



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



"EVOLUCIÓN DE CARDIOPATAS CON Y SIN CRITERIOS DE
OPERABILIDAD QUE REQUIRIERON RETO
FARMACOLÓGICO, ESTUDIO PRONÓSTICO".

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR IÑAKI NAVARRO CASTELLANOS

TUTOR DE TESIS:

DR JULIO R. ERDMENGER ORELLANA
Departamento de Cardiología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



MÉXICO, D. F

Febrero 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Hoja de Firmas

DR JULIO R. ERDMENGER ORELLANA
Jefe del Departamento de Cardiología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DRA REBECA GOMEZ CHICO VELASCO
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Contenido

HOJA DE FIRMAS.....	2
MARCO TEÓRICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS.....	12
HIPÓTESIS.....	12
METODOLOGÍA	13
ÉTICA	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIÓN.....	20
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	21
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

MARCO TEÓRICO

Hipertensión Pulmonar.

La Hipertensión Pulmonar (HP) es una enfermedad poco frecuente, la incidencia de lo que se llamaban formas primarias se estima en 1 a 2 casos nuevos por millón de personas y por año. (1) Es un determinante importante en la morbilidad y mortalidad en niños. (2)

Se define como una elevación persistente de la presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo o mayor de 30 mmHg al ejercicio, o cuando la presión media de la arteria pulmonar es mayor del 20% de la presión media sistémica.(3)(4)

La HP provoca lesiones en la histología de los vasos, primero con una proliferación celular que afecta a la capa íntima, con una hipertrofia de la media y adventicia de las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares, posteriormente con lesiones irreversible como las lesiones plexiformes (proliferación de capas endoteliales y miofibroblastos) así como trombosis in situ.(1)(2) En todos los grupos etiológicos de HP esta implicada la misma fisiopatología que es la lesión endotelial por determinado estímulo, provocando alteración en el equilibrio de producción de vasodilatadores y vasoconstrictores locales. (4)(2)

La evolución natural de la HP se asocia a un mal pronóstico a corto, mediano y largo plazo. (1)La hipertensión pulmonar crónica esta caracterizada por un acortamiento y oclusión progresiva de las pequeñas arterias pulmonares, provocando un aumento de las resistencias vasculares periféricas y en consecuencia un aumento de la postcarga del ventrículo derecho. (5)(2) Esta vasoconstricción se ha asociado a un imbalance entre vasodilatadores endógenos Óxido Nítrico (ON), Prostaciclina (PGI₂) y exceso de vasoconstrictores Endotelina 1 y Serotonina. (2)

Después del Primer Simposio Internacional en 1973 donde se clasificó a la HAP en primaria y secundaria, le siguió el 2do Simposio en Evian Francia; después en Venecia en 2003, y actualmente regido por las actualizaciones del 2008 organizado por American College of Cardiology, en Dana Point California, siendo los 5 grupos y estando en el grupo 2 la HP secundaria a cardiopatía. (6)

La HP idiopática y la secundaria a cardiopatías congénitas forman la mayoría del grupo de pacientes pediátricos con HAP, englobando entre estas al 90% de los pacientes. (4)

Hipertensión Pulmonar en las cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas tienen la incidencia más alta de todas las malformaciones, reportándose hasta en el 1% de recién nacidos vivos.(7) En México esta cambiando la epidemiología y en general se sabe que 1 de cada 50 recién nacidos vivos nace con alguna malformación en general. (8)

Las cardiopatías congénitas que desarrollan HAP de manera más importante son aquellas con un cortocircuito de derecha a izquierda asociado a plétora pulmonar.(9)(7)

Las cardiopatías congénitas son un grupo complejo de trastornos que pueden diferir de otras formas de HAP en lo relativo a la anatomía cardíaca, la hemodinámica y la historia natural de la enfermedad. (10)

Se ha reportado desde un 11% hasta un 25% de los pacientes con cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado desarrolla fenómeno de Eisenmenger, antes de poder recibir tratamiento definitivo. (1)(4)

Existe actualmente una clasificación fisiopatológica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares asociados con hipertensión arterial pulmonar. (6)

1. POR TIPO CORTOCIRCUITO

1.1 Pretricuspidé simple:

- Comunicación interauricular
- Ostium secundum
- Seno venoso
- Retorno venoso pulmonar total o parcialmente libre de obstrucción.

1.2 Posttricuspidé simple

- Comunicación Interventricular
- Ductus arterioso permeable

1.3 Combinados

- En las que se define a la lesión predominante.

1.4 Defectos congénitos complejos

2. TAMAÑO

- Hemodinámico:
- Restrictivo
- No restrictivo
- Anatómico
- Pequeño-mediano.
- Grande

3. DIRECCION DEL CORTOCIRCUITO

- Predominantemente sistémico-pulmonar
- Predominantemente pulmonar-sistémico.
- Bidireccional

4. ANOMALIAS EXTRACARDIACAS ASOCIADAS

5. CORRECCIÓN QUIRÚRGICA.

- No operado
- Paliado
- Corregido.

