



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

***“DAÑO ENDOTELIAL EN NIÑOS OPERADOS DE CORAZÓN SOMETIDOS
A DERIVACIÓN CARDIOPULMONAR”***

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO PEDIATRICO EN ESTADO CRITICO**

PRESENTA

Dra. Claudia Soraya López Reyes

Tutores:

Dra. María Eugenia Paniagua Medina

Médico Intensivista Pediatra Adscrita al Servicio de Trasplantes. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Dr. Héctor Jaime González Cabello.

Médico Neonatólogo Pediatra encargado de la Dirección de Enseñanza e Investigación. Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Dr. Juan Carlos Rivera Rebolledo

Médico Adscrito al Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI

México D.F. 2011.



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 esta 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.

Colaboradores:

Dra. Angélica Rangel López

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas. Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Dr. José Ramón Paniagua Sierra

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas. Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Biólogo: Miguel Angel Lozano Ramírez

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas. Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

El estudio se llevó cabo en la Terapia Intensiva Pediátrica Hospital de Pediatría de la UMAE IMSS Siglo XXI y la Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas. Hospital de Pediatría del CMN SXXI. Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. C.P. 06720.

Inicio: Enero 2010.

Terminación: Diciembre 2010.

Dr. Cecilio Ernesto Saldivar Müller

Presidente

Dr. Héctor Jaime González Cabello

Secretario

Dr. Víctor Serrano López

Primer Vocal

Dr. Tomas Ferrer Rodríguez

Segundo Vocal

Dr. Germán Troconis Trens

Tercer Vocal

AGRADECIMIENTOS

- **A mis padres por su amor infinito, por su paciencia, por su apoyo, por creer en mi y por enseñarme que vale la pena luchar por mis sueños; y sobre todo por darme la confianza de creer en mi. Los amo.**
- **A mis hermanos por compartir conmigo muchas cosas antes y ahora, por seguir creciendo conmigo.**
- **A mi sobrino por sensibilizarme al trato con los niños con los que convivo, gracias por recordarme como piensan los niños.**
- **A mis amigos Marcela Luna y Lenin Yerves, por compartir conmigo esta locura que es la residencia pero sobre todo por compartir que es una de las mejores épocas para creer y soñar. Los quiero mucho.**
- **A Elihú Durán, por ser como es, y por compartir conmigo este final de residencia e inicio de vida.**
- **A mis maestros, todos los médicos de la Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría, gracias por no solo enseñarme Terapia; por enseñarme también un poco de la vida, de todos me llevo una enseñanza que me acompañará el resto de mi vida.**
- **A Dios porque me permitió terminar este ciclo, y todos los días me permite ver cuánto me falta por aprender. Gracias por dejar ángeles a mi lado.**

“DAÑO ENDOTELIAL EN NIÑOS OPERADOS DE CORAZÓN SOMETIDOS A DERIVACIÓN CARDIOPULMONAR”

Antecedentes. Las enfermedades cardíacas congénitas en los niños requieren para su resolución de diferentes procedimientos quirúrgicos, los cuáles conllevan alteraciones sistémicas o hemodinámicas en general; que pueden poner en riesgo la vida del paciente, ya que la gran mayoría de ellas requiere de suspender la función del corazón mediante el uso de derivación cardio-pulmonar (DCP). El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica después de DCP puede ser inducido por liberación de citocinas pro-inflamatorias, y puede terminar en disfunción orgánica manifestado en daño miocárdico por reperfusión, lesión pulmonar y vasodilatación severa generalizada que incrementan la morbilidad post operatoria, lo que retrasa la extubación y prolonga la estancia de los pacientes en la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Los biomarcadores, han sido de utilidad para la toma de decisiones terapéuticas en el paciente post operado de corazón bajo DCP, así como también, para predecir la evolución clínica del paciente. Las células endoteliales adultas llamadas células endoteliales circulantes (CEC) son parte de una familia de células de origen endotelial derivadas de la médula ósea que incluyen a las células endoteliales progenitoras (CEP). Las CEC están programadas para destruirse tras su desprendimiento; no ocurre así con las CEP, que mantienen capacidad de circulación y anidamiento a distancia. Existe evidencia que sugiere que las CEP derivadas de la médula ósea circulan en la sangre y juegan un importante papel en la neoformación de vasos sanguíneos además de mantener la integridad y función del endotelio vascular, se han descrito como biomarcadores de eventos coronarios agudos en series de adultos, lo cual abre la posibilidad de que se encuentren alteradas en el paciente pediátrico sometido a DCP, con su posible utilidad subsecuente en la estratificación de riesgo de este tipo de pacientes, como nuevo biomarcador de disfunción endotelial aún no descrito en la literatura. **Objetivo general:** Identificar mediante la medición de CEC y ultrasonido doppler, el grado de alteración en que se afecta la función endotelial en los niños post operados de corazón sometidos a derivación cardiopulmonar. **Material y métodos.** Diseño del estudio: observacional, prospectivo, longitudinal y comparativo. (antes y después de cirugía). Población de estudio: Niños post operados de corazón sometidos a derivación cardiopulmonar, ingresados a la UTIP. Se realizó una toma de muestra sanguínea a niños con cardiopatía congénita programados para cirugía correctiva o paliativa con DCP 24 horas antes del procedimiento quirúrgico como muestra basal. La segunda muestra se tomó a los mismos niños, después de las primeras 48 horas del procedimiento quirúrgico y la DCP. Inicialmente se realizará la separación de células mononucleares, las cuales se separarán con un sistema de perlas magnéticas para posteriormente realizar la inmunotipificación cuenta y análisis a través de Citometría de flujo. Simultáneamente se realizara medición del diámetro de la arteria branquial por USG con un transductor 3.75Hz, se empleará un aparato marca Toshiba, las determinaciones se realizarán por un solo observador. Recursos e infraestructura: Se contó con los recursos materiales, humanos y de infraestructura disponible para el desarrollo exitoso del proyecto Las instalaciones físicas de laboratorios del IMSS cuentan con la infraestructura necesaria para ejecutar todas las pruebas de laboratorio, así como el personal calificado y especializado para ejecutarlas. Los colaboradores especialistas en su rama aportarán su conocimiento para un abordaje integral y multidisciplinario.

Resultados: El estudio se llevó a cabo en 20 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular bajo DCP: 11 (55%) masculinos y 9 femeninos (45%), con una mediana de edad de 3.6 meses; el estado nutricional en el que se ubico nuestra población predominantemente fue desnutridos en sus diversos grados (50%); eutrófico (35%) y el resto con sobrepeso y obesidad (15%). El tipo de cardiopatía más frecuente: fueron los defectos septales (45%) y la Tetralogía de Fallot (45%), Los días de ventilación mecánica en la mayoría de los pacientes se situó por debajo de 3 (60%) y el resto con ventilación asistida por más de 3 días, el tiempo de permanencia en la Terapia Intensiva Pediátrica fue en su mayoría de 5 a 10 días (75%), el tiempo de derivación extracorpórea tuvo una media de 113 minutos, mortalidad, presentándose esta en un 15%.

Al analizar el grado de distensibilidad, factor determinante del daño endotelial, se obtuvo con la prueba de Wilcoxon una p significativa <0.001 posteriormente al realizar la determinación en el postquirúrgico, la p fue de <0.0001 ; y al comparar las tomas de distensibilidad endotelial en el pre y postquirúrgico la p fue de <0.006 .

Conclusiones: Las células endoteliales circulantes son un marcador útil y específico de daño endotelial. El ultrasonido doppler para medir la distensibilidad endotelial es útil para la determinación de daño endotelial además de tener la ventaja de no ser un método invasivo. Ambos pueden ser marcadores pronósticos para definir el daño endotelial.

Marco teórico

Las enfermedades cardíacas congénitas en los niños requieren para su resolución de diferentes procedimientos quirúrgicos, los cuáles conllevan alteraciones sistémicas o hemodinámicas en general; que pueden poner en riesgo la vida del paciente, la gran mayoría de ellas requiere de suspender la función del corazón mediante el empleo de derivación cardiopulmonar (DCP), método que consiste en que la sangre que circula en el cuerpo sea expuesta a superficies sintéticas no endoteliales en un circuito externo de perfusión, causando un daño endotelial directo. La Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) es el sitio donde ingresan los pacientes post-operados de corazón, y este tipo de pacientes, constituyen en los hospitales de concentración, una de las primeras causas de ingreso. De forma particular, en la Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se tuvo un total de 626 ingresos en el año 2007, de los cuales el 30% (188 casos), fueron niños con cardiopatía congénita que requirieron cirugía bajo el uso de DCP (Fallot, CIA y CIV), con una mortalidad del 2.4% (15 casos) [1].

