



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

Evolución clínica y cambios en parámetros hemodinámicos de niños cardiopatas con hipertensión pulmonar grave tratados con Bosentán en el Servicio de Cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Marzo 2013-Febrero 2014.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Juniette Yaoska Ulloa Torres

DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Julio Erdmenger Orellana

ASESOR DE TESIS:
D en C. Gabriela Tercero Quintanilla



México. D.F. FEBRERO 2015



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y
DESARROLLO ACADÉMICO**

DR. JULIO ERDMENGER ORELLANA

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

D EN C. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA

**PSICÓLOGA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE
PSIQUIATRÍA Y MEDICINA DEL ADOLESCENTE**

DEDICATORIA

Le dedico este trabajo a Dios primeramente, fortaleza de nuestra fe, a mi esposo Edgar Javier Narváez Muñoz, que con su apoyo incondicional y paciencia me ha ayudado a seguir siempre adelante y me ha enseñado a ser cada día mejor, a mi abuelita que en paz descansa en la gloria de nuestro señor Jesucristo, quien siempre me brindó su apoyo incondicional en toda mi carrera hasta los últimos días de su vida.

INDICE	Pág.
I. PORTADA	
II. HOJA DE FIRMAS	
III. DEDICATORIA	
IV. INDICE	
V. INTRODUCCION	5
VI. MARCO TEORICO	6
VII. ANTECEDENTES	25
VIII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACION	28
IX. JUSTIFICACION	29
X. OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECIFICOS)	30
XI. METODOLOGIA	31
XII. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO	32
XIII. DESCRIPCION DE VARIABLES	32
XIV. RESULTADOS	38
XV. DISCUSION	41
XVI. CONCLUSIONES	43
XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	44
XVIII. BIBLIOGRAFIA	45
XIX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	47
XX. ANEXOS	48

INTRODUCCION

El Hospital Infantil Federico Gómez es un hospital de concentración y referencia nacional para pacientes con cardiopatías congénitas que requieren de asistencia y valoración integral por parte del departamento de cardiología en sus diferentes especializaciones.

Las cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado que generan hipertensión pulmonar deterioran de manera importante la calidad de vida de los niños que las padecen, y en la actualidad existen pocas herramientas terapéuticas para disminuir el impacto que tiene la misma sobre la calidad de vida de estos niños.

Los antagonistas de los receptores de endotelina han sido propuestos durante la última década como tratamiento en estos casos, y se ha demostrado que mejoran la capacidad del paciente ante el ejercicio, capacidad funcional, parámetros hemodinámicos y consecuentemente la calidad de vida, cuando padecen hipertensión pulmonar grave asociada a cardiopatía congénitas de flujo pulmonar aumentado.

En México aún nuestros niños portadores de cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado, por diferentes razones, (captación tardía, larga lista de espera para cirugía correctiva o paliativa, incumplimiento de citas) entre otras, desarrollan hipertensión pulmonar moderada a grave haciéndose potencialmente inoperables, por lo que es necesario determinar si la terapia a base de bosentan nos ha sido útil en la mejoría clínica y hemodinámica de nuestros niños.

MARCO TEÓRICO

Definición y clasificación de la hipertensión pulmonar

La HP se define por el incremento anómalo de la presión en la arteria pulmonar. En la reunión de Venecia (2003), se acordó por consenso que la Hipertensión Pulmonar estaba definida por una presión media de la arteria pulmonar (PMAP) mayor a 25 mm Hg en reposo o mayor de 30 mm Hg en esfuerzo⁵.

Clasificación de Hipertensión Pulmonar:

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSION PULMONAR (HP) SEGÚN CIFRAS DE PRESION MEDIA DE LA ARTERIA PULMONAR EN REPOSO MEDIDA EN EL CATETERISMO	
PMAP ≤ 20MMHG	NORMAL
PMAP = 21-24MMHG	LIMITE (borderline)
PMAP ≥ 25MMHG	HIPERTENSION PULMONAR MANIFIESTA

Simonneau G, Robbins IM, Beghete M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll cardiol. 2009; 54

En la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociadas con cardiopatías congénitas, se sabe que la lesión radica en las arterias pulmonares de pequeño calibre y que éstas presentan alteración del endotelio, disminución de su luz, vasoconstricción, trombosis, proliferación vascular y remodelado de las distintas capas de su pared, todo lo cual conlleva una elevación de las resistencias vasculares pulmonares y fallo del ventrículo derecho ⁶.

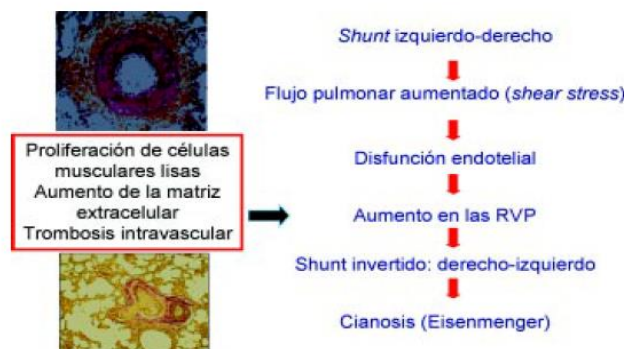


Figura 7. Evolución de *shunt* izquierda-derecha en la hipertensión arterial pulmonar.

Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas

Los defectos septales auriculares y ventriculares, así como defectos cardíacos complejos pueden desarrollar Hipertensión Arterial Pulmonar. Si estos defectos permanecen sin reparación, se mantiene un cortocircuito izquierda-derecha, con un aumento del flujo sanguíneo hacia la circulación pulmonar. Con el paso del tiempo la luz de las arteriolas disminuyen, debido en parte a la proliferación de los múltiples componentes de la pared vascular inducida en parte por el aumento de la tensión de cizallamiento. Estos cambios se asocian con disfunción endotelial y muscular determinando un aumento persistente de la resistencia vascular pulmonar. En cuanto la presión media de la arteria pulmonar aumenta, el cortocircuito se invierte (de derecha a izquierda), produciéndose desoxigenación de la sangre arterial lo cual se manifiesta clínicamente con la aparición de cianosis.

Este fenómeno de cortocircuito derecha- izquierda con resistencias vasculares pulmonares elevadas define el síndrome de Eisenmenger (SE) y representa una Hipertensión Arterial Pulmonar particularmente severa, con pobre tolerancia al ejercicio y mala calidad de vida, aunque con mayor sobrevida comparada con las otras formas de Hipertensión Arterial Pulmonar. Las características histopatológicas del síndrome de Eisenmenger son groseramente idénticas a las observadas en otras formas de Hipertensión Arterial Pulmonar. Asimismo se han encontrado niveles de Endotelina-1 en estos pacientes, aunque sin una correlación tan clara con la severidad hemodinámica. Ello puede deberse a múltiples factores como el tamaño y localización del defecto y la 'susceptibilidad individual'.

El cierre más temprano de la comunicación cardíaca continúa siendo la mejor prevención de la lesión vascular pulmonar. Sin embargo, los parámetros preoperatorios que indican que una reparación será segura y eficaz continúan sin estar claros, aun cuando la hemodinámica siga siendo la evaluación habitual. Estos hallazgos fueron la base del ensayo "The *Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5)* en pacientes con Síndrome de Eisenmenger¹, seguidos 16 semanas. El primer objetivo fue demostrar que bosentan no agravaba el *shunt* y por ende no deterioraba la saturación

arterial de oxígeno. Concomitantemente se produjo una reducción significativa de la resistencia vascular pulmonar (-472 dinas.s.cm⁻⁵; p=0,04), se encontró un aumento de la distancia recorrida en 6 minutos (+53,1 m, p=0,008) y mejora de la clase funcional NYHA. En un estudio abierto continuado (BREATHE-5 OLE), se comunican un mantenimiento de la mejora en la capacidad funcional al cabo de 40 semanas en los pacientes que seguían recibiendo bosentan. A su vez, los pacientes del grupo placebo que en la fase abierta del estudio recibieron bosentan mejoraron la distancia caminada a 32 minutos.

Si se usa la definición hemodinámica de la HAP (presión arterial pulmonar [PAP] media > 25 mmHg), casi todos los pacientes tienen hipertensión pulmonar en presencia de un cortocircuito izquierda-derecha amplio y sin restricción, pero lo que tiene importancia en esta situación es el grado de las lesiones vasculares pulmonares y lo que podría denominarse la enfermedad vascular pulmonar (EVP). De hecho, un paciente con un flujo sanguíneo pulmonar elevado y una resistencia vascular pulmonar (RVP) baja cumplirá los requisitos exigidos para un diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar, pero se puede tratarlo de forma definitiva con el cierre quirúrgico de la comunicación.

Por el contrario, un paciente con un flujo sanguíneo pulmonar bajo, cianosis con inversión del cortocircuito (derecha a izquierda) y RVP alta y el denominado síndrome de Eisenmenger (SE) no obtendrá un efecto beneficioso con el cierre quirúrgico, que incluso está contraindicado, pero sí podrá obtenerlo con el uso de los nuevos tratamientos específicos para la Hipertensión Arterial Pulmonar.

La reciente introducción de las terapias dirigidas a otras formas de Hipertensión Arterial Pulmonar ha motivado un renovado interés por la hipertensión pulmonar asociada a Cardiopatías congénitas, sobre todo en lo relativo a la forma más avanzada de esta, el Síndrome de Eisenmenger.

La situación concreta de la fisiología de un solo ventrículo es también de gran interés, dado que sigue creciendo el número de pacientes con esta fisiología, aunque no presenten hipertensión pulmonar a tenor de la definición clásica, estos pacientes pueden tener lesiones vasculares pulmonares que impidan la intervención quirúrgica o hagan que

esta comporte un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad puede impedir la operación de Fontán o llevar al fallo de esta circulación⁸.