Además de las características del defecto ya mencionada existen factores intracardiacos y extracardiacos para desarrollar HP. Entre los intracardiacos está las conexiones anómalas de venas pulmonares (progresión de la enfermedad) o la estenosis pulmonar (relativa protección y retraso en la progresión de HP) y de los extracardiacos se puede mencionar a los pacientes con Sx. de Down quienes desarrollan más rápido HP que pacientes sin Sx de Down con el mismo defecto cardiaco, lo mismo ocurre en otras genopatías (Noonan, Jacobson, Sprintzen) y en otras malformaciones como las de la vía aérea.(7)

En muchos pacientes la difícil decisión de operarlos estaba basada en las características histológicas de la biopsia pulmonar, pero actualmente se basa en la reactividad vascular pulmonar (con óxido nítrico inhalado, epoprostenol intravenoso, etc.). (1)

A través de los años se han establecidos varios manejos para la HAP como prostaciclina, posteriormente el bosentan, sildenafil, epoprostenol y hasta el levosimendan. (11) Aunque estudios recientes han demostrado que para hipertensión pulmonar idiopática buenos resultados con bosentan y sildenafil, para las secundarias únicamente el sildenafil, (12) ésto en aquellos pacientes en los que ya no son candidatos a corrección quirúrgica que aparentemente es la mejor opción de tratamiento, (13) ya que no existe en la actualidad un estudio que demuestre contundentemente ser la mejor opción para demostrar si se es candidato a la corrección quirúrgica; y esto probablemente es debido a que no se ha encontrado un criterio específico para poder hacer un escrutinio entre aquellos pacientes en los que la cirugía sería indudablemente la solución y aquellos en los que pudiera causar mayor daño.

Fenómeno de Eisenmenger

En pacientes con corto circuito intracardiaco, inicialmente el paso de sangre tiene un dirección de la circulación sistémica a la pulmonar, pero si el defecto es grande y se mantiene se producen cambios morfológicos progresivos en la microvascularización que llegan a invertir dicha dirección del flujo. (1)

El pronóstico de la hipertensión pulmonar por fenómeno de Eisenmenger es mejor que el de la hipertensión arterial idiopática, pero aun así provoca deterioro importante de la clase funcional y de la calidad de vida. (14)

El porcentaje de paciente que desarrollan Eisenmenger ha disminuido casi en un 50% en los últimos 50 años, del 11% referido previamente hay reportes que ha disminuido bajar hasta a un 5% de los adultos con cardiopatía congénita terminan desarrollando fenómeno de Eisenmenger.

Cateterismo Cardiaco.

Aunque la ecocardiografía es la herramienta inicial para diagnóstico de cardiopatías congénitas, pero resulta insuficiente para normar un tratamiento completo. Estudios recientes entre lactantes y niños con enfermedad pulmonar crónica, sugieren modesta correlación entre la presión arterial sistólica pulmonar determinada por ecocardiografía y las medidas hechas en cateterismo. (15)

Las mediciones hemodinámicas hechas por cateterismo se vuelven esenciales para pacientes con hipertensión pulmonar, siendo el estándar de oro, no solo para confirmar la enfermedad y ver la severidad, sino también para el diagnóstico diferencial, pero sobre todo es posible determinar un factor pronóstico a través de la respuesta que se obtiene durante la administración de vasodilatadores o en el caso de cardiopatías congénitas para ver si son o no son candidatos a un tratamiento quirúrgico y finalmente para evaluar paciente-candidatos para trasplante de corazón, pulmón o ambos. (15) (16) (15)

El cateterismo derecho ha demostrado ser seguro en adultos con una mortalidad relacionada de 0.055%. En pacientes pediátricos, dos estudios han encontrado como complicaciones mayores incluyendo arritmia, crisis de hipertensión pulmonar, fueron de 5% y 6% respectivamente. Los estándares de cuidado cardiaco recomiendan que los cateterismos deberán ser realizados en centros especializados por personal entrenado. (16)(17)

La necesidad de cateterismo cardiaco para confirmar el diagnóstico y establecer la severidad tiene un nivel de evidencia IC. (16)

El principio de Fick establece que la diferencia de contenido de Oxígeno entre la sangre arterial y la sangre venosa central es directamente proporcional al consumo de Oxígeno e inversamente proporcional al gasto cardíaco. El método de Fick está basado en la suposición que la tasa a la que se consume el oxígeno es una función de la tasa del flujo sanguíneo por la tasa de captación de oxígeno de los eritrocitos. La cantidad de eritrocitos que entra al pulmón es la misma al salir. Si se sabe cuantas moléculas de oxígeno adheridas a eritrocitos entraron al pulmón, cuantas salieron y cuanto oxígeno se consumió en el trayecto, se puede determinar la tasa de flujo de estos eritrocitos a medida que pasaron a través de la circulación pulmonar. (18)

