



11237
116
2es

**Universidad Nacional Autónoma
de México**

Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General Centro Médico Nacional

“ La Raza ”

**Valores de Endotelinas y Tensión Arterial
en Pacientes con Persistencia de Conducto
Arterioso, Previo y Posterior a la Cirugía**

T E S I S

Que, para obtener el título de :

MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

Dra. Rosa María Piña Nava

Asesor de Tesis: Dr. Victor Manuel Aguilar

México D.F.

Diciembre de 1995

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 ADSCRITO A LA TERAPIA INTENSIVA

PEDIATRICA; H.G.C.M.R., I.M.S.S

MATRICULA: 8978239

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DRA. ROSA MARIA PIÑA NAVA

MEDICO RESIDENTE DE 3ER AÑO DE PEDIATRIA MEDICA;

H.G.C.M.R., I.M.S.S.

MATRICULA: 10138617

DR. ARTURO TORRES VARGAS

JEFE DE LA TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA DEL H.G.C.M.R.

I.M.S.S.

MATRICULA: 1991876

DR. REMIGIO VELIZ PINTO

JEFE DE DIVISION DE PEDIATRIA DEL H.G.C.M.R., I.M.S.S

MATRICULA: 1151592

DRA ANTONIETA ROMERO NAVARRETE

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

MATRICULA: 5129451

SERVICIO DONDE SE REALIZO EL PROYECTO:

UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA 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 DIOS POR LA FORTALEZA
QUE ME BRINDA

A MIS PADRES POR
SU AYUDA

A MI ESPOSO POR
SU APOYO

A MI HIJO POR
SU ESPERA.

MAESTROS, HERMANOS, AMIGOS
CON MUCHO CARIÑO.

CON ESPECIAL RECONOCIMIENTO
AL DR. VICTOR MANUEL AGUILAR
POR SU DEDICACION Y AYUDA EN
LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

INDICE

TITULO.....	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVO.....	6
HIPOTESIS.....	7
MATERIAL Y METODO	8
CRITERIOS DE SELECCION.....	10
ANALISIS ESTADISTICO.....	11
GRAFICAS Y CUADROS.....	13a-f
DISCUSION.....	14
CONCLUSION.....	18
BIBLIOGRAFIA.....	19

**VALORES DE ENDOTELINAS Y TENSION ARTERIAL
EN PACIENTES CON PERSISTENCIA DE CONDUCTO
ARTERIOSO, PREVIOS Y POSTERIORES A LA CIRUGIA.**

INTRODUCCION

Las endotelinas son péptidos recientemente descubiertos,-- producidos por las células endoteliales que producen espasmo--- vascular de gran potencia in vitro. Se han confirmado por medio de radioinmunoensayo, que las endotelinas circulando a niveles - elevados, se asocia con estados de enfermedad cardiovascular. -- (1).

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

Estas investigaciones postulan, el importante papel regulador cardiovascular de las endotelinas y un potencial papel fisiopatológico de éstos péptidos en algunos estados de enfermedad, como falla cardíaca congestiva, hipertensión arterial, shock séptico, hipoxia y estado de acidosis y vasoespasmo. (3-8)

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 a--

gentes vasoactivos como la acetilcolina y bradicinina, las células endoteliales secretan un 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; y reportes recientes han descrito una sustancia vasoconstrictora de 21 péptidos residuales, producida en las células endoteliales. Participa también como factor paracrino y/o autócrino, regulando el flujo sanguíneo regional y la resistencia vascular sistémica periférica. (1-2) La ET-1, también es rápidamente liberada en respuesta a aumento de flujo de líquidos. (3) En animales de experimentación se ha observado elevación de ET-1 con hipertensión arterial sistémica. (9) En seres humanos también se han encontrado elevadas y, al parecer esta potencializa el efecto presor de la serotonina y norepinefrina. (10,11) Otros estudios reportan cifras normales en pacientes con hipertensión esencial. (12)