Con el empleo de la DCP se presenta un daño o lesión al endotelio que puede desencadenar una respuesta inflamatoria local o sistémica y agravar o complicar la evolución durante el postoperatorio inmediato. En la actualidad, en la mayoría de la terapias intensivas tanto para adultos como para niños, se emplean escalas validadas, que en general tienen como objetivo evaluar las distintas fallas orgánicas y/o la gravedad del enfermo, como las denominadas TISS, PRIMS, APACHE, RASCH [2], entre otras, cuya utilidad está demostrada, tanto a nivel nacional como internacional, escalas que pueden ser utilizadas para la evaluación clínica del trastorno post DCP, ya que incluye variables clínicas, de intervención farmacológica y de otro tipo, tanto en el período preoperatorio como post DCP [3-5]. Sin embargo, no existe hasta el momento una clasificación específica para la patología derivada del empleo de la DCP y que comprenda tanto la valoración de parámetros clínicos como de laboratorio y otros más específicos que hablen del daño endotelial directamente y que pueda establecerse a partir de estos un pronóstico en relación a las complicaciones derivadas directamente del empleo de la DCP. Estudios recientes han mostrado que la determinación de biomarcadores celulares de disfunción endotelial permiten establecer un mejor valor pronóstico en el paciente post síndrome coronario agudo, así como ayudar a decidir entre la amplia gama de opciones terapéuticas, medicamentos como inotrópicos y vasopresores etc. lo que ayuda a la elección de manera más específica de un medicamento [6, 7].

Es importante mencionar que el daño endotelial arterial pulmonar provocado posterior a DCP, contribuye a hipertensión arterial pulmonar con incremento del trabajo del ventrículo derecho y la presencia de falla ventricular derecha peri operatoria lo que se relaciona con un índice de mortalidad entre 44 a 86% [8, 9].

Diversos marcadores clínicos han mostrado cierta asociación con el riesgo cardiovascular en población pediátrica, ejemplo de ello se observa en un grupo de niños con comunicación interventricular (CIV), operados bajo DCP, de la UTIP, en los cuales se reportó que un nivel de

ácido láctico mayor de 2mmol/L a las 24 horas y una brecha aniónica mayor de 14mmol/L a las 24 horas se asociaban a mayor riesgo de mortalidad [10].

Existe un estudio en población pediátrica llevado a cabo en 10 pacientes sometidos a DCP con 5 mediciones una prequirúrgica 30 minutos antes de la cirugía, dos transquirúrgicas 5 minutos después de la entrada a DCP y al final de la misma, y dos post quirúrgicas a la primera posterior a la salida de bomba y a las 24 horas el cual identificó potenciales marcadores de patología tales como hemopexina, ceruloplasmina, inhibidor inter alfa H4 y alfa 2 macroglobulina entre otras 13 en total lo cual abre el horizonte para continuar estudiando en el campo de los cuidados críticos cardiovasculares este tipo de biomarcadores con tanto auge en la población adulta [11]. Hay descripciones de la lesión por oxidación proteica lo cual se ha visto que puede influir en la morbilidad post operatoria, así como, el papel del estrés oxidativo, estatus del hierro e inflamación, sin embargo siguen siendo cohortes aisladas con pocos pacientes lo cual le da poco peso específico en los hallazgos encontrados en las mismas y se sugiere el hecho de continuar abordando esta área para obtener mejores resultados [12, 13].

El endotelio vascular es un tipo de epitelio plano simple (de una sola capa), formado por células que recubre el interior de todos los vasos sanguíneos, y sobre todo de los capilares, formando parte de su pared. Ha dejado de ser considerado una barrera selectiva que contiene al plasma y elementos formes de la sangre, permitiendo el intercambio de nutrientes y desechos. El endotelio tiene un importante papel en regular el tono vascular, inhibiendo la agregación plaquetaria y la adhesión de neutrófilos a través de la liberación de vasodilatadores y vasoconstrictores; entre los vasodilatadores figuran: el óxido nítrico (NO), el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF, por sus siglas en inglés) y las prostaciclina. Las sustancias vasoconstrictoras son: las endotelinas y el tromboxano A2. Al evento que se presenta cuando existe desequilibrio entre los mencionados factores vasodilatadores y vasoconstrictores, y por lo que se ocasiona pérdida del rol protector normal del endotelio en la homeostasis de la pared vascular, se le conoce como disfunción endotelial (DE) [14]. La disfunción endotelial es la manifestación inicial en el proceso de DCP, y que conlleva comúnmente a un estado proinflamatorio de la pared del vaso, con daño bioquímico secundario a estrés oxidativo, así como un daño estructural directo [15].

Las células endoteliales adultas llamadas células endoteliales circulantes (CEC) son parte de una familia de células de origen endotelial derivadas de la médula ósea que incluyen a las células endoteliales progenitoras (CEP). Las CEC están programadas para destruirse tras su desprendimiento («anoikis»); no ocurre así con las CEP, que mantienen capacidad de circulación y anidamiento a distancia. Las CEP fueron inicialmente identificadas a través de su expresión CD34 (un marcador de superficie de las células madre hematopoyéticas y células endoteliales), y el receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, pero no se han diferenciado completamente de otros marcadores de células endoteliales. Las CEP probablemente representan una población heterogénea de células cuya función específica no

se conoce aún del todo [16, 17], no solo participan en la neo formación de vasos sanguíneos sino también en mantener la integridad y función del endotelio vascular [17].

Se han empleado algunos métodos indirectos a través de cambios en el flujo sanguíneo de las arterias braquial y coronaria para medir la función del endotelio [18-20].

La medición del flujo sanguíneo de la arteria braquial a través de USG se basa en la respuesta del endotelio a los cambios de presión y evalúan la vasodilatación mediada por flujo, función totalmente dependiente del endotelio, éste estímulo provoca la liberación de óxido nítrico con la subsecuente vasodilatación que puede ser plasmada y cuantificada como un índice de función vasomotora, esta técnica resulta ser atractiva sobretodo en el niño, ya que no es invasiva y permite las mediciones en forma seriada. No obstante a pesar de ser conocida en todo el mundo, tiene limitaciones en su técnica e interpretación. Más recientemente, la medición en sangre periférica de las CEC, inmunológicamente definidas, está ganando terreno como un nuevo método para detectar daño o disfunción endotelial [21], ya que existe un gran interés derivado de la doble vertiente del estudio de las CEP en la reparación endotelial y del posible uso de las CEC-CEP como marcadores inflamatorios y predictores de complicaciones cardiovasculares mayores subdiagnósticadas. La idea que subyace en este último punto es que el daño endotelial aumentaría el número de CEC, como consecuencia de su desprendimiento, y generaría señales, aún no identificadas, para la movilización de CEP de la médula. Los datos en modelos animales indican que las CEP son fundamentales en la reparación de endotelios dañados, pero prácticamente no hay evidencia directa en humanos [21].

Los principales estudios acerca de CEP como marcadores corresponden hasta ahora a pacientes con patología coronaria y vascular. En ellos se ha encontrado una relación significativa entre el aumento de CEC y eventos cardiovasculares, y entre la disminución de CEP y la progresión del proceso aterosclerótico [22]. Sin embargo, el tema está todavía en fase preliminar. Werner y colaboradores estudiaron 519 pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria quienes fueron seguidos durante un año posterior a cateterismo cardíaco y encontraron que los pacientes con altos niveles de células progenitoras endoteliales tenían una disminución en el riesgo de muerte de origen cardiovascular además de una reducción en la presencia de nuevos eventos cardiovasculares [23].

En los trabajos publicados desde la primera identificación de las células endoteliales circulantes y progenitoras (CEC-CEP), llama la atención la gran diversidad metodológica. Este es probablemente el aspecto clave en el momento actual, ya que podría explicar las notables diferencias en resultados, que llegan incluso a conclusiones opuestas. Un punto crítico es el reconocimiento de la necesidad de usar de forma obligada al menos tres marcadores de alta afinidad y especificidad para la identificación de CEC-CEP en la citometría de flujo, y la extracción de muestras de sangre de volumen suficiente. La inmunotipificación de la célula

endotelial a través de la determinación de un perfil de biomarcadores celulares entre ellos CD34 como marcador de precursores medulares, CD45 como panhemopoyético y CD146, CD31 y/o VEGFR2 como marcadores endoteliales [24], todos ellos miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas expresado en CEC. Con este perfil se ha encontrado relación con incremento de eventos trombóticos recurrentes en pacientes ateroscleróticos adultos, además de estratificar pacientes con riesgo de falla cardíaca asociados a síndromes coronarios agudos en comparación con otros biomarcadores como el factor de Von Willebrand e interleucina 6 [17-19].