Test de Reactividad Vasculat Pulmonar

Durante el cateterismo se realiza el test de reactividad vascular pulmonar (reto vasodilatador), consiste en una maniobra farmacológica controlada en donde se puede explorar uno o varios fármacos de efecto agudo, y poder predecir el efecto terapéutico con fármacos orales por tiempo prolongado, así como opciones quirúrgicas. Y se realiza con la administración de oxígeno suplementario para determinar el efecto de la hiperoxia sobre la respuesta vascular pulmonar y posteriormente se administran vasodilatadores específicos; el óxido nítrico (el más utilizado), adenosina, análogos de prostaciclina (iloprost, bosentan, sitaxentan y sildenafil). (15) (19)(20)(21)

Esta prueba se requiere utilizar una técnica estandarizada, y que se realice por personal con experiencia en el estudio de la vasculatura pulmonar. Este procedimiento no está exento de complicaciones, como bradicardia, hipotensión, hipovolemia, muerte súbita, entre otros. (22)

Deben ser considerados para esta prueba aquellos vasodilatadores con vida media corta y menor influencia sistémica, para revertir los efectos secundarios en caso necesario. (23)

Los métodos que actualmente se utilizan en el cateterismo derecho para valorar datos hemodinámicos y vaso reactividad se utilizan principalmente para predecir mejor que pacientes tendrían un resultado quirúrgico positivo o negativo (crisis hipertensivas inmediatas a la corrección o desarrollo de HP con el tiempo). Pero no existe un parámetro claro de la hemodinámica pulmonar preoperatoria presenta una mejor correlación con el resultado de la cirugía. (24)(7)

Por lo que la necesidad de directrices para guiar la decisión de manejo médico, quirúrgico correctivo o paliativo es una realidad urgente.

Se han utilizado diferentes definiciones para considerar respuesta al fármaco (reactividad vascular pulmonar), la Sociedad Europea de Cardiología define como respuesta positiva una disminución de la PAMP de al menos de 10 mmHg ó hasta llevar la PAMP a un valor absoluto de 40 mmHg siendo controversial esto en pediatría por las diferencias de presiones de acuerdo a la edad. Por lo que en nuestra institución tomamos como prueba de reto positiva a la disminución de la PAMP de al menos 5 mmHg de la basal o una disminución del 20% de las resistencias pulmonares sin alterarse las presiones sistémicas. (25)

La prueba de vasorreactividad pulmonar requiere utilizarse para determinar el inicio de manejo, nivel de evidencia IB. (16) (26)

Levosimendan

Levosimendan derivado de la piridazinona-dinitrilo, pertenece a una nueva categoría de inotrópicos denominada sensibilizadores al calcio, resultado de la investigación y desarrollo de sus antecesores los inhibidores de fosfodiesterasas tipo III. (27)

El gran beneficio potencial que puede aportar levosimendan frente a milrinona es que levosimendan a dosis terapéuticas no incrementa progresivamente los niveles de calcio intracelular, situación que sí provoca milrinona, lo que se ha correlacionado con un incremento de la arritmogenicidad auricular y ventricular, y lo que demostró un aumento de mortalidad en el grupo tratado con milrinona oral en el estudio PROMISE. (28)

Levosimendan es un vasodilatador sistémico, pulmonar y coronario al producir la apertura de los canales de K^+ ATPasa dependientes. No teniendo, a dosis terapéuticas, acción sobre los niveles intracelulares de GMPc ni de AMPc. Esta acción sobre los canales de K^+ ATPasa dependientes. (29)

Ha demostrado disminuir las resistencias vasculares periféricas en pacientes con falla cardíaca y en pacientes críticos. 2 Además grado de disminución de la presión pulmonar es directamente proporcional al grado de hipertensión pulmonar, esto quiere decir entre mayor presión pulmonar mayor es el efecto de reducción de la misma. (30) (31)

También ha demostrado en pediatría el incremento del rendimiento sistólico, diastólico.(29)

De las propiedades farmacocinéticas, cabe mencionar que el metabolito más activo es el OR-1896 con una vida media de 80 horas, alcanza la concentración plasmática pico en 20 minutos. (32)

Sildenafil

El Sildenafil es un inhibidor de la 5 fosfodiesterasa indicada para el manejo de la hipertensión pulmonar con una vía de administración oral (citrato de sildenafil) e intravenosa (Sildenafil) cuando es necesaria o se contraindica la vía oral; Su principal metabolito es la 2,3 desmetilsildenafil. (33)

La fosfodiesterasa es una enzima que hidroliza el monofosfato de guanosina intracelular (cGMP) a 5'-cGMP.(34)

Se ha referido que basados en la biodisponibilidad, en la actividad de la 5-fosfodiesterasa, así como en los niveles de su principal metabolito: 10 mg de Sildenafil intravenoso, mantienen una actividad similar a 20 mg de Citrato de Sildenafil (oral).(33)

Alain dentro de su estudio multicéntrico del sildenafil para pacientes con HAP postcorrección de cardiopatía, en los que se enroló a 18 pacientes: 5 con placebo, 4 con dosis bajas, 5 dosis media y 4 altas dosis. Se encontró que realmente sildenafil disminuyó la Presión de la Arteria Pulmonar en comparación al placebo y si el rebote que presentaba el Óxido Nítrico. Ningún efecto adverso se relacionó con el uso de Sildenafil intravenoso. (34)