Se ha visto aumento importante de ET-1 en pacientes asociados a cardiopatía. (13)

Estudios efectuados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, mostraron elevación importante de endotelinas. Al parecer la fisiopatología está asociada a fuerzas hemodinámicas como incremento de la presión y/o flujo sobre la pared de la ar-

teria pulmonar, estímulo suficiente para la producción de endotelinas. (14,15)

A menor edad los niveles plasmáticos de endotelinas son muy altos, a partir del 3er a 6o mes de vida alcanzan una homogenización. (7,8,16,17) Yoshibayashi y cols. reportan niveles muy altos (23.4 a 12.9 pg/ml). (17) Por radioinmunoensayo se determino en pediatría los siguientes valores: 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 3.3 ± 1.1 pg/ml. (1-4)

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 demostrado. (19)

La renina es una enzima proteolítica, secretada por las células yuxtglomerulares que convierten el angiotensinógeno en angiotensina I. La producción de renina, depende hasta cierto grado, del sistema nervioso simpático, el flujo sanguíneo renal, de la síntesis de prostaglandinas y de la relación existente entre la concentración de sodio urinario y plasmático. (18,20)

Al cerrar quirúrgicamente una fístula, como en el caso de conducto arterioso, trae consigo alteraciones hemodinámicas como retardo de la frecuencia cardíaca, elevación de de la presión --

arterial. (21,22) Después de cerrado el conducto arterioso, hay cambios en la tensión arterial, por elevación del componente --- diastólico, lo cual determina cambios en la sobrecarga ventricular izquierda, y también a nivel del lecho vascular sistémico. - (22)

Soler P. y Cols., señalan la presión arterial sistémica en un 12.5% de los pacientes postoperados de cierre de conducto arterioso. Al igual que Rodriguez y Cols. señalan la relación entre pinzamiento del cabo aórtico proximal y distal pulmonar, y a mayor tamaño del conducto arterioso, con la hipertensión arte--rial sistémica. (22)

El mecanismo por medio del cual se eleva la presión arte--rial no ha sido bien definido, pensando que la interrupción del cortocircuito arteriovenoso, determina un aumento del flujo sistémico, con elevación de la tensión arterial diastólica. La magnitud va a estar influida por el diámetro del conducto y la presión de la arteria pulmonar normal. El aumento del flujo sistémico condiciona una distensión del lecho circulatorio arterial, --seguida de una vasoconstricción sistémica refleja, explicando la elevación de la presión sistólica y diastólica, junto con el a--cortamiento de la tensión diferencial, actúan sobre el lecho vascular renal, con la iniciación del mecanismo renina-angiotensina que conjuntamente con la elevación de las catecolaminas, condiciona el régimen de tensión elevada. (21,22).

O B J E T I V O

Conocer la diferencia entre los niveles plasmáticos de endotelinas, renina y tensión arterial en pacientes con persistencia del conducto arterioso en un periodo pre y postoperatorio.

H I P O T E S I S

EL CIERRE QUIRURGICO EN PACIENTES CON PERSISTENCIA DE --
CONDUCTO ARTERIOSO, ELEVA LA TENSION ARTERIAL SISTEMICA,
LAS ENDOTELINAS Y LA RENINA.

MATERIAL Y METODO

UNIVERSO DE TRABAJO: Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso, y que fuerón intervenidos quirúrgicamente, en el periodo de Junio a Noviembre de 1993. En el Hospital General Centro Médico la Raza.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso y a quienes se les determino niveles plasmáticos de renina, endotelina y se monitoriso la tensión arterial sistémica, previos y posterior a la cirugía.

METODO: Previo a este estudio, se selecciono a un grupo de pacientes, con edades comprendidas entre 1 mes y 15 años de edad con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso, que ingresarón al servicio de cardiología del Hospital General Centro Médico la Raza en el periodo comprendido de Junio a Noviembre de 1993; que fuerón intervenidos quirúrgicamente para cierre del conducto. Se les tomo muestra sanguínea para determinar niveles de renina y endotelinas en el laboratorio de medicina nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza; para la renina se u-

so la metodología del laboratorio Cis, y para las endotelinas, - el metodo del laboratorio Amersham. Se monitoriso la tensión arterial sistémica con baumanometro de mercurio, antes y después - de la cirugía.