El uso de un marcador inapropiado introduciría un grave error sistemático. En cambio, Hill y col [25] y Herbrig y col., [26]; emplean muestras superiores a 20 ml, marcadores múltiples y extreman los controles de identidad del tipo celular y manejo de las muestras. El uso de distintos métodos de estimación del número de CEC-CEP, por ejemplo, contaje directo, siembra, identificación y recuento de colonias, expresión por ml o por campo microscópico, introduce otros elementos de confusión al comparar resultados.

Los valores encontrados en adultos sanos son de 3 CEC/ml, la elevación de este valor se ha observado también en pacientes portadores de anemia de células falciformes, sepsis, púrpura trombopénica trombótica, enfermedad de Behcet con rangos entre 0-1500 CEC/ml, los valores encontrados en síndromes coronarios agudos oscilan entre 20-47 CEC/ml, con una media de 34, la cohorte para síndromes coronarios agudos fue de 0.82%, un conteo de CEC mayor de 7/ml provee un valor predictivo positivo de 90.6%, y un valor predictivo negativo de 53.5% para el diagnóstico de infarto agudo al miocardio en presencia de un cuadro clínico característico, todo esto en un estudio realizado en adultos de 40 a 80 años de edad clasificados y estratificados con calificaciones de riesgo para síndromes coronarios agudos en el 2007 [23-26].

Por analogía y dado que el paciente coronario adulto, tiende a la isquemia, como el primer factor etiopatogénico de su disfunción ventricular, como una manifestación de la disfunción endotelial a nivel celular, es biológicamente plausible, que las CEC estén alteradas en el paciente pediátrico postoperado de cirugía cardíaca sometido a DCP, procedimiento que por sí mismo puede condicionar isquemia además de la lesión vascular secundaria a todos los fenómenos que suceden durante DCP, lo que le da peso específico a su posible utilidad en la estratificación de riesgo en el paciente post quirúrgico cardíaco sometido a DCP, como nuevo biomarcador de disfunción endotelial, pero aún no descrito en la literatura con estos fines, ya que la utilización de este tipo de marcadores con valor pronóstico se ha evaluado a la fecha, solo en los ya referidos síndromes coronarios agudos en adultos. Los cambios en las CEP asociados a determinados eventos clínicos sugieren la posibilidad de que puedan representar una nueva clase de biomarcadores que bajo efectos genéticos y ambientales, pudiesen tener valor pronóstico en la evolución clínica de los pacientes pediátricos sometidos a bomba extracorpórea y si bien es cierto que no se ha hecho un estudio en donde se midan la CEC en

niños, es factible que la alteración en dichas células, se puedan medir con una toma prequirúrgica y contrastarla contra la medición postquirúrgica, para conocer el comportamiento ante DCP, y si se encontrase una modificación, se sugeriría la asociación de daño endotelial secundario, en los pacientes sometidos a DCP y se empezarían a cumplir los postulados establecidos para considerar a una variable como biomarcador [27].

Justificación

Las Terapias Intensivas Pediátricas, son el sitio donde se ingresan los pacientes postoperados de corazón en el período postoperatorio inmediato, este tipo de pacientes, constituyen en los hospitales de concentración, una de las primeras causas de ingreso; en la Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional (HPCM) Siglo XXI, donde laboran los autores, se tienen un total de 626 ingresos por año (2007), de los cuales el 30% (188), fueron niños con cardiopatía congénita que requirieron cirugía con DCP (Fallot, CIA, CIV), con una mortalidad del 2.4% (15). Debido a lo complejo de la respuesta inflamatoria en pacientes con cirugía cardíaca bajo DCP, se han empleado diversos métodos directos e indirectos como la determinación de biomarcadores clínicos y de laboratorio, con diferentes niveles de utilidad, recientemente, se han descrito biomarcadores celulares específicos de disfunción endotelial, con aparente buen valor pronóstico en el paciente post síndrome coronario agudo, que han permitido decidir con datos más firmes, entre la amplia gama de opciones terapéuticas inotrópicas y vasopresoras, ya que en la actualidad la elección de este tipo de medicamentos y la evolución clínica del paciente se determina con base a la experiencia clínica diaria y a lo expuesto en la literatura mundial en base a diferentes tipos de marcadores séricos de disfunción endotelial con pobre valor pronóstico aislado. El seguir tratando de encontrar biomarcadores en el área crítica cardiovascular en pediatría nos permitirá contar en un futuro a partir de este tipo de estudios con una forma más específica de establecer la disfunción endotelial en niños post operados de corazón lo cual dará pauta para individualizar el tratamiento en cada paciente, y de esta manera tratar de incidir positivamente el desenlace final de los pacientes con enfermedad cardíaca sometidos a cirugía paliativa o correctiva bajo DCP. Por otro lado dentro de los métodos para valorar el daño endotelial en los pacientes postoperados de corazón con muchas más ventajas que los métodos directos, se encuentra la medición de la velocidad de flujo a nivel de la arteria braquial medida por USG Doppler con la ventaja de ser fácilmente reproducible con excelente correlación sobre la determinación de biomarcadores del daño endotelial y que han permitido predecir complicaciones como la falla cardíaca derivada de una cirugía compleja.

Pregunta de Investigación.

En pacientes adultos con enfermedad coronaria, y disfunción ventricular, alteración en la que el eje etiopatogénico es la isquemia, se han descrito cambios en las células progenitoras endoteliales que se han asociado al evento clínico mencionado, y se ha sugerido la posibilidad de que puedan representar una nueva clase de biomarcadores y si bien es cierto que no se ha hecho un estudio en donde se midan la CEC en niños, es factible que la alteración en dichas células, se puedan medir con una toma prequirúrgica y contrastarla contra la medición postquirúrgica, para conocer el comportamiento ante DCP. Se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es el comportamiento de la cifra de CEC en niños operados de corazón sometidos a derivación cardiopulmonar, en el período pre y postquirúrgico?

¿Existe correlación entre la determinación de biomarcadores para medir el daño endotelial y la medición del flujo arterial braquial mediante USG doppler

Objetivo general

Se identificará mediante la medición de CEC el grado de alteración endotelial, en los niños postoperados de corazón.

Objetivo Específico:

Evaluar mediante USG Doppler, el grado de alteración en que se afecta la función endotelial en los niños post operados de corazón sometidos a derivación cardiopulmonar.

Hipótesis

El número de células endoteliales circulantes (CEC), se aumenta en un 65% de los niños sometidos a derivación cardiopulmonar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tamaño de muestra: se tomaron por conveniencia 20 pacientes de los programados para cirugía cardiovascular.

Diseño del estudio: observacional, prospectivo, longitudinal y comparativo. (antes y después de cirugía)

Población de estudio: Niños post operados de corazón sometidos a derivación cardiopulmonar, ingresados a la Terapia Intensiva Pediátrica

Criterios de inclusión

Se incluyeron niños entre 30 días a 9 años de vida post operados de corazón sometidos a derivación cardio-pulmonar.

Niños en los que el procedimiento quirúrgico incluya derivación cardiopulmonar, con pinzamiento aórtico.

Criterios de no inclusión

Co-morbilidad asociada (previamente infectado, con insuficiencia renal antes de la cirugía, oncológicos y con isquemia previa)

Criterios de eliminación

Defunción transquirúrgica.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Lugar:

El estudio se efectuó en: la Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría UMAE CMN Siglo XXI, unidad médica de alta especialidad, de 3er nivel de atención, que recibe pacientes procedentes de la zona Sur del Valle de México y de los Estados de Querétaro, Guerrero, Chiapas y Morelos. En colaboración con la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas. Hospital de Especialidades CMN SXXI..

Método para inclusión de pacientes:

1. Se identificó en la libreta de programación de Cirugía cardiovascular, a los pacientes que reunían los criterios de inclusión.
2. Una vez identificados, se procedió a obtener la carta de consentimiento informado de los padres.
3. A los pacientes, hijos de los padres que aceptaron participar en el estudio, se les tomaron muestras de sangre para medición de CEC, preoperatorias como muestra basal y posteriormente, después de que pasaron 48h de cirugía, una vez que sus condiciones generales, estuvieron estabilizadas en el periodo inicial de máxima respuesta inflamatoria secundaria al procedimiento, se tomó en forma simultánea a la toma de los productos habituales, se tomó una alícuota de sangre de 5ml extras.
4. Se realizó la medición del diámetro de la arteria braquial en el brazo no dominante del paciente pediátrico, bajo el método descrito y por un solo observador, el cual fue estandarizado con una medico experta en ultrasonido vascular aunque, las mediciones se realizaron en el preoperatorio (basal) y a las 48 hrs posteriores al mismo.
5. Por interrogatorio y revisión del expediente clínico se obtuvieron los datos de la hoja de recolección *ex profeso*, los que se capturaron en una base de datos del estudio, en el programa SPSS 15.