EL Sildenafil oral se aprobó como tratamiento de la Hipertensión Pulmonar después de un estudio doble ciego, placebo controlado, que mostró efectividad en la HP crónica en adultos.(35)

En pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiovascular, el uso de sildenafil oral disminuyó el rebote de la HP después del uso del óxido nítrico durante el postoperatorio inmediato.(36)(37)

Sin embargo la biodisponibilidad del sildenafil vía oral es cerca del 40% en pacientes sanos, lo que nos complicaría su utilización en la prueba de reto farmacológica.(38) También demostrado en otro estudio en pacientes postoperados inestables, la absorción enteral fue impredecible. (39)

OXIDO NITRICO

Para disminuir los riesgos tóxicos a paciente y personal es necesario un equipo de circuito cerrado con elevado costo.

MILRINONA

Fármaco en el cual se ha demostrado un aumento de mortalidad en el grupo tratado con este fármaco en el estudio PROMISE.

ANALOGOS DE PROSTACICLINAS (PGI2 Y PGE1)

Fármaco análogo de las prostaciclina, que se ha comparado con óxido nítrico, siendo contradictorio sus resultados, ya que en algunos estudios no ha demostrado ser mejor que el ON, mientras que en otros han reportado mayor efecto vasodilatador con ON. (10) (15) Además con el defecto de ser caro y aumentar riesgo de sangrado en pacientes con poliglobulia o pacientes en que se administra heparina.

ADENOSINA

Producto intermedio del metabolismo del trifosfato de adenosina ATP con vida media de 5 segundos Se ha utilizado también la administración con adenosina en algunos centros como fármaco para la prueba de reto farmacológico. (15) Como efecto secundario es que produce una hipotensión importante, en la actualidad ya es considerado de segunda línea, detrás de los Análogos de prostaciclina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Infantil de México es el principal dentro de referencia de cardiopatías en el país, quienes son referidos tardíamente.

Existen múltiples fármacos para la realización del test de reactividad vascular pulmonar, teniendo estos defectos ya comentados previamente para su utilización como prueba de reto, teniendo como fármaco estándar de oro para la prueba el oxígeno (estándar imperfecto).

Cada día se ha intentado buscar nuevos fármacos mejorados que tengan su efecto selectivo en la vasculatura pulmonar, y que logren que el estudio sea lo mas reproducible posible, así como lograr estandarizarlo en todos los pacientes, en todos lo centros, y poder comparar adecuadamente los resultados.

Además se intenta encontrar cada día el mejor protocolo de estudio, que logre determinar de manera acertada el pronóstico de nuestros pacientes, y poder tener más evidencias de quienes son candidatos a corrección quirúrgica.

La única manera de encontrar el mejor protocolo para definir operabilidad en pacientes con dudas clínicas, es con el seguimiento a corto, mediano y largo plazo de aquellos pacientes en quienes se había desahuciado inicialmente, pero que posteriormente se incluyeron para tratamiento correctivo quirúrgico al encontrarse en rangos de operabilidad por medio de la prueba con reto farmacológico.

Para esto necesitamos saber la evolución y las condiciones en las que se encuentran actualmente nuestros pacientes que requirieron someterse a la prueba de reto farmacológico.

JUSTIFICACIÓN

En las guías americanas y europeas se han aprobado diferentes fármacos para la prueba de reto farmacológico, que han demostrado ser mejores que el oxígeno, pero ninguno se ha logrado establecer como estándar de oro, debido a la falta de estudios con mayor evidencia.

En el servicio de hemodinamia del Hospital Infantil de México se han utilizado para la prueba de reto farmacológico el oxígeno, sildenafil, levosimendán (protocolo en estudio) y más reciente el iloprost.

No conocemos la evolución de los pacientes que requirieron la prueba de reto farmacológico. Por lo que es importante hacer una revisión y conocer la mortalidad y condiciones actuales.

OBJETIVOS

Objetivo Primario

- Describir la evolución de los pacientes sometidos a prueba de reto farmacológico, en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita en el Hospital Infantil México.

HIPÓTESIS

Los pacientes clasificados como operables con la prueba de reto farmacológico tienen el mismo porcentaje de mortalidad y evolución que los pacientes clasificados clínicamente como operables (aquellos que no requirieron cateterismo diagnóstico), durante el seguimiento a corto, mediano y largo plazo, en el Hospital Infantil de México. Y los pacientes clasificados como no operables continúan el curso natural de la enfermedad, con mayor morbimortalidad que los pacientes operados.

HIPÓTESIS ALTERNA

Los pacientes clasificados como operables con la prueba de reto farmacológico tienen un mayor porcentaje de mortalidad que los pacientes clasificados clínicamente como operables (aquellos que no requirieron cateterismo diagnóstico). Durante el seguimiento a corto, mediano y largo plazo, en el Hospital Infantil de México. Y los pacientes clasificados como no operables tienen una menor morbimortalidad que los pacientes operados.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

Tipo de Estudio	Pronóstico.
Tipo de Investigación:	Descriptiva.
Tipo de Diseño:	Retrospectivo.
Tipo de análisis:	Comparativo y analítico.
Temporalidad:	Retrospectivo.

Población de Estudio

Pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita diagnosticada por clínica y ecocardiografía, sin enfermedad vascular pulmonar demostrada por la prueba de reto farmacológico con cateterismo, del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIM FG).

Lugar de la realización

Departamento de Hemodinamia-Cardiología del HIM FG.

Tiempo de seguimiento

Estudio retrospectivo, se revisarán los expedientes de los pacientes clasificados como operables y que se sometieron a cirugía correctiva desde Enero del 2005 a Mayo del 2013.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de Inclusión:

- Expedientes de pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de 1 mes a 18 años de vida, con diagnóstico por clínica y ecocardiografía de hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita que se sometieron a cirugía cardíaca correctiva, posterior a ser descartar enfermedad vascular pulmonar con el test de reactividad vascular pulmonar.

Criterios de Exclusión:

- Expedientes de pacientes no encontrados (por problemas en archivo).

Criterios de no inclusión:

- Pacientes en los que durante cateterismo cardíaco se haya omitido realizar la prueba de reto farmacológica, por datos de operabilidad durante el procedimiento basal.

Tamaño de muestra

Población completa de pacientes operados posterior a realizar cateterismo diagnóstico.

Variables dependiente e independiente:

- Variable Dependiente: Mortalidad, clase funcional reciente, saturación reciente.

- Variable Independiente: Edad, Sexo, tipo de cardiopatía congénita, grado de hipertensión pulmonar, operabilidad, enfermedad vascular pulmonar.

Definición operacional de variables

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Sexo	Condición de ser hombre o mujer	Condición de ser hombre o mujer	Nominal dicotómica	Masculino o femenino
Grupo de edad	Lactante Preescolar Escolar Adolescente	Años de vida hasta la presentación clínica de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Meses
Datos clínicos y paraclínicos	Condiciones anatómicas o fisiológicas anormales y manifestaciones objetivas o subjetivas de la enfermedad, no clasificadas como enfermedad o síndrome	Manifestaciones clínicas de presentación al inicio del padecimiento actual	Nominal politómica	

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Mortalidad temprana	Pérdida de los signos vitales	Fallecimiento en el postoperatorio inmediato (30 días)	Muerto o vivo Dicotómica	Si o No
Mortalidad tardía	Pérdida de los signos vitales	Fallecimiento después del egreso de la hospitalización por la cirugía	Muerto o vivo Dicotómica	Si o No
Clase Funcional	Presencia o ausencia de Disnea al esfuerzo	Tolerancia al esfuerzo físico.	Clase funcional de la NYHA para mayores de 3 años y de Ross para menores de 3.	I, II, III, IV.
Saturación	Porcentaje de saturación capilar	Porcentaje de saturación de la Hemoglobina en relación a los eritrocitos	Saturómetro.	Porcentaje sobre 100%.

VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Resistencias vascular pulmonar	Fuerza que se opone a un flujo.	Fuerza que se opone al flujo de sangre para que logre pasar los capilares	Cuantitativa discreta	Unidades Wood
Presión Arterial Pulmonar	Resultado de la interacción entre el flujo sanguíneo y las resistencias vasculares.	Medición obtenida del resultado de las resistencias vasculares u del flujo.	Cuantitativa discreta	Milímetros de Mercurio
Enfermedad Vascular pulmonar	Etapa irreversible daño de la vasculatura pulmonar	Mayor a 4 U Wood, con variabilidad menor al 20% con la prueba de reto,	Si o no Dicotómica	Si o no
Operabilidad	Paciente con hipertensión pulmonar sin enfermedad vascular pulmonar	Pacientes con variabilidad mayor al 20% en la prueba farmacológica	Dicotómica	Si o no

Procedimientos

Se revisará la base de hemodinamia, de aquellos pacientes sometidos a la prueba de reto farmacológico por dudas clínicas de operabilidad.

Se revisarán los expedientes, para ver la evolución postoperatoria inmediata y el seguimiento a corto, mediano y largo plazo. Así como la evolución de aquellos pacientes que no se sometieron a cirugía.

Análisis Provisionales

Ninguno.

Seguridad en el Paciente

Estudio seguro que no representa riesgo para el paciente por ser revisión de expedientes.

Evento Adverso: Ninguno.

ÉTICA*Principios éticos*

El juicio clínico será guiado con base a los principios establecidos en la asamblea médica mundial (Helsinki 1964). Así como en los procedimientos de investigación de nuestra institución, que se rige de acuerdo a las normas de salud pública de nuestro país.

Leyes y Regulaciones

El juicio clínico tendrá un estricto apego en las leyes y regulaciones internacionales y nacionales de México.

consentimiento Informado: No requiere.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 35 expedientes de los pacientes que se sometieron a un cateterismo cardiaco para realizar una prueba de reto farmacológico diagnóstico de operabilidad, de los pacientes intervenidos entre enero 2009 y Diciembre 2011.

Se encontraron los siguientes valores demográficos:

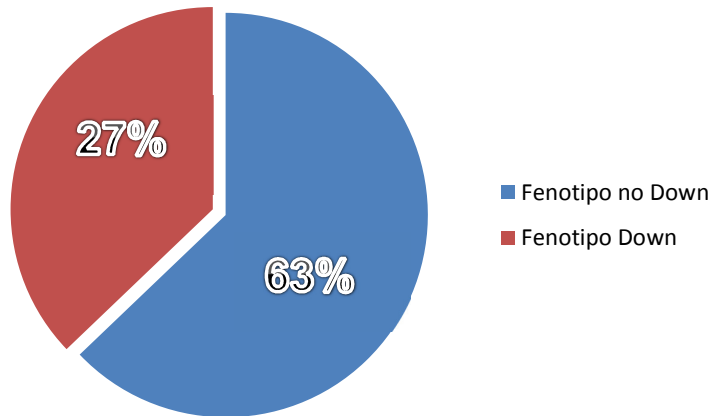


Figura 1. Proporción de Niños con fenotipo Down y con Fenotipo no Down.

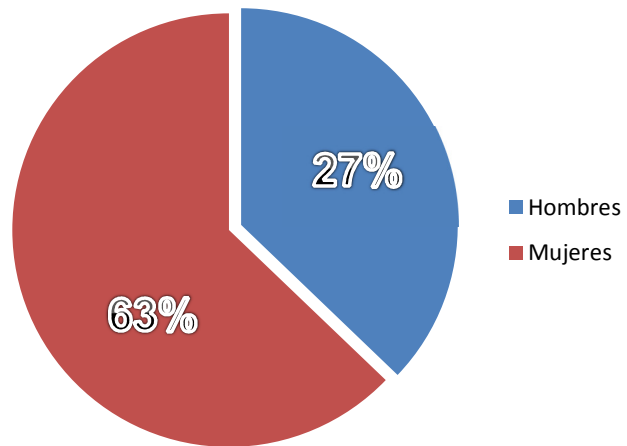


Figura 2. Proporción de niños y niñas.

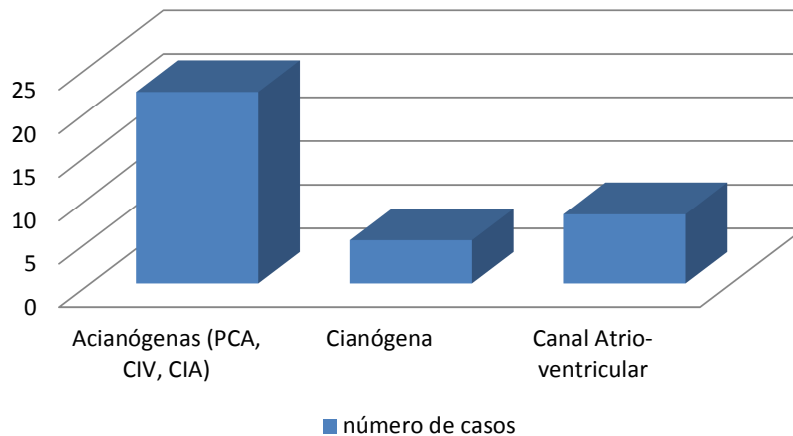
Fig 3. Grupos de cardiopatías

Figura 3. Proporción de las cardiopatías, por el alto porcentaje de pacientes con síndrome de Down y su relación con canal atrioventricular, se separaron de las cardiopatías acianógenas.

La edad promedio al Diagnóstico fue de 38 meses con un rango de 4 a 144 meses, la edad al momento de realizar el cateterismo fue de 52 meses con rango de 6 a 147 meses; con un tiempo de realización del cateterismo después del diagnóstico promedio de 8 meses.

Del total de nuestros pacientes 35 al final se perdieron 3 pacientes en el seguimiento a largo plazo (2 no operados y 1 operado) si conocer la condición actual. De los 32 pacientes que sabemos la evolución continúan con vida 30 (94%), y se confirmó el fallecimiento en 2 (6%), uno de ellos 18 meses después de la corrección total de Doble vía de salida del ventrículo derecho, y otro no operado 1 semana después del cateterismo por enfermedad tipo influenza.

El seguimiento de los pacientes fue de un promedio de 49 meses con un rango de 3 a 186 meses. Al inicio según la clase funcional encontramos que el 26% estaba en NYHA I, 67% NYHA II, 6% NYHA III y posterior al seguimiento encontramos que el 52% estaba en NYHA I, 41% NYHA II, 7% NYHA III.

El tratamiento de base en estos pacientes suele ser furosemida, espironolactona, captopril, en total 25 (72%) de nuestros pacientes tenían este grupo de fármacos a diferentes dosis, que se ajustaron según la respuesta clínica, con aparente buen apego al mismo; 5 (14%) pacientes estaba asintomáticos sin indicación de manejo médico, 2 (5.5%) pacientes con indicación pero sin apego al mismo, 3 (8.5%) pacientes sin seguimiento.

Del grupo de fármacos vasodilatadores pulmonares, el único fármaco indicado en nuestros pacientes fue el Sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa) que estaba indicado en 16 (45%) pacientes.