Todos estos datos se captarán de sus expedientes; se concentrarán los datos seleccionados y se analizarón.

CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSION:

- a) Expedientes de pacientes con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso, sin otra cardiopatía agregada.
- b) Edad comprendida entre un mes y quince años.
- c) Del sexo femenino y masculino
- d) Expedientes de pacientes que se les determino niveles plasmáticos de renina, endotelinas y que se les monitoriso la tensión arterial, previo y posterior a la cirugía.
- e) Que presentarán tensión arterial normal, independientemente de la tensión arterial pulmonar, previo a la cirugía.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- a) Expedientes de pacientes que no se les determino niveles plasmáticos de renina y endotelinas.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- a) Expedientes de pacientes con persistencia de conducto arterioso, más otra cardiopatía agregada.
- b) Portador de hipertensión arterial sistémica de acuerdo a los criterios de A.T.F.

ANALISIS ESTADISTICO

- t de student para muestras pareadas

- Niveles de significancia $\alpha = 0.01$

R E S U L T A D O S

OBTUVIMOS LOS SIGUIENTES RESULTADOS:

La tensión arterial media de los pacientes antes de la cirugía fue una media de 75.22, con una desviación estándar de 5.72 y un error estándar de 1.36; en el periodo postoperatorio la media fue de 92.11, desviación estándar de 7.44 y error estándar de 1.77, con una $t=9$ y $p 0.01$. (gráfica y cuadro 1)

Las endotelinas antes de la cirugía tuvieron una media de 4.51, una desviación estándar de 1.96 y error estándar de 0.45; en el postoperatorio se tuvo una media de 9.02, una desviación estándar de 5.7 error estándar de 1.35 con una $t=3.4$ y $p 0.01$. (gráfica y cuadro 2)

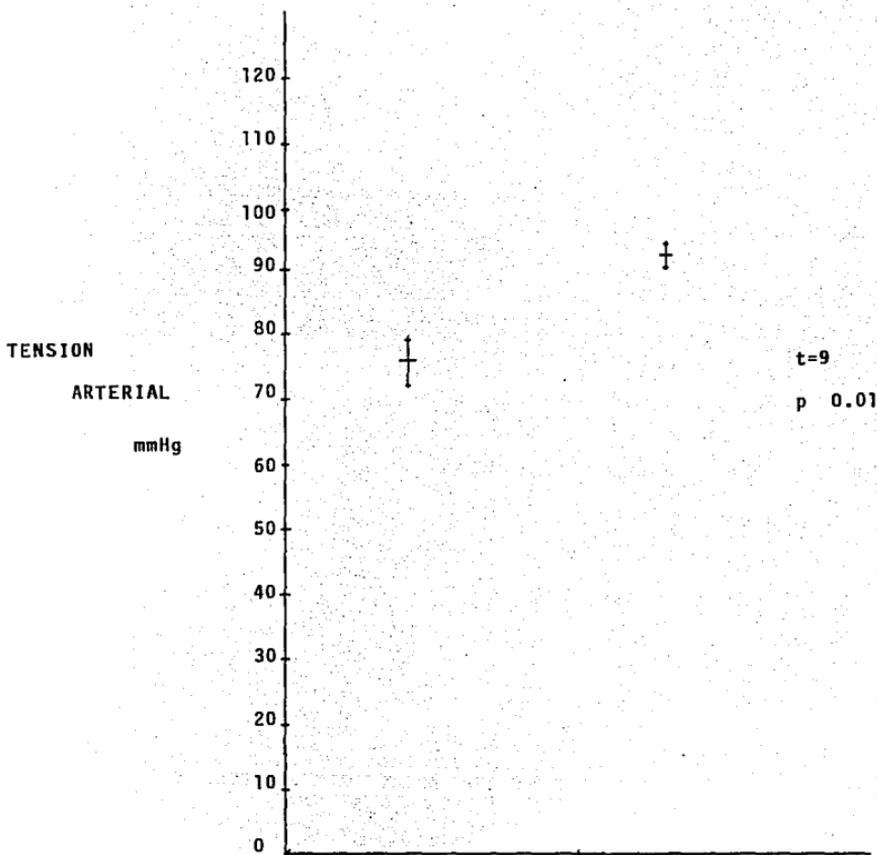
Para la renina, antes de la cirugía la media fue de 3.74, desviación estándar de 3 y error estándar de 0.07; para el postoperatorio la media fue de 5.87, desviación estándar de 4 y error estándar de 0.95; con una $t=3.2$ y $p 0.01$. (gráfica y cuadro 3)

