

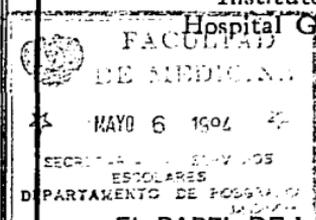
11237

106
2 eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General Centro Médico Nacional
" LA RAZA "



EL PAPEL DE LAS ENDOTELINAS Y RENINA EN LA
HIPERTENCION ARTERIAL EN PACIENTES DE 30
DIAS A 15 AÑOS DE EDAD, POSTOPERADOS DE
PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
MEDICA
P R E S E N T A :
DR. HECTOR MONROY VILLAREAL
Asesor de Tesis: Dr. Víctor Manuel Aguilar



México, D. F.

Febrero de 1994.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

INVESTIGADOR PRINCIPAL Y ASESOR DE TESIS:

DR. VICTOR MANUEL AGUILAR
MEDICO DE BASE DE LA TERAPIA INTENSIVA
PEDIATRICA; H.G. C.M.R., I.M.S.S.
MATRICULA: 8978239.

INVESTIGADORES ASOCIADOS: DR. HECTOR MONROY VILLARREAL
MEDICO RESIDENTE DE 3er. AÑO DE PEDIATRIA
MEDICA; H.G. C.M.R., I.M.S.S.
MATRICULA: 7776802.

DRA. FAUSTINA ESTRADA RAMIREZ
MEDICO RESIDENTE DE 3er. AÑO DE PEDIATRIA
MEDICA; H.G. C.M.R., I.M.S.S.
MATRICULA: 7274254.

DR. ARTURO TORRES VARGAS
JEFE DE LA TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA
H.G. C.M.R., I.M.S.S.
MATRICULA: 1991876.

DRA. MA. ANTONLEITA ROMERO NAVARRETE
JEFE DE MEDICINA NUCLEAR; H.E. C.M.R.
MATRICULA: 5129451.

DR. LUIS ROBERTO QUINTERO RODRIGUEZ
JEFE DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA;
H.G. C.M.R., I.M.S.S.

SERVICIOS DONDE SE REALIZARA EL PROYECTO:

UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA
H.G. C.M.R., I.M.S.S.

SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA;
H.G. C.M.R., I.M.S.S.

SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR;
H.E. C.M.R., I.M.S.S.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Camelia por todo su amor, apoyo y comprensión constantes en todo momento.

A mis dos Tesoros por quienes me esfuerzo cada día: Itzel y Mildred.

A mi Mami Guadalupe Santa-
maría, porque sin su ayuda no
habría logrado ésta meta.

A mi hermano Alvaro, tíos
y primos, quienes siempre me
brindaron su apoyo.

A mis Amigos Fernando,
Toño, Rafa, Toño, Victor
y Pepe por todos los buenos
momentos (R d' T).

A los Doctores Victor
Manuel Aguilar y Joaquín
Velasco Budar, por su apoyo
técnico y científico durante
la realización de ésta Tesis.

A todos mis compañeros de Generación.

I N D I C E

TITULO	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
OBJETIVO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
IDENTIFICACION DE VARIABLES	7
TIPO DE ESTUDIO	9
MATERIAL Y METODOS	10
CRITERIOS DE SELECCION	13
HIPOTESIS	14
ANALISIS ESTADISTICO	15
RECURSOS Y FACTIBILIDAD	16
CONSIDERACIONES ETICAS	17
DIFUSION DE RESULTADOS	18
RESULTADOS	19
CUADROS Y GRAFICAS	20a-1
DISCUSION	21
CONCLUSION	29
BIBLIOGRAFIA	30

EL PAPEL DE LAS ENDOTELINAS Y RENINA EN
LA HIPERTENSION ARTERIAL EN PACIENTES DE
30 DIAS A 15 AÑOS DE EDAD, POSTOPERADOS
DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La persistencia del conducto arterioso es una de las cardiopatías congénitas acianógenas más frecuentes, el cual origina que parte de la sangre oxigenada, expulsada por el ventrículo izquierdo, retroceda por ésta desviación hacia la arteria pulmonar, mezclándose con sangre venosa del circuito menor en tránsito hacia el lecho pulmonar. El régimen tensional de la mayor parte de los conductos, muestra un aumento de la presión diferencial por abatimiento de la cifra diastólica y posiblemente con discreto aumento de la sistólica.

La fístula representada por el conducto, sobrecarga varios segmentos cardíacos y varias porciones de la circulación; concretamente a la arteria pulmonar, a todo el circuito menor, la aurícula y ventrículo izquierdo y a la primera porción de la aorta ascendente y parte del cayado. Son éstos vasos los que manejan genéricamente el doble del gasto cardíaco del que maneja la circulación mayor. Cuando se interrumpe la fístula quirúrgicamente, ocurren cambios hemodinámicos importantes, entre los cuales la elevación de la presión diastólica es el hecho más notable que se explica por la interrupción de la fuga sanguínea que ocasiona el conducto, y que conduce al aumento de la presión arterial. (1,2,4)

Las endotelinas son péptidos recientemente descubiertos, producidos por las células endoteliales que producen espasmo vascular de gran potencia *in vitro*. Se ha confirmado por medio de radioinmunoensayo, que las endotelinas circulando en niveles elevados, se asocia con estados de enfermedad cardiovascular.

La familia de las endotelinas consiste en tres cadenas distintas de 21 aminoácidos, cada una contiene 4 residuos de cistina conectados por dos puentes disulfuro. Se conocen al momento tres tipos de endotelinas: 1, 2 y 3, las cuales difieren en su capacidad para inducir la respuesta vasoconstrictora in vitro. La respuesta vasopresora es mayor para la endotelina 2 (ET-1), seguido de la ET-2 y finalmente la 3. Se ha reportado que la administración sistémica de endotelina sistémica, tiene como resultado una importante vasoconstricción a nivel renal y coronario con la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Estas investigaciones, postulan el importante papel regulador cardiovascular de las endotelinas y un potencial papel fisiopatológico de éstos péptidos en algún estado de enfermedad como falla cardíaca congestiva, hipertensión arterial y vasoespasmo.