Método para la obtención y captura de información

1. Se realizó una toma de muestra sanguínea a niños con cardiopatía congénita programados para cirugía correctiva o paliativa con DCP 24 horas antes del procedimiento quirúrgico como muestra basal.
2. La segunda muestra se tomó a los mismos niños, después de las primeras 48 horas del procedimiento quirúrgico y la derivación cardiopulmonar.
3. En cada caso se obtuvo un volumen aproximado de 5 ml de sangre periférica, el cual se recolectó en tubo siliconizado con EDTA (1mg/ml) como anticoagulante (eliminando los primeros 2-3 ml de sangre para evitar contaminación con células endoteliales de la pared del vaso puncionado).
4. La sangre se diluyó 1:4 con solución salina estéril y las células mononucleares se aislaron a través de una separación por gradiente usando Ficoll-Hypaque (densidad 1.077). Las células mononucleares recuperadas de la interfase, se lavaron dos veces con solución salina estéril y se contaron en un hemocitómetro, para hacer alícuotas dependiendo del número inicial (10^7 hasta 2×10^8 cel/mm³) en PBS pH= 7.4.
5. La inmunocaptura de las células endoteliales se realizó colocando una alícuota de células mononucleares en un tubo (previamente enfriado en hielo) con un volumen de amortiguador que contiene partículas magnéticas acopladas a estreptavidina (IMag buffer), se incubó durante

unos minutos, luego se agregó el anticuerpo CD146 marcado con biotina y se colocó en el campo del magneto (BD IMagnet) dejando reaccionar aproximadamente 6 minutos.

6. Posteriormente, se removió el sobrenadante y se lavó con amortiguador dos veces (los antígenos que comparten las células son retenidos en el tubo mientras que las otras células son removidas con el sobrenadante). Luego se removió el tubo del campo magnético y se analizaron las células capturadas con las partículas todavía unidas (la fracción que se quedó en el fondo del tubo es la que se analizó en el citómetro de flujo para realizar la cuenta de células endoteliales).

7. La identificación (inmunofenotipificación) de las células endoteliales se realizó incubando estas células con los siguientes anticuerpos: el anticuerpo CD34 marcado con APC, el anticuerpo VEGF R2 marcado con FITC y el CD133 marcado con Alexa 730.

El porcentaje de células positivas se analizó por citometría de flujo (FACSAria, Becton Dickinson) y se comparó con un control isotipo IgG.

Aparatos

USG Doppler para medir la reactividad vascular mediada por flujo en la arteria braquial

Técnica: El paciente debe mantener una adecuada temperatura, y existir un medio ambiente exento de ruido, la determinación del estudio se realizó por un solo observador, se empleó un equipo de USG marca Toshiba Doppler color espectral, portátil, con software bidimensional con monitor interno de electrocardiograma (ECG) y un transductor vascular de alta frecuencia con una mínima frecuencia de 3.75 MHz.

Se colocó al paciente en posición supina con el brazo (brazo no dominante) en una posición cómoda para obtener la imagen de la arteria braquial, se visualizó la arteria braquial por arriba de la fosa antecubital en un plano longitudinal, se seleccionó un segmento con interfase de la íntima anterior y posterior entre la luz y la pared del vaso seleccionando una imagen continua bimodal en escala de grises, en forma paralela a la imagen bimodal podrán utilizarse el modo A y modo M en forma continua para medir el diámetro del vaso.

Durante la adquisición de la imagen algunas estructuras anatómicas como la vena y el plano facial ayudan a mantener la misma imagen de la vena durante todo el estudio. Se creó un estímulo de flujo a la arteria braquial a través de un manguito de esfigmomanómetro insuflando por arriba de la fosa antecubital del brazo, se determinó inicialmente una imagen basal en reposo y se estima el flujo sanguíneo a través de la velocidad de flujo de la arteria por doppler. Posteriormente se creó una oclusión arterial por insuflación del brazalete a presión suprasistólica, el brazalete se insufló por lo menos 20 mmHg por arriba de la presión sistólica basal para ocluir el paso del flujo arterial y estandarizar el tiempo, esto causa isquemia y consecuentemente dilatación del vaso y disminución de la resistencia por mecanismos de autorregulación, en forma subsecuente al desinflar el manguito se determinó el índice, un estado muy breve de elevación del flujo a través de la arteria braquial (hiperemia reactiva) , una

imagen longitudinal de la arteria es recuperada continuamente durante 30 segundos antes a 2 minutos después de desinflar el manguito y una señal doppler pulsado de la arteria se obtuvo inmediatamente después de liberado el manguito y no más de 15 segundos después de desinflarlo para valorar la velocidad hiperémica.

Posteriormente el análisis de la reactividad de la arteria braquial depende de la calidad de la imagen de ultrasonido. El diámetro de la arteria braquial se midió por imágenes longitudinales en las cuáles la interfase de la luz de la íntima se visualice entre las paredes anterior y posterior del vaso.

El diámetro de la arteria braquial debe ser medido al mismo tiempo en el ciclo cardíaco, óptimamente alcanzado utilizando el EKG durante la adquisición de la imagen.

El inicio de la onda T se utiliza para identificar el final de la diástole y el pico máximo de la onda T identifica el final de la sístole, el diámetro del vaso durante el pico de la sístole es mayor que el diámetro del vaso durante el diámetro al final de la sístole.

El USG doppler fue realizado por un solo observador (Claudia Soraya López Reyes) tesista, que fue estandarizada en el Hospital de Especialidades por la Dra. Maria Elena Contreras, médico cardiólogo, quien le considero estandarizada después de un estudio comparativo piloto aunque no se calculó la concordancia interobservador (kappa).

Plan de análisis:

Se utilizo estadística descriptiva para el cálculo de frecuencias simples así como medidas de tendencia central. Se empleo la prueba de Wilcoxon, se procesarán los datos mediante el programa SPSS 15.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Unidades
Células endoteliales circulantes	Células del endotelio vascular que circulan en sangre cuantificadas por citometría de flujo	Células epiteliales altamente especializadas que forran el endotelio que se desprenden del mismo y circulan en sangre	Cuantitativa continua	Células/ml

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Unidades
Edad	Tiempo transcurrido del nacimiento a la fecha actual	Tiempo que una persona, animal o planta ha vivido desde que nació	Cuantitativa continua	Meses
Peso	Medición de masa corporal de un individuo	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre su apoyo como resultado de la acción de la gravedad	Cuantitativa continua	Kilogramos
Patología de fondo	Entidad cardíaca por la cual se indicó la cirugía	Enfermedad principal de una persona	Cualitativa nominal	Nominal
Apoyo inotrópico (días de uso, clase y dosis)	Medicamentos de apoyo a la frecuencia cardíaca y presión arterial sistémica intravenosos, clasificación farmacológica, intervalo de uso en el paciente y dosis	Medicamentos que se utilizan para mantener el latido cardíaco y la presión arterial de una persona	Cuantitativa continua	Microgramos por kilo por minuto
Tiempo con ventilación mecánica	Tiempo de sostén respiratorio (ciclo respiratorio inspiración-espирación) llevado a cabo por medio de un ventilador	Utilización de un dispositivo artificial para ayudar al paciente a respirar	Cuantitativa continua	Días
Días de estancia en la terapia intensiva	Intervalo de tiempo entre ingreso y egreso de un paciente en terapia intensiva	Días en que el paciente se mantiene en terapia intensiva desde su ingreso	Cuantitativa continua	Días

USG doppler	Diámetro de la arteria braquial en el brazo no dominante.	Medida en milímetros de las paredes de la arteria braquial del brazo.	Cuantitativa continua	Milímetros
--------------------	---	---	-----------------------	------------

VARIABLES DE CONFUSION

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Unidades
Tiempo de dcp	Tiempo en el cual el flujo sanguíneo corporal, así como, la oxigenación del mismo se controla y fluye por una bomba extracorpórea el cual permite la realización de correcciones quirúrgicas de patologías cardíacas	Tiempo en el que un sistema mecánico es capaz de mantener las constantes de un paciente que precisan la detención temporal del corazón, del pulmón o de ambos y que es capaz de mantener una transferencia de oxígeno en la sangre fuera del paciente al tiempo que es impulsada por un sistema de bombeo	Cuantitativa continua	Minutos
Tiempo de pinzamiento aórtico	Tiempo en el flujo aórtico sanguíneo es intervenido por colocación de una pinza en el cayado aórtico	Tiempo de colocación de una pinza quirúrgica para detener el flujo sanguíneo a través de la aorta	Cuantitativa continua	Minutos

I. ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos promulgados en la declaración de Helsinki en Junio de 1964, enmendada en la Asamblea General Mundial en Escocia en Octubre de 2000, con notas de clarificación sobre el párrafo 29 agregada por la Asamblea General en Washington 2002 y sobre el párrafo 30 en Tokio 2004, además de lo estipulado por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se consideró como un estudio con riesgo mínimo, para los sujetos en estudio, por lo que requiere de carta de consentimiento informado (anexo 2), firmada previamente por ambos padres, realizada de acuerdo a los lineamientos de la NOM número 168.