No hubo correlación entre la tensión arterial media y las endotelinas y entre la tensión arterial media y la renina.

Al comparar los valores pre y postoperatorios de la tensión arterial media, endotelinas, y renina, por medio de la t de student para muestras pareadas, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

GRABICA, 1

13A
TENSION ARTERIAL MEDIA



Grupo 1

Grupo 2

PREOPERATORIO

POSTOPERATORIO

$\bar{X}=75.22$

$\bar{X}=92.11$

$S=5.72$

$S=7.44$

$ES=1.36$

$ES=1.77$

FALLA DE ORIGEN

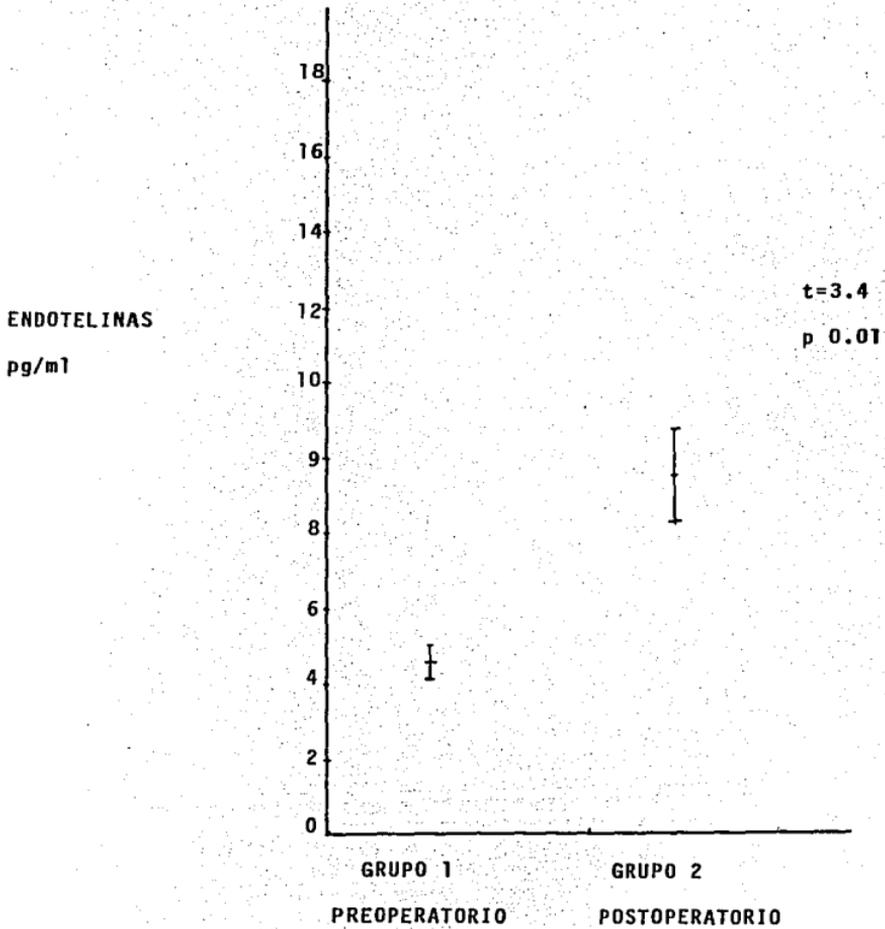
13B
TENSION ARTERIAL MEDIA

CASO	PREOPERATORIO		POSTOPERATORIO
1	66		93
2	73		86
3	76		86
4	80		94
5	80		90
6	70		83
7	76		95
8	66		79
9	80		90
10	76		89