Para el uso en la práctica clínica, se han reconocido cuatro fenotipos diferenciados, que difieren en el manejo a aplicar y en las respuestas al tratamiento y los cuales se resumen en la siguiente tabla:

CLASIFICACION CLINICA DE LOS CORTOCIRCUITOS SISTEMICO-PULMONARES ASOCIADOS A LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR	
Síndrome de Eisenmenger	Incluye todos los cortocircuitos sistémicos-pulmonares debidos a grandes defectos que conducen a grandes aumentos de la Resistencias Vasculares Pulmonares y resultan en un cortocircuito inverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional. Se observa cianosis, eritrocitosis y afección de múltiples órganos
Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a cortocircuitos sistémicos-pulmonares.	En pacientes con defectos septales moderados- grandes el aumento de las resistencias vasculares pulmonares es de leve-moderado, el cortocircuito sistémico-pulmonar sigue siendo muy prevalente y no hay cianosis en reposo.
Hipertensión arterial Pulmonar con pequeños defectos septales	Defectos pequeños (suele ser en los defectos ventriculares y auriculares respectivamente menores de 1cm y <2cm de diámetro efectivo) una imagen clínica similar al de la hipertensión arterial pulmonar idiopática.
Hipertensión Arterial Pulmonar tras cirugía cardiaca correctora	El defecto cardiaco congénito se ha corregido, pero la hipertensión arterial pulmonar persiste inmediatamente tras la cirugía o recurre meses o años después en ausencia de lesiones residuales en el postoperatorio inmediato.

Simonneau G, Robbins IM, Beghete M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll cardiol. 2009; 54

El primer grupo está formado por los pacientes con SE, en el estadio final de la Hipertensión Arterial Pulmonar asociado a cardiopatías congénitas, pero en los que se obtiene un efecto beneficioso con el uso de las nuevas terapias emergentes.

El segundo grupo engloba a los pacientes con una HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares, en los estadios más tempranos de la enfermedad. Estos pacientes con un estado previo al SE presentan un aumento leve o moderado de la RVP. A diferencia de los pacientes con SE, a menudo no se los incluye en los estudios y su tratamiento resulta, por lo tanto, difícil.

El tercer grupo incluye a los pacientes con un cortocircuito cardiaco pequeño que no se cree que sea la causa de la Hipertensión Arterial Pulmonar. Son muy similares a los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar idiopática. El último grupo lo forman los pacientes con una Hipertensión Arterial pulmonar persistente o recurrente tras una corrección quirúrgica satisfactoria del defecto cardiaco congénito. Su pronóstico muy negativo resalta la necesidad de unos criterios de operabilidad más exactos. Estos diversos grupos requieren estrategias de manejo diferentes y presentan distintas respuestas al tratamiento.

Se ha propuesto también una clasificación anatomopatológica - fisiopatológica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos asociados a HAP, con objeto de describir mejor el tipo de comunicación congénita.

1. TIPO

1.1 Cortocircuito pretricuspideo simple

- 1.1.1 Defectos septales auriculares (ostium secundum, seno venoso)
- 1.1.2 Retorno venoso pulmonar total o parcialmente libre de obstrucción.

1.2 Cortocircuito postricuspideo simple

- 1.2.1 Defecto septal ventricular.
- 1.2.2 Ductos arterioso permeable.

1.3 Cortocircuito combinado

1.4 Defectos cardiacos congénitos complejos

- 1.4.1 Defectos septales auriculoventriculares (parciales y completos)
- 1.4.2 Truncus arterioso
- 1.4.3 Ventrículo único sin obstrucción al TSVD
- 1.4.4 Transposición de grandes arterias con DVD (sin estenosis pulmonar)
- 1.4.5 Otros.

2. TAMAÑO

- 2.1 Hemodinámico (restrictivo y no restrictivo)
- 2.2 Anatómico (pequeño-mediano; grande)

3. DIRECCION DEL CORTOCIRCUITO

- 3.1 Predominantemente sistémico-pulmonar
- 3.2 Predominantemente pulmonar-sistémico
- 3.3 Bidireccional

4. ANOMALIAS EXTRACARDIACAS ASOCIADAS

5. REPARACION (no reparado, paliado, reparado)

Simonneau G, Robbins IM, Begheted M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll cardiol. 2009; 54

HISTORIA NATURAL: SÍNDROME DE EISENMENGER⁴

Corrección quirúrgica/operabilidad: Los avances realizados en cirugía cardiaca pediátrica permiten actualmente una cirugía correctora de las Cardiopatías Congénitas asociadas a aumento del flujo sanguíneo pulmonar, que puede aplicarse a una edad muy temprana. Estas intervenciones van destinadas a prevenir toda una serie de secuelas, entre las que se encuentra el desarrollo de una Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) y la Enfermedad Vascular Pulmonar (EVP). Sin embargo, en algunos pacientes con cortocircuitos izquierda-derecha, estos defectos congénitos pueden pasar inadvertidos hasta una fase avanzada de la infancia o hasta la edad adulta y se diagnostican tardíamente, cuando se han producido ya lesiones vasculares pulmonares.

En los países en desarrollo, dado que no ha habido antes la oportunidad de cerrar estos defectos en el lactante, la HAP en los niños con Cardiopatías Congénitas es más frecuente. Tal situación está pasando a ser un problema muy real, ahora que empieza a mejorar la asistencia sanitaria en esos países. En consecuencia, hay una necesidad real de directrices sobre la reparación quirúrgica completa o la cirugía paliativa de las Cardiopatías Congénitas en los pacientes que, como consecuencia del trastorno que presentan, sufren un cierto grado de EVP. ¿Cómo puede identificarse con exactitud a los pacientes con un riesgo elevado de HAP persistente tras la cirugía? Los médicos suelen basar su decisión actualmente en criterios diferentes sobre si un paciente es o no un candidato quirúrgico adecuado.

La reparación quirúrgica en pacientes con una RVP elevada y una HAP establecida comporta riesgos. Si la RVP continúa siendo alta después de la operación y la HAP persiste, el pronóstico es malo. En un estudio retrospectivo de 5 años llevado a cabo en niños con HAP en Reino Unido, la subpoblación de pacientes con CC-HAP postoperatoria presentó una evolución mucho peor que la de los pacientes con una HAP asociada a una CC compleja (no operada) y SE. Casi una cuarta parte de estos niños fallecieron (11/47). Los niños con SE tuvieron un tiempo acumulativo de supervivencia superior en 1,3 años, lo cual indica que la reparación quirúrgica no es necesariamente siempre la mejor opción.

Hay varias exploraciones y criterios que se usan para informar la decisión de si un paciente con una HAP asociada a una CC es un candidato adecuado para un tratamiento quirúrgico y para determinar el mejor resultado posible que puede alcanzarse: Exploración clínica para identificar posibles signos de insuficiencia cardiaca congestiva y saturación de oxígeno, ecocardiografía para detectar signos de hipercirculación pulmonar y el método de referencia actual, que son las determinaciones mediante cateterismo cardiaco derecho de los parámetros hemodinámicos y la vasorreactividad. Durante un tiempo, se utilizó el examen de las alteraciones histopatológicas de los vasos pulmonares realizado mediante una biopsia pulmonar para evaluar la operabilidad. En la actualidad, la fiabilidad de estos resultados no se considera suficiente para justificar el carácter invasivo y los riesgos asociados a la obtención de una muestra de tejido¹⁶. Además, la biopsia puede no ser representativa de la enfermedad en todo el pulmón, sino tan sólo de una parte aleatoria. Además, los niños de menos edad (< 2 años) con frecuencia son operables a pesar de que la biopsia pulmonar muestre alteraciones avanzadas.

En la actualidad, los métodos empíricos basados en los datos hemodinámicos del cateterismo cardiaco derecho y la vasorreactividad se utilizan principalmente para predecir mejor qué pacientes tendrían un resultado quirúrgico positivo o negativo. En un reciente artículo, Lopes AA, O'Leary PW⁹, basándose en la literatura médica publicada y en la opinión de expertos de centros de excelencia reconocidos, especificaron unos criterios hemodinámicos basados en la RVP y en el cociente de la resistencia pulmonar respecto a la sistémica, y la forma en que estos valores cambian durante la administración aguda de un vasodilatador. se determinó que:

1. Un índice de RVP basal < 6 UW/m² asociado a un cociente de resistencias < 0,3 sin una prueba de vasorreactividad se interpreta como indicio de una evolución favorable tras las operaciones que establecen una circulación biventricular.
2. Se ha recomendado claramente una prueba de administración aguda de un vasodilatador, con el empleo de oxígeno/óxido nítrico, si el índice de RVP basal es de 6-9 UW/m² en presencia de un cociente de resistencias de alrededor de 0,3-0,5.

Aunque no hay un consenso absoluto, la operabilidad con un resultado favorable se considera probable si se cumplen los siguientes criterios:

1. Una disminución del 20% en el índice de RVP.
2. Una disminución de alrededor del 20% en el cociente de la resistencias vasculares pulmonares (RPV) respecto a la sistémica.
3. Un índice de resistencias vasculares pulmonares (RVP) final < 6 UW/m².
4. Un cociente de resistencias final $< 0,3$.

PRE-EISENMENGER NO OPERABLE⁸

Como se ha mencionado antes, el segundo grupo de la subclasificación incluye a los pacientes con una resistencias vasculares pulmonares (RVP) que se considera demasiado alta para una reparación quirúrgica, pero que no llegan al diagnóstico de síndrome de Eisenmenger (SE). Hasta el momento, el enfoque terapéutico utilizado para este grupo de pacientes ha sido el de observación y vigilancia a la espera de que se desarrolle un síndrome de Eisenmenger (SE). Sin embargo, con la aparición de las nuevas terapias dirigidas utilizadas para tratar la hipertensión pulmonar en diversos contextos, ha surgido el concepto de tratar y reparar.

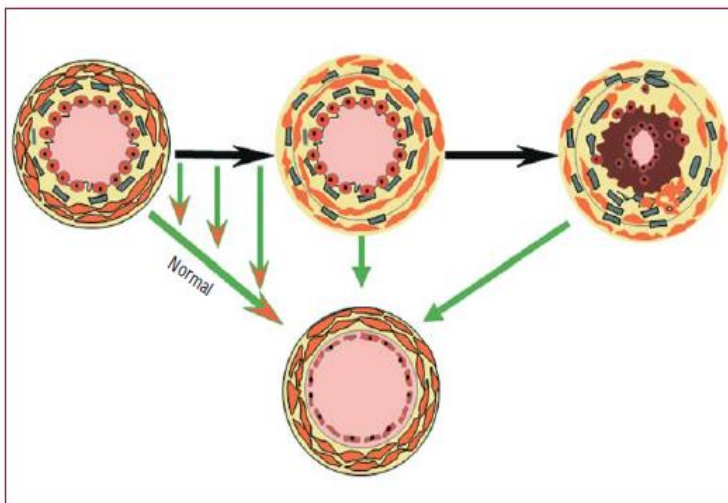


Fig. 4. Concepto «tratar y reparar». En la parte superior se muestra la progresión de las lesiones en presencia de un cortocircuito izquierda-derecha. La flecha indica la oportunidad de observar una regresión de las lesiones a un estado normal o casi normal. Esto brinda la oportunidad de tratar a los pacientes con un aumento de la resistencia vascular pulmonar que contraindica la cirugía, con objeto de remodelar el lecho vascular y hacer posible una corrección completa de la lesión anatómica subyacente.

En los últimos 10 años, los análogos de las prostaciclina, los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) han

resultado eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), en parte a través de acciones vasodilatadoras.

Se han descrito varios casos de pretratamiento con prostaciclina o bosentan utilizados antes de la cirugía de las CC, con objeto de preparar a pacientes en situación limítrofe o «inoperables»¹⁰. Estos casos indican una ventaja del empleo de análogos de las prostaciclina o antagonistas de los receptores de la endotelina para mejorar la hemodinámica y crear unas condiciones más favorables para la reparación. Sin embargo, hay varios elementos muy importantes que es preciso tener en cuenta. La mayor parte de los pacientes presentaban comunicaciones interauriculares (CIA) simples. La evaluación de la operabilidad puede ser cuestionable. En la mayor parte de los casos, el tiempo de seguimiento de los pacientes cuando se realizó la presentación de los resultados era corto (1 año o menos). Para poder establecer con seguridad un resultado satisfactorio, serán necesarios datos correspondientes a un mínimo de varios años. Aunque estos casos aislados muestran un éxito del pretratamiento previo a la operabilidad, no sabemos en cuántos casos esto ha fracasado y no se ha notificado. Sería necesario un análisis retrospectivo de los registros nacionales sobre este tipo de datos para poder disponer de una imagen completa.

HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE TARDÍA TRAS LA REPARACIÓN QUIRÚRGICA

El estado funcional y estructural del lecho vascular pulmonar desempeña un papel clave en la forma de presentación y en la evolución de los niños con enfermedades cardiovasculares congénitas. Es el periodo postoperatorio inmediato cuando el niño presenta la máxima vulnerabilidad a un aumento súbito o sostenido de la RVP. Tras la cirugía de una cardiopatía congénita, la reactividad vascular pulmonar aumenta y los estímulos vaso espásticos pueden comportar un aumento súbito de la Presión Arterial Pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, que dará lugar a una insuficiencia cardiaca derecha aguda, insuficiencia tricuspídea, hipotensión sistémica, isquemia miocárdica y aumento de la resistencia de las vías aéreas. Estos eventos, denominados crisis hipertensivas pulmonares, pueden ser mortales. Eventos levemente estimulantes pueden desencadenar crisis similares, y dichas crisis tienden a tener una mayor duración y

aparecer de forma agrupada. Sin embargo, con la mejora de la asistencia postoperatoria y la introducción de nuevas terapias, las crisis de hipertensión pulmonar aguda pueden tratarse en la mayor parte de los casos. La incidencia de episodios de hipertensión pulmonar postoperatoria se redujo del 31% en el periodo comprendido entre 1980 y 1984 a 6.8% antes del uso sistemático de óxido nítrico inhalado. Las series que reflejan la práctica clínica contemporánea indican que la hipertensión pulmonar aparece como complicación en el 2% de los pacientes a los que se practican intervenciones quirúrgicas, y que se producen crisis en un 0.75%.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR: ROL DEL SISTEMA DE LA ENDOTELINA

La Hipertensión arterial Pulmonar es una enfermedad crónica caracterizada por la remodelación progresiva vascular y la oclusión de las arteriolas pulmonares, que conlleva a la disfunción del ventrículo derecho (VD) y muerte por fracaso del mismo. La remodelación de la vasculatura pulmonar incluye proliferación intimal, hipertrofia de la capa media, fibrosis adventicial, necrosis fibrinoide y desarrollo de las lesiones plexiformes patognomónicas. La comprensión de la patogenia de la HAP ha progresado considerablemente en los últimos años. Más allá del tipo de injuria o insulto vascular inicial, el resultado final es la disfunción de la célula muscular vascular lisa y la disfunción de la célula endotelial. Esta última resulta de un desbalance de las moléculas que controlan la homeostasis vascular y mantienen el tono vascular. En general, los niveles de las moléculas pro-vasodilatadoras y anti proliferativas, como el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina, están disminuidas; mientras que las moléculas pro-vasoconstrictoras y pro-proliferativas, como el tromboxano A₂ y la endotelina- 1 (ET-1) están aumentadas. Ello ha permitido desarrollar estrategias terapéuticas cuyo objetivo es restablecer el balance de ambos grupos de moléculas. En este artículo nos centraremos en el rol del sistema de la ET-1 y el bloqueo del mismo mediante un antagonista no selectivo de los receptores de la ET-1, bosentan.

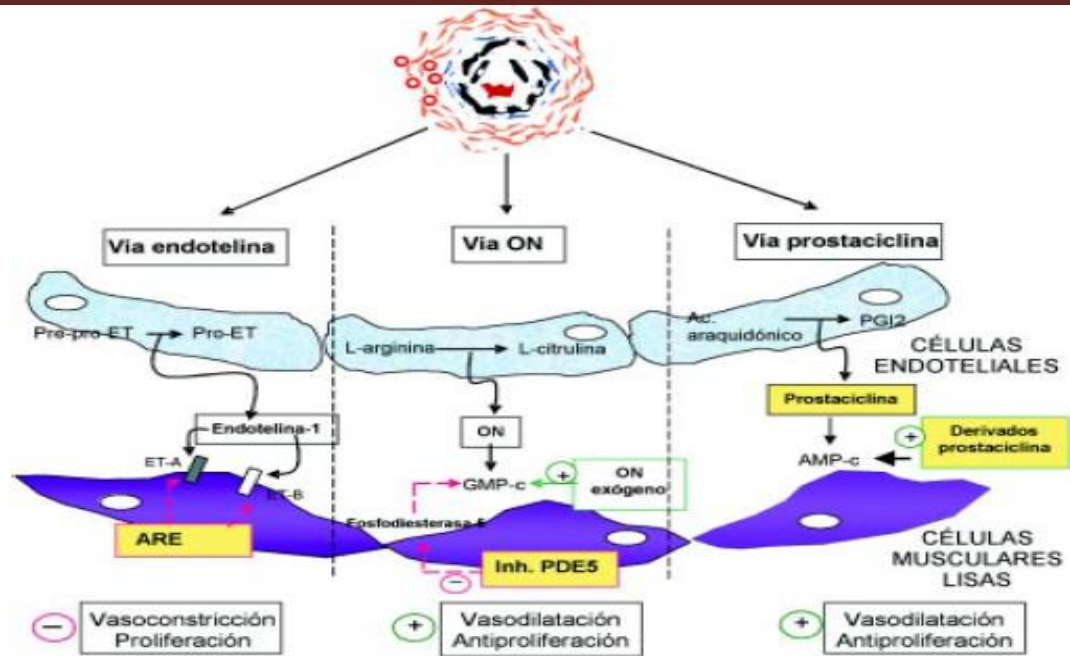


Figura 1. Objetivos terapéuticos en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Arriba: sección transversal de una arteria pulmonar pequeña (< 500 μ m) de un paciente con HAP severa. AMP-c: adenosina monofosfato cíclico. GMP-c: guanosina monofosfato cíclico. ET: endotelina. ET_A y ET_B: receptores A y B de la ET. PDE5: fosfodiesterasa tipo 5. PGI₂: prostaglandina I₂.

BIOLOGÍA DEL SISTEMA DE LA ENDOTELINA ⁷

Desde su descubrimiento en 1988, la Entotelina Tipo-1 ha sido implicada en forma creciente en la patogenia de la Hipertensión Arterial Pulmonar. La ET-1 está constituida por una cadena de 21 aminoácidos. Es producida fundamentalmente por el endotelio vascular, y en menor medida por otros tipos celulares incluyendo las células musculares lisas de la arteria pulmonar y los fibroblastos pulmonares³. Existen varios promotores que pueden estimular la síntesis de la ET-1, incluyendo la hipoxia, factores de crecimiento, citoquinas, estrés de cizallamiento, trombina y angiotensina II. Curiosamente su síntesis es inhibida por el óxido nítrico y la prostaciclina, 2 moléculas cuya menor concentración contribuye en la fisiopatología de la HAP. Estudios pre-clínicos sugieren que los pulmones son el principal sitio de producción de la ET-1. Los pulmones no sólo producen ET-1, sino que también la quitan de la circulación, con un 47% de extracción en el primer paso a través éstos. En sujetos normales, no existe un gradiente arteriovenoso de ET-1 significativo a través del pulmón, ya que el aclaramiento y la secreción en el plasma están balanceados. Existe clara evidencia de la activación del sistema de la ET en varios

modelos pre-clínicos de Hipertensión Pulmonar, así como también en todas las categorías de HP en el ser humano.

Tanto la Endotelina tipo-1 plasmática como la expresión en los vasos pulmonares están aumentadas en varios tipos de Hipertensión Pulmonar (idiopática, HP asociada a enfermedad de tejido conectivo, cardiopatía congénita e infección por VIH). El nivel de ET-1 se correlaciona con la severidad clínica (*test* de 6 minutos y sobrevida) y hemodinámica (resistencia vascular periférica y PAPM) de la enfermedad. Sin embargo, su significado fisiopatológico no está aclarado.

Los niveles de ET-1 parecen ser un marcador de la severidad de la disfunción endotelial más que su desencadenante; así la perfusión crónica de Endotelina Tipo-1 en ratas hasta alcanzar los niveles encontrados en pacientes con HP reduce la vasorreactividad vascular pulmonar, pero no es capaz de inducir la HP. Más aún, la sobreexpresión de ET-1 en animales transgénicos tampoco resulta en HP. Los efectos biológicos de la Endotelina Tipo-1 se deben a su unión con dos tipos de receptores de endotelina A y B (ETA y ETB). Ambos receptores se expresan en la capa media de las arterias pulmonares a nivel de las células musculares lisas y fibroblastos, donde median vasoconstricción, proliferación y fibrosis. El ETB se encuentra fundamentalmente en el endotelio y su estimulación provoca liberación de óxido nítrico, determinando una moderada vasodilatación transitoria.

La densidad de receptores en las arterias distales y el parénquima pulmonar es 2 veces mayor ($p < 0,05$) en pacientes con HP con respecto a sujetos control, a la vez que si bien predominan los ETA, la relación ETA/ETB disminuye significativamente, debido a un aumento porcentual de los ETB hacia los vasos distales.

Otro concepto importante a tener en cuenta es que la distribución relativa de los receptores de endotelina A y B (ETA y ETB) pueden depender del tipo de hipertensión Pulmonar. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schafers HJ, demostraron que, en la Hipertensión Pulmonar trombotica crónica, la expresión de los ETB estaba aumentada; mientras que la de los ETA no se modificó. A su vez, debemos conocer cual fracción del ETB está alterada, la endotelial (aclaramiento de ET-1 y vasodilatación) o la muscular o fibroblástica, ya que la estimulación de esta última sub-

población conlleva a la vasoconstricción, proliferación y fibrosis en pacientes con HP. Clásicamente, se ha sugerido que el endotelio podría ser disfuncionante, resultando en la pérdida de función o disminución de la expresión del ETB endotelial.

En el siguiente esquema observamos la correlación de los niveles plasmáticos de receptores de endotelina y los valores de resistencias vasculares pulmonares; y se observa que entre mayor es el valor de la presión arterial pulmonar y el de las resistencias vasculares pulmonares mayor números de receptores de endotelina.

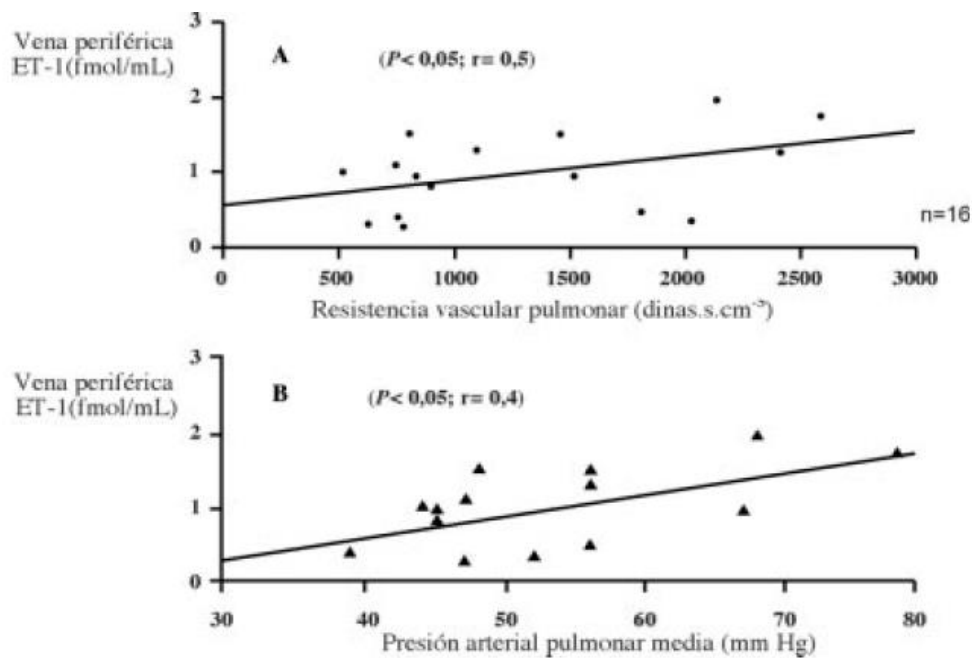


Figura 2. Correlación de los niveles plasmáticos de ET-1 y la severidad hemodinámica de la hipertensión pulmonar. (Modificado de Rubens y col., 2001¹⁰).

BOSENTÁN: ANTAGONISTA DUAL O NO SELECTIVO DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA⁸

Bosentán es un antagonista competitivo no selectivo de los receptores de endotelina. Previene la proliferación celular mediada por la ET-1 en tejido humano *ex-vivo*. Este efecto antiproliferativo es significativamente mayor en las células musculares lisas de los

vasos pulmonares de pacientes con HAP, que en el mismo tipo de células procedentes de sujetos sanos.

La máxima concentración plasmática y el área debajo de la curva luego de dosis simples o múltiples v/o es proporcional a la dosis utilizada dentro del rango de dosificación (≤ 500 mg/día). La viabilidad absoluta es del 50% luego de la administración. Presenta una baja tasa de absorción debido a su escasa hidrosolubilidad (tiempo a la concentración máxima 3 hs). Se une fundamentalmente a la albúmina hasta un 98% y luego de 3 a 5 días de ser administrado alcanza niveles de los parámetros farmacocinéticos estables. Se metaboliza en el hígado mediante la vía de la citocromo P450 (CYP450): la CYP2C9 y la CYP3A4. Primariamente sufre hidroxilación y demetilación dando lugar a los metabolitos Ro 48-5033 (capaz de producir hasta el 20% de los efectos de bosentan) y Ro 47-8634 (inactivo) para luego de una posterior metabolización formar el metabolito Ro 64-1056 inactivo, que se elimina por las heces. Luego de la administración de múltiples dosis se produce la auto-inducción de CYP2C9 y CYP3A4, alcanzo el máximo a los 4- 5 días.

EVIDENCIA DE LA EFICACIA CLÍNICA DE BOSENTÁN EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR¹²

Fue el primer tratamiento oral disponible para pacientes con HAP. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2001 y en Europa en el 2002. Hasta el momento las autoridades han aprobado el uso de bosentan sólo para pacientes con HAP en clase funcional II/III (Europa) o III/IV (USA y Canadá). Se han realizado varios ensayos clínicos con este fármaco y cada vez es mayor la experiencia clínica en distintos tipos de HP.

El antagonista dual de los receptores de la endotelina bosentán se ha investigado ampliamente en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática y hay también una evidencia sólida que indica su eficacia en el tratamiento de la HAP asociada a las cardiopatías congénitas. A diferencia de lo que ocurre en la HAP idiopática, la causa de la HAP en los pacientes con cardiopatías congénitas que presentan defectos grandes es en parte conocida; se cree que la carga de presión y de volumen ejercida contra el lecho vascular pulmonar conduce a un remodelado y lesiones vasculares pulmonares. Mientras que los pacientes con una HAP idiopática presentan siempre lesiones definidas, no

siempre sucede así en el caso de los pacientes con Cardiopatías Congénitas, en quienes las lesiones pueden ser menos amplias. Así pues, mediante la reducción de la RVP en los pacientes en que las lesiones vasculares no son amplias, surge la posibilidad de utilizar un pretratamiento con vasodilatadores para mejorar el estado de un paciente, con lo que un caso inoperable podría considerarse operable. Sin embargo, es posible que no siempre sea así en los pacientes con lesiones amplias y EVP establecida. Aunque los fármacos puedan reducir la RVP en estos pacientes, la HAP podría persistir postoperatoriamente, y ello podría comportar un peor pronóstico.

TOLERANCIA Y PERFIL DE SEGURIDAD

En los distintos ensayos clínicos se ha constatado que bosentán puede producir hepatotoxicidad, especialmente a dosis altas. Este efecto puede observarse en las fases precoces o tardías del tratamiento, aunque generalmente ocurren en los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento, estas anomalías son generalmente asintomáticas y se resuelven al disminuir la dosis o suspender el tratamiento. El mecanismo más probable de toxicidad hepática es la competición dosis dependiente de bosentan y sus metabolitos con la excreción biliar de las sales biliares, produciendo una retención de las sales biliares que pueden ser tóxicas para los hepatocitos. Inicialmente los datos de tolerabilidad de bosentán fueron aportados por el fabricante a partir del análisis por un lado de los 245 pacientes adultos provenientes de los 2 primeros ensayos (AC-351 y BREATHE-1) y por otro del estudio BREATHE- 3 para la población pediátrica. No obstante y en forma reciente, se aportaron datos adicionales a partir de un programa de vigilancia pos comercialización, el TAP (*Tracleer Access Program*) en EUA y el TRAX PMS (*Tracleer Excellence PostMarketing Surveillance*) en 18 países de Europa. Este último registró la incidencia de efectos adversos en casi 4848 pacientes adultos (> 12 años) con HAP (80% de los pacientes tratados en Europa, de mayo 2002 a noviembre 2004) que recibieron bosentan durante una media de 31 semanas, y 146 niños entre 2 y 12 años que recibieron bosentan durante una media de 29 semanas. De los 380 pacientes con hepatotoxicidad, 38% continuaron con bosentan, 13% reintrodujeron bosentan (de los cuales 14 tuvieron que discontinuar) y 49% discontinuaron. Ninguno presentó insuficiencia hepática y todos revirtieron sin secuelas entre algunos días y 9 semanas ya sea espontáneamente o luego de descender la dosis o de discontinuarlo. No hubo diferencias significativas en función

de la etiología de la HAP. A nivel pediátrico, predominó la Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a cardiopatías congénitas en un 45.2% y la etiología idiopática con un 40.4%, con una tasa cruda de hepatotoxicidad de 2,7% y una tasa de discontinuación de 14.4%, lo que sugiere una mayor tolerancia de los niños a bosentan. En cuanto al control periódico de las enzimas, se recomienda al inicio del tratamiento, a los 15 días y 30 días de iniciado el tratamiento, y luego en forma mensual.

En los ensayos clínicos, se ha observado anemia en un reducido número de pacientes, en general, reversible y de naturaleza desconocida (no hay toxicidad medular ni hemólisis), siendo recomendable verificar periódicamente la hemoglobina y el hematocrito. Además, se ha observado retención de líquidos y edemas en las extremidades inferiores, cefaleas y sofocos. Existe inquietud de que los antagonistas de la endotelina puedan causar atrofia testicular e infertilidad en el varón como efecto clase, por lo que los varones en edad fértil deben conocer esta posibilidad antes de iniciar la medicación.

El antagonista dual no selectivo de los receptores de ET-1, bosentan, es un eficaz tratamiento en la hipertensión pulmonar¹³:

- Mejora en la capacidad de ejercicio.
- Mejora en la clase funcional y calidad de vida.
- Mejora de la hemodinamia cardiopulmonar.
- Retrasa el deterioro clínico y aumenta la supervivencia.
- Muestra aumento de la supervivencia en el análisis retrospectivo de los estudios de extensión.
- Teniendo en cuenta las recomendaciones de uso, bosentan ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) en clase funcional III y IV de la NYHA en EUA y Canadá. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha aprobado bosentan para el tratamiento de los pacientes en clase II a III de la NYHA, especificando que la eficacia del tratamiento ha sido demostrada en pacientes con HP idiopática y asociada a colagenosis sin fibrosis pulmonar significativa.

RESPUESTA CLÍNICA AL TRATAMIENTO

El algoritmo de tratamiento incluye el concepto de suficiencia de la respuesta al tratamiento inicial. Se considera una respuesta clínica suficiente la obtención de un estado clínico estable y satisfactorio, que incluye la ausencia de signos clínicos de insuficiencia del ventrículo derecho, clase funcional de la OMS I o II estable, sin síncope, una distancia recorrida en 6 min > 500 m según las características del paciente individual, un valor máximo de VO₂ > 15 ml/ min/kg, unas concentraciones plasmáticas normales o casi normales de BNP/NT-proBNP, la ausencia de derrame pericárdico, un desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo > 2 cm, una presión auricular derecha < 8 mmHg y un índice cardiaco > 2,5 l/min/m². Se considera una respuesta clínica insuficiente al tratamiento en los pacientes que inicialmente se encontraban en clase funcional II o III de la OMS la obtención de un estado clínico definido como estable y no satisfactorio: esto significa que un paciente, aun estando estable, no ha alcanzado el estado que el propio paciente y el médico encargado de su tratamiento consideran deseable. No se cumplen algunos de los límites descritos antes para la situación estable y satisfactoria. Es también una respuesta clínica insuficiente la obtención de un estado clínico definido como inestable y en deterioro: se caracteriza por la progresión de signos y síntomas de insuficiencia del VD, un empeoramiento de la clase funcional de la OMS — es decir, el paso de la clase II a la III o de la III a la IV—, una distancia recorrida en 6 min < 300 m^{51,79}, un valor máximo de VO₂ < 12 ml/min/ kg⁸⁰, unas concentraciones plasmáticas de BNP/ NT-proBNP crecientes, signos de derrame pericárdico, un desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo < 1,5 cm⁸⁵, una presión auricular derecha > 15 mmHg y creciente y un índice cardiaco < 2 l/min/ m² y en descenso⁴. Los signos clínicos de alarma son el aumento del edema o la necesidad de aumentar el tratamiento diurético, la aparición o el aumento de la frecuencia/gravedad de la angina, que puede ser un signo de deterioro de la función del VD, y la aparición o el aumento de la frecuencia de síncope, a menudo un signo de muy mal pronóstico que requiere una atención inmediata, puesto que anuncia una insuficiencia cardiaca con bajo gasto. Pueden observarse en esta situación arritmias supraventriculares que contribuyen al deterioro clínico. Se considera una respuesta clínica insuficiente cuando no se encontró mejoría en la clase funcional o ausencia de mejoría para pasar a una clase funcional III o menor de la OMS como observamos en el siguiente algoritmo:

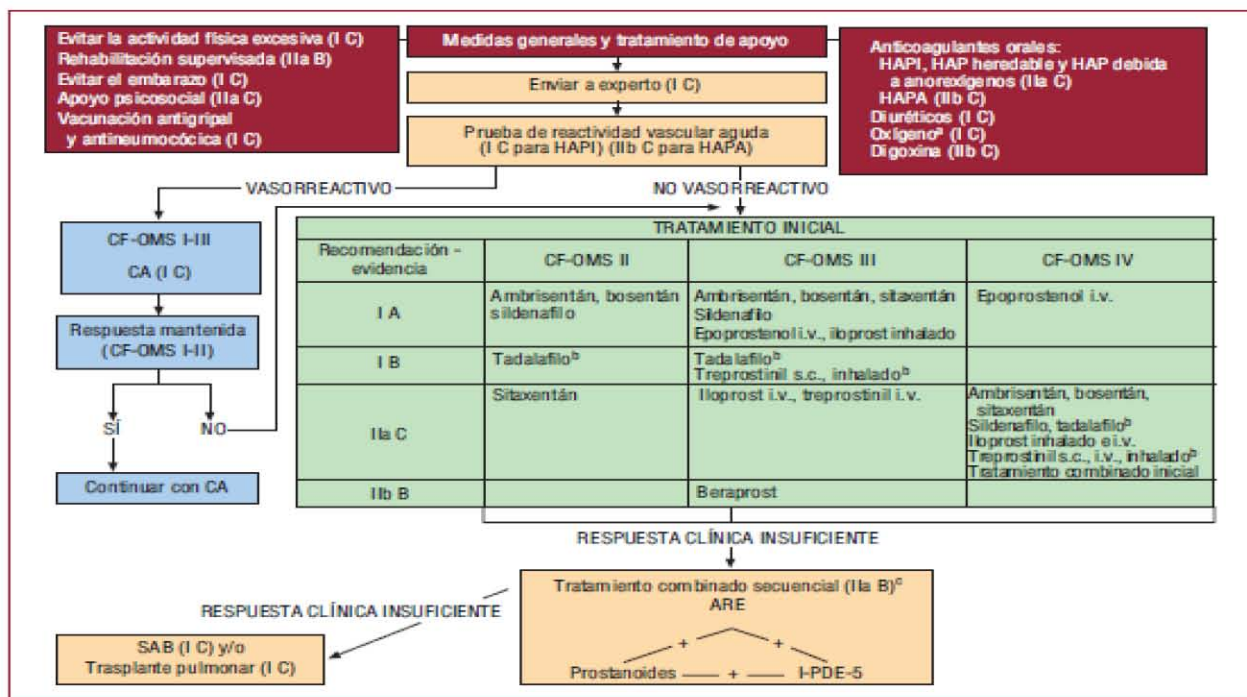


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con hipertensión arterial pulmonar. AC: antagonistas del calcio; ARE: antagonistas de los receptores de endotelina; CF: clase funcional; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; IPDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5; OMS/NYHA: Organización Mundial de la Salud/New York Heart Association; SAB: septostomía auricular con balón.
^aPara mantener el O₂ en el 92%.
^bEn revisión por las autoridades reguladoras.
^cIIa C para clase funcional II de la OMS.

ANTECEDENTES

La hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas en niños se presenta como consecuencia de hiperflujo pulmonar que puede ser secundario a un cortocircuito de derecha a izquierda. En la actualidad existen pocas herramientas terapéuticas con las cuales tratar de mejorar el impacto de la enfermedad pulmonar en la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Pocos estudios han examinado el papel de los fármacos actualmente recomendados en la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP). Se ha demostrado que el uso de óxido nítrico inhalado reduce la Presión Arterial Pulmonar (PAP), pero también incrementa la probabilidad de edema pulmonar. Recientemente, un estudio ha indicado que el sildenafil puede mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en los pacientes con Hipertensión Pulmonar debida a cardiopatía izquierda. La historia del tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca está llena de ejemplos de fármacos con efectos positivos en variables de valoración sustitutivas, pero que finalmente han resultado nocivos, como los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3. El bosentán es un antagonista de los receptores de endotelina la cual se ha venido estudiando desde hace algunos años y se ha implicado en la génesis de la hipertensión pulmonar. Se ha evaluado en la Hipertensión pulmonar en cinco ensayos controlados y aleatorizados ^{1,2} que han mostrado una mejora en cuanto a la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la hemodinámica, las variables ecocardiográficas y por Doppler y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico.

En dos ensayos controlados y aleatorizados se ha incluido exclusivamente a pacientes con clase funcional II de la OMS/New York Heart Association (NYHA) o a pacientes con síndrome de Eisenmenger. Los estudios observacionales a largo plazo han puesto de manifiesto la persistencia del efecto del bosentan. Se produjeron aumentos de las aminotransferasas hepáticas en un 10% de los pacientes, pero se observó que dependen de la dosis y son reversibles tras la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Así pues no se recomienda el empleo de fármacos específicos para la HAP mientras no se disponga de datos sólidos basados en estudios a largo plazo, en especial en la HP desproporcionada asociada a una cardiopatía izquierda³

Un estudio retrospectivo, publicado en *European Journal of clinical investigation*³ (2006) se describe el análisis de pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita que fueron tratados con bosentán el cual se inició a dosis de 62.5mg dos veces al día por 4 semanas, veintisiete pacientes (23 mujeres, con una media de 35 ± 15 años) con clase funcional III-IVHAP asociada a enfermedades del corazón fueron tratados con bosentan durante una media de $18,3 \pm 9,9$ meses. Al final del seguimiento, 13 pacientes habían mejorado (= 1 clase NYHA) y en 14 de ellos se mantuvo estable. Se observó un efecto favorable en el flujo sanguíneo pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en los 11 pacientes disponibles. No se informó el cambio en la oximetría de pulso o la elevación de las enzimas hepáticas; se concluyó que Bosentán mejora la capacidad de ejercicio, la clase funcional y la hemodinámica en la mayoría de los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a enfermedad coronaria y sin graves efectos secundarios, lo que sugiere bosentan puede ser una importante opción de tratamiento para estos pacientes.

Otro estudio multicéntrico prospectivo, no controlado que incluyó pacientes con hipertensión pulmonar publicado en *British Journal of Clinical Pharmacology*⁴ y publicado en el 2009, que incluyó 36 pacientes pediátricos con HAP y tratados durante 4 semanas con bosentan 2 mg kg-BID y luego durante 8 semanas con 4 mg kg-BID, Se encontró mejoría en la clase funcional y las escalas de Impresión Clínica Global. El bosentán fue bien tolerado en este estudio. No se han notificado casos de elevación de enzimas hepáticas o anemia.

Un ensayo aleatorizado multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo (*Circulation*. 2006; 114:48-54.)¹¹ evaluó el efecto de bosentán, por 16 semanas, sobre la oximetría de pulso y la resistencia vascular pulmonar en pacientes con clase funcional III y síndrome de Eisenmenger. Los objetivos secundarios incluyeron la capacidad de ejercicio evaluados por la distancia recorrida en 6 minutos, parámetros hemodinámicos adicionales, la capacidad funcional y la seguridad. Cincuenta y cuatro pacientes fueron

aleatorizados 2:1 a bosentan (n: 37) o placebo (n: 17). En comparación con el placebo, bosentan reduce el índice de resistencia vascular pulmonar, disminuye la presión media pulmonar e incrementa la capacidad al ejercicio, se reporta que 4 pacientes discontinuaron el estudio por aparición de efectos adversos 2 en el grupo de bosentan y dos en el grupo placebo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se atiende una importante cantidad de pacientes portadores de cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado, algunos de los cuales han desarrollado hipertensión pulmonar con alto riesgo de inoperabilidad y en los que hasta el momento no existe un protocolo terapéutico estrictamente definido que ayude a mejorar su pronóstico.

La terapia con bosentan se ha propuesto internacionalmente como eficaz en la mejoría clínica y hemodinámica de este grupo de pacientes, por lo que se propone en el presente estudio describir: ¿Cuál ha sido la evolución de los pacientes portadores de cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado e hipertensión pulmonar grave tratados con bosentán?

JUSTIFICACIÓN

Considerando que México tiene una población de 118.397.000¹⁵, con una tasa de natalidad de 19 por cada 1000 habitantes, y que el índice de cardiopatías congénitas alcanza el 1-2% de los nacidos vivos, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, por tratarse de un centro de referencia nacional para este tipo de cardiopatías, aún no logra solucionar satisfactoriamente las necesidades de la gran demanda, ya que se realizan un promedio de cinco cirugías cardíacas por semana, con una captación promedio de 15 casos nuevos por semana.

Por otro lado, los pacientes con riesgo inminente de muerte son sometidos a cirugía prioritariamente. Esto condiciona que algunos de los pacientes portadores de cardiopatías congénitas de flujo pulmonar aumentado vayan sobre el curso de la historia natural de la enfermedad a desarrollar algún grado de hipertensión pulmonar y por tanto, en algún momento de su evolución ameriten evaluaciones exhaustivas tanto clínicas y hemodinámicas asociadas con tratamientos que persigan mejorar su estado clínico y disminuir la hipertensión pulmonar y resistencias vasculares pulmonares a fin de favorecer su operabilidad, aportando así mayores perspectivas de sobrevida.

Por esta razón se ha propuesto en este estudio describir la evolución de los pacientes sometidos a tratamiento con bosentán, que hayan sido evaluados clínica y hemodinamicamente antes y después de cumplidas 12 semanas de tratamiento, intentado aportar elementos de juicio que ayuden a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

OBJETIVOS

GENERAL:

1. Describir la evolución clínica y los cambios en parámetros hemodinámicos de niños cardiopatas con hipertensión pulmonar grave tratados con bosentán en el servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ESPECIFICOS:

1. Conocer las características demográficas de los pacientes en estudio.
2. Describir las características clínicas de los pacientes previo y posterior al uso de bosentán.
3. Describir los parámetros hemodinámicos del cateterismo previo y posterior al uso de bosentán.

METODOLOGÍA.

Lugar.

El estudio se realizó en el Servicio de Cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que es una Institución de tercer nivel de atención dependiente de la Secretaría de Salud y que atiende a pacientes de escasos recursos socioeconómicos, que provienen de diferentes estados de la República Mexicana y que no cuentan con algún tipo de seguridad social.

Tipo de estudio.

Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Población.

Pacientes hombres y mujeres con el diagnóstico de cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar grave, atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y que recibieron bosentán. Marzo 2013- febrero 2014.

Criterios de inclusión

1. Niños y niñas atendidos en el servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado e hipertensión pulmonar grave.
3. Pacientes que hayan recibido tratamiento con bosentán por al menos 12 semanas consecutivas.
4. Pacientes con cateterismo previo al tratamiento con bosentán.
5. Pacientes con evaluación clínica, y hemodinámica (cateterismo) posterior al tratamiento por al menos 12 semanas consecutivas con bosentán

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con hipertensión pulmonar grave por causa diferente a cardiopatía congénita.
2. Expedientes clínicos incompletos para los fines del estudio.

Muestra.

El tamaño de la muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. De este solo se pudo captar durante el período de recolección de datos, a 12 pacientes, y de estos se excluyeron a 5 que no cumplían los criterios de inclusión, por lo que al final la muestra estuvo conformada por 7 pacientes.

Plan de análisis estadístico.

La información del estudio se analizó con el programa excel. Para el análisis de la información se realizó dos tipos de estadísticas, la descriptiva y la inferencial (analítica). Para las variables cualitativas y cuantitativas ordinales se sacó promedios y medianas, y para variables cuantitativas continuas se sacaron medias y desviaciones estándares.

Se elaboraron tablas de frecuencia absolutas y proporciones (%), medianas, medias y desviaciones estándar (cuando fue pertinente).

Descripción de Variables.

Sociodemográficas.

- Sexo.

Definición: Característica fenotípica o diferencia biológica entre los individuos de una misma especie.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categorías: Hombre, mujer.

- Edad.

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona en meses y años.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Categorías: años y meses.

- Procedencia.

Definición conceptual: Nacionalidad u origen de una persona.

Definición operacional: Lugar de origen de los pacientes.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categorías: estados de la República Mexicana.

Clínicas.

- Diagnostico.

Definición conceptual: Diferentes malformaciones cardiacas y/o de los grandes vasos que están presentes desde la vida fetal.

Definición operacional: Diferentes malformaciones cardiacas y/o de los grandes vasos que están presentes desde la vida fetal y que causan aumento del flujo sanguíneo pulmonar.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categorías: Cardiopatías cianógenas de flujo pulmonar aumentado, cardiopatías acianógenas de flujo pulmonar aumentado.

- Peso.

Definición conceptual: Masa de un cuerpo medida en kilogramos (kg).

Definición operacional: Numero de kilogramos (kg) y gramos que pesa un paciente.

Tipo de variable: Cuantitativa continúa.

Categorías: kilogramos y gramos.

- Clase funcional (New York Heart Association).

Definición conceptual: Limitación de la actividad física de un paciente, secundario a insuficiencia cardiaca.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Categorías:

Clase I: sin limitación de la actividad física.

Clase II: ligera limitación de la actividad física con la actividad ordinaria.

Clase III: Marcada limitación de la actividad física con actividad menor que la ordinaria.

Clase IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física. Los síntomas están presentes inclusive en reposo.

- Saturación de oxígeno:

Definición conceptual: Es la medición, no invasiva, del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos. Mide la relación, en un intervalo de tiempo, entre las diferencias de absorción de las luces rojas e infrarrojas.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Categorías: se registró la saturación de oxígeno media por oximetría

- Intensidad del Soplo:

Definición conceptual: Medición de la intensidad de un soplo cardiaco de acuerdo a la mayor o menor facilidad de auscultación por el examinador.

Definición operacional: Graduación de la intensidad del soplo cardiaco de acuerdo a la mayor o menor facilidad de auscultación por el examinador.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Categorías:

Grado I: muy tenue y difícil de auscultar.

Grado II: suave y débil.

Grado III: audible con intensidad moderada.

Grado IV: fuerte con frémito.

Grado V: Muy fuerte y con frémito.

Grado VI: audible sin colocar el estetoscopio sobre el tórax, frémito palpable importante.

- Intensidad del segundo tono cardiaco:

Definición conceptual: Intensidad del ruido cardiaco ocasionado por el cierre de las válvulas semilunares.

Definición operacional: Intensidad del ruido cardiaco ocasionado por el cierre de las válvulas semilunares determinado por el examinador.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categorías: normal, aumentada.

Radiológicos:

- Vasculatura pulmonar :

Definición conceptual: Patrones radiológicos de la Vasculatura pulmonar.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Categorías: flujo pulmonar normal, flujo pulmonar aumentado, flujo pulmonar disminuido

- Tamaño de la silueta cardiaca:

Definición conceptual: Descripción del tamaño de la silueta cardiaca en teleradiografía de tórax.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Categorías: Normal, cardiomegalia grado I, cardiomegalia grado II, cardiomegalia grado III.

Hemodinámicas:

- Presión media de la arteria pulmonar:

Definición conceptual: Presión que existe en la arteria pulmonar medida en polígrafo con catéter colocado directamente en la arteria pulmonar.

Tipo de variable: cualitativa ordinal.

Categorías: normal, hipertensión pulmonar leve, hipertensión pulmonar moderada, hipertensión pulmonar grave.

- Resistencias vasculares pulmonares.

Definición conceptual: Es la fuerza que se opone al flujo a través del lecho vascular pulmonar; la cual fue calculada con fórmulas estándares en estudio hemodinámico.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Categorías: unidades wood

- Saturación Aortica de oxígeno.

Definición conceptual: Porcentaje de hemoglobina presentado en forma de oxihemoglobina, medido directamente en la aorta a través de cateterismo.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

Categorías: se registró la saturación de oxígeno media por catéter en aorta.

- QP/QS:

Definición conceptual: Es la magnitud de un cortocircuito intracardiaco a través de la relación que existe entre el volumen de flujos de ambos circuitos; siendo el gasto pulmonar (QP) Volumen sanguíneo que pasa a través del pulmón y será distribuido en el circuito menor (L/min/m²SC) y el gasto sistémico (GS) el Volumen sanguíneo que pasa a través de la aorta y será distribuido en el circuito mayor (L/min/m²SC). un QP/QS: <1 indica cortocircuito de derecha a izquierda. Un valor >1 indica cortocircuito de izquierda a derecha. Dichos cálculos se realizan utilizando el método de Fick.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Categorías: <1,>1.

Instrumento (medicamento).

Bosentan es un antagonista competitivo no selectivo de los receptores de endotelina. Previene la proliferación celular mediada por la ET-1 en tejido humano. Este efecto antiproliferativo es significativamente mayor en las células musculares lisas de los vasos pulmonares de pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Se une fundamentalmente a la albúmina hasta un 98% y luego de 3 a 5 días de ser administrado alcanza niveles de los parámetros farmacocinéticos estables. Se metaboliza en el hígado mediante la vía de la citocromo P450 (CYP450): la CYP2C9 y la CYP3A4, se elimina por las heces.

Fue el primer tratamiento oral disponible para pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2001 y en Europa en el 2002. Hasta el momento las autoridades han aprobado el uso de bosentan sólo para pacientes con HAP en clase funcional II/III (Europa) o III/IV (USA y Canadá). Se han realizado varios ensayos clínicos con este fármaco y cada vez es mayor la experiencia clínica en distintos tipos de Hipertensión Pulmonar.

Actualmente se está administrando el Hospital Infantil de México Federico Gómez en niños con hipertensión arterial pulmonar grave debida a cardiopatía congénita y en hipertensión pulmonar grave idiopática el cual se consigue en coordinación del Dr. José de Jesús Ortega Maldonado del Hospital Infantil de Azcapotzalco quien está realizando un protocolo de manejo de la Hipertensión arterial pulmonar y quien es el que provee el tratamiento a la dosis de: En menores de 40k , una capsula de 65mg cada 12horas y en niños mayores de 40k una capsula de 125mg cada 12horas vía oral por 12 semanas.

Procedimiento.

Previo al inicio del estudio se elaboró una base de datos con todas las variables de interés para satisfacer los objetivos.

La recolección de la información se realizó en dos momentos mediante la revisión del expediente clínico y del expediente de la sala de hemodinámica de los niños diagnosticados con hipertensión pulmonar grave secundaria a cardiopatía congénita y que iniciaron tratamiento con bosentan en el año 2013. Dicha información se recopiló por medio de la base de datos elaborada previamente con todas las variables de interés. (Anexo 1).

Aspectos éticos.

Al ser este un estudio retrospectivo con base a la revisión de expedientes clínicos, se consideró sin riesgo, motivo por el cual no fue necesario solicitar el consentimiento informado de participación de los pacientes ni de sus padres.

RESULTADOS

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se resumen en la tabla 1. El 57.1% (4 pacientes) son procedentes del estado de México, el 28.5% de Querétaro y un 14.2% del Distrito Federal.

La edad de estos pacientes estuvo comprendida entre los 6 meses y 19 años con una mediana de 3años 7meses.

El sexo fue 4 hombres (57.1%) y 3 mujeres (42.9%).

El peso varió entre 4 y 45 kg con un promedio de 21.600kg.

Los diagnósticos principales fueron: comunicación interventricular perimembranosa moderada y doble vía de salida del ventrículo derecho con un 28.6% cada uno (2 pacientes cada uno), un 14.2% (1 paciente) respectivamente con conducto arterioso persistente tipo B de la clasificación de Mullins, doble vía de entrada a ventrículo derecho con transposición de grandes vasos; y canal atrioventricular balanceado tipo A de Rastelli.

En la tabla 2 se observan las variables clínicas de los pacientes previo al inicio del tratamiento con **bosentán** y se encontró que el 71.4% (5 pacientes) tenían un clase funcional III de la clasificación de la New York Heart Association; seguido de un 14.2% (1 pacientes cada una) que tuvo clase funcional II y clase funcional I.

En cuanto a la saturación de oxígeno medida por oximetría se encontró que estuvo entre 60-92% (mediana de 76%).

Con relación a las características clínicas del soplo en el 100% de pacientes se describió como holosistólico de los cuales el 43% era de baja intensidad (II /VI) y con 28.5% cada uno la intensidad del soplo se describió grado I y III.

El segundo tono se describió intenso en el 71.5% (5 pacientes) y en 28.5% (2 pacientes) reforzado.

En cuanto a las características de la radiografía de tórax, el 71.5% (5 pacientes) se describió con vasculatura pulmonar normal, el 28.5% (2 pacientes) se describió con flujo pulmonar aumentado; el tamaño de la silueta cardiaca se describió en el 57.1% (4

pacientes) como cardiomegalia grado I, un 28.5% (2 pacientes) como cardiomegalia grado II y un 14.3%(un paciente) como tamaño de la silueta cardiaca normal.

En la tabla 3 se representan las condiciones hemodinámicas de los pacientes medidas mediante cateterismo diagnóstico el cual se realizó en todos los pacientes bajo anestesia general e intubación endotraqueal con fracción inspirada de oxígeno al 21% y posteriormente se incrementó al 100% para realizar prueba de reto con oxígeno y así valorar operabilidad.

Se midieron las presiones y tomaron oximetrías en la vena cava superior, arterias pulmonares, aurícula izquierdas, ventrículo sistémico y aorta; a partir de estos se calcularon los flujos pulmonares y sistémicos y las resistencias vasculares pulmonares utilizando el principio de Fick.

Se encontró que la media de la presión sistólica de la arteria pulmonar fue 59mmhg \pm 14mmhg y la presión diastólica en 29mmhg \pm 5mmhg; la media de la presión media de la arteria pulmonar se encuentro en 42mmhg \pm 9mmhg.

La media de la presión sistólica aórtica fue de 69mmhg \pm 8mmhg y la presión diastólica de 37mmhg \pm 4.3mmhg con una media de la presión media aortica de 50mmhg \pm 5mmhg.

La media de las resistencias vasculares pulmonares fue 6.9 UW/m² \pm 4.6 UW/m². La saturación aórtica (So₂Ao) estuvo entre 73-94% (mediana 82%). La media de la relación gasto pulmonar/gasto sistémico (QP/QS) fue de 0.7:1.

En las tablas 4 y 5, se observan las variables clínicas de los pacientes posterior al tratamiento con **bosentán** y se encontró que: El 57.1% (4 pacientes) tenían un clase funcional I de la clasificación de la New York Heart Association; seguido de un 14.2% (1 paciente) cada una tuvo una clase funcional II y III respectivamente y otro paciente (14.2%) falleció.

En cuanto a la saturación de oxígeno medida por oximetría se encontró que estuvo entre 62-95% (mediana de 86%).

En la tabla 6, se observan las variables hemodinámicas de los pacientes posteriores al tratamiento con **bosentán**: La media de la presión sistólica de la arteria pulmonar fue de 61mmHg \pm 29mmHg y la media de la presión diastólica de la arteria pulmonar 30mmhg

± 22 mmHg; y la media de la presión media de la arteria pulmonar fue de 45mmHg ± 24 mmHg.

La media de la presión sistólica aórtica fue de 69mmhg ± 23 mmHg y la presión diastólica aórtica de 36mmHg ± 20 mmHg, la media presión media aórtica 45mmhg ± 24 mmHg. La media de las resistencias vasculares pulmonares fue 4.4 UW/m² ± 7 UW/m².

La saturación aórtica (So₂Ao) estuvo entre 62-94% (mediana 79%). La media de la relación QP/QS: 0.58:1.

DISCUSION

En el presente estudio, se encontró que la mayoría de pacientes con hipertensión pulmonar grave secundaria a cardiopatía congénita atendidos en el servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, son procedentes del estado de México, con una mediana de edad de 3 años 7 meses siendo el mayor porcentaje del sexo masculino.

Los diagnósticos principales fueron comunicación interventricular moderada y doble vía de salida del ventrículo derecho con comunicación interventricular (sub-aortica y no relacionada), esto se correlaciona con lo descrito en la literatura¹² en la que se señala que la evolución natural de los cortocircuitos moderados o grandes que producen flujo pulmonar aumentado y consecuente aumento de las resistencias vasculares pulmonares resultan en daño vascular pulmonar e inoperabilidad del paciente.

Se observó que previo al inicio del tratamiento con bosentán la mayor parte de pacientes tenían un clase funcional III de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) lo cual cumple con lo normado por la Food and Drug Administration (FDA) desde el 2001¹³ solo para pacientes con hipertensión pulmonar en clase funcional II/III (Europa) o III/IV (USA y Canadá).

En esta serie se encontró que posterior a las 12 semanas de tratamiento los pacientes se describen en clase funcional I-II de la clasificación de la NYHA; y la saturación de oxígeno medida por oximetría aumentó en relación al inicio del tratamiento; lo cual se relaciona con la literatura^{3,13} en la que se describe que bosentán es un tratamiento eficaz para la hipertensión pulmonar dado que produce mejoría en la capacidad al ejercicio, así como en la clase funcional y calidad de vida, retrasando el deterioro clínico¹³.

La condición hemodinámica descrita por las presiones media de la arteria pulmonar y aórtica, así como la saturación de oxígeno en la aorta y relación QP/QS, se mantuvieron con poca o ninguna variación posterior al tratamiento, lo cual se ha descrito en la literatura¹⁴ en la que los cambios hemodinámicos son poco significativos con la terapia a base de bosentán.

Sin embargo en algunos estudios se ha descrito¹³ una discreta disminución de las resistencias vasculares pulmonares lo cual se correlaciona con lo encontrado en este estudio donde se presentó discreta disminución de las resistencias vasculares pulmonares posterior al tratamiento.

En esta serie un paciente falleció a consecuencia de una cardiopatía compleja con cortocircuito cardiopulmonar importante, y sus condiciones clínicas previas al tratamiento con bosentan eran muy graves por lo que no se logró realizar el segundo cateterismo.

Se considera que para evaluar correctamente la utilidad de bosentán como tratamiento de la hipertensión pulmonar grave secundaria a cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado, a fin de favorecer la operabilidad de estos pacientes y mejorar su condición clínica y hemodinámica, en un futuro deberán realizarse estudios prospectivos con evaluación clínica y hemodinámica completa antes del tratamiento con bosentan, cohortes intermedios así como evolución clínica y hemodinámica completa después de cumplido el protocolo de tratamiento que incluya una casuística significativa para obtener resultados confiables.

Así mismo se considera necesario que en un futuro el inicio del tratamiento con bosentán para pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado, se realice de forma temprana a fin de favorecer tanto la condición clínica como hemodinámica de los pacientes, ya que es posible que los resultados de este estudio sean producto de una captación tardía de los pacientes debido a que el 85% de la muestra eran mayores de 2 años 8 meses.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento con bosentán mejoro la condición clínica de los pacientes.
2. El tratamiento con bosentan no mejoro los parámetros hemodinámicos evaluados en esta serie de pacientes.
3. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez no se está cumpliendo correctamente con las evaluaciones previas y posteriores al tratamiento con bosentán.
4. Por razones que no fueron objeto del presente estudio los pacientes con cardiopatía congénita de flujo pulmonar aumentado que se involucraron en el tratamiento con bosentan ya tenían larga evolución de su enfermedad y por tanto un pobre pronostico en cuanto a operabilidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
Selección y entrega de tema de tesis. Diseño del proyecto										
Revisión de la literatura										
Realización del marco teórico , planteamiento del problema.										
Diseño de la metodología, selección de a población de estudio, criterios de inclusión y exclusión, muestra										
Elaboración de instrumentos de recolección de la información										
Entrega de avances de tesis al departamento de enseñanza										
Recolección de los datos de los expedientes clínicos y de hemodinamia										
Descripción y análisis de los resultados										
Realización de conclusiones y del informe final										

BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled study. *Circulation*. 2006; 114: 48-54.
2. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 441-7.
3. Nazzareno G, Massimiliano P, Enri L y Manes A. Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. Instituto de Cardiología. Universidad de Bolonia. Bolonia. Italia. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(6): 708-24.
4. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, Dunbar D, Jais IX, Schulze-Neick I, Galiè N, Morganti A, Dingemans J, Kusic-Pajic A, Berger RMF. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 68(6): 948–955.
5. Grignola JC, Gómez-Sánchez MA. Bosentan Rol en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Insuf Cardíaca* 2009; 4(1): 11-22.
6. Bouzasa BB, Gatzoulis MA. Hipertensión arterial pulmonar en adultos con cardiopatía congénita. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58(5): 465-9.
7. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schafers HJ. Selective up regulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 1034-34.

8. Beghetti M, Tissot C. Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(10): 1179-93.
9. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2009; 19: 431-5.
10. Yamauchi H, Yamaki S, Fujii M, Saji Y, Ochi M, Shimizu K. Atrial septal defect with borderline pulmonary vascular disease: surgery and long-term oral prostacyclin therapy for recalcitrant pulmonary hypertension. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 52: 213-6.
11. Allié N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. For the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5). *Circulation* 2006; 114: 48-54.
12. Maurice Beghetti y Cecile Tissot. Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos. Unidad de cardiología pediátrica. Hospital Universitario Infantil de Ginebra. Ginebra. Suiza. *Rev. Esp. Cardiol.* 2010 (10): 1179-93.
13. Juan Carlos Grignola, Miguel Ángel Gómez Sánchez. Bosentan. Rol en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. SIMPOSIO INTERNACIONAL DE HIPERTENSION PULMONAR. *Rev. Insuf. Cardíaca* 2009; (vol 4) 1:11-22.
14. Ines Raposo-Sonnenfeld, Isabel Otero-González, Marina Blanco-Aparicio, Ángela Ferrer-Barba y Constancio Medrano-López. Tratamiento con sildenafil y/o bosentán en niños y jóvenes con hipertensión pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmenger. Área infantil del corazón. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A. Coruña. España. *Rev. Esp Cardiol.* 2007; 60 (4); 366-72.
15. Datos Macro. <http://www.datosmacro.com/demografia/poblacion/mexico>. Diciembre 2013.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Pocos pacientes (7) que cumplieron los criterios de inclusión.
2. No todos los pacientes fueron evaluados clínica y hemodinamicamente de forma completa.
3. Es un estudio retrospectivo.
4. Costo del tratamiento con bosentan.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Evolución clínica y cambios en parámetros hemodinámicos de niños cardiopatas con hipertensión pulmonar grave tratados con Bosentán en el Servicio de Cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Marzo 2013 - Febrero 2014.

DRA. JUNIETTE YAOSKA ULLOA TORRES.

Nombre: _____

Registro: _____ Caso: _____

Variables sociodemográficas.

Sexo: H M

Edad: ____a ____m.

Procedencia: _____

Variables clínicas.

Diagnóstico: _____

Peso: _____ Kg.

Clase funcional previa al tratamiento: I II III IV

SO₂ medida por oximetría: _____

Soplo: I II III IV V VI

Segundo tono: normal aumentado

Variables radiológicas.

Flujo pulmonar: normal aumentado disminuido

Tamaño de la silueta cardiaca: normal cardiomegalia grado: I II III

Variables hemodinámicas.

Presión media de la arteria pulmonar: normal hipertensión pulmonar: leve
moderada severa

Resistencias vasculares pulmonares: _____ unidades wood.

Saturación aórtica de oxígeno: _____.

QP/QS: <1 >1

Tabla # 1: Características demográficas y clínicas de niños cardiopatas con Hipertensión pulmonar grave tratados con bosentan en el servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez Marzo 2013-Febrero 2014.

PACIENTE	PROCEDENCIA	SEXO	EDAD	PESO	DIAGNOSTICO
1	ESTADO DE MEXICO	H	4AÑOS	14.700KG	SINDROME DOWN, COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR PERIMEMBRANOSA MODERADA, PCA TIPO B MULLINS, HIPERTENSION PULMONAR GRAVE.
2	ESTADO DE MEXICO	M	2AÑOS 8MESES	9.300KG	DVSVD , CIV NO RELACIONADA, HIPOPLASIA DEL ARCO TRANSVERSO, ISTMO Y AORTA DESCENDENTE, DOBLE LESION MITRAL, SINDROME EISENMENGER
3	ESTADO DE MEXICO	H	19AÑOS	45KG	PCA TIPO B DE MULLINS, CIA, HIPERTENSION PULMONAR GRAVE
4	QUERETARO	M	2AÑOS 10 MESES	7.300KG	DVSVD , COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR SUBAORTICA, PCA, SINDROME DISMORFICO, SINDORME EISENMENGER.
5	ESTADO MEXICO	H	9AÑOS	18KG	SINDROME DOWN, COMUNICACIÓN INTERVENTRICULA DEL SEPTUM DE ENTRADA CON EXTENSION PERIMENBRANOSA, PCA TUBULAR PEQUEÑO, HATP GRAVE
6	DISTRITO FEDERAL	M	15AÑOS	53KG	DOBLE ENTRADA A VENTRICULO DERECHO, L-TGA, HIPOPLASIA DEL VENTRICULO IZQUIERDO
7	QUERETARO	H	6MESES	4KG	SINDROME DOWN,CANAL ATRIOVENTRICULAR BALANCEADOTIPO A, PCA, HIPERTENSION PULMONAR GRAVE, HIPOPLASIA DEL ARCO AORTICO

PCA: persistencia del conducto arterioso; **DVSVD:** doble vía de salida del ventrículo derecho; **CIV:** comunicación interventricular; **CIA:** comunicación interauricular; **HTATP:** hipertensión arterial pulmonar

Tabla 2: Características clínicas de los pacientes previos al inicio del tratamiento con bosentan en el servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Marzo 2013-Febrero 2014.

PACIENTE	CLASE FUNCIONAL NIHA	SatO2 (%)	INTENSIDAD DEL SOPLO	INTENSIDAD DEL SEGUNDO TONO	RADIOGRAFIA DE TORAX	
					VASCULATURA PULMONAR	TAMAÑO DE LA SILUETA CARDIACA
1	I	69%	II HOLOSISTOLICO	INTENSO	NORMAL	I
2	III	65%	II HOLOSISTOLICO	INTENSO	AUMENTADO	II
3	III	92%	I HOLOSISTOLICO	INTENSO	NORMAL	NORMAL
4	II	78%	III HOLOSISTOLICO	REFORZADO	AUMENTADO	II
5	III	90%	I HOLOSISTOLICO	INTENSO	NORMAL	I
6	III	60%	III HOLOSISTOLICO	REFORZADO	NORMAL	I
7	III	76%	II HOLOSISTOLICO	INTENSO	NORMAL	I

Tabla #3: Condiciones hemodinámicas de los pacientes medidas mediante cateterismo previo y posterior al tratamiento con bosentan en el servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Marzo 2013-Febrero 2014

	PRIMER CATETERISMO					SEGUNDO CATETERISMO				
	PMAP	PRESION AORTICA	RVP	SO2 Ao	QP/QS	PMAP	PRESION AORTICA	RVP	SO2 Ao	QP/QS
1	74/33 (54)	76/34 (53)	9.39	94%	2.25:1	48/20 (34)	56/22 (38)	2.38	94%	2.7:1
2	69/35(46)	68/36 (47)	7	76%	0.5:1	79/40(55)	67/43(51)	20	62%	0.4:1
3	69/30 (51)	70/39 (53)	7.7	76%	0.3:1	122/80 (98)	118/80 (98)	7	82%	0.33:1
4	69/36 (51)	70/39 (53)	16	82%	0.68:1	66/37 (51)	65/34(47)	10.1	76%	0.4:1
5	67/30 (46)	67/40 (52)	5.35	92%	02:01	60/28 (42)	60/36 (46)	1.4	94%	10:01
6	33/23(26)	81/43(55)	14.4	73%	0.43:1	40/20(30)	74/38(52)	15.18	75%	0.53:1
7	61/23(41)	55/30(40)	3.3	88%	3.85:1	FALLECIO				

PMAP: presión media de la arteria pulmonar; **PRESION AORTICA:** presión sistólica y diastólicas en arteria aortica; **RVP:** resistencias vasculares pulmonares; **UW/M2:** unidades Wood por metro cuadrado de superficie corporal; **SO2 Ao:** saturación de oxígeno en arteria aorta; **QP/QS:** flujo pulmonar/ gasto sistémico.

Tabla # 4: Características clínicas de los pacientes, posterior al tratamiento con bosentan en el servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Marzo 2013-Febrero 2014.

POSTERIOR AL BOSENTAN		
PACIENTE	CLASE FUNCIONAL NIHA	SatO2(%)
1	I	94%
2	III	62%
3	II	92%
4	I	76%
5	I	95%
6	I	80%
7	FALLECIO	

Tabla # 5: Comparación de la evolución clínica de los pacientes, previo y posterior al tratamiento con bosentan en el servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Marzo 2013-Febrero 2014.

PREVIO A BOSENTAN	
CLASE FUNCIONAL NYHA(%)	
III	71.4
II	14.2
I	14.2
SatO2 (%) mediana	60-92 (76)
POSTERIOR A BOSENTAN	
CLASE FUNCIONAL (%)	
III	14.2
II	14.2
I	57.1
SatO2 (%) mediana	62-95 (86)

NYHA: New York Heart Association; **SatO2:** saturación de oxígeno

Tabla # 6: Comparación de las condiciones hemodinámicas de los pacientes medidas mediante cateterismo previo y posterior al tratamiento con bosentan en el servicio de cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Marzo 2013-Febrero 2014

PREVIO A BOSENTAN	
PMAP (mmhg)	42 (±9)
PMAo (mmhg)	50 (±5)
(RVP UW/M2)	6.9 (±4.6)
SO2 AORTICA (%)*	73-94 (82)
QP/QS	0.7:1
POSTERIOR A BOSENTAN	
PMAP (mmhg)	45(± 24)
PMAo (mmhg)	45 (±24)
(RVP UW/M2)	4.4(±22)
SO2 AORTICA (%)*	62-94 (79)
QP/QS	0.58:1

PMAP: presión media de la arteria pulmonar; **PMAo:** presión media aortica; **RVP:** resistencias vasculares pulmonares; **UW/M2:** unidades Wood por metro cuadrado de superficie corporal; **SO2 AORTICA:** saturación de oxígeno en arteria aorta; **QP/QS:** flujo pulmonar/gasto sistémico. Los datos se expresan en medias y desviaciones estándar.

*datos expresados en mediana