En relación al aspecto riesgo de la investigación: en el presente estudio no implicó mayor riesgo para el paciente, ya que los estudios de sangre (4ml de sangre total en tubo con anticoagulante) se tomaron durante las tomas de muestras sanguíneas que correspondían a los exámenes preoperatorios de rutina y postoperatorios inmediatos. En relación a la medición ultrasonográfica del diámetro de la arteria braquial, dicho estudio se realiza como parte de un método de estudio no invasivo, que no implica mayor riesgo para el paciente.

En relación a la contribución y beneficio del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto tiene la finalidad de buscar si el estudio USG para la medición del diámetro de la arteria braquial (no invasivo), se correlacionó con otros indicadores de la respuesta inflamatoria para poder establecer con anticipación el mayor o menor riesgo que tiene un paciente de presentar complicaciones, o que éstas últimas sean tan graves que puedan llevar al paciente a la muerte.

Confidencialidad: en el presente estudio todos los datos relacionados con cada uno de los pacientes en cuestión, se resguardaron por los investigadores en carácter de confidencialidad, misma que se le manifestó al paciente y su tutor a través de la carta de consentimiento informado.

En relación a las condiciones para solicitar el consentimiento informado a los familiares y pacientes, éste se solicitó 24 hrs antes de la intervención quirúrgica y desde luego previo a la toma de muestra sanguínea y estudio ultrasonográfico del paciente, el cual se obtuvo por la investigadora responsable Dra. Claudia Soraya López Reyes, quién además informó detalladamente los motivos, objetivo del presente estudio.

La forma de selección de los participantes en el presente proyecto de acuerdo al número total de pacientes que son intervenidos quirúrgicamente por malformaciones cardíacas que requieren entrar a procedimiento de "bomba extracorpórea" será incluyendo a todos los

pacientes que sean programados e ingresen a la programación para cirugía de corazón bajo bomba extracorpórea en el Hospital de Pediatría del CMNSXXI.

Por otro lado se anexa la hoja de asentimiento para todo paciente pediátrico entre 10 y 17 años de edad que decida participar en el presente proyecto de investigación, de acuerdo a las modificaciones realizadas a la Ley General de Salud.

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en 20 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular bajo derivación cardiopulmonar que cumplieron los criterios de inclusión, los cuales fueron 11 (55%) masculinos y 9 femeninos (45%), con una mediana de edad de 3.6 meses (12-108) si bien los extremos de edad fueron amplios, la mayoría de nuestros pacientes se intervienen en etapas tempranas; el estado nutricional en el que se ubicó nuestra población predominantemente fue desnutridos en sus diversos grados (50%); eutrófico (35%) y el resto con sobrepeso y obesidad(15%), como se observa en la tabla 1.

Tabla. 1 Descripción de las características de la Población

Variable	Mediana o Porcentaje	Valores Extremos
Edad	3.6 meses	(12-108)
Sexo	11 (55%)	N.A.
Masculino	9 (45%)	
Femenino		
Peso	12.2 kg	(6.7-24)
Talla	90 cm	(72-125)
Estado nutricional		N.A.
Desnutrición G3	10%	
Desnutrición G2	20%	
Desnutrición G1	20%	
Eutrófico	35%	
Sobrepeso	5%	
Obesidad	10%	

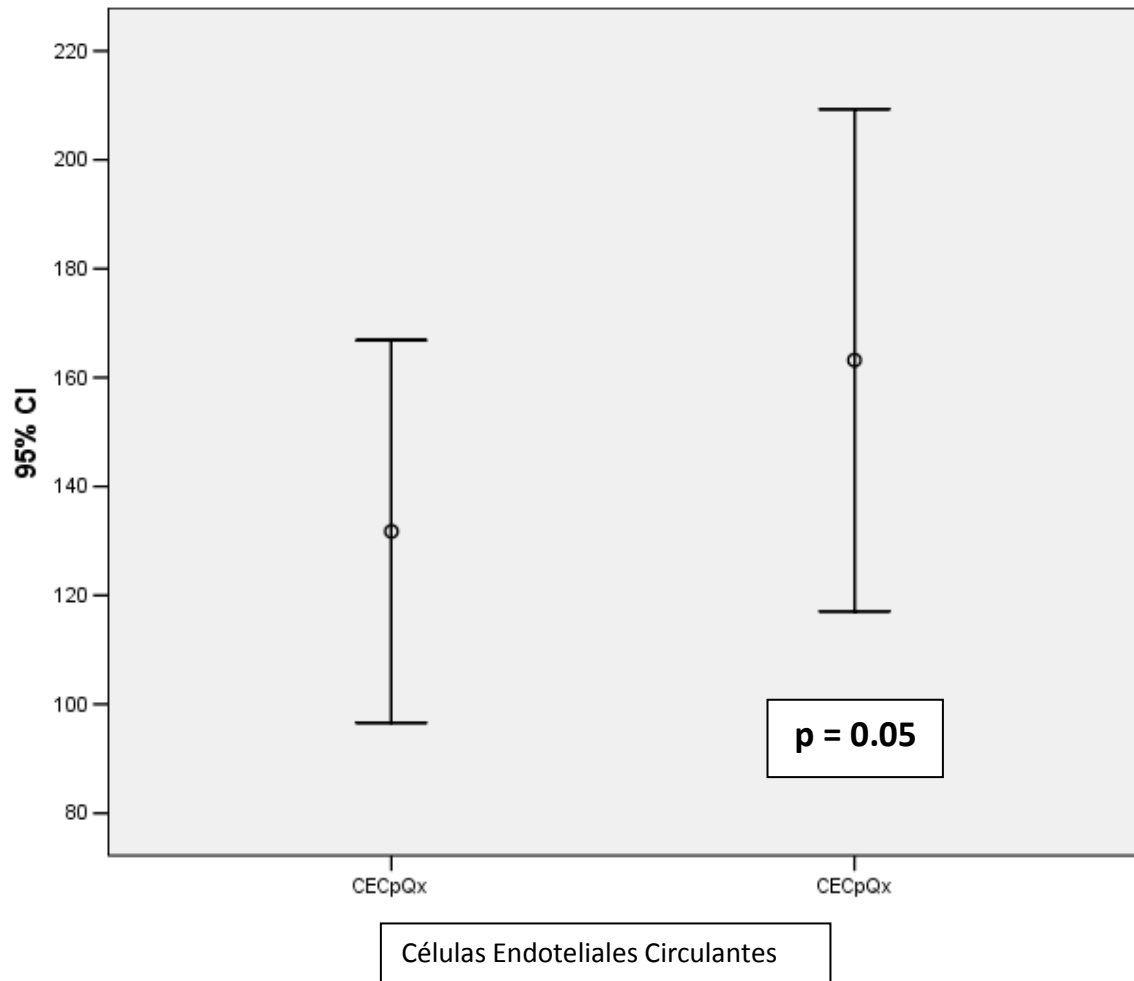
N.A.: no aplica

El tipo de cardiopatía más frecuente en nuestra población fueron los defectos septales (45%) y la Tetralogía de Fallot (45%); ambas cursando con una clasificación según la escala de riesgo quirúrgico de RASCH-1: 2. Los días de ventilación mecánica en la mayoría de los pacientes se situó por debajo de 3 (60%) y el resto con ventilación asistida por más de 3 días, el tiempo de permanencia en la Terapia Intensiva Pediátrica fue en su mayoría de 5 a 10 días (75%), el tiempo de derivación extracorpórea tuvo una media de 113 minutos, los cuales están por encima de lo referido en la literatura para el manejo de este tipo de cardiopatías, correspondiendo también a los mayores tiempos al incremento en el riesgo de mortalidad, presentándose esta en un 15%.