11	70		103
12	66		90
13	73		100
14	80		90
15	76		100
16	80		90
17	83		110
18	83		90

CUADRO 1 VALORES DE TENSION ARETRIAL MEDIA
EN PACIENTES CON PERSISTENCIA DE-
CONDUCTO ARTERIOSO ANTES Y DESPUES
DE LA CIRUGIA.

GRAFICA 2

ENDOTELINAS



FALLA DE ORIGEN

ENDOTELINAS

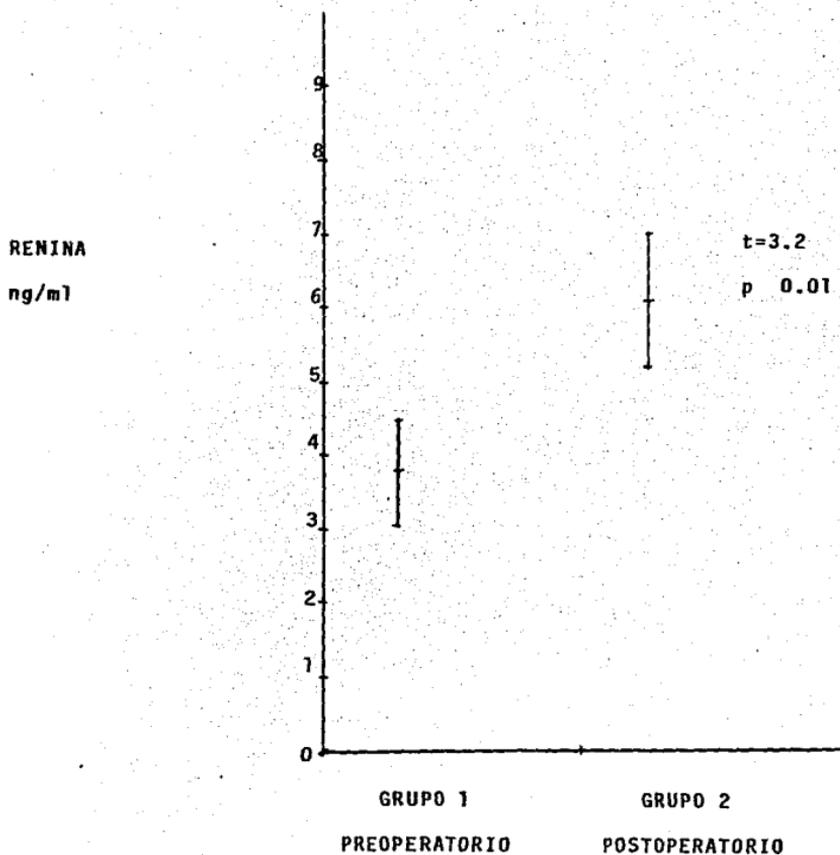
CASO	PREOPERATORIO		POSTOPERATORIO
1	4.0		4.8
2	4.2		3.9
3	4.1		24.9
4	9.9		19.0
5	4.6		18.6
6	5.4		11.5
7	5.9		6.2
8	0.9		9.7
9	3.9		7.1
10	3.5		12.0
11	3.8		3.3
12	4.8		5.5
13	3.2		1.5
14	3.3		9.2
15	1.9		9.9
16	6.0		6.2
17	6.9		9.1
18	5.0		5.1

CUADRO:2

VALORES DE ENDOTELINAS EN PACIENTES
CON PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIAL,
ANTES Y DESPUES DE LA CIRUGIA.