Se ha realizado la determinación de endotelinas por radioinmunoensayo en sujetos adultos sanos, encontrándose una media de 2,36 pg/ml, con un rango de 0.,5 a 7,2 pg/ml. En Pediatría los rangos son más altos: de 2 a 12 meses 6.0 ± 1.8 pg/ml; de 13 a 24 meses 3.7 ± 1.1 pg/ml y de 25 meses a 15 años de edad 3.3 ± 1.1 pg/ml. Son un potente vasoconstrictor a nivel microcirculatorio en las coronarias, riñones, mesenterio y cerebral. (6,9)

Se ha demostrado la importancia patogénica del incremento de la actividad de la renina plasmática después de la cirugía de corazón, y aunque el sistema renina-angiotensina puede ser activado durante la cirugía, una relación definitiva del incremento de la angiotensina II, por la hipertensión postoperatoria, no ha sido demostrada. (23)

La renina es una enzima proteolítica, secretada por las células yuxtaglomerulares que convierten el angiotensinógeno en angiotensina I. La producción de renina depende, hasta cierto grado, del sistema nervioso simpático, del flujo sanguíneo renal, de la síntesis de prostaglandinas y de la relación existente entre la concentración de sodio urinario y plasmático. (24,25)

O B J E T I V O

1. Conocer la relación que existe entre el aumento de las concentraciones plasmáticas de renina y endotelinas, con la hipertensión arterial que se presenta en el postoperatorio de los niños sometidos a cierre quirúrgico del conducto arterioso.
2. Determinar los niveles plasmáticos de renina y endotelinas en niños de 30 días a 15 años de edad, postoperados de persistencia del conducto arterioso.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El aumento de la presión arterial sistémica en el postoperatorio de pacientes sometidos a cierre quirúrgico del conducto arterioso, depende del aumento de las concentraciones plasmáticas de renina y endotelinas?

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE: Hipertensión arterial sistémica.

DEFINICION OPERACIONAL: Presión arterial por arriba de la percentila 95 para la edad y peso de paciente, medida con un baumanómetro de mercurio conectado a un catéter arterial radial.

ESCALA DE MEDICION: Nominal.

INDICADORES: 1) Con hipertensión arterial
2) Sin hipertensión arterial

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Concentraciones plasmáticas de renina.

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de renina medida por radioinmunoensayo y expresada en nanogramos por mililitro por hora (ng/ml/h). Los valores de referencia del laboratorio Cis son de 0.2 a 2.8 ng/ml/h. y se consideraron aumentados cuando fueran mayores de 2.8 ng/ml/h.

ESCALA DE MEDICION: Nominal.

INDICADORES: 1) Normal: 0.2 a 2.8 ng/ml/h.
2) Elevada: mayor de 2.8 ng/m/l/h.

2. Concentraciones plasmáticas de Endotelina I.

DEFINICION OPERACIONAL: Cantidad de Endotelina I medida por radioinmunoensayo y expresada en picogramos por mililitro (pg/ml). Los valores de referencia del laboratorio Amersham son de 0.5 a 7.2 pg/ml y se consideraron aumentados cuando fueron mayores de 7.2 pg/ml.

ESCALA DE MEDICION: Nominal.

INDICADORES: 1) Normal: 0.5 a 7.2 pg/ml.

2) Elevada: mayor de 7.2 pg/ml.

TIPO DE ESTUDIO

- PROSPECTIVO
- LONGITUDINAL
- DESCRIPTIVO
- OBSERVACIONAL

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO: El presente estudio se realizó en todos aquellos pacientes que cumplieron los criterios de selección durante el periodo comprendido de junio a noviembre de 1993, en los Servicios de Cardiología Pediátrica y de la Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

METODO:

1. Se estudió a un grupo de pacientes.
2. Se solicitó autorización por escrito a los padres.
3. Se tomaron las muestras sanguíneas en las 24 horas previas a la cirugía.
4. Se tomó la tensión arterial (sistólica, diastólica o T.A.M.) en las primeras 24 horas del postoperatorio.
5. Se tomó nueva muestra sanguínea dentro de las 6 horas posteriores al cierre quirúrgico del conducto arterioso.
6. Se enviaron las muestras sanguíneas al laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, para la determinación de renina con metodología del Laboratorio Cis, y para determinación de endotelina con metodología del laboratorio Amersham Internacional.
7. Se concentraron y analizaron los datos obtenidos durante el estudio.

Se realizó un estudio Prospectivo, Longitudinal, descriptivo y observacional con el fin de investigar la relación entre el incremento de renina y endotelina con la presencia de hipertensión arterial sistémica. Se diseñó una hoja de captura de datos, la cual incluyó nombre, filiación, sexo, edad, cardiopatías asociadas, tamaño del conducto, cirugía realizada, tensión arterial media (TAM) prequirúrgica y de las 24 horas posteriores al cierre quirúrgico, así como para la captación de los niveles plasmáticos pre y postquirúrgicos de renina y endotelina 1.

Se captaron a todos los pacientes de 30 días a 15 años de edad que cumplieron con los criterios de inclusión al proyecto, previa autorización por escrito de sus padres o tutores.

Se les tomaron las muestras sanguíneas en tubos de cristal con anticoagulante EDTA, previamente enfriados, uno para renina y otro para endotelina en las 24 horas previas a su cirugía. Las muestras se transportaron en hielo al laboratorio de Medicina Nuclear del H.E. C.M.R. para ser centrifugadas en una centrífuga Sorvall RT-6000 D de Dupont a una temperatura de 0 a 2 grados C° por 15 minutos a 2,000 RPM. Posteriormente se congelaron a -10 grados C° en dos alícuotas cada una (renina y endotelina) hasta completar el total de muestras estudiadas.

Para la extracción de endotelina se empleó un evaporador analítico Organomation N-EVAP, alimentado con N₂ a 37 grados C°. Finalmente se empleó la técnica de RIA con el kit RPA 545 No. 32 A de Amersham. Los datos fueron procesados en un contador de pozo para centelleo tipo gamma marca Gambytt.

Para la determinación de renina, se empleó la técnica de RIA convencional.

Posterior al cierre quirúrgico del conducto arterioso, se tomó la muestra sanguínea, en las 6 horas posteriores al mismo, las cuales se obtubieron exáctamente con la misma técnica. Llevadas al laboratorio de Medicina Nuclear en donde se hicieron las determinaciones de renina y endotelinas con la técnica previamente descrita.

Finalmente se concentraron y analizaron los datos obtenidos.

CRITERIOS DE SELECCION**CRITERIOS DE INCLUSION:**

- a) Pacientes con persistencia del conducto arterioso diagnosticados por Ultrasonido Doppler.
- b) Edad comprendida de 30 días a 15 años.
- c) Sexo masculino y femenino.
- d) Autorización por los padres o tutores para la intervención quirúrgica.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- a) Portador de hipertensión arterial sistémica de acuerdo a los criterios de la A.T.F.

CRITERIOS DE EXCLUSION (ELIMINACION):

- a) Alta por cualquier motivo, incluso fallecimiento antes de que se tomará la muestra sanguínea postoperatoria para determinación de renina y endotelinas.
- b) Pacientes que recibieron medicamentos vasoactivos durante o después de la cirugía.

H I P O T E S I S

El aumento de los niveles plasmáticos de renina y endotelina se asocia con hipertensión arterial en los niños postoperados de persistencia del conducto arterioso.

Ho: La hipertensión arterial sistémica en los niños sometidos a cierre quirúrgico del conducto arterioso, es independiente del aumento de los niveles séricos de renina y endotelina.

Hi: La hipertensión arterial sistémica en los niños sometidos a cierre quirúrgico del conducto arterioso, depende del aumento de los niveles séricos de renina y endotelina.

ANALISIS ESTADISTICO**CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

No hay antecedentes en la bibliografía. Por lo tanto se incluyeron, a los pacientes captados durante el periodo de estudio.

ANALISIS ESTADISTICO.

Para comparar las variables nominales de cada grupo, se utilizaron, de acuerdo con la muestra estimada, coeficientes de correlación "r" y "t" para dos muestras relacionadas, fijando un nivel de significancia de 0.005 para un estudio unilateral con zona de rechazo a la derecha.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD**1) RECURSOS HUMANOS:**

- .Pacientes del Servicio de Cardiología Pediátrica
- .Investigador principal y asociados

2) RECURSOS HUMANOS:

- .Laboratorio de Medicina Nuclear
- .Equipo de laboratorio Cis para determinación de renina
- .Equipo de laboratorio Amersham Internacional para determinación de endotelina.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se apegó a las recomendaciones de Helsinki; respeta la Ley General de Salud y el Reglamento Interno del Instituto Mexicano del Seguro Social para Investigaciones Biomédicas.

DIFUSION DE RESULTADOS

1. **Presentación de una Tesis en enero de 1994.**
2. **Presentación en la Sesión General del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza en febrero de 1994.**
3. **Su publicación en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México en 1994.**

RESULTADOS

Durante el periodo de captación de pacientes, ingresaron al estudio 24 pacientes, sin embargo, por diferentes motivos, se suspendió la cirugía a 6 de ellos, quedando un total de 18 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de éste estudio.

Se les tomó la tensión arterial (TA) en las horas previas a la cirugía y durante las 24 horas posteriores a la misma. La tensión arterial que se tomó como referencia fué a las 3 horas posteriores al evento quirúrgico, que en promedio correspondió con la toma de la muestra sanguínea para las determinaciones de renina y endotelina postquirúrgicas. En uno de nuestros pacientes no se logró recuperar su expediente para la determinación de la TA, por lo que no se incluye en las tablas de referencia. Para homogenizar las cifras tensionales, se obtuvo la tensión arterial media (TAM) de todos los pacientes.

Se correlacionaron las concentraciones plasmáticas postquirúrgicas con el incremento de la TAM basal, siendo cuantitativamente significativo, pero no así estadísticamente (gráfica 1). Se realizó la misma correlación para endotelina con una significancia débil ($p = >0.05$), cuantitativamente se observó significancia (cuadro 2).

Se determinó la diferencia de concentraciones plasmáticas de renina y endotelina, restando la concentración postquirúrgica a la prequirúrgica (cuadros 3 y 4). No se obtuvo significancia estadísticamente para renina ($p = >0.1$) y siendo débilmente significativa para endotelina ($p = >0.05$).

Finalmente se correlacionó el tiempo quirúrgico total en minutos, con el incremento de TAM basal (cuadro 5), en la cual encontramos, también una significancia debil $(p = >0.05)$.

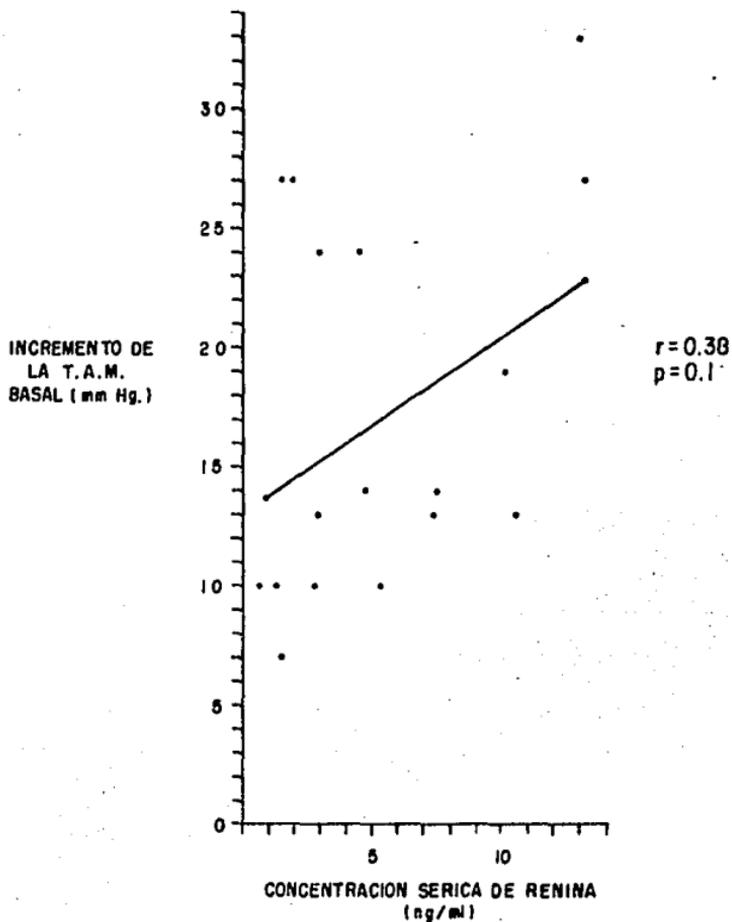
En cuanto a sexo encontramos una relación hombres mujeres de 1:2, lo que corresponde con lo referido en la literatura (cuadro 6).

Las edades de nuestros pacientes oscilaron entre los 9 meses de edad y los 12 años. Siendo el grupo de 4 a 6 años el más frecuente con 6 casos, de 1 a 3 años y de 7 a 9 años se presentaron 4 casos por cada grupo. En el grupo etareo menor de un año se estudiaron 3 casos y un solo caso del grupo de 10 a 12 años de edad.(gráfica 6).

Cuadro I. CONCENTRACIONES SERICAS DE RENINA E-
INCREMENTO DE LA T.A.M. BASAL A LAS
TRES HORAS DEL PERIODO POST-OPERATORIO

PACIENTE No.	RENINA $\mu\text{g} / \text{ml}$	AUMENTO DE LA TAM BASAL mmHg
1	11.18	10
2	4.54	24
3	1.37	10
4	1.60	27
5	13.31	27
6	5.76	14
7	7.62	13
8	2.60	13
9	6.44	10
10	2.72	10
11	10.54	13
12	0.77	10
13	7.43	13
14	1.98	27
15	13.21	33
16	3.10	24
17	1.62	7

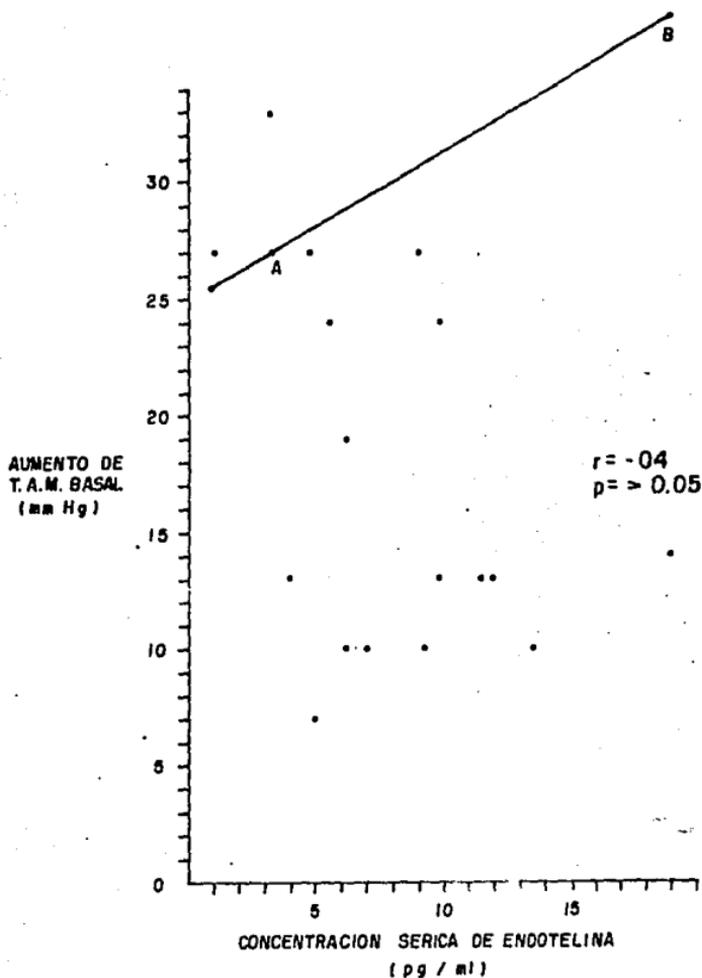
GRAFICA I CORRELACION ENTRE RENINA SERICA
Y AUMENTO DE T. A. M. BASAL



Cuadro 2. CONCENTRACIONES SERICAS DE ENDOTELINAS E INCREMENTO DE LA T.A.M BASAL A LAS TRES HORAS DEL PERIODO POST-OPERATORIO.

PACIENTE No.	ENDOTELINA $\mu\text{g/ml}$	AUMENTO DE LA TAM BASAL mmHg
1	6.2	19
2	0.9	24
3.	9.28	10
4	9.1	27
5	4.8	27
6	19.02	14
7	11.5	13
8	9.7	13
9	7.1	10
10	13.8	10
11	12.0	13
12	6.2	10
13	3.9	13
14	1.05	27
15	3.3	33
16	5.5	24
17	5.1	7

GRAFICA 2 CORRELACION ENTRE ENDOTELINA SERICA Y AUMENTO DE T. A. M. BASAL

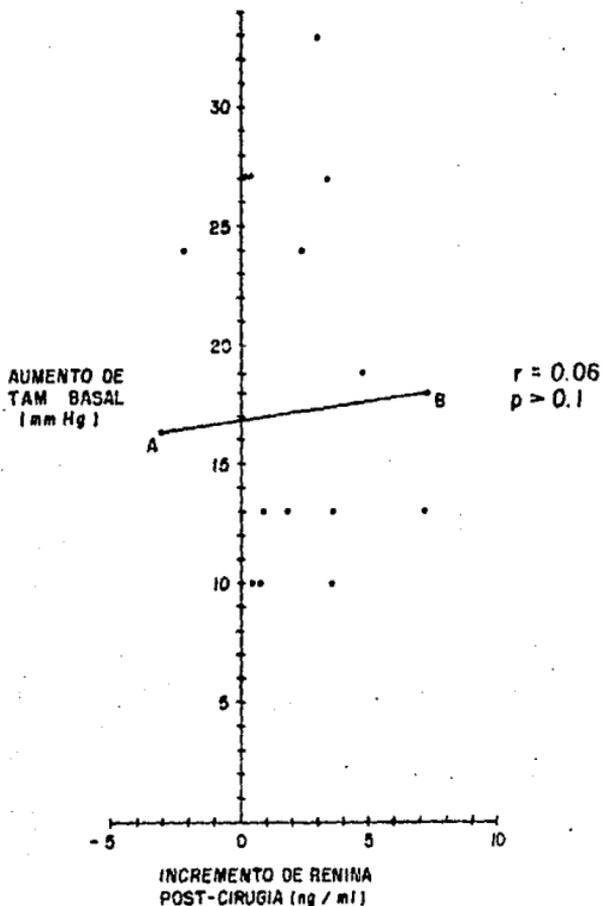


**Cuadro 3. INCREMENTO DE LA CONCENTRACION DE
RENINA SERICA Y DE LA T.A.M. BASAL**

PACIENTE No.	INCREMENTO DE RENINA $\mu\text{g/ml}$	AUMENTO DE TAM BASAL mmHg
1	4.6	19
2	2.44	24
3	0.4	10
4	-0.34	27
5	3.03	27
6	3.84	14
7	3.04	13
8	0.97	13
9	3.09	10
10	0.3	10
11	7.2	13
12	0.09	10
13	1.83	13
14	0.24	27
15	3.03	33
16	-2.24	24
17	-3.21	7

EL INCREMENTO DE RENINA ES LA DIFERENCIA ENTRE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE RENINA EN EL POSTOPERATORIO MENOS LAS CONCENTRACIONES SERICAS EN EL PREOPERATORIO.

GRAFICA 3. CORRELACION ENTRE EL INCREMENTO DE LA TAM BASAL Y LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE RENINA .

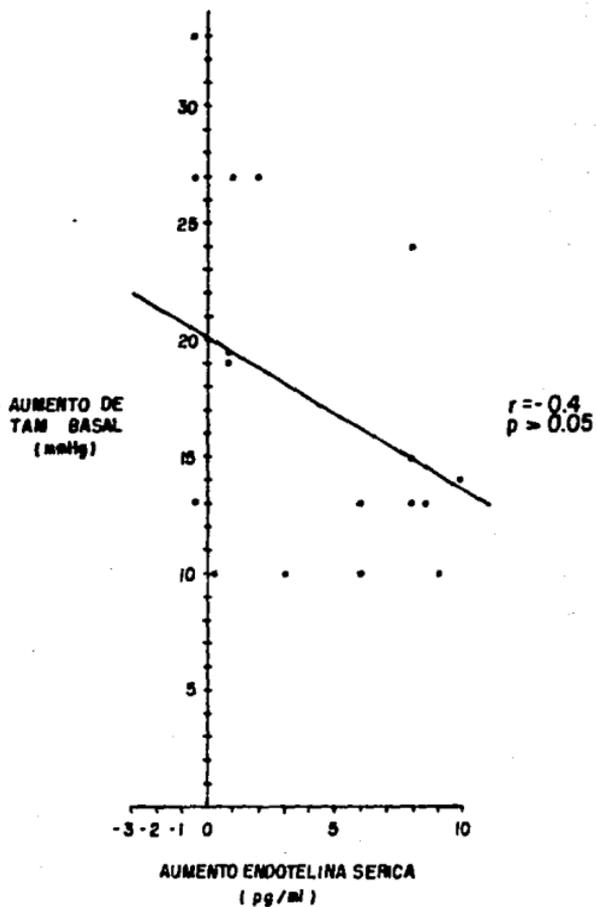


**Cuadro 4. INCREMENTOS DE LA CONCENTRACION DE
ENDOTELINA Y DE LA T.A.M. BASAL.**

PACIENTE No.	INCREMENTO DE ENDOTELINA Pp/ml	AUMENTO DE TAM BASAL mmHg
1	0.8	19
2	7.93	24
3	5.88	10
4	2.2	27
5	0.8	27
6	9.07	14
7	6.1	13
8	8.78	13
9	3.2	10
10	9.0	10
11	8.8	13
12	0.2	10
13	-0.3	13
14	-2.15	27
15	-0.5	33
16	0.7	24
17	0.1	7

EL INCREMENTO DE ENDOTELINA ES LA DIFERENCIA ENTRE LAS CONCENTRACIONES SERICAS DE ENDOTELINA EN EL POSTOPERATORIO MENOS LAS CONCENTRACIONES SERICAS EN EL PRE-OPERATORIO.

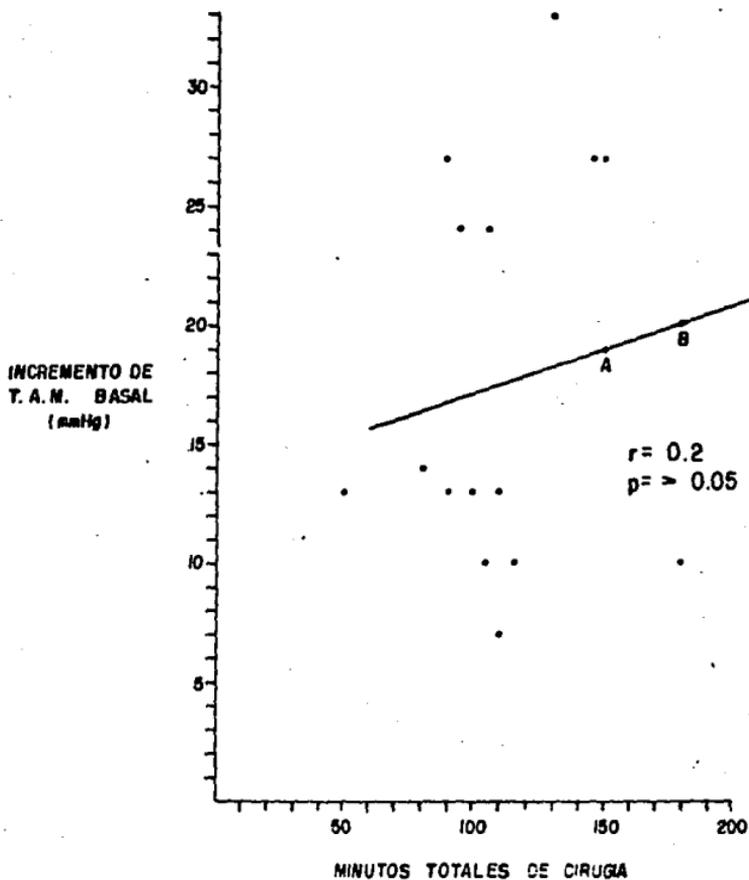
GRAFICA 4. CORRELACION ENTRE EL INCREMENTO DE LA TAM BASAL Y LAS CONCENTRACIONES SE RICAS DE ENDOTELINAS.



Cuadro 5. MINUTOS TOTALES DE CIRUGIA E INCREMENTO DE T. A. M. BASAL A LAS TRES HORAS DEL PERIODO POST-OPERATORIO.

PACIENTE No.	MINUTOS	T. A. M.
1	180	19
2	105	24
3	105	10
4	145	27
5	90	27
6	80	14
7	100	13
8	90	13
9	105	10
10	115	10
11	80	13
12	180	10
13	110	13
14	150	27
15	130	33
16	93	24
17	110	7

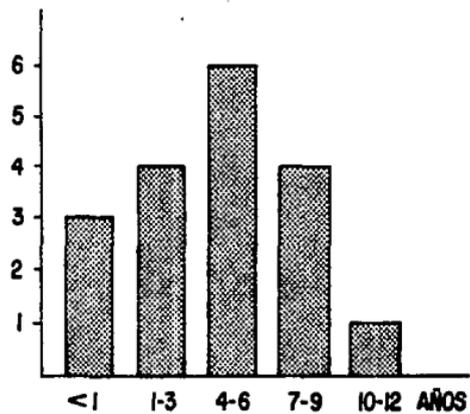
GRAFICA 5. CORRELACION ENTRE TIEMPO TOTAL EN MINUTOS Y EL INCREMENTO DE T.A.M. BASAL.



CUADRO 6. FRECUENCIA POR SEXO

HOMBRES 	MUJERES 
6	12

GRAFICA 6. FRECUENCIA POR EDAD



DISCUSION

El conducto arterioso conecta a la arteria pulmonar con la aorta descendente. El orificio pulmonar del conducto se encuentra inmediatamente a la izquierda de la bifurcación del tronco de la arteria pulmonar. La conexión aórtica del conducto se lleva a cabo en la unión del arco aórtico con la aorta descendente, entre 0.5 y 1 cm. distal del orificio de la arteria subclavia izquierda.

Después del nacimiento, el conducto tiende a obliterarse en dos etapas. La primera, llamada cierre funcional, ocurre entre las primeras 12 a 15 horas de vida. La segunda, también conocida como cierre anatómico, se desarrolla entre la segunda y tercera semanas de edad. Se puede encontrar asociada a otros defectos (CIV). En algunos pacientes, sirve para mantener el flujo pulmonar como en la atresia pulmonar con tabique intacto ventricular o permite el flujo sistémico como en los casos de atresia aórtica o interrupción del arco aórtico.

La persistencia del conducto arterioso es una de las formas más comunes de cardiopatía congénita, constituyendo el 24,84% de las mismas.(1)

El régimen tensional observado en la mayoría de la persistencia de conductos, muestra un aumento de la presión arterial diferencial por abatimiento de la cifra diastólica y posiblemente con un discreto aumento de la sistólica. Puede haber pulso y es raro que la cifra diastólica se aproxime a cero.

Bajo éste régimen, la aurícula, ventrículo izquierdo la primera porción de la aorta ascendente y parte del cayado aórtico, manejan el doble del gasto cardíaco del que maneja la circulación mayor. (2)

Al cerrar quirúrgicamente una fístula, como en el caso del conducto arterioso, trae consigo alteraciones hemodinámicas como el retardo en la frecuencia cardíaca, elevación de la presión arterial (2 - 4), pudiendose complicar con sangrado postoperatorio, neumotórax, cor pulmonale agudo y crónico. (3,5)

Después de cerrado el conducto arterioso, hay cambios en la tensión arterial diferencial (desaparece el pulso saltón) por elevación del componente diastólico, lo cual determina cambios en la sobrecarga ventricular izquierda (diastólica y sistólica), y también a nivel del lecho vascular sistémico. (4)

La reacción hipertensiva sistémica muestra dos patrones:

1. Hipertensión temprana. Se presenta en las primeras 24 horas del postoperatorio, con cifras muy elevadas a expensas de la sistólica y diastólica.
2. Hipertensión tardía: Se presenta entre las 24 y 48 horas del postoperatorio, con cifras no muy elevadas, o bien, en picos aislados, a expensas de la diastólica. (2-4)

Soler P. y colaboradores, señalan la presión arterial sistémica en un 12,5% de los pacientes postoperados de cierre del conducto arterioso. (2) Al igual que Rodríguez y cols. (4), señalan la relación entre pinzamiento del cabo aórtico proximal y distal pulmonar y a mayor tamaño del conducto arterioso, con la hipertensión arterial sistémica.

El mecanismo por medio del cual se eleva la presión arterial no ha sido bien definido, pensándose que la interrupción del cortocircuito arterio-venoso determina un aumento del flujo sistémico, con elevación de la tensión arterial diastólica; además de que el pinzamiento reduce la tensión arterial diferencial. La magnitud va a estar influida por el diámetro del conducto y la presencia de presión de la arteria pulmonar normal. El aumento del flujo sistémico condiciona una distensión del lecho circulatorio arterial, seguido de una vasoconstricción sistémica refleja, explicando la elevación de la presión sistólica y diastólica, junto con el acortamiento de la tensión diferencial, actúan sobre el lecho vascular renal, con la iniciación del mecanismo renina-angiotensina que, conjuntamente con la elevación de catecolaminas, condiciona el régimen tensional elevado. (2,4)

El endotelio vascular ha sido reconocido como una unidad funcional importante, asociada con la regulación del músculo liso vascular. Se ha hipotetizado que cuando es estimulado por agentes vasoactivos como la acetilcolina y bradiginina, las células endoteliales secretan el "Factor relajante derivado del endotelio", causando relajación de líneas celulares del músculo liso. La vasoconstricción ha sido observada en respuesta a varios estímulos químicos o físicos: noradrenalina, hipoxia, aumento de la presión transmural, estrechez mecánica. Reportes recientes han descrito una sustancia vasoconstrictora de 21 péptidos residuales, producida en las células endoteliales. Esta actividad es dependiente de Ca^{++} extracelular y no es afectada por bloqueo de la acción de -adrenérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos o neurotransmisores histaminérgicos.

Se cree que también actúa sobre canales de Na⁺ dependientes de voltaje, lo cual sugiere su acción en los canales celulares. Participa también como factor paracrino y/o autócrino, regulando el flujo regional sanguíneo y la resistencia vascular sistémica periférica. (6,7)

La familia de las endotelinas está formada por tres miembros: Endotelina 1 (ET-1), endotelina 2 (ET-2) y endotelina 3 (ET-3). Se ha determinado que la ET-1 es el más potente vasoconstrictor conocido, pero, además, tiene efecto de broncoconstricción; inhibe la liberación de renina; modula la transmisión autónoma y tiene un efecto inotrópico sobre el corazón. La actividad de ET-2 y 3, no ha sido bien definida. (8)

Varios estímulos aumentan la síntesis de ET-1: la trombina, ionóforo A-23187 de calcio e hipoxia, los cuales aumentan la expresión del gen preendotelina o liberación directa de ET-1. Esta también es liberada rápidamente en respuesta a aumento de flujo de líquidos. (8) Se ha encontrado elevada en casos de falla cardíaca (9) y shock séptico. (10)

En animales de experimentación se ha observado elevada ET-1 con hipertensión arterial sistémica. (11) En seres humanos se ha encontrado elevada y, al parecer, ésta potencializa el efecto presor de la serotonina y norepinefrina. (12,13) Sin embargo, otros estudios reportan cifras normales en pacientes con hipertensión esencial. (14)

Altos niveles de ET-1 se han encontrado en el primer mes de vida asociado a hipoxia, así como a pH sanguíneo bajo. (15-17)

Estudios efectuados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), mostraron elevaciones importantes. Al parecer la fisiopatología está asociada a fuerzas hemodinámicas como incremento de la presión y/o del flujo sobre la pared de la arteria pulmonar, estímulo suficiente para la producción de endotelinas.

Así mismo, se ha observado que tiene un efecto de proliferación de las células del músculo liso, incrementando la musculatura de la arteria pulmonar, por lo que se puede decir, tiene un papel de modulador del tono vascular pulmonar en pacientes con HAP. (18,19)

Se ha visto un aumento importante de ET-1 en los pacientes que fueron sometidos a circulación extracorporea, pero también asociada su cardiopatía de fondo a HAP. (20)

El patrón de niveles plasmáticos de endotelina es muy alto a menor edad, alcanzando una homogenización a partir de 3er. a 6o. mes de vida; posteriormente los niveles se mantienen semejantes a los del adulto. (16,17,21,22) No han sido bien determinados los niveles normales de endotelina en Pediatría ya que un estudio efectuado por Yoshiyashi y cols., mostró un patrón de nivel muy alto (23.4 a 12.9 pg/ml), y más recientemente Ekblad y cols. (22) refieren un patrón de niveles plasmáticos más bajos.

La importancia patogénica del incremento en la actividad de la renina plasmática después de la cirugía de corazón no ha sido demostrado en forma definitiva su relación con HAS postoperatoria, aunque el sistema de renina-angiotensina puede ser activado durante la cirugía.

Esta hormona es secretada por las células juxtaglomerulares que convierte el angiotensinógeno en angiotensina I. Tiene una tasa de producción dependiente del sistema nervioso simpático, del flujo sanguíneo renal; de la síntesis de prostaglandinas y de la relación entre la concentración de Na urinario y plasmático. (23,24) Se refieren niveles plasmáticos en niños de 5 a 15 años de 1.6 ± 0.95 ng/ml a 3.97 ± 1.58 ng/ml. (25)

El presente estudio se efectuó en los servicios de Terapia Intensiva Pediátrica y de Cardiología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, en pacientes postoperados de persistencia del conducto arterioso (PCA), que mostraron hipertensión arterial sistémica (HAS) y en los que previamente se descartó que no presentaban factores que condicionaran elevación de la misma (hipoxia, hipercapnea, hipotermia y dolor), así como administración de agentes farmacológicos vasoactivos (dopamina).

Se observó una correlación significativa entre el diámetro del conducto arterioso y la presencia de HAS, hecho ya referido por Soler y Rodríguez (2,4). También hubo una correlación significativa entre el tiempo quirúrgico y la presencia de HAS (gráfica 5).

Si consideramos que la HAS es un fenómeno hemodinámico en el cual seguido al cierre y pinzamiento del conducto, determina un incremento de flujo sistémico al que no estaban acostumbrados los lechos vasculares, representa un estímulo suficiente para una vasoconstricción refleja, en la cual se había señalado con anterioridad la liberación de sustancias vasopresoras, sin definirse de que tipo.

Nosotros observamos una elevación cuantitativamente significativa de ET-1. Si consideramos que uno de los sitios de mayor producción es en el tronco de la arteria pulmonar y que su liberación está sujeta a cambios en la presión y el flujo (18), hay una correlación a mayor tamaño del conducto en asociación a tiempos quirúrgicos prolongados, con la liberación de ET-1 de las células endoteliales del tronco de la pulmonar, presentándose el efecto presor sobre las resistencias periféricas, a lo cual se suma el efecto de la noradrenalina y serotonina de vasoconstricción. (13) Lo anterior nos explica la elevación de la HAS desarrollada en nuestros pacientes, medida como tensión arterial media (TAM).

Cabe señalar que solo dos de nuestros pacientes presentaron HAP, y como era señalado previamente en la literatura, en los pacientes con éste estado muestran un patrón muy elevado de endotelina, lo cual no observamos en nuestros pacientes. Ningún paciente mostró factores de riesgo para elevación de endotelinas como hipoxia o acidosis, y sin embargo encontramos niveles altos. (16,18,20)

Los niveles plasmáticos prequirúrgicos de endotelinas fueron bajos en relación a los reportes de la literatura, los cuales son altos en edad pediátrica. (21-22) Una explicación a esas cifras altas sería la metodología de laboratorio empleada y sus reactivos. En la técnica empleada para éste estudio, se utilizó un evaporador que separa específicamente a ET-1, la que posteriormente se reconstituyó con un buffer, por lo que suponemos que otras técnicas no logran la separación de Big ET, observándose cifras mayores. (18)

Con respecto a la determinación de renina, no existen antecedentes respecto a niveles plasmáticos en el periodo postquirúrgico del cierre del conducto arterioso. Sin embargo se ha documentado que la renina, quizás, tiene un papel muy importante en la HAS postcoartectomía ²³⁻₂₆, lo cual se extrapoló a la fisiopatología arterial del conducto. (2,4) Nosotros observamos una elevación importante cuantitativamente pero no significativamente estadísticamente en nuestros pacientes. ($p= 0.1$ y $r= 0.38$). Pero aquí cabe señalar que las muestras se tomaron en diferentes horarios y sin depleción de sodio en la dieta, factores que pudieron haber contribuido a variaciones en los resultados. (24,25) Sin embargo, podemos decir que, quizás, la renina juega un papel importante en el mecanismo de la HAS en el postoperatorio de cierre del conducto arterioso.

CONCLUSION

El paciente postoperado de cierre quirúrgico de la persistencia del conducto arterioso, muestra hipertensión arterial importante, relacionada fuertemente con la elevación de endotelina 1 y, en menor grado, con la renina.

Por lo anterior, se puede sugerir el uso, en el manejo de la hipertensión arterial, de un vasodilatador sistémico y, quizás, asociado con un esquema corto de un inhibidor de la ECA.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

B I B L I O G R A F I A

1. Fause Attie. *Cardiopatías congénitas*. Ed. Salvat. 1989; capítulo 8: 151-181.
2. Soler G, Arcas R, Quijano F et.al. Hipertensión arterial postoperatoria en la persistencia del conducto arterioso. *Arch Inst Cardiol Mex* 1972; 42: 438-43.
3. Quijano F, Limón A. Resultados de la cirugía del conducto arterial noatenso e hipertenso. *Arch Inst Cardiol Mex* 1963; 33: 184-88.
4. Rodríguez F, Correa R, Quijano F, Santander C. Hipertensión arterial sistémica en el postoperatorio del conducto arterioso. *Arch Inst Cardiol Mex* 1977; 47: 612-22.
5. Quijano F, De la Cruz P, García M, González J. Ciento setenta casos de conducto arterial persistente operados consecutivamente sin mortalidad. *Arch Inst Cardiol Mex* 1968; 38: 876-81.
6. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et.al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-15.
7. Lemman A, Hildebrand F, Margulies K, et. al. Endothelin: a new cardiovascular regulatory peptide. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1441-55.
8. Editorials. Endothelins. *The Lancet* 1991; 337: 79-81.
9. Rodeheffer R, Lemman A, Heublein D. Increased plasma concentrations of endothelin in congestive heart failure in humans. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 719-24.
10. Voerman H, Stehouwer C, Van Kamp G, et.al. Plasma endothelin levels are increased during septic shock. *Critical Care Medicine* 1992; 20: 1097-1101.
11. Khraibi A, Heublein D, Knox F, et. al. Increased plasma level of endothelin-1 in the Okamoto Spontaneously Hypertensive rat. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 42-46.
12. Correspondence. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl Med* 1989; 322: 205.
13. Yang Z, Richard V, von Segesser L, et.al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries. *Circulation* 1990; 82: 188-195.
14. Davenport A, Ashby M, Easton P, et. al. A sensitive RIA measuring endothelin-like immunoreactivity in human plasma. *Clinical Science* 1990; 78: 261-64.
15. Isozaki Y, Kojima T, Hirata Y, et.al. Plasma immunoreactive Endothelin-1 concentration in human fetal blood: its relation to asphyxia. *Pediatric Research* 1991; 30: 244-47.

16. Hashiguchi K, Takagi K, Nakabayashi M, et.al. Relationship between fetal hypoxia and endothelin-1 in fetal circulation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1991; 17: S509-10.
17. Kojima T, Isozaki Y, Takedatzu M, et.al. Circulating levels of endothelin and atrial natriuretic factor during postnatal life. *Acta Paediatr* 1992; 81: 676-7.
18. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et.al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. *Circulation* 1991; 84: 2280-85.
19. *Cardiology*. Circulating immunoreactive endothelin-1. *Pediatr Res* 1992; 31: 16A.
20. Correspondence. Increased endothelin plasma levels following cardiopulmonary bypass in congenital heart disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 141: A641.
21. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, et.al. Plasma endothelin in healthy children: high values in early infancy. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991; 17: S404-05.
22. Ekblad H, Arjamaa O, Kero P, et.al. Plasma endothelin-1 concentrations at different ages during infancy and childhood. *Acta Paediatr* 1993; 82: 302-3.
23. Estafanous F, Tarazi R. Systemic arterial hypertension associated with cardiac surgery. *The American Journal of Cardiology* 1980; 46: 685-94.
24. Dillon M, Ryness J. Plasma renin activity and aldosterone concentration in children. *British Medical Journal* 1975; 8: 316-319.
25. Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko F, et.al. *Endocrinología Pediátrica*. Ed. Salvat. 1987; capítulo 5.
26. Sánchez G, Posadas C, Millán A, et.al. El sistema renina angiotensina en la patogenia de la hipertensión arterial de la coartación de la aorta. *Arch. Inst Cardiol Mex* 1977; 47: 412-418.