Tabla.2 Descripción de las variables Independientes

	Tipos	Porcentaje
Tipo de Cardiopatía	Defectos Septales	(45%)
	Tetralogía de Fallot	(45%)
	Otras	(2%)
RASCH-1	1	15%
	2	85%
Ventilación Mecánica	Menor de 48 horas	40%
	Mayor de 48 horas	60%
Estancia en Terapia Intensiva	Menor a 5 días	15%
	5 a 10 días	75%
	Mas de 10 días	10%
Tiempo de Derivación Cardiopulmonar	113 minutos	(37-168)

La cantidad de CEC se incremento en forma significativa antes y después de la Derivación Cardiopulmonar con una $p=0.057$, tuvimos una media de 131 cels/mm (mínimo 74, máximo 374) en el prequirúrgico y 163 cels/mm (mínimo 58, máximo 488) en el postquirúrgico, lo que se observa en el gráfico 1.

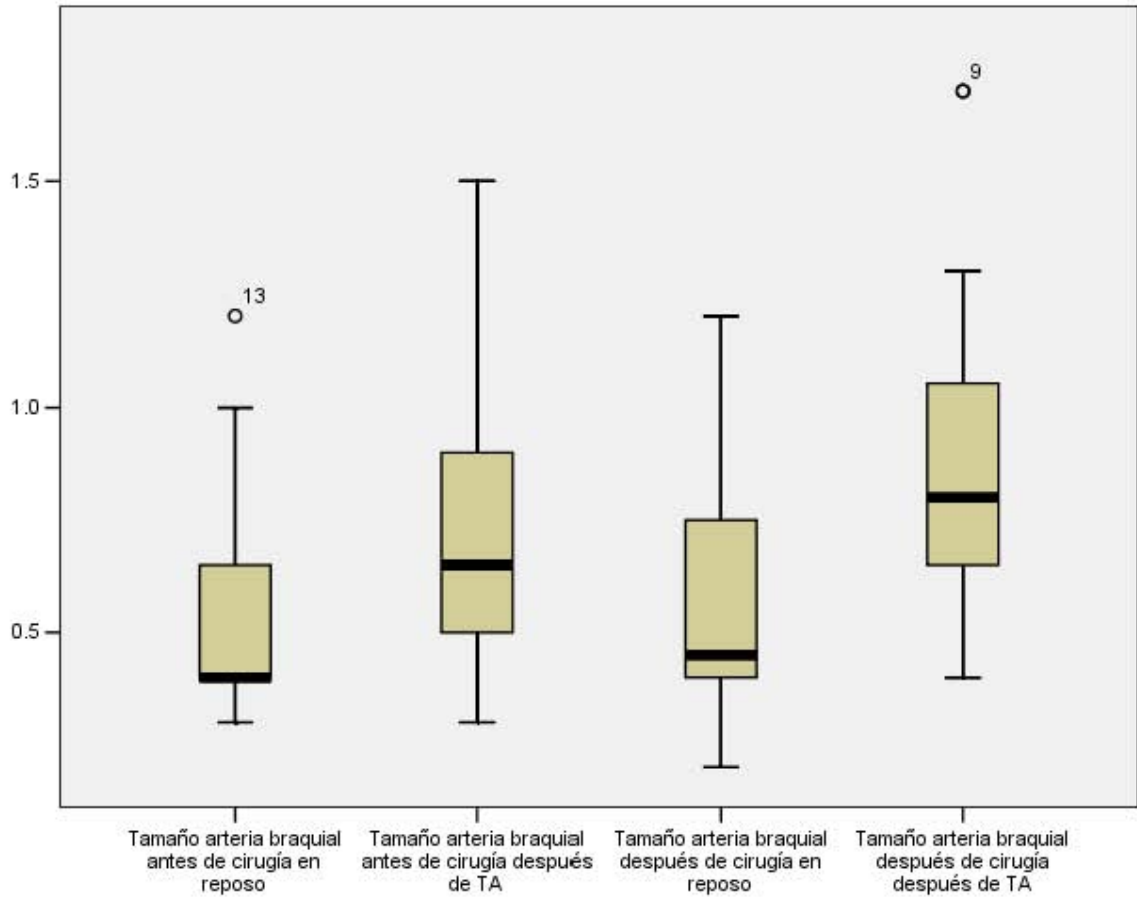


Al analizar el grado de distensibilidad que es un factor determinante del daño endotelial, se obtuvo con la prueba de Wilcoxon una p significativa <0.001 posteriormente al realizar la determinación en el postquirúrgico, la p fue de <0.0001 ; y al comparar las tomas de distensibilidad endotelial en el pre y postquirúrgico la p fue de <0.006 , como se describe en la tabla 3.

Tabla.3 Descripción de las tomas del USG doppler

	media	DS	mínimo	máximo	Wilcoxon
USG PreQX					
Pre TA	0.540	0.264	0.3	1.2	p= 0.001
Post TA	0.720	0.364	0.3	1.5	
USG post Qx					
Pre TA	0.575	0.301	0.2	1.2	p= 0.000
Post TA	0.880	0.359	0.4	1.7	
USG preQx					
Post TA	0.720	0.356	0.3	1.5	p= 0.006
USG postQx					
Post TA	0.880	0.359	0.4	1.7	

En el gráfico 2, se puede observar la modificación del tamaño de la arteria braquial en diferentes momentos, se determinó una media de 0.54 mm (mínimo 0.3, máximo 1,2) en los ultrasonidos realizados antes del paso a cirugía y antes de la toma de Tensión Arterial, en cuanto a la toma posterior al estímulo encontramos una media de 0.72 (mínimo 0.3, máximo 1.5). Los datos obtenidos del USG en el postoperatorio fueron media de 0.57 (mínimo 0.2, máximo1.2); antes del estímulo, y después la media fue de 0.88 (mínimo 0.4, máximo 1.7).



DISCUSION

Los avances en la tecnología han permitido el aumento en la supervivencia de los pacientes con cardiopatía congénita, actualmente con los avances en ultrasonido tridimensional se ha logrado el diagnóstico de defectos cardíacos antes del nacimiento logrando cada vez más una atención oportuna de los mismos. A través del tiempo se han identificado en el manejo de los pacientes postoperados de corazón diferentes biomarcadores para prevenir diferentes factores de riesgo, entre los cuales contamos con la brecha aniónica, lactato sérico. A partir de las células endoteliales circulantes (CEC), se han descrito como biomarcadores en los eventos coronarios agudos en pacientes adultos y que además se encuentran actualmente en estudio observando cuáles son los factores que las pueden modificar. Se ha tomado como analogía los niños con enfermedad cardíaca grave que se someten a DCP con los adultos con cardiopatía isquémica, basándonos en este punto consideramos que las células endoteliales circulantes pueden tomarse como marcador pronóstico. Partiendo de esto el objetivo de nuestro estudio fue valorar el número de CEC y compararlo además con el grado de distensibilidad endotelial. Este último también se encuentra actualmente en estudio en los pacientes adultos con riesgo de enfermedad coronaria, lo referido por Hill y colaboradores fue que las células endoteliales progenitoras son un marcador relevante en las enfermedades cardiovasculares (6,7).

El grupo del estudio se integró por 20 pacientes con cardiopatía congénita que se intervinieron quirúrgicamente con uso de DCP, a los cuales se les cuantificó el número de CEC en etapa pre y postquirúrgica, así como el grado de distensibilidad endotelial pre y post quirúrgica antes y después de la aplicación de un estímulo externo (toma de Tensión Arterial).

Nuestra población estuvo integrada por pacientes en su mayoría lactantes con una media de edad de 3.6 meses, sin embargo los extremos de edad estuvieron muy por encima de lo referido en la literatura para la corrección quirúrgica de cardiopatías como Tetralogía de Fallot la cual se presentó en 45%, seguida de los defectos septales 45%, que en Hospitales de primer mundo se opera antes de los 6 meses, previniendo con esto las complicaciones propias de los cambios vasculares, principalmente la asociación con Hipertensión Arterial Pulmonar; Diller y cols. Reportaron la relación entre células endoteliales progenitoras (CEP) y el Síndrome de Eisenmenger o Hipertensión Arterial; se encontró que el número de CEP es más bajo en pacientes con esta patología, además de que fármacos como sildenafil influyen para el incremento de las mismas (29); no se determinó en este estudio el grado de Hipertensión Pulmonar.