GRAFICA 3

RENINA



FALLA DE ORIGEN

RENINA

CASO	PREOPERATORIO	POSTOPERATORIO
1	9.6	13.3
2	7.6	7.4
3	.94	7.26
4	1.9	5.7
5	2.42	2.72
6	3.9	7.6
7	6.5	11.1
8	9.9	2.8
9	1.8	5.4
10	3.3	10.5
11	10.1	13.2
12	5.4	3.1
13	1.7	1.9
14	0.9	1.3
15	2.1	4.5
16	0.68	0.77
17	4.8	1.6
18	1.9	5.6

CUADRO 3

VALORES DE RENINA EN PACIENTES CON
PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO
ANTES Y DESPUES DE LA CIRUGIA.

D I S C U S I O N

La persistencia de conducto arterioso es una de las formas más comunes de cardiopatía congénita acianógena, constituye el 24.84%. (2)

Al cerrar quirúrgicamente el conducto arterioso, trae consigo alteraciones hemodinámicas, como retardo en la frecuencia cardiaca, elevación de la presión arterial (22,23); además hay cambios en la tensión arterial diferencial por elevación del componente diastólico, lo que determina cambios en la sobrecarga ventricular izquierda (diastólica y sistólica), y también a nivel del lecho vascular sistémico. (23)

El mecanismo por medio del cual se eleva la tensión arterial no ha sido bien definido, pensando que la interrupción del corto circuito arterio venoso determina un aumento del flujo sistémico, con elevación de la tensión arterial diastólica. La magnitud va a estar influida por el diámetro del conducto. El aumento del flujo sistémico condiciona una distensión del lecho circulatorio arterial, seguido de una vasoconstricción sistémica refleja; junto con el acortamiento de la tensión diferencial, actúan sobre el lecho vascular renal, con el inicio del mecanismo renina-angiotensina-aldosterona y junto con la elevación de catecolaminas se explica la elevación de la tensión arterial. (22, 23)

Las endotelinas son péptidos, producidos por las células endoteliales que producen espasmo vascular de gran potencia in vitro. --

(1) Se ha reportado que la administración sistémica de endotelinas, tiene como resultado una vasoconstricción a nivel renal y coronario con la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. (2) Varios estímulos aumentan la síntesis de ET-1: trombina, ionóforo A 23187 de calcio e hipoxia, los cuales aumentan la expresión preendotelina o liberación directa de ET-1; también es liberada rápidamente en respuesta a cambios de flujo sanguíneo y de presión. (13)

Se ha mostrado la importancia patogénica del incremento de la actividad de la renina plasmática después de la cirugía de corazón y aun activada durante la cirugía. (19)

Este estudio se efectuó en el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General Centro Médico la Raza en pacientes con persistencia de conducto arterioso antes y después de la cirugía.

No se obtuvo correlación entre la elevación de la tensión arterial y elevación de endotelinas en el postoperatorio, ni entre elevación de tensión arterial y renina.

Considerando que la hipertensión arterial sistémica es un fenómeno hemodinámico, y que al cierre del conducto arterioso, hay un incremento del flujo sanguíneo, este actúa como estímulo para una --

vasoconstricción refleja, y a la vez este aumento de volumen, con -- cambio de presión, es capaz de estimular la síntesis de endotelinas -- y condicionar más vasoconstricción, produciendo activación del siste -- ma renina-angiotensina-aldosterona, condicionando un circuito cerra -- do.

No se observó relación de la hipertensión arterial sistémica -- con el tamaño del conducto; así mismo no fue posible relacionar la -- presencia de hipertensión pulmonar y elevación de endotelinas, dado -- que solamente 3 pacientes presentaron hipertensión pulmonar. (23)

C O N C L U S I O N

Los pacientes con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso, que son sometidos a ligadura y corte y que muestran elevación de los niveles basales de endotelinas y renina plasmática así como de tensión arterial; el incremento de los valores de endotelina y renina no son determinantes absolutos en la hipertensión arterial pero si juegan un papel importante en el incremento de la tensión arterial.