La respuesta en la prueba de reto farmacológico no se correlacionó con la clase funcional ni con la saturación más recientes, R de Pearson de -0.29 (p 0.121) y 0.28 (p 0.165).

Entre los pacientes no operados el único predictor de la saturación más reciente fue la saturación basal, explicando el 30% ($R^2 = 0.296$; p 0.009) de la varianza cuando se tomaron en cuenta como covariables: clase funcional inicial, tiempo de seguimiento y el resultado de la prueba de reto farmacológico.

Entre los pacientes no operados el único predictor de la clase funcional más reciente fue la clase funcional basal, explicando el 49% ($R^2 = 0.489$; p < 0.001) de la varianza cuando se tomaron en cuenta como covariables: saturación basal, tiempo de seguimiento y el resultado de la prueba de reto farmacológico.

El resultado de la prueba de reto farmacológico no ayudó a predecir la clase funcional actual ($R^2=0.12$, p=0.616) ni la saturación final ($R^2=0.080$, p=0.203).

DISCUSIÓN

No tenemos suficiente evidencia para poder concluir que la evolución de los pacientes clasificados como operables se comporten de la misma manera que aquellos pacientes que clínicamente (sin prueba de reto farmacológico) se enviaron a corrección quirúrgica del defecto.

El promedio de edad de 38 meses al diagnóstico nos habla que continuamos siendo un país que tarda mucho tiempo en diagnosticar y/o referir a los pacientes, esto cambia de manera radical el pronóstico de los pacientes y en la medida que esto cambie, disminuirán la necesidad de realizar pruebas de reto farmacológico.

El promedio de meses para realizar el cateterismo después de que se realizó el diagnóstico fue de 8 meses, esto nos habla de la gran cantidad de pacientes que requieren algún procedimiento en cardiología pediátrica; en la medida que mejore el tiempo de referencia a los Institutos Nacionales de Salud y disminuyan el número de procedimientos, mejorará el tiempo de espera para el cateterismo.

La información colectada del expediente es que la mortalidad en este grupo de pacientes que requirieron una prueba de reto farmacológico es baja, y la evolución a largo plazo (49 meses en promedio) en aquellos no operados y operados es buena, encontrando que con la intervención ya sea quirúrgica o farmacológica, mejoraron la clase funcional; encontrando menos pacientes en clase funcional NYHA II y III en la evaluación reciente que en la evaluación de la clase funcional basal, a pesar que únicamente el 40% tenían como manejo farmacológico un vasodilatador pulmonar (sildenafil).

No encontramos evidencia suficiente para predecir que variables nos pronostican una mejor evolución a largo plazo, separamos en el análisis a las cardiopatías a los canales atrio-ventriculares del resto de las acianógenas, por la gran cantidad de pacientes con trisomía 21, que suelen tener un comportamiento diferente; pero tampoco nos arrojó cifras significativas.

El objetivo final de evaluar y estudiar a los pacientes que se han sometido a una prueba de reto farmacológico es llegar algún día a encontrar el mejor protocolo así como el parámetro exacto que nos diga que pacientes continúan siendo operables con un bajo riesgo postquirúrgico a corto, mediano y largo plazo; así como el enviar a la corrección total a todos los susceptibles, sin dejar pacientes por miedo a complicaciones, con la posibilidad de cura, dejándolos a una libre evolución con deterioro progresivo de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

En el hospital infantil de México, la prueba de reto farmacológica ha tenido cambios en los últimos años, desde el fármaco con el que se realiza la prueba, la preparación previa al reto por cateterismo, el tipo de fármaco para anestesiarse a los pacientes, los tiempos y procedimientos en las mediciones para los cálculos hemodinámicos y el procedimiento posterior a que se realizó la misma, por lo que es importante contar con un protocolo y estandarizar el procedimiento.

Se debe continuar con la investigación en este grupo de pacientes que requieren la prueba de reto farmacológico, sobre todo estudios prospectivos de calidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Marzo 2013: Se recabó base de datos de pacientes sometidos a cateterismo diagnóstico.

Abril 2013 : Se recabó información de expedientes.

Mayo 2013: Se vació información en la base de datos. Se realizó el análisis de resultados, así como se escribieron e interpretaron los resultados

Julio 2013: Se preparó la información para su publicación

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Al ser un estudio retrospectivo dependemos de la información recolectada en los expedientes, nos faltó información de los pacientes en su seguimiento y desconocemos las condiciones actuales de 3 pacientes de esa población estudiada.