El su mayoría fueron hombres en un 55%, con afectación en su mayoría del estado nutricional 50% estuvo desnutrido en sus diferentes grados, sin embargo el porcentaje de niños eutróficos fue 35%, llamando la atención que el 15% estuvo sobre el peso esperado para la edad, acorde con el tipo de cardiopatía más frecuente que fue de flujo pulmonar disminuido; el estado

nutricional reportado por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENN) reportó una mayor prevalencia de desnutrición en la región Sureste del país; así como en la zona Urbana de la Ciudad de México así también coincide la presencia de sobrepeso y obesidad en donde se reporta a nivel nacional una prevalencia del 26%.

La mortalidad fue del 15% alta considerando que el riesgo según la escala de RASCH (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery) propuesta para predecir la mortalidad hospitalaria, según esta escala la mayoría de nuestra población estuvo clasificada como RASCH 2 (85%) y solo 15% fueron RASCH 1 (30).

En cuanto a los tiempos Derivación Cardiopulmonar y Pinzamiento Aórtico estuvieron en 113 minutos y 65 minutos, altos respecto a lo comparado con la literatura, los cuales se reportan con medias de 60 y 30 minutos en cardiopatías complejas. Los días de Ventilación mecánica en su mayoría fueron mayores de 48 horas y el uso de inotrópicos estuvo lo referido en la literatura, lo que disminuye la morbilidad asociada, la estancia en la terapia Hospitalaria de entre 5 a 10 días (75%). En un estudio similar realizado en Brasil donde ha tenido mucho auge la cirugía cardiovascular en Pediatría; Cavada y cols, reportaron que la duración de estancia intrahospitalaria en las unidades de cuidados intensivos pediátricos tenía una media de 12 días, con una duración de la ventilación asistida de 120 horas y un tiempo de bomba de 125 minutos ± 49 minutos; con un pinzamiento aórtico de $82,3 \pm 34$ minutos.

La relación con este estudio fue que es una población semejante a la nuestra, sin embargo si encontramos diferencias significativas en cuanto a los tiempos de derivación cardiopulmonar, ventilación mecánica y tiempo de estancia en la Terapia Intensiva Pediátrica; ellos concluyen además que los pacientes con peso menor y mayor tiempo de DCP tenían mayor estancia hospitalaria así como mayor daño endotelial, identificando como factores protectores el mejor estado nutricional. (33)

En cuanto al objetivo principal del estudio que fue la cuantificación de las células endoteliales circulantes (CEC) en los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas que se someten a DCP se reporto con una media de 131 en la muestra pre quirúrgica (mínimo 74, máximo 374) y con una media en la muestra postquirúrgica de 163 (mínimo 58 y máximo 488) con una $p=0.05$ estadísticamente significativa según la prueba de Wilcoxon, en cuanto al complemento del estudio de valorar el grado de distensibilidad endotelial según el Ultrasonido doppler en el periodo pre quirúrgico obtuvimos una media de 0.540 mm y posterior a este la media fue de 0.720mm, con una $p=0.001$ significativa y posterior al estímulo encontramos que no en todas las ocasiones se determinó una distensión del endotelio; llama la atención la dispersión de las cifras de distensión de la arteria, lo que puede explicarse por que la medición con Ultrasonido es un procedimiento operador dependiente.

La hipótesis se acepta ya planteábamos que el incremento de las células endoteliales circulantes incrementaría en un 65%; si encontramos este incremento acorde a lo esperado; sin embargo llama la atención que la cifra absoluta de CEC estuvo por encima de la cifra reportada por la literatura donde los estudios con células endoteliales circulantes se han enfocado en Hipertensión Arterial Pulmonar (29-31).

El estudio tuvo como debilidades tener una población muy pequeña con predominio únicamente de dos tipos de cardiopatía que realmente no eran de alto riesgo quirúrgico a pesar de lo cual se tuvo una mortalidad alta por arriba de lo referido por la literatura. Otro de los inconvenientes que tuvimos es que la población fue de un hospital de concentración al que solo llega población del sureste del país y que no se cuantificó la concordancia intraobservador.

En cuanto al uso de las Células Endoteliales Circulantes como biomarcador en el estudio de Boos y cols. demostraron que es un marcador novedoso y que se encuentra además en rápido crecimiento, que tiene además un gran potencial como biomarcador específico de daño endotelial (7); Otro de los estudios de diferentes biomarcadores endoteliales en pacientes sometidos a derivación cardiopulmonar incluyen ha hemopexina, ceruloplasmina, inhibidor inter alfa H4, y alfa-2 macroglobulina, los cuales se encuentran actualmente en estudio.

Por otro lado el reporte de Hipertensión Arterial Pulmonar en cardiopatías congénitas que se ha asociado con daño endotelial y se reporta que se asocia con un incremento en la cuenta total de las células Endoteliales Circulantes (30); No se correlacionó el grado de HAP con el número de CEC por lo que puede ser un estudio a futuro. Además de los factores que pueden modificarla Presión pulmonar como son el uso de medicamentos como el sildenafil, óxido nítrico, captopril y que no se tomó en consideración sobre las posibles variaciones que existieran en nuestra población.

Por otro lado al poder medir la lesión endotelial en forma no invasiva, como es el caso de la cuantificación de la distensibilidad de la arteria braquial que se midió en este estudio, puede permitir la identificación precoz de los pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, secundaria al daño endotelial, la cual ha sido estudiada en forma intensiva en pacientes con muerte cardiovascular, infarto al miocardio, enfermedad cerebrovascular y angina inestable (23) con una media de 3.77 ± 4 mm; en nuestro estudio se obtuvo una media de 0.720/0.880 (0.3-1.5/0.4-1.7) con una $p < 0.006$ observando que por sí sola la determinación de la distensibilidad endotelial puede considerarse como un factor pronóstico para desenlace del evento postquirúrgico y constituye el hallazgo más significativo del estudio, y con potencial trascendencia, ya que es una evaluación no es invasiva y puede ser realizada por algún operador capacitado, además de que al momento actual no se encuentran reportes en niños en la literatura de su utilidad reportes en niños postoperados de corazón.

Cabe mencionar que hasta el momento, tampoco se ha informado de ninguna referencia donde se describa el valor de la distensibilidad endotelial en niños, por lo que es necesaria una investigación con ese fin, para poder contar con valores de referencia con quien contrastar los hallazgos en niños enfermos y darle su justo valor como un buen biomarcador, además de que se podría modificar el tratamiento e identificar cual es la causa de hipoxia sostenida con daño endotelial secundario, e incluso podría considerarse como un indicador para poder programar la cirugía en las mejores condiciones posibles.

Conclusiones

1. Las células endoteliales circulantes son un marcador útil y específico de daño endotelial, en nuestro estudio estuvo incrementado probablemente por la presencia de Hipertensión Arterial Pulmonar
2. El ultrasonido doppler para medir la distensibilidad de los vasos sanguíneos es útil para la determinación de daño endotelial además de tener la ventaja de no ser un método invasivo, tuvo la ventaja de ser realizada por un sólo observador y la desventaja de ser un grupo muy pequeño de pacientes, aunque se requieren las cifras de referencia en población infantil sana, y en todo caso contrastar el cambio de porcentajes de dicha distensibilidad, pre y postquirúrgica.
3. Las células endoteliales circulantes son marcador de valor pronóstico en el adulto isquémico y de manera similar podrá ser utilizado en el niño solo con hipertensión pulmonar como esta descrito sino de otras patologías a nivel cardiaco en las que exista daño endotelial.

