 U/m² (1).

Finalmente, debido a que el curso de la hipertensión pulmonar y enfermedad vascular pulmonar obstructiva varía de individuo a individuo, se justifica plenamente el empleo de Tolaz lina durante el curso del cateterismo cardiaco para determinar el nivel de resistencia vascular, el estado del lecho vascular y poder discriminar el grupo de pacientes que se beneficiarán de la corrección quirúrgica en el mejor tiempo posible.

VIII. CONCLUSIONES.

La importancia que tiene la presencia de Hipertensión pulmonar sobre el curso y pronóstico de éstas cardiopatías justifica la prueba vasodepresora de la Tolazolina, ya que:

1. Evalúa la reactividad arteriolar pulmonar y permite diferenciar entre la hipertensión pulmonar secundaria a hiperflujo o a elevación de la resistencia vascular por cambios anatómicos irreversibles.
2. Una disminución significativa en la resistencia vascular pulmonar sugiere vasoconstricción reactiva como factor contribuyente en la génesis de la hipertensión pulmonar.
3. Permite definir clínicamente los parámetros hemodinámicos en aquellos pacientes con resistencias fijas y riesgo prohibitivo para la cirugía.

IX. RESUMEN.

Revisamos la experiencia clínica del servicio de Cardiología Pediátrica y Hemodinámica en el Hospital de Cardiología y -- Neumología del Centro Médico Nacional, sobre los efectos agudos de la administración endovenosa del Clorhidrato de Tolazolina y sus efectos sobre la dinámica vascular pulmonar en 45 pacientes con hipertensión pulmonar severa asociada a cardiopatías congénitas y cortocircuito de izquierda a derecha.

25 hombres y 20 mujeres, con una edad media, $\bar{x} = 3.6$ años, todos los pacientes cursaban con hipertensión pulmonar severa. - $\bar{x} = 58.2 \pm 14$ mmHg; con un aumento marcado en la resistencia vascular pulmonar, $\bar{x} = 961$ dinas/seg/cm-5, Unidades de resistencia pulmonar, URP, $\bar{x} = 7 \pm 0.15$ U/m²; y una relación de Qp/Qs, $\bar{x} = 2 \pm 1.2$ L/min/m².

29 pacientes tenían CIV aislada (64%); 5 PCA aislado (11%), 5 CIV + PCA y 6 otras cardiopatías (pag.12). La dosis de Tolazolina fué de 1 mg/kg en un minuto a través del cateter con registro de presiones al 1', 5' y 10'. 31 pacientes (69%) respondieron con una disminución significativa en la presión media--- del TAP y 14 pacientes (31%) con respuesta no significativa.

La resistencia vascular pulmonar se afectó significativamente en 35 pacientes (78%) y en forma leve a moderada en 7 pacientes (15%). Las U.R.P. disminuyeron significativamente de, $\bar{x} = 7 \pm 0.15$ U/m² a $\bar{x} = 3.9 \pm 0.26$ U/m²; asimismo se manifestó el efecto del fármaco sobre el flujo pulmonar, Qp y en la relación Qp/Qs con un aumento leve a moderado considerado como no significativo.

Finalmente, se detectaron a 3 pacientes (7%) sin respuesta a la Tolazolina y cuyos parámetros hemodinámicos permitieron su poner clínicamente enfermedad vascular pulmonar irreversible.

La efectividad de la Tolazolina para reducir la resistencia vascular fué demostrada en nuestros pacientes y nos permitió distinguir entre la hipertensión pulmonar secundaria a hiperflujo y la debida a enfermedad vascular obstructiva.

SUMMARY.

We review the clinical experience of Department of Pediatric Cardiology and Hemodynamic, Cardiology and Neumology of National Medical Center, México., over the acute effects of intravenous administration of Tolazoline hydrochloride on the vascu-

lar pulmonary dynamic in 45 patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease and left-to-right shunt.

25 men and 20 women with mean age 3.6 years old. All patients with severe pulmonary hypertension (mean 58.2 ± 14 mmHg); with a notably increase in pulmonary vascular resistance, mean = 961 dynes/sec/cm-5; PRU, mean 7 ± 0.15 U/m² and a ratio of Qp/Qs mean = 2.0 ± 1.2 L/min/m².

29 patients with ventricular septal defect (VSD) isolated, (64%), 5 with patent ductus arteriosus (PDA) isolated, 5 with VSD + PDA and 5 with other congenital heart disease (see pag12).

A total dose of Tolazoline was 1 mg/kg in one minute through catheter with pressure record at 1', 5' and 10'.

31 patients (69%) showed a notably fall in mean pulmonary pressure, and 14 patients (31%) showed a slight fall. Pulmonary vascular resistance showed a notably fall in 35 patients--- (78%) $p < 0.001$; and slight fall in only 7 patients (15%) p NS.

Pulmonary resistance units, PRU showed a markedly fall--- from mean 7 ± 0.15 U/m² to mean 3.9 ± 0.26 U/m². Likewise a slight to moderate increase on ratio Qp/Qs was observed.

Finally, we find 3 patients (7%) without any response to Tolazoline hydrochloride, with hemodynamic parameters allow assume clinically pulmonary vascular obstructive disease.

The effectiveness of Tolazoline in reducing pulmonary vascular resistance was demonstrated in our patients to distinguish between pulmonary arterial hypertension secondary to hyperflow or vascular obstructive disease.

ESTA TESIS
 NO DEBE
 SALIR DE LA
 BIBLIOTECA

X. BIBLIOGRAFIA.

1. Blackstone, E.H., Kirklin, J.W., et al: OPTIMAL AGE AND RESULTS IN REPAIR OF LARGE VENTRICULAR SEPTAL DEFECTS, J. Tho rac. Cardiovasc. Surg., 72:661, 1976.
2. Cotton, E.K.: THE USE OF TOLAZOLINE IN THE HYPOPERFUSION-- SYNDROME Pediatrics. 36:149, 1965.
3. Drendale, D.T., Mitchen, R.J., et al: RECENT STUDIES IN PRI MARY PULMONARY HYPERTENSION INCLUDING PHARMACODYNAMIC OBSER VATIONS ON VASCULAR RESISTANCE Bull. N.Y. Acad. Med. 30:195 1954.
4. Drummond, W.H., Cournand, A.: THE INDEPENDENT EFFECTS OF HY PERVERTILATION, TOLAZOLINE, AND DOPAMINE ON INFANTS WITH -- PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION. J. Pediatr. 98(4):603-- 611, 1981.
5. Fritts, H.W., Cournand, A.: THE EFFECT OF ACETYLCHOLINE IN-- THE HUMAN PULMONARY CIRCULATION UNDER NORMAL AND HYPOXIC--- CONDITIONS. J. Clin. Invest. 37:99, 1958.
6. Fyler, D.C.: REPORT OF THE NEW ENGLAND REGIONAL INFANT CAR- DIAC PROGRAM. Pediatrics. 65(suppl):375, 1980.
7. Goetsman, W.B., Sunshine, P. et al: PULMONARY VASODILATOR-- ACTION OF TOLAZOLINE. Pediatr. Res. 13:942-944, 1979.
8. Gregory, G.A., Lister, et al: THE EFFECTS OF TOLAZOLINE ON- THE DISTRIBUTION OF CARDIAC OUTPUT IN NORMOXEMIC AND HYPO-- XIC LAMBS. Pediatr Research. 18(9):896-900, 1984.
9. Grover, R.F., Reeves, J.T.: TOLAZOLINE HYDROCHLORIDE (Pris- coline*) AN EFFECTIVE PULMONARY VASODILATOR. Am. Heart. J.-- 61:5, 1961.
10. Hoffman, J.I. and Christiansen, R.: CONGENITAL HEART DISEA- SE IN A COHORT OF 19,502 BIRTHS WITH LONG-TERM FOLLOW-UP. Am. J. Cardiol. 42:641, 1978.

11. Kelmanson, L.L., Cotton, E.K.: THE REVERSIBILITY OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS, OBSERVATIONS OF THE EFFECTS OF TOLAZOLINE. *Pediatrics*. 39:24, 1967,
12. Lock, J.E. Cocconi, F. et al: DIRECT AND INDIRECT PULMONARY-VASCULAR EFFECTS OF TOLAZOLINE IN THE NEWBORN LAMB. *J. Pediatr* 95. 1979.
13. Meadow, W.L. and Maus, P.J.: HEMODYNAMIC CONSEQUENCES OF TOLAZOLINE IN NEONATAL GROUP B STREPTOCOCCAL BACTEREMIA: AN ANIMAL MODEL. *Pediatr Res Research*. 18(10):960-965, 1984.
14. Mitchel, S.C. Korones, S.B. et al: CONGENITAL HEART DISEASE IN 56,109 BIRTH: INCIDENCE AND NATURAL HISTORY. *Circulation*. 43, 1971.
15. Moodie, S.D., Levy, J.M. et al: RADIONUCLIDE SCINTIPHOTOGRAPHY IN DEFINING POSTOPERATIVE PULMONARY VASOCONSTRICTION: SUCCESSFUL RESULTS AFTER TOLAZOLINE ADMINISTRATION. *Chest*. 76--(3)274, 1979.
16. Muster, J., Alexander, M.D.: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY VASOCONSTRICTION FOLLOWING PALLIATIVE PROCEDURES IN CONGENITAL HEART DISEASE. *Chest*. 76(3):247-248, 1979.
17. Nadas, A.S. and Fyler, D.C. "PEDIATRIC CARDIOLOGY" 3ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1972.
18. Nickerson, M.: THE PHARMACOLOGY OF ADRENERGIC BLOKADE. *Pharmacol. Rev.* 1, 27-101, 1949.
19. Purohit, D., Sharada, P. et al: EFFECT OF TOLAZOLINE ON PERSISTENT HYPOXEMIA IN NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS. *Crit. Care Med.* 6, 1978.
20. Rudolph, A., Milton, H. et al: EFFECTS OF TOLAZOLINE HYDROCHLORIDE (Priscoline*) ON CIRCULATORY DYNAMIC OF PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION. *Am Heart J.* 55(3):424-432, 1958

21. Sanders, J., Miller, D.D. et al: ALPHA ADRENERGIC AND HISTAMINERGIC EFFECTS OF TOLAZOLINE-LIKE IMIDAZOLINES. J. Pharmacol. Exp. Therap. 195,362, 1975.
22. Stevenson, K.D., Kasting, S.D. et al: REFRACTORY HYPOXEMIA--ASSOCIATED WITH NEONATAL PULMONARY DISEASE; THE USE AND LIMITATIONS OF TOLAZOLINE. J. Pediatr. 95(4):595-599, 1979.
23. Tripp., M.E., Drummond, W.H. et al: HEMODYNAMIC EFFECTS OF---PULMONARY ARTERIAL INFUSION OF VASODILATORS IN NEWBORN LAMBS. Pediatr. Res. 14:1311-1315, 1980.
24. Vogel, J.H., Grover, R.F. et al: LONG-TERM PHYSIOLOGIC OBSERVATION IN PATIENT WITH VENTRICULAR SEPTAL DEFECT AND INCREASED OF PULMONARY VASCULAR RESISTANCE. Adv. Cardiol. 11:108,--1974.
25. Zevce, J.H. and Yellin, T.D.: INTERACTION OF ALPHA-ADRENERGIC IMIDAZOLINES WITH CARDIAC HISTAMINE H2-RECEPTORS. Eur. J. Pharmacol. 71:2, 1981.