BIBLIOGRAFIA

1. Gutiérrez-Larraya F, Mendoza A. Síndrome De Eisenmenger y Tratamiento Médico de la Hipertensión Pulmonar en Pediatría. In: Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica. 1998. p. 1–17.
2. Abman SH. Pulmonary hypertension in children: a historical overview. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010 Mar;11(2 Suppl):S4–9.
3. Oishi P, Datar S a, Fineman JR. Advances in the management of pediatric pulmonary hypertension. *Respiratory care*. 2011 Sep;56(9):1314–40.
4. Wolf D. Clinical practice: pulmonary hypertension in children. *European Journal of Pediatrics*. 2009 Jan 16;168(5):515–22.
5. Stenmark KR, Rabinovitch M. Emerging therapies for the treatment of pulmonary hypertension. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010 Mar;11(2 Suppl):S85–90.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43–54.
7. Berger RM, Van Loon RL, Roofthoof MT. Pulmonary arterial hypertension in children with congenital heart disease. *PVRI Review*. 2009;1(4):203.
8. Peña-alonso YR, Venegas C, Lozano R, Kofman-alfaro S, Queipo G. E S T A D Í S T I C A S V I T A L E S E N N I Ñ O S Mortalidad por defectos al nacimiento. 2003;:1–11.
9. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):5S-12S.
10. Rimesbergenr PC, Spahr-schopfer I, Berner M, Jaeggi E, Kalangos A, Friedli B, et al. Inhaled Nitric Oxide Versus Aerosolized Iloprost in Secondary Pulmonary Hypertension in Children With. Online. 2001;
11. Haworth SG. Idiopathic pulmonary arterial hypertension in childhood. *Cardiology in review*. 2010;18(2):64–6.
12. Krishnan U. Management of pulmonary arterial hypertension in the neonatal unit. *Cardiology in review*. 2010;18(2):73–5.
13. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *The American journal of cardiology*. 2006 Dec 1;98(11):1489–92.

14. Ercillas JG. Hipertensión pulmonar severa secundaria a cardiopatías congénitas en adultos. *Revista Peruana de cardiología*. XXX(3):156–70.
15. Pascual Robledo JC, Rosas Romero MDJ, Campos Cerda R, Morales Blanhir JE. Test de reactividad vascular pulmonar. *Neumología y cirugía de tórax*. 2006;65:43–50.
16. Mullen MP. Diagnostic strategies for acute presentation of pulmonary hypertension in children: particular focus on use of echocardiography, cardiac catheterization, magnetic resonance imaging, chest computed tomography, and lung biopsy. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2010 Mar;11(2 Suppl):S23–6.
17. Collins J, Zuckerman JD. Success in Orthopaedic Training : Resident Selection and Predictors of Quality Performance Abstract. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 72–80.
18. Andrew MA, Adatia I, James EL, Wessel DL. Combined Effects of Nitric Oxide and Oxygen During Acute Pulmonary Vasodilator Testing. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999 Mar;33(3):813–9.
19. Cornfield D, Reeve H. oxygen causes fetal pulmonary vasodilation through activation of a calcium-dependent potassium channel. *Physiology*. 1996;93:8089–94.
20. Berman E, Ivy D, Widlitz A. Effects of Long-Term Bosentan in Children With Pulmonary Arterial Hypertension. 2010;:697–705.
21. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatric pulmonology*. 2004 Jul;38(1):2–22.
22. Marc H, Olivier S, Gérald S. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. New York. 2004;:1425–36.
23. Sitbon O, Humbert M, Jagot J-L, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 1998 Aug 1;12(2):265–70.
24. Beghetti M, Tissot C. Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(10):1179–93.
25. Gu H, Li Q-qiang, Zhang C, Liu T-yang, Zhuo L, Liu H-ju, et al. [Inhaled iloprost during acute pulmonary vasodilator testing for preoperative assessment of surgical operability of congenital heart disease with severe pulmonary hypertension]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]*. 2010 May 15;48(10):727–30.

26. Fraisse A, Wessel DL. Acute pulmonary hypertension in infants and children: cGMP drug. *Pediatric crit care*. 2010;11(2):37–41.
27. Kamath S, Jaykumar I. Levosimendan. *Indian*. 2009;46:591–5.
28. Packer, Milton. Carver J. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 1991;325.
29. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2004 Sep;5(5):457–62.
30. Zaki S. Acute and short-term haemodynamic effect of Sildenafil in pulmonary hypertension. *Critical Care Medicine*. 2004;8(April).
31. Tavares M, Andrade AC, Mebazaa A. Review Article Levosimendan use in several scenarios of Acute Heart Failure. *Most*. 211–5.
32. Magliola R, Moreno G, Vassallo JC, Landry LM, Charroqui A, Salgado G, et al. Artículo original Levosimendán , un nuevo agente inotrópico : experiencia en niños con fallo cardíaco agudo. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2009;107(2):139–45.
33. Vachier J-L, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *British journal of clinical pharmacology*. 2011 Feb;71(2):289–92.
34. Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive care medicine*. 2011 Mar;37(3):502–9.
35. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2006 Mar 9;354(10):1091–3; author reply 1091–3.
36. Atz AM, Lefler AK, Fairbrother DL, Uber WE, Bradley SM. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002 Sep;124(3):628–9.
37. Atz a M, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology*. 1999 Jul;91(1):307–10.
38. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil citrate after single oral doses in healthy male subjects : absolute bioavailability , food effects and dose proportionality. *British journal of clinical pharmacology*. 2002;53:5–12.

39. Lammers AE, Haworth SG, Pierce CM. Intravenous sildenafil as an effective treatment of pulmonary hypertensive crises during acute intestinal malabsorption. *Cardiology in the young*. 2006 Feb;16(1):84–6.