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

- 1.- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cell. Nature 1988;332:411-15.
- 2.- Lerman A, Hildebrand F, Margulies K. Endothelin: a new cardiovascular regulatory peptide. Mayo Clin Proc 1990;65:1441-55.
- 3.- Editorials. Endothelins. The Lancet 1991;337:79-81
- 4.- Rodeheffer R, Lerman A, Heublein D. Increased plasma concentrations of endothelin in congestive heart failure in humans. Mayo Clin Proc 1992;67:719-24.
- 5.- Voerman H, Stehouwer C, Van Kamp G. Plasma endothelin levels are increased during septic shock. Critical Care Medicine 1992;20:1097-1101.
- 6.- Isozaki T, Kojima T, Hirata Y. Plasma immunoreactive Endothelin-1 concentration in human fetal blood: its relation to asphyxia. Pediatric Research 1991;30:244-47.
- 7.- Hashiguchi K, Takagi K, Nakabayashi M. Relationship between fetal hypoxia and endothelin-1 in fetal circulation. Journal of cardiovascular pharmacology 1991;17:S509-10.
- 8.- Kojima T, Isozaki Y, Takedatzu M. Circulating levels of endothelin and atrial natriuretic factor during postnatal life. Acta Paediatr 1992;81:676-7.

- 9.- Khraiba A, Heublein D, Knox F. Increased plasma level of -- endothelin-1 in okamoto Spontaneously Hypertensive rat. Mayo Clin Proc 1993;68:42-6.
- 10.-Correspondence. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. N Engl Med 1989;322:205.
- 11.-Yang Z, Richard V, Von Segesser I. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate concentrations to norepinephrine and serotonin in human arteries. Circulation 1990;82:188- - 195.
- 12.-Davenport A, Ashby M, Easton P. A sensitive RIA measuring - endothelin-like immunoreactivity in human plasma.Clinical - Science 1990;78:261-64.
- 13.-Correspondence. Increased endothelin plasma level following cardiopulmonary bypass in congenital heart disease. Am Rev - Respir Dis 1992;141:A641..
- 14.-Yoshiyayashi M, Nishioka K, Nakao K. Plasma endothelin concentration in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Circulation 1991;84:2280 -85.
- 15.-Cardiology. Circulating immunoreactive endothelin-1. Pe--- diatr Res 1992;31:16A.
- 16.-Yoshiyayashi M, Nishioka K, Nakao K. Plasma endothelin in - healthy children: high values in early infancy. J of cardio vascular pharmacology 1991;17:S404-05.

- 17.-Ekblan H, Arjama O, Kero P. Plasma endothelin-1 concentrations at different ages during infancy and childhood. Acta Paediatr 1993;82:302-3.
- 18.-Dillon M, Ryness J. Plasma renin activity and aldosterone concentration in children. British Medical Journal 1975;8:316-19.
- 19.-Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko P. Endocrinología pediátrica. Ed. Salvat. 1987; capítulo 5.
- 20.-Soler G, Arcas R, Quijano F. Hipertensión arterial postoperatoria en la persistencia del conducto arterioso. Arch Inst Cardiol Mex 1972;42:438-48.
- 21.-Rodríguez F, Correa R, Quijano F, Santander C. Hipertensión arterial sistémica en el postoperatoria del conducto arterioso. Arch Inst Cardiol Mex 1977;47:612-22.
- 22.-Estafanous F, Tarazi R. Systemic arterial hypertension associated with cardiac surgery. The American Journal of cardiology 1980;46:685-94.
- 23.-Quijano PF, Limón LA. Resultados de la cirugía del conducto arterial normotenso e hipertenso