REFERENCIAS

1. Raja S, Berg G. Impact of Off Pump Coronary Artery Bypass Surgery on Systemic Inflammation: Current Best Available Evidence. *J Card Sur* 2007; 22: 445-455.
2. Pollack M, Ruttimann U, Getson P. Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988;16:1110-6.
3. Jenkins K et al. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*.2004;7:180-4.
4. Kang N, Cole T, Tsang V, et al. Risk stratification in paediatric open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 3-11.
5. Vega S, Rivera J, González H. Factores asociados a mortalidad en niño sometidos a corrección de Comunicación interventricular. Tesis. 2007.
6. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353: 999-1007.
7. Boss C, Lip G, and Blann A. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1538-1547.
8. Aubin M, Laurendeau S, Mommerot A, et al. Differential Effects of Inhaled and Intravenous Sildenafil in the Prevention of the Pulmonary Endothelial Dysfunction Due to Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51:11-17.
9. Hazama S, et al. Inflammatory Response after Coronary Revascularization: Off-pump versus On-pump (Heparin-coated Circuits and Poly2methoxyethylacrylate-coated Circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10: 90-6.
10. Lull M, Carkaci-Salli N, Freeman W, et al. Plasma Biomarkers in Pediatric Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Res* 2008; 63: 638-44.
11. Sheil M, Luxford C, Davies M, et al. Protein oxidation injury occurs during pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1054-61
12. Christena S, Finckhb B, Lykkesfeldtc J, et al. Oxidative stress precedes peak systemic inflammatory response in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *Free Rad Biomed* 2005; 38:1323-32.
13. Bertolini F, Shaked Y, Kerbel R, et al. The multifaceted circulating endothelial cell in cancer: towards marker and target identification. *Nature Reviews. Cancer* 2006; 6: 835.
14. Rask-Madsen C, King G. Mechanisms of Disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2007; 3: 46-56.
15. Rosenzweig A. Circulating Endothelial Progenitors Cells as Biomarkers. *N Engl J Med* 2005;10:1055-1057.
16. Lee K, Lip G, Tayebjee M. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105:526-532.
17. Zeiher A, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652-62.
18. Anderson T, Uehata A, Gerhard M, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1235- 41.
19. Boneu B, Abbal M, Plante J, Bierme R. Factor VIII-complex and endothelial damage. *Lancet* 1975;l: 1430.
20. Goon P, Lip G, Boos C. Circulating endothelial cells endothelial progenitor cells, and endothelial microparticles in cancer. *Neoplasia*, 2006; 8: 79-88.
21. Shantsila E, Watson T, et al. Endothelial Progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 741-752.
22. Lee K, Lip G, Tayebjee M. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105:526-532.
23. Hill J, Zalos G, Finkel T, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2005; 348: 593-600.
24. Herbrig K, Gross P, Passauer J, et al. Increased total number but Impaired Migratory Activity and Adhesion of Endothelial Progenitor Cells in Patients on Long-Term Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2004; 44: 840-849.

25. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.
26. Verdejo J. Función Endotelial. *Arch Cardiol Méx* 76 suppl.
27. Diller G, et al, Circulating endothelial Progenitor Cells in Patients with Eisenmeger Syndrome and Idiopathic Pulmonary Arterial Hipertension. *Circulation* 2008;117:3020-3030.
28. Smdja D. et al, Circulating endothelial Cells, a New candidate Biomaker of Irreversible Pulmonary Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease. *Circulation* 2009;119:374-381.
29. Sakao S. Tatsumi k and Volkel N, Endothelial cells and pulmonary arterial hypertenmsion: apoptosis, proliferation, interaction and transdifferentiation. *Respiratory Research* 2009,10;95.
30. Olaiz G., y cols. Encuesta Nacional de Salud 2006. Instituto Nacional de Salud Pública.

31. Costa L et al Profile of Systemic Inflammatory Response after Pediatric Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:119-124.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: EDAD: MESES SEXO: 1=M 2=F

PESO: KG TALLA: CM

RASCH-1: 1 2 3 4 5 6

PATOLOGÍA DE FONDO:

TIEMPO DE DCP: 1: (60-90 MIN) 2: (90-120 MIN) 3: (MÁS DE 120 MIN)

TIEMPO DE PINZAMIENTO AÓRTICO: 1: (MENOS DE 30 MIN) 2: (30-60 MIN)
3: (MÁS DE 120 MIN)

DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA: 1: (MENOS DE 2) 2: (MÁS DE 2)

DÍAS DE ESTANCIA EN LA TERAPIA INTENSIVA: 1: (MENOS DE 5) 2: (5-10)
3: (MÁS DE 10)

APOYO INOTRÓPICO: 1. DOPAMINA 2. DOBUTAMINA 3. MILRINONA
4. ADRENALINA 5. NORADRENALINA 6. LEVOSIMENDAN

DÍAS DE UTILIZACIÓN DE INOTRÓPICO: 1: MENOS DE 3 2: MÁS DE 3

DEFUNCIÓN: 1: SI 2: NO

CÉLULAS ENDOTELIALES CIRCULANTES

PREQUIRÚRGICAS:

POST QUIRÚRGICAS:

Consentimiento informado

Titulo:

“DAÑO ENDOTELIAL EN NIÑOS OPERADOS DE CORAZÓN SOMETIDOS A DERIVACIÓN CARDIOPULMONAR”

Su hijo(a) ha sido invitado a participar en este estudio de investigación clínica, dado que será sometido a una intervención quirúrgica que implica uso de circulación extracorpórea. Usted puede decidir, si desea que su hijo(a) participe o no. Por favor, tome su tiempo para la decisión. Sírvase leer cuidadosamente y siéntase libre de preguntar al médico del estudio acerca de la información que se proporcionará mas adelante.

El estudio será conducido por el Médico Residente de Enfermo Pediátrico en Estado Crítico Claudia Soraya López Reyes, y como investigador principal la Dra. Ma. Eugenia Paniagua Medina, en el Hospital antes mencionado.

Propósito del Estudio

El propósito del estudio es saber si un tipo especial de células que tenemos en la sangre (llamadas células endoteliales) influye sobre el pronóstico y la posibilidad de presentar complicaciones en los pacientes que son operados del corazón y se someten a circulación extracorpórea. La circulación extracorpórea es un procedimiento mediante el cuál la sangre circula fuera del cuerpo.

Procedimientos a realizar

- Tomará una muestra de sangre (4ml, aproximadamente una cucharadita) antes de que empiece la cirugía, ésta muestra se tomará al momento de poner a su paciente en el sistema de circulación extracorpórea a fin de evitar puncionarlo.
- Se tomará una segunda muestra de 4 ml en las 18 hrs posteriores; ésta muestra se tomará del catéter arterial y/o venoso que tenga el paciente; por lo que tampoco se hará mediante punción. Si su hijo (a) no tiene instalado catéter, ésta muestra se tomará mediante punción venosa.
- A si mismo se realizará la determinación de un ultrasonido braquial, en dos tiempos pre y postquirúrgico; el cuál se realiza con equipo del hospital. El ultrasonido es parecido al que se le hizo a su hijo (a) para hacer el diagnóstico de la enfermedad del corazón. Consiste en un registro que se hace colocando un pequeño aparato sobre la piel y que dura algunos minutos.

Beneficios obtenidos si decide participar en el estudio

No habrá beneficios directos para su hijo (a). Este estudio puede contribuir al desarrollo de nuevos conocimientos sobre la enfermedad de su hijo, las complicaciones durante y después de la cirugía y así, obtener tratamientos que en un futuro puedan ser de utilidad

para los pacientes que padezcan estas enfermedades. El estudio no tiene costo para ustedes y tampoco habrá un pago por su participación en el mismo.

Posibles riesgos y molestias

1. En un caso remoto, la toma de la muestra se realizará por punción venosa, la cuál se llevará a cabo por personal especializado con técnicas adecuadas. Esta punción puede ocasionar leve dolor y en pocas ocasiones dejar un hematoma (moretón).
2. La realización de ultrasonido braquial, solo representa una molestia transitoria para el paciente al momento de su realización.

Participación o Retiro

Su participación es voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica y conservará todos los derechos dentro de la institución.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede decidir que su hijo abandone el estudio, en cualquier momento. Esto tampoco modificará los beneficios y atención que usted tiene como derechohabiente del IMSS. En éste caso, la información y muestras que se hayan obtenido de su hijo (a) serán eliminados del estudio.

Privacidad y Confidencialidad del Estudio

Todos los datos personales que puedan identificar a su hijo(a) serán resguardados en forma confidencial.

Sólo tendrán acceso a los datos y los resultados de éste estudio los investigadores y el Comité de ética del Hospital de Pediatría del CMNSXXI.

Si los resultados de éste estudio son publicados o presentados en reuniones académicas, no se dará información que revele la identidad de los participantes. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestra base de datos.

En caso de tener dudas y aclaraciones acerca del estudio, puede contactar a los investigadores responsables:

Al médico Residente de Médico Residente de Enfermo Pediátrico en Estado Crítico Claudia Soraya López Reyes al teléfono 04455 33 34 26 11, o a la Dra. María Eugenia Paniagua al teléfono 56276900 ext. 22509 o con el Dr. Juan Carlos Rivera Rebolledo al teléfono 56276900 ext. 22472 y 22369 .

Para dudas sobre los derechos como participantes en un estudio de investigación.

Con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16.00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste éste estudio, además de haber leído (o alguien me ha leído) el contenido de éste formato de consentimiento. Se me ha dado la

oportunidad de hacer preguntas, han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia del formato. Al firmar éste formato estoy de acuerdo con que mi hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

Nombre del paciente o tutor (letra de molde)

Firma y fecha

Domicilio y teléfono _____

Nombre del investigador (letra de molde)

Firma y fecha

Nombre testigo 1 (letra de molde)

Firma y fecha

Parentesco:

Dirección:

Nombre testigo 2 (letra de molde)

Firma y fecha

Parentesco:

Dirección: