



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE CAPTOPRIL Y LA
PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS COMO EVALUACIÓN DE LA
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CAPTOPRIL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DR. CÉSAR AUGUSTO VALERIO CARBALLO

TUTORES DE TESIS:

**BIOL. ICMD. JANETT FLORES PÉREZ
DR. HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ**

CIUDAD DE MÉXICO 2017





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.

CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE CAPTOPRIL Y LA PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS COMO EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CAPTOPRIL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA



**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DR. HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**BIOL. ICMD. JANETT FLORES PÉREZ
TUTOR DE TESIS**



**DR. HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ
CO-TUTOR DE TESIS**

INDICE

Resumen	5
Pregunta de investigación	6
Marco teórico	
Insuficiencia cardiaca	
Etiología	
Fisiopatología	7
Manifestaciones clínicas	
Diagnóstico	8
Epidemiología	
Incidencia en la población adulta	
Tratamiento Farmacológico	
Inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina	9
Propiedades farmacológicas	
Farmacocinética	10
Reacciones secundarias y adversas de captopril	
Dosis	11
Uso de diuréticos	
Monitoreo terapéutico de fármacos	
Estudios clínicos con captopril	12
Valoración clínica de la insuficiencia cardiaca	13
Prueba de caminata de seis minutos	
Confiabilidad y Validez de la PC6m	15
Medidas de seguridad	
Aspectos técnicos de la PC6m	16
Locación	
Equipo requerido	
Preparación del paciente	
Recomendaciones	
Interpretación de la PC6m	18
Estudios con PC6m	
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Objetivo	
Hipótesis	
Clasificación del estudio	
Materiales y Método	21
Población	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Ubicación del estudio	

Tamaño de la muestra	21
Variables del estudio	
Flujograma del estudio	22
Procedimiento del estudio	24
Análisis estadístico	
Consideraciones Éticas	25
Resultados	
Características Demográficas	
Clase funcional	26
Distancia recorrida en la PC6m	27
Concentraciones plasmáticas de captopril	30
Discusión	32
Conclusiones	33
Referencias	34
ANEXOS:	
Anexo I. Prueba de caminata de 6 minutos.	36
Anexo II. Escala de Ross	37
Anexo III. Escala de Ross modificada	38
Anexo IV. Clasificación funcional de la NYHA	39
Anexo V. Formato de preparación de medicamentos	40
Anexo VI. Visitas clínicas durante el protocolo y diario de aseguramiento de la toma de dosis.	41
Anexo VIII. Formato de monitoreo de fármacos	42

Correlación entre los niveles séricos de captopril y la prueba de caminata de 6 minutos como evaluación de la respuesta al tratamiento con captopril en pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca.

Resumen

Antecedentes. El captopril es un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) tanto en adultos como en niños. La prueba de caminata de seis minutos es considerada una prueba ideal para evaluar capacidad funcional en pacientes con patologías graves, por su fácil realización, bajo costo y alta correlación con el esfuerzo físico de la vida cotidiana. Es un buen indicador de la capacidad aeróbica de un sujeto.

Objetivo. Describir la correlación entre los niveles séricos de captopril y la distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos como medida de respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca.

Material y métodos. Estudio longitudinal descriptivo en el que se incluirán a niños de 3 a 17 años y de ambos sexos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca de causa congénita o adquirida vírgenes al tratamiento con captopril y que requieran su uso durante el período de marzo del 2013 a marzo del 2014. Se incluyeron un total de 18 pacientes, de los cuales 4 fueron excluidos por ser menores de 3 años de edad. Se les realizarán evaluaciones los días 1, 11 y 22 de iniciado el tratamiento con Captopril a una dosis de 1.0 mg/kg, en las cuales se medirán los niveles séricos de captopril, el grado de insuficiencia cardiaca y los metros recorridos en la prueba de caminata de seis minutos.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de las concentraciones de captopril encontradas en los pacientes pre y post dosis del medicamento a los 11 y 22 días de tratamiento y los resultados de los metros recorridos en la prueba de caminata de seis minutos (PC6m).

Resultados. Se obtuvieron 18 pacientes de los cuales 8 fueron mujeres y 10 hombres. El rango de edad fue de 1 a 16 años, (con una mediana de 5.3 años). Se observó tendencia al incremento en el número de pacientes que pasaron a clase funcional I en las evaluaciones en los días 11 y 22. También aquellos pacientes en clase funcional I y II recorrieron una distancia mayor en las evaluaciones subsecuentes en comparación con los pacientes en clase funcional III. Los varones recorrieron una mayor distancia en las evaluaciones subsecuentes. En cuanto a los niveles séricos de captopril promedio post dosis se encontraron en rango terapéutico: 11 pacientes (61%) alcanzaron niveles terapéuticos el día 11 y 10 pacientes (55%) en el día 22 y 8 pacientes (44%) con niveles en rango terapéutico en las dos mediciones. Los pacientes que no alcanzaron niveles de captopril post dosis en rango terapéutico recorrieron una mayor distancia en las evaluaciones subsecuentes.

Discusión. Este estudio demuestra la utilidad de la PC6m como una herramienta simple y útil para evaluar la tolerancia al esfuerzo como respuesta al tratamiento médico con captopril en niños con insuficiencia cardiaca. Existe evidencia de la utilidad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en disminuir los síntomas y mejorar la sobrevida en pacientes con insuficiencia cardiaca de múltiples etiologías.

Conclusiones. Los resultados de la PC6m fueron concordantes con la disminución de los síntomas, lo cual puede atribuirse al tratamiento con captopril y a los diuréticos, sin embargo, la dosis de 1 mg/kg/do cada 8 horas puede ser insuficiente para alcanzar niveles terapéuticos lo cual apoya la necesidad de medir las concentraciones de dicho fármaco de manera rutinaria para optimizar tratamiento. No se encontró correlación con los niveles de captopril en rango terapéutico y una mayor distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos.

Correlación entre los niveles séricos de captopril y la prueba de caminata de 6 minutos como evaluación de la respuesta al tratamiento con captopril en pacientes pediátricos con Insuficiencia Cardíaca.

César Augusto Valerio Carballo¹, Janett Flores Pérez², Héctor Osnaya Martínez¹

1.- Servicio de Cardiología, Instituto Nacional de Pediatría

2.-Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría

Preguntas de investigación

En los pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca:

1. ¿Cuál es el rango de los niveles plasmáticos de captopril en muestras pre y post dosis con el tratamiento a una dosis de 1mg/kg 3 veces al día?
2. ¿Existe correlación entre la concentración plasmática de captopril, el grado de insuficiencia cardíaca y los metros recorridos evaluados mediante la prueba de caminata de 6 minutos?

Marco teórico

La insuficiencia cardíaca (IC) se puede definir como un síndrome clínico complejo, el cual puede ser resultado de una alteración estructural o funcional, con una incapacidad del sistema neuro-humoral que va a impedir la habilidad del corazón para el llenado o la expulsión de sangre y con ello cubrir las demandas metabólicas del organismo¹.

Etiología.

Las causas de insuficiencia cardíaca pueden ser congénitas o adquiridas, siendo las primeras las más frecuentes en los niños¹. Las causas más frecuentes por grupos de edad son:

En la primera semana de vida la asfixia perinatal, hipoglicemia, hipocalcemia, anemia, síndrome de hiperviscosidad, infecciones, coartación de aorta, estenosis aórtica, transposición de grandes vasos, ventrículo izquierdo hipoplásico, conexión anómala de venas pulmonares, atresia pulmonar sin comunicación interventricular, arritmias, bloqueo atrioventricular y taquicardia supraventricular².

En lactantes y preescolares las anomalías estructurales son la persistencia del ductus arterioso, tronco arterioso común, ventana aortopulmonar, comunicación interventricular, ventrículo único, defecto septal atrio ventricular, comunicación ínterauricular y anomalías pulmonares con hipoxia crónica (*Cor pulmonale*).

En preescolares, escolares y adolescentes existen anomalías del músculo cardíaco como la miocarditis, fibroelastosis endocárdica o la enfermedad de Pompe, secundaria a enfermedades inmunológicas, anomalías de disfunción miocárdica como el déficit de carnitina, enfermedad de Kawasaki o miocardiopatía dilatada, menos frecuente la taquicardia supraventricular o la taquicardia ventricular².

Fisiopatología

La Falla cardiaca es el estado en el cual el corazón no puede bombear la suficiente cantidad de sangre para cumplir los requerimientos energéticos del organismo, frecuentemente debida a la función sistólica alterada. Como consecuencia, los mecanismos de compensación neurohumoral y fisiológicos están sobre estimulados en respuesta a un flujo sanguíneo inadecuado³.

La IC puede ser aguda o crónica en función a la rapidez con que inicie el cuadro clínico; puede presentarse de manera compensada, descompensada o refractaria y puede ser izquierda, derecha o global.

En la IC izquierda las manifestaciones son por aumento de la presión venosa capilar pulmonar e incluyen edema pulmonar, polipnea, tos y fatiga. En la IC derecha las manifestaciones son la congestión venosa sistémica, hepatomegalia ascitis, ingurgitación yugular y edema periférico⁴.

La IC sistólica cursa con fracción de expulsión disminuida y ventrículo dilatado; en los niños la función sistólica suele estar conservada sobre todo en los cortos circuitos de izquierda a derecha⁴. La IC diastólica se produce cuando la distensibilidad y elasticidad del musculo cardiaco están afectados y existe dificultad al llenado de los ventrículos⁵.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el síndrome de falla cardiaca puede estar causado por cinco mecanismos: fallo de la propia bomba, obstrucción del tracto de salida, flujo de regurgitación, trastornos de la conducción cardiaca (arritmias), o por pérdida de la continuidad del sistema circulatorio. Cada uno de los anteriores mecanismos conduce a una forma diferente de falla cardiaca, no obstante, todos tienen como denominador común la disminución del gasto cardiaco que es el resultado del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca⁶.

Manifestaciones clínicas

Existen variantes en los niños según la edad, el grado de compromiso de la función cardiaca, la etiología del desorden y las enfermedades concomitantes; en los lactantes, se presenta cansancio, o dificultad para alimentación, escasa ganancia ponderal, puede haber irritabilidad, diaforesis, taquipnea, palidez o cianosis, con retracciones intercostales y subcostales, así como aleteo nasal. La cardiomegalia y la hepatomegalia son constantes y se observan en la exploración física, también es frecuente encontrar soplos, ritmo de galope, sibilancias y estertores pulmonares. En los niños mayores o adolescentes, los signos y síntomas de la falla cardiaca se asemejan un poco más a los del adulto, siendo características en la derecha el edema, que puede ir de los miembros inferiores a la anasarca, hepatomegalia, ingurgitación yugular y taquicardia. La IC izquierda se manifiesta por intolerancia al ejercicio, disnea y ortopnea; presentando estertores, taquicardia y ritmo de galope. En la IC mixta o global, existe combinación de síntomas de la izquierda o la derecha⁶.

Diagnóstico

La sospecha de falla cardiaca se corrobora con la realización de una radiografía de tórax para ver la cardiomegalia o la congestión pulmonar; con un electrocardiograma y un ecocardiograma se valora la función ventricular; además se realizan pruebas de gases arteriales, los cuales evidencian la disminución de la concentración arterial de oxígeno en el edema de pulmón y acidosis en la IC

grave; el ionograma puede demostrar hiponatremia o hipokalemia; se requiere de un examen de sangre que ayuda a descartar anemia⁷.

Otras pruebas más complejas como la medicina nuclear, la resonancia magnética, el cateterismo cardiaco, la biopsia de corazón, los cultivos, etc., no están indicadas de rutina pero pueden ser requeridas en casos específicos donde se requiera aclarar la etiología².

Incidencia en población adulta

La IC es un síndrome complejo, con una alta prevalencia en la población, situándose en torno al 10% en mayores de 70 años, y continúa aumentando con la edad. Su incidencia en mayores de 65 años es del 1% al año y en los países desarrollados es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años, representando el 5% del total de ingresos, y su porcentaje se incrementa cada año. Los autores reconocen que las cifras alcanzan valores de epidemia y debido a su complejidad no es fácil de definir ni de cuantificar. Aunque la supervivencia ha mejorado en los últimos años, continúa teniendo un mal pronóstico con una mortalidad aproximada del 50% a los 5 años del diagnóstico.

Debido a su elevada prevalencia y a su alta tasa de ingresos-reingresos supone un problema de salud pública por su elevada carga asistencial. En conjunto se estima que los costos directos de la IC son del 1-2% del presupuesto destinado a salud en los países desarrollados⁸.

Epidemiología

Como se mencionó, la causa más frecuente de IC en los niños en los países desarrollados son las cardiopatías congénitas, cuya incidencia se estima de 8 por cada 1000 nacidos vivos, de los cuales un alto porcentaje requiere tratamiento rápido, ya sea mediante un procedimiento de cardiología intervencionista o cirugía. Sin atención, puede causarles la muerte en el primer año de vida⁹.

La incidencia anual de IC es cerca del 0.1 al 0.2 % de los nacidos vivos. Entre los defectos que más frecuentemente la causan son las que cursan con corto circuito de izquierda a derecha, lesiones obstructivas del ventrículo izquierdo e insuficiencia congénita de válvulas semilunares o auriculoventriculares. La incidencia de cardiomiopatía es de hasta 2.6 casos por 100,000 y de éstos el 52% ocurre en el primer año de vida⁹.

Tratamiento farmacológico

Ha cambiado a lo largo de 30 años, ya que antes de los años ochenta se manejaban digoxina y diuréticos para la falla cardiaca crónica. Sin embargo, en los setentas se usaron vasodilatadores como la hidralazina. Posteriormente el captopril, inhibidor selectivo de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se empezó a utilizar ampliamente en la clínica como vasodilatador, porque no producía sensibilización cuando se usaba en períodos prolongados. Se introdujeron también otros nuevos inhibidores como fueron el enalapril y el cilaprazil.

Entre los tratamientos alternativos también se usan los beta bloqueadores para ayudar a prevenir falla cardiaca¹⁰⁻¹¹.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Propiedades farmacodinámicas. El Captopril es un inhibidor competitivo, altamente selectivo, de la enzima convertidora de la angiotensina-I (ECA). Los efectos benéficos de estos inhibidores son fundamentalmente la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el plasma. La renina es una enzima endógena sintetizada por los riñones y liberada a la circulación, donde convierte al angiotensinógeno en angiotensina-I, un deca péptido relativamente inactivo.

La angiotensina-I se convierte mediante la enzima convertidora de la angiotensina, una peptidildipeptidasa, en angiotensina-II. La angiotensina-II es un potente vasoconstrictor responsable de la vasoconstricción arterial y del incremento de la presión arterial, así como de la estimulación de la glándula adrenal que secreta aldosterona. La inhibición de la ECA produce un descenso en plasma de la angiotensina-II, lo cual conduce a una disminución de la actividad vasopresora y a una reducción de la secreción de aldosterona que produce incrementos en las concentraciones de potasio sérico acompañados de pérdida de sodio y líquidos¹²⁻¹⁴.

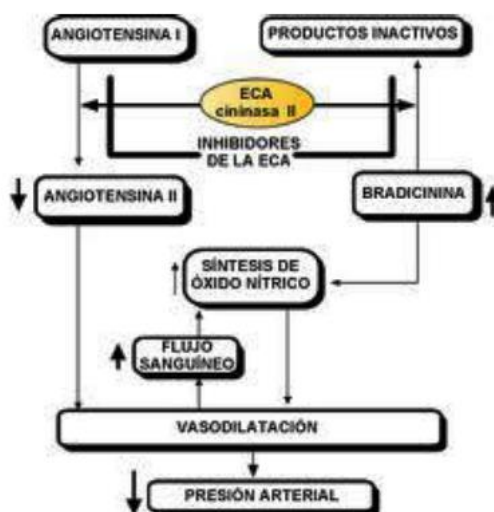


Figura 1. Diagrama que ilustra el mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Otra de las funciones de la enzima convertidora es degradar la bradicinina, un péptido con gran efecto vasodilatador, a metabolitos inactivos. La inhibición de la IECA produce un aumento de la actividad del sistema cinina-caliceína tanto local como circulante, lo cual contribuye a la vasodilatación periférica mediante la activación del sistema de prostaglandinas; es posible que este mecanismo esté implicado en el efecto hipotensor de los inhibidores de la IECA y sea responsable de ciertas reacciones adversas¹²⁻¹⁴. En la mayoría de los pacientes el efecto antihipertensivo del captopril comienza entre los 15 y 30 minutos de la administración oral; el efecto máximo se alcanza a los 60-90 minutos.

Farmacocinética. Captopril es un agente activo que no requiere de un proceso de biotransformación para actuar, se absorbe rápidamente y al menos un 75% de la dosis administrada ocurre en el tracto gastrointestinal, además se observa una reducción de un 30 a 40% en presencia de alimentos. La unión a proteínas es considerada baja, ya que únicamente del

25-30% del fármaco circula unido a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. La vida media aparente de eliminación plasmática de captopril inalterado es inferior a 2 horas.

La máxima concentración plasmática de captopril inalterado es aproximadamente de 800 ng/ml, con una dosis única inicia su acción farmacológica en tiempos variables desde 15 a 60 minutos y alcanza una concentración en plasma desde los 60 a 90 minutos después de ingerido. Se reporta que el tiempo del efecto máximo es de 60 a 90 minutos después de una administración oral y la duración de la acción en una dosis única, es aproximada de 6 o 12 horas (lo cual se relaciona al intervalo de dosificación, en esquemas de cada 12 ó cada 8 horas al día).

Después de un esquema de dosis continuo (de acuerdo a las recomendaciones médicas) su efecto terapéutico completo se alcanza después de algunas semanas de haberse iniciado su administración oral. Se reporta un rango de concentraciones terapéuticas de 50 a 500 ng/ml.

En administración oral el volumen de distribución (Vd) es de 0.7 L/Kg, tiene un metabolismo hepático (lo cual va a condicionar la inclusión de pacientes con enzimas del hígado alteradas). En un promedio de 24 horas se elimina por la orina el 95% de la dosis que se absorbe, del 40 al 50% se excreta como fármaco intacto y el resto como metabolitos disulfuros inactivos (dímero de disulfuro de captopril y disulfuro de cisteína de captopril) que permanecen en el organismo de entre 9 a 12 horas. La excreción renal del captopril inactivado se presenta principalmente por secreción tubular, por lo que una función renal deteriorada puede originar acumulación del fármaco, por tanto en pacientes que presenten modificación de la función renal, se debe reducir la dosis y/o prolongar el intervalo de dosificación¹².

Reacciones secundarias y adversas reportadas para captopril

Renales: Aproximadamente 1 a 2 de cada 1,000 han presentado insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, poliuria, oliguria y frecuencia urinaria, frecuentemente reportada en pacientes recién nacidos.

Hematológicas: Se ha presentado leucopenia/agranulocitosis, anemia, trombocitopenia, pancitopenia.

Dermatológicas: A menudo se presenta erupción con prurito; algunas veces fiebre, artralgias y eosinofilia; por lo regular, la erupción es leve y desaparece con la disminución de la dosis, con antihistamínicos o suspendiendo el medicamento. También se han reportado lesiones reversibles que semejan penfigoide y fotosensibilidad. Puede haber enrojecimiento o palidez.

Cardiovasculares: Se ha reportado hipotensión, taquicardia, dolor torácico, palpitaciones, angina de pecho, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca y síndrome de Raynaud.

Pérdida de la percepción del gusto: Es reversible y por lo general se autolimita, aun cuando se continúe con la administración del fármaco.

Angioedema: Se ha reportado angioedema en cara, labios, mucosas orales y en las extremidades.

Otras: Pénfigo buloso; eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson) dermatitis exfoliativa, pancreatitis, glositis y dispepsia; anemia, incluyendo aplásica y hemolítica; ictericia,

hepatitis, colestasis, broncospasmo, neumonitis eosinofílica, rinitis, visión borrosa, impotencia, hiponatremia sintomática, mialgia, miastenia, ataxia, confusión, depresión, nerviosismo y somnolencia¹³.

Dosis

Las recomendaciones de dosificación por vía oral para pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca son: Iniciar con 10 a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 μg en recién nacidos y monitorear la presión arterial durante 2 horas, si es tolerado, dar misma dosis 2 a 3 veces al día, incrementar si es necesario hasta una dosis máxima de 2mg/kg/día en dosis dividida, que no debe ser mayor a 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$).

En niños de 1 mes a 12 años iniciar con una dosis de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (máximo 6.25 mg/día); si se toleran, 100 a 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de 2 a 3 veces al día; incrementar si se necesita hasta un máximo de 6 mg/día en dosis dividida (máximo de 4 mg/kg/día). En edades de 12 a 18 años se recomiendan 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o 6.25 mg; si se tolera después de monitorear PA por 2 horas, dar 12.5 a 25mg 2 a 3 veces al día, dosis máxima de 150 mg/día¹⁴.

Uso de diuréticos. Forman parte del tratamiento de la insuficiencia cardíaca y tienden a mejorar el equilibrio de fluidos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. La furosemida es el agente de elección en la mayoría de los pacientes. Su efecto diurético primario consiste en el bloqueo de la reabsorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, como consecuencia, el organismo trata de compensar la pérdida de sodio en el túbulo colector, aumentando la reabsorción de sodio en intercambio por potasio; es por ello necesario el control de los niveles de potasio en sangre. La espironolactona es un diurético más débil pero ayuda a mantener la homeostasis del potasio¹⁵.

Monitoreo terapéutico de fármacos (MTF)

El monitoreo terapéutico de fármacos en la actualidad es una parte esencial en el cuidado del paciente, ya que se busca que los medicamentos tengan eficacia y efectividad, si se administran en un rango de concentración terapéutica específico. Es decir, que con el MTF se puede estimar la dosis exacta para prescribir un medicamento, logrando maximizar los beneficios para el paciente y minimizando los riesgos de toxicidad¹².

Para lograr el efecto farmacológico requerido, se necesita alcanzar cierta concentración en el sitio de acción entre el principio activo del medicamento y el receptor. Las dosis o concentraciones que no producen ningún efecto medible o cuantificable se consideran sub terapéuticas, mientras que aquellas superiores a la dosis mínima que produce un 100% de efectividad pueden llegar a ser tóxicas¹²⁻¹³.

El efecto de la mayoría de los fármacos se puede describir mediante una curva de logaritmo dosis-respuesta o logaritmo concentración-respuesta, que habitualmente presenta una forma sigmoidea y la ventana terapéutica es un rango de concentraciones situado en alguna parte del tercio inferior de la curva¹³.

La relación entre la dosis tóxica de una droga y la terapéutica, se denomina *ventana terapéutica* y puede ser estrecha para algunos fármacos y amplia para otras. El monitoreo de las concentraciones sanguíneas es particularmente aconsejable para aquellas fármacos que presentan una ventana terapéutica estrecha y un bajo índice terapéutico, para fármacos cuya cinética de

eliminación depende de la dosis o para aquellas que muestran una gran variabilidad individual en su metabolismo¹².

Las ventajas alcanzadas mediante la utilización del MTF es que cuando es usado apropiadamente e interpretado en un contexto clínico y farmacocinético resulta ser una excelente herramienta para la individualización de las dosis para los pacientes¹⁶.

Estudios clínicos con captopril

En la literatura existen diferentes estudios con captopril, en los que se han realizado algunas pruebas clínicas para conocer cómo se modifican o no algunos parámetros clínicos o fisiológicos, que se describen a continuación.

Se estudió la presión sanguínea en 6 niños con cardiopatía congénita y cortocircuito de izquierda a derecha y falla cardíaca, a los que se les administraron oralmente Captopril 0.25 mg/Kg. Posteriormente se hizo registro de la presión arterial cada 15 minutos y hasta dos horas después. Las cifras de presión sistólica y diastólica decrecieron significativamente de 5–7mm Hg en el intervalo de 15–120 minutos, encontrándose la presión más baja a los 90 minutos, registrándose de 88mmHg y 73mm Hg, respectivamente, en sístole, y 53mm Hg y 42mm Hg, en diástole¹⁷.

Al observar los efectos hemodinámicos pulmonares de captopril en 10 niños con defecto septal ventricular y cortocircuito de izquierda a derecha, Captopril 0.5–1 mg/kg fue administrado a través de un tubo nasogástrico durante la cateterización cardíaca. Se registraron primero, los efectos hemodinámicos 48 min previos a la administración del fármaco, observándose después una disminución en la presión arterial pulmonar media, la presión atrial izquierda, el cortocircuito de izquierda a derecha y la relación Qp/Qs (gasto pulmonar /gasto sistémico). Sin embargo, la resistencia pulmonar vascular no cambió. Además el captopril, disminuyó el flujo en el grupo con alta resistencia vascular sistémica e incrementó el flujo en el grupo con baja resistencia sistémica vascular¹⁸.

En un trabajo en el que se incluyeron 12 niños con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada y 4 con cardiopatía restrictiva y se les administró oralmente captopril de 0.5 mg/Kg, se vio que se provocó un decremento de la presión aórtica entre 30-60 minutos. Este cambio también se observó en los pacientes con cardiomiopatía dilatada, pero más marcado en los pacientes con cardiopatía restrictiva. La vasodilatación fue asociada con un incremento en el volumen sistólico cardíaco en cardiomiopatía dilatada, aunque dicho beneficio no parece aplicar en el grupo de pacientes con cardiopatía restrictiva¹⁹.

En otro estudio de 12 pacientes con cardiomiopatía dilatada diagnosticados mediante ecocardiogramas y una administración oral de captopril (1.83 mg/kg/día dividida en tres o cuatro dosis). Se obtuvieron parámetros hemodinámicos 2 días y 3 meses antes de la terapia con el medicamento para conocer la función ventricular y también 2 días y 3 meses después del tratamiento y concluyeron que el índice y tasa cardíaca no tienen cambios significativos²⁰.

En un estudio de 20 niños con una edad media de 14.3 años con regurgitación aórtica crónica asintomática en los que se administró captopril 1–1.5 mg/kg/día dividido en 3 dosis y administrado por 1 año, se monitoreó la función cardíaca mediante la ecocardiografía. Concluido este tiempo, los pacientes tuvieron una significativa reducción en las dimensiones diastólica final y

sistólica final del ventrículo izquierdo. La fracción de regurgitación y la masa del ventrículo izquierdo se vio disminuida²¹.

Otra investigación incluyó 13 niños tratados con captopril y el mismo número de pacientes que tenían terapia con hidralazina. El captopril a dosis de 0.3–0.4 mg/kg indujo un 40% de reducción en la resistencia vascular sistémica. También se presentó una reducción de la presión arterial izquierda además un incremento en el índice cardíaco²².

VALORACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La parte central del presente proyecto de investigación es tratar de encontrar una correlación entre las concentraciones plasmáticas del Captopril y la distancia recorrida en la PC6m, para lo cual se utilizó como instrumento clínico de evaluación: la PC6m la cual sirve para evaluar la capacidad física de los pacientes. A continuación se explica en qué consiste este instrumento clínico de evaluación.

Prueba de caminata de seis minutos (Anexo I).

La evaluación de la capacidad funcional se ha realizado tradicionalmente preguntando simplemente a los pacientes preguntas como: ¿cuántas escaleras es capaz de subir o cuántas cuerdas es capaz de caminar? Sin embargo, los pacientes pueden sobreestimar o subestimar su verdadera capacidad funcional. Por tal motivo es preferible realizar mediciones objetivas.

A principios de los años sesentas, Blake desarrolló una simple prueba para evaluar la capacidad funcional al medir la distancia recorrida durante doce minutos con la finalidad de evaluar la aptitud física en individuos sanos. Posteriormente la prueba se adaptó para evaluar el grado de discapacidad en pacientes con bronquitis crónica. En un intento por adaptar la prueba a pacientes a los que una caminata de doce minutos resultaba extenuante, se redujo a seis minutos mostrando tan buen desempeño como la prueba de doce minutos²³.

La PC6m evalúa la respuesta global e integrada de todos los sistemas involucrados durante el ejercicio, incluyendo los sistemas pulmonar, cardiovascular, circulación sistémica, circulación periférica, sangre, unidades neuromusculares, y metabolismo muscular.

Es considerada una prueba ideal para evaluar capacidad funcional en pacientes con patología grave por su fácil realización, bajo costo y alta correlación con la vida cotidiana. Se define como una prueba sub máxima, ya que provoca un estrés fisiológico en los sistemas cardiorespiratorio y muscular en condiciones que no demanda el máximo de la capacidad de realización de ejercicio, por lo que se considera un buen indicador de la tolerancia al ejercicio, de la capacidad aeróbica del sujeto.

Esta prueba debe de realizarse a lo largo de un corredor largo, recto, plano, con una superficie dura, que puede ser de cemento o loseta, debe ser de 30 metros de longitud colocando una marca cada 3 metros, así como indicar la línea de inicio y la del fin del recorrido; puede o no realizarse al aire libre²³⁻²⁴.

Dicha prueba se califica teniendo una distancia de un recorrido inicial, recién diagnosticado el paciente, la cual se considera como basal. Después se hacen evaluaciones posteriores, en las cuales se debe observar un aumento en la distancia recorrida en metros.

Los pacientes caminan el citado corredor y se les alienta a que continúen haciendo el recorrido, se evalúan algunos parámetros clínicos antes de iniciar, al terminar y a los 5 minutos después de la caminata, tales como frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, número de vueltas y metros recorridos durante la prueba. Las razones para suspender la prueba serían que el paciente presentara disnea intolerable, calambres musculares, diaforesis inexplicada, palidez o sensación de desvanecimiento²³⁻²⁴. Si la prueba se detiene por cualquiera de estas razones, el paciente debe colocarse en posición decúbito dorsal ó sentado.

Los resultados obtenidos de la distancia recorrida en 6 minutos son expresados en metros, que se pueden contrastar consultando el nomograma de Li²⁵. Esta prueba es aplicable a los pacientes que puedan caminar y sean mayores de 3 años.

La principal indicación para realizar la PC6m es para medir la respuesta a intervenciones médicas en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar de moderada a severa. Dicha prueba ha sido empleada para establecer la clase funcional en un solo evento, así como predictor de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, se necesitan estudios para determinar la utilidad de la PC6m en diferentes escenarios clínicos²⁴.

En la práctica clínica, la información obtenida de la PC6mse considera complementaria a la prueba de esfuerzo, no como un reemplazo de la misma. Existe una buena correlación entre las dos pruebas, por ejemplo, una correlación significativa ($r=0.73$) entre la PC6m y el consumo máximo de oxígeno en pacientes adultos con neumopatía en fase terminal²⁴.

La reproducibilidad de la PC6m posee un coeficiente de variación del 8% aproximadamente, mejor que lo reportado en otras pruebas como volumen espiratorio forzado en el primer segundo en pacientes con neumopatía obstructiva crónica. Algunos otros cuestionarios sobre estatus funcional presentan una mayor variabilidad a corto plazo (22-33%) que la PC6m. En la tabla 1 se enlistan las indicaciones para la prueba de caminata de seis minutos²⁵.

Tabla 1. Indicaciones clínicas para la prueba de caminata de seis minutos.

Comparaciones pre y post tratamiento

Transplante pulmonar
Resección pulmonar
Rehabilitación pulmonar
Neumopatía obstructiva crónica
Hipertensión pulmonar
Falla cardiaca

Clase Funcional

Neumopatía obstructiva crónica
Fibrosis quística
Falla cardiaca
Enfermedad vascular periférica
Fibromialgia
Pacientes ancianos

Predictor de morbilidad y mortalidad

Falla cardiaca
Neumopatía obstructiva crónica
Hipertensión arterial pulmonar primaria

Tiene contraindicación absoluta en aquellos pacientes que hayan presentado un evento de isquemia miocárdica el mes previo a la prueba, así como aquellos pacientes con angina inestable. Contraindicaciones relativas son: taquicardia en reposo e hipertensión arterial no controlada. Los pacientes deben contar con un ECG en reposo realizado en los últimos seis meses previos a la prueba.

Aquellos pacientes con los factores de riesgo antes mencionado presentan un riesgo mayor de arritmias cardiacas y colapso cardiovascular durante la prueba. Sin embargo cada paciente determina la intensidad con la que realiza la prueba.

Las razones por las cuales debe detenerse la prueba son: Dolor precordial, disnea intolerable, calambres en miembros inferiores, marcha inestable, diaforesis, palidez o aspecto terroso²⁴.

Confiabilidad y Validez de la PC6m

La reproducibilidad de la prueba ha demostrado buena confiabilidad (ICC 0.96 a 0.98) en niños con y sin enfermedad crónica. En cuanto a la validez de la prueba, existen múltiples publicaciones que muestran baja correlación de la PC6M con el consumo máximo de oxígeno (VO2 max) en niños. Por tal motivo no debe emplearse como un sustituto de la prueba de esfuerzo²⁵.

Medidas de Seguridad

1.- La prueba debe realizarse en un lugar donde se pueda atender una emergencia en caso necesario. Se debe contar con un carro de paro cerca del lugar donde se realiza la prueba y supervisado por un médico.

2.- Contar con suministros como oxígeno, nitroglicerina sublingual, aspirina, salbutamol, y un teléfono en el caso que sea necesario pedir ayuda.

3.- El técnico que realice la prueba debe estar certificado en apoyo vital básico, de ser posible en apoyo vital avanzado cardiaco.

4.- No es necesario que un medico este presente durante todo el estudio, en pacientes con mayor riesgo de eventos adversos requerirán la presencia de un medico durante la prueba.

5.- Si el paciente es dependiente de oxígeno, este debe administrarse al flujo habitual²⁴.

Aspectos técnicos de la PC6m

Locación

La prueba debe realizarse en un lugar techado con un corredor largo, plano, recto, con una superficie firme que sea poco transitado. Si el clima es agradable, la prueba se puede realizar al aire libre. El trayecto a recorrer debe ser de treinta metros de largo y deben colocarse marcas cada tres metros. Los puntos en donde el paciente debe dar vuelta se marcan con conos de tránsito. Se debe marcar una línea de inicio, que marca el inicio y el fin de una vuelta de sesenta metros.

El empleo de una banda sin fin para realizar la PC6M puede ahorrar espacio y permite un monitoreo continuo durante el esfuerzo, sin embargo los pacientes no cuentan con la libertad de caminar a su propio ritmo por lo cual no se recomienda su uso²⁴.

Equipo Requerido

- 1.- Cronómetro
- 2.- Contador de vueltas mecánico
- 3.- Dos conos pequeños para marcar los puntos de vuelta.
- 4.- Una silla que pueda moverse con facilidad a lo largo del corredor.
- 5.- Hojas de trabajo
- 6.- Fuente de oxígeno
- 7.- Esfigmomanómetro
- 8.- Teléfono
- 9.- Desfibrilador electrónico automático

Preparación del paciente

- 1) Ropa cómoda
- 2) Calzado apropiado para caminar
- 3) Empleo de muletas o algún otro dispositivo de apoyo para caminar de uso habitual del paciente.
- 4) Administrar la medicación habitual.
- 5) Ingerir un alimento ligero previo a la prueba.
- 6) El paciente no debe de haber realizado ejercicio vigoroso dos horas previas al estudio.

Recomendaciones

- 1.- Repetir la prueba a la misma hora del día para minimizar la variabilidad.
 - 2.- No debe realizarse ejercicios de calentamiento
 - 3.- El paciente debe permanecer sentado durante diez minutos previo al inicio de la prueba. Durante este tiempo se toman lecturas basales de signos vitales, se buscan alguna condición que contraindique la prueba, y verificar que la ropa y calzado son apropiados.
 - 4.- La oximetría de pulso es opcional. Se debe verificar que las lecturas sean confiables minimizando los artefactos de movimiento. Se realizan mediciones previas al inicio de la prueba y al final. No se recomienda realizar mediciones durante la realización de la prueba.
 - 5.- Establecer el nivel de disnea previo al inicio de la prueba mediante la escala de Borg.
 - 6.- Ajustar el cronometro regresivo en 6 minutos y poner en cero el contador de vueltas.
 - 7.- Dar las siguientes instrucciones al paciente:

"El objetivo de esta prueba es caminar lo más posible durante seis minutos. Es posible que te sientas fatigado o que te falte el aire, puedes disminuir la velocidad, detenerte, y descansar tanto como sea necesario. Puedes recargarte contra la pared mientras descansas, pero debes reanudar la prueba tan pronto como te sea posible. Te mostraré la forma en la que deberás hacer el recorrido, pon atención en la forma en la que debes de dar vuelta en los conos".

"¿Estás listo para hacer la prueba?. Voy a contar las vueltas que logres cuando pases por este cono. Recuerda que el objetivo es que camines lo más posible durante seis minutos sin correr ni trotar".
 - 8.- Colocar al paciente en la línea de inicio. El evaluador debe pararse cerca de la línea de inicio durante la prueba y no caminar a un lado del paciente.
 - 9.- El evaluador no debe hablar con nadie durante la caminata. Usar siempre el mismo tono de voz al usar las frases de motivación. Observar al paciente sin distraerse y sin perder la cuenta de las vueltas realizadas.
- Después de transcurrido el primer minuto de la prueba, decir al paciente lo siguiente en un tono de voz uniforme: "Lo estás haciendo bien,te faltan cinco minutos para terminar".
- Después de dos minutos de tiempo transcurrido, decir al paciente: "continúa haciéndolo así de bien, ya solo faltan 4 minutos"
- A los tres minutos de tiempo transcurrido: "Lo estás haciendo bien, vas a la mitad de la prueba".
- A los cuatro minutos de tiempo transcurrido: "continúa haciéndolo así de bien, solo faltan dos minutos".

-A los cinco minutos de tiempo transcurrido: " lo estás haciendo bien, te falta un minuto"

No se deben emplear otras palabras o algún otro tipo de lenguaje corporal para motivar al paciente. Cuando falten 15 segundos para concluir los seis minutos, decir al paciente: "en un momento más, te voy a pedir que te detengas. Cuando lo haga, quédate justo ahí y yo iré a donde estas".

Cuando la alarma del cronometro suene, decir: ¡alto!, caminar hacia el paciente y marcar en el piso el sitio en donde el paciente se detuvo para después medir la distancia recorrida.

10.- Al terminar la prueba: medir nuevamente escala de Borg y preguntar lo siguiente: ¿hubo algo que te impidiera caminar más?

11.- Medir frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno.

12.- Anotar el número de vueltas realizadas y la distancia recorrida.

13.- Felicitar al paciente por su esfuerzo y ofrecer una bebida refrescante²⁴.

Interpretación de la PC6m

La PC6m se realiza antes y después de una intervención terapéutica. La principal pregunta a responder después de haber realizado las pruebas es si el paciente experimenta mejoría clínica significativa. Los Resultados de la prueba deben expresarse con un valor absoluto en metros(ejemplo, el paciente recorrió 50 metros más).

Dicha prueba es un instrumento económico para medir la capacidad funcional en niños. Para asegurar una óptima confiabilidad en la prueba es importante que se realice de forma estandarizada como se recomienda en la guía de la American Thoracic Society publicadas en el 2002²⁴.

Estudios con PC6m

En un trabajo se analizó la influencia de Captopril sobre la actividad física evaluada mediante la PC6m o de 9 minutos en 21 pacientes adultos con edad promedio de 48 años, que tenían diagnóstico de disfunción ventricular izquierda leve o moderada. El proyecto tuvo una duración total de 18 semanas, durante ese tiempo se realizaron ecocardiograma y prueba de caminata de 6 o de 9 minutos, antes de iniciada la administración de Captopril a dosis de 25 mg tres veces al día, a las 4 semanas y las 16 semanas de dosis efectivas con Captopril. Los autores concluyeron que el uso de Captopril mejora significativamente la actividad física en pacientes adultos con falla cardiaca, lo cual se observó tras un mes de tratamiento pero se hizo aún más evidente a los cuatro meses²⁶.

En una revisión sistemática referente al uso de la PC6m, se menciona que existen estudios clínicos aleatorizados, controlados, simples o doble ciegos con el uso de placebo e inhibidores de la IECA haciendo uso de los sistemas de búsqueda como Medline, EMBASE, CINAHL y Biological abstracts desde 1988 a mediados del 2004²⁷. Dos de cinco estudios clínicos controlados que usaron un IECA

con placebo y dos de seis comparaciones entre tratamiento activo y control mostraron una mejoría considerable en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos²⁸.

Un estudio multicéntrico que compara el uso de Captopril y flosequinana en pacientes con falla cardíaca severa sugiere que es mejor el primero³⁰.

Como conclusión de esta revisión se menciona que la probable falla entre las comparaciones hechas entre medicamentos del tipo de los IECA y los beta-bloqueadores reflejada como mejoría de síntomas o capacidad de realizar la caminata de 6 minutos es el tamaño de muestra o el mismo diseño del estudio, así como los criterios de inclusión.

A continuación se muestra una tabla a manera de resumen de los trabajos que involucren el uso de Captopril y la prueba de caminata de 6 minutos:

<i>Autor del Ensayo</i>	<i>Instituciones/Doble ciego(D)</i>	<i>Fármacos de estudio</i>	<i>Población (n)</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Clase de IC en base a NYHA I/II/III/IV (%)</i>	<i>Duración del estudio</i>
Barabino,1991	1/D	Placebo Captopril 37.2-75 mg Ibopamina 150-300 mg	49 52 49	75	0/41/45/14	12 meses
DeBock,1994	1/D	Placebo Captopril 25 mg bid	25 25	84	0/36/30/34	6 meses
Dosegger, 1995	>4/D	Placebo Cilazapril 1.0-2.2 mg Captopril 25-50 mg	114 221 108	63	0/57/41/1 0/62/36/1 0/57/42/1	12 semanas
Cowley, 1992	>4/D	Captopril 25-50 mg tid Flosequinan 150 mg	107 102	64 64	III/IV	12 meses 12 meses

Planteamiento del problema

En el manejo de esta patología en la que se han identificado dos grandes grupos de pacientes: Uno es el de aquellos en espera de intervención quirúrgica o cateterismo cardíaco terapéutico que deben ser tratados farmacológicamente con el fin de mantenerlos controlados. El otro grupo es el de pacientes con problemas de solución no quirúrgica que tendrán que recibir el tratamiento a largo plazo o de forma permanente. En el tratamiento de insuficiencia cardíaca moderada a severa suele indicarse diurético asociado a un IECA.

Uno de los fármacos que se prescribe con mayor frecuencia para esta patología en la población pediátrica es el captopril. La meta terapéutica principal del uso del captopril, al disminuir la poscarga, es lograr un mejor control de la insuficiencia cardíaca, lo cual permite al paciente una mejor calidad de vida y retrasa el proceso de la remodelación celular. Actualmente el control de la insuficiencia cardíaca con captopril se monitorea por medio de la observación clínica, que tiene la desventaja de que sólo es subjetiva; por lo que, introducir un conjunto de herramientas

cualitativas y cuantitativas permitiría una valoración clínica más objetiva, reproducible y comparable entre varios observadores.

Por otro lado, para lograr un adecuado control del nivel plasmático del principio activo se requiere de un estudio farmacocinético clásico, el cual requiere la toma repetida de muestras sanguíneas, lo que puede afectar la integridad del paciente. Una alternativa para evitar este muestreo cinético completo, es introducir el monitoreo terapéutico que permite una terapia individualizada, apoyada con instrumentos de valoración clínica que tengan una buena correlación con el nivel plasmático del captopril y tomando únicamente dos muestras sanguíneas del paciente en estado estacionario.

Justificación

En la literatura está reportado el uso de la prueba de caminata de 6 minutos como instrumento de medición clínica, con buena confiabilidad en el seguimiento de pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no contamos con información sobre la correlación entre el nivel plasmático del principio activo de captopril y los resultados de la medición de este instrumento clínico.

Si obtenemos evidencia que apoye estas correlaciones se puede esperar una contribución importante para mejorar la calidad de vida y pronóstico de los pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca tratados con captopril.

Objetivo general

Correlacionar los niveles plasmáticos de captopril con el grado de insuficiencia cardíaca cuantificado mediante la evaluación de la distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos.

Objetivos específicos

1. Determinar los niveles plasmáticos de captopril pre y post dosis en niños con insuficiencia cardíaca, que reciben tratamiento de 1 mg/Kg 3 veces al día.
2. Correlacionar los niveles plasmáticos de captopril, el grado de IC y los metros recorridos evaluados mediante la distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos.

Hipótesis:

Se espera tener una correlación de 0.8 entre los niveles plasmáticos de captopril y el grado de insuficiencia cardíaca medida con los niveles séricos pre dosis del día 22 del estudio. Esta correlación será menor que la obtenida el día 11.

El hecho de tener una concentración adecuada de captopril, se traducirá en un manejo adecuado de pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca, al evaluar como marcadores de mejora la prueba de caminata de seis minutos.

Clasificación del estudio: Estudio longitudinal descriptivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población objetivo: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca de 3 a 17 años edad.

Población elegible: Niños atendidos en el servicio de cardiología del Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 3 años a partir de la aprobación del presente protocolo por el Comité de Investigación y el Comité de Ética del INP.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca de causa congénita o adquirida.
- Vírgenes al tratamiento de captopril y que requieran su uso.
- De 3 a 17 años.
- De cualquier sexo.
- Cuyos padres o tutores firmen el consentimiento informado previa explicación y aceptación de participación en el estudio. A los pacientes mayores de 12 años se les pedirá que firmen carta de asentimiento informado.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con problemas asmáticos o sean hiper reactores bronquiales o aquellos que requieran el uso de indometacina o antiinflamatorios no esteroideos.
- Que tengan una creatinina sérica superior al doble de lo considerado normal para su edad.
- AST y ALT al doble de lo aceptado como normal y bilirrubinas normales

Criterios de Eliminación

- Pacientes que presenten intolerancia al captopril en el seguimiento.
- En los que se presenten efectos adversos asociados a captopril.
- Que no acudan al seguimiento del estudio dos o más citas consecutivas.
- Que decidan retirar su participación en el estudio.
- Estos pacientes se tomarán para el análisis, hasta el tiempo que permanecieron en el proyecto.

Ubicación del estudio

La captación del paciente y la medición clínica del estudio se llevarán a cabo en el servicio de cardiología del INP, donde se captará a los pacientes y se realizará la prueba de caminata de seis minutos. El desarrollo y validación del método analítico y el monitoreo terapéutico de los niveles plasmáticos del captopril se va hacer en el Laboratorio de Farmacología del INP.

Tamaño de muestra

Nuestro estudio es a conveniencia de marzo del 2013 a marzo del 2014, con un total de 18 pacientes, de los cuales 3 fueron excluidos por ser menores de 3 años de edad. Esto representa un informe parcial de los resultados de un protocolo mayor que tiene una n=152.

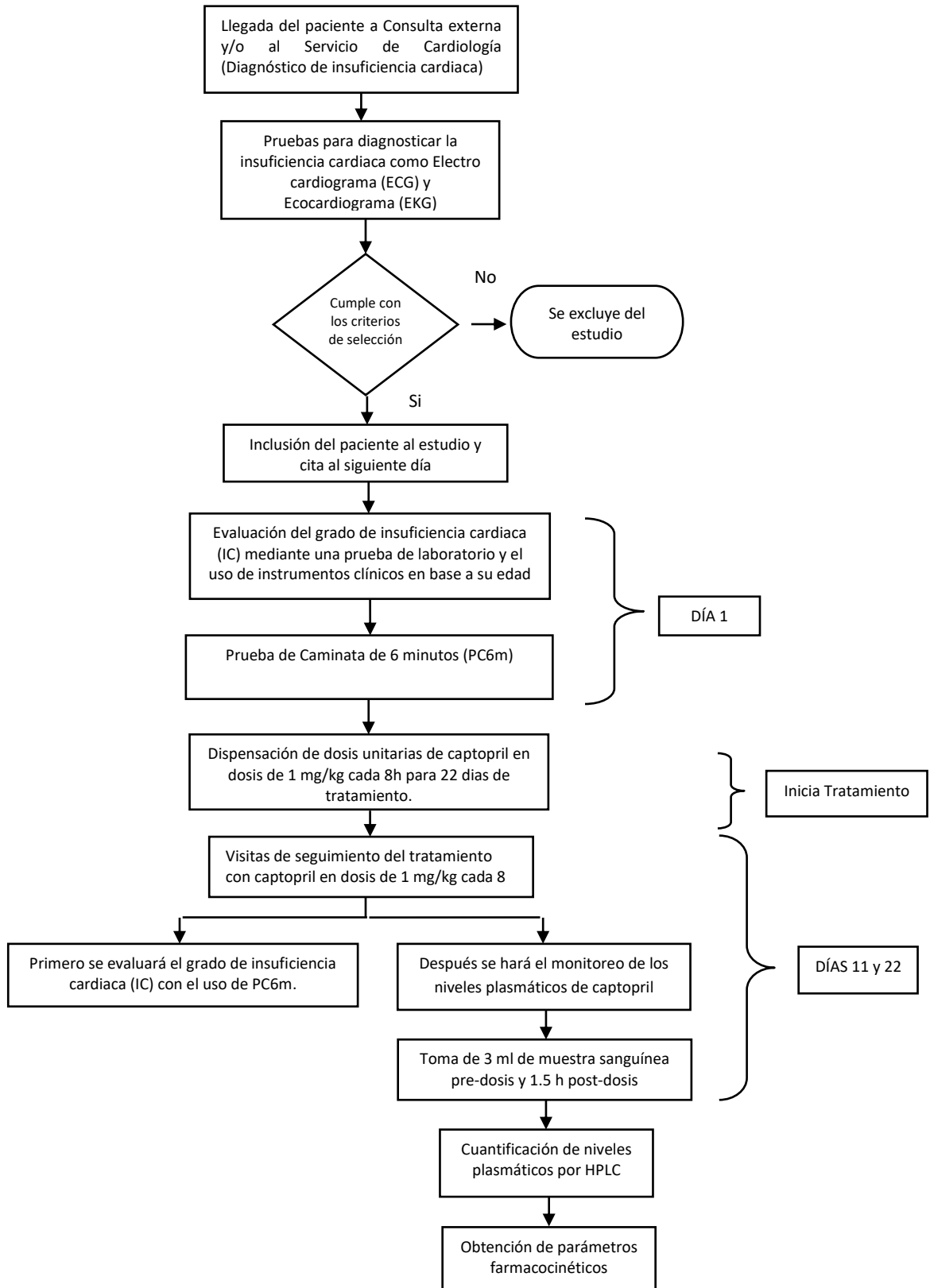
No se encuentra en la literatura médica reportes sobre la correlación del nivel plasmático de Captopril con los puntajes de la prueba de caminata de 6 minutos, a realizarse de acuerdo a la edad de los pacientes. Existe una correlación elevada bien documentada entre el tratamiento con captopril y diferentes indicadores bioquímicos de insuficiencia cardíaca⁵².

Esperamos, entonces, una correlación elevada entre Captopril y las mediciones de interés en el presente trabajo y admitiremos el siguiente supuesto: al menos una de las variables (denominadas como los instrumentos clínicos de evaluación en éste protocolo y es: prueba de caminata de 6 minutos) presenta una correlación >0.8.

Variables del estudio

Nombre de la variable	Tipo	Unidades de medida	Concepto
<i>Distancia recorrida en la Prueba de caminata de 6 minutos</i>	Cuantitativa continua	M	Mide esfuerzo físico y distancia recorrida en 30 metros de longitud. Esta prueba es aplicable a los pacientes que puedan caminar y sean mayores de 3 años.
<i>Concentración plasmática de captopril</i>	Cuantitativa continua	ng/ml	Evaluada mediante (HPLC) Cromatografía de líquidos en un rango desde 10 hasta 1000 ng/ml.
<i>Edad</i>	Cuantitativa Continua	años	Tiempo que ha vivido una persona
<i>Género</i>	Cualitativa, dicotómica nominal	Masculino Femenino	Condición orgánica masculina o femenina en los seres humanos
Grado de la insuficiencia cardíaca	Cualitativa ordinal	Clase 1 a 4	1. Ausente 2. Leve 3. Moderada 4. Severa
Medicamentos concomitantes para la IC .	Cualitativa nominal	Furosemida y espironolactona	El uso de diuréticos es con la finalidad de disminuir la precarga ventricular.

Flujograma



Procedimiento del estudio

Se realizarán pruebas de rutina como son estudios electrocardiográficos, ecocardiográficos, y radiográficos, para el diagnóstico inicial de insuficiencia cardiaca de los pacientes referidos de consulta externa o que acuden directamente al servicio de Cardiología.

Al día siguiente, antes de iniciarles el tratamiento con Captopril, se citará a los pacientes para realizarles las pruebas para conocer el grado de insuficiencia cardiaca (Anexos I al IV) que presentan como la PC6m.

Después deberán acudir al Laboratorio de Farmacología, en el tercer piso de la Torre de Investigación con la Bióloga Janett Flores, para la preparación de dosis unitarias de Captopril, para lo cual se utilizarán tabletas de 50 mg marca Capotena® (Laboratorios Bristol- Myers Squibb) que se triturarán en un mortero de porcelana y se pesará la cantidad exacta de acuerdo a la dosis que señale el médico tratante en la receta médica (1mg/kg de peso), después el contenido se vaciará en cápsulas de gelatina blanda del número 0. Se otorgarán un total de 66 cápsulas por paciente, que corresponden a los 22 días de tratamiento.

Para el registro de los medicamentos que se dispensarán, se utilizará el formato de "*Solicitud para preparación de medicamentos*" (Anexo V). Este formato contiene la identificación del paciente, se indica la dosis e intervalo de tiempo en que se va a administrar. Cabe mencionar que se dosificarán en cápsulas los otros medicamentos concomitantes que requiera el paciente y que forman parte de su tratamiento como son los diuréticos, ya sea furosemida o espironolactona. La dosis de diuréticos a emplear dependerá del grado de congestión pulmonar y venosa determinada durante mediante el examen físico y la radiografía de tórax.

Al familiar del paciente se le darán las recomendaciones de uso, almacenamiento y fecha de utilidad de los medicamentos que se le prepararon, deberá firmar el formato y se le dará una copia del mismo. Además, se entregará un "*diario de dosificación*" (Anexo VI); en el cual se registraran cada una de las 3 dosis que tome el paciente con la finalidad de llevar un control de la ingesta diaria de Captopril.

Posteriormente, se citará a los pacientes los días 11 y 22 de iniciado el tratamiento con Captopril a la misma dosis de 1mg/kg cada 8 horas, para la evaluación del grado de insuficiencia cardiaca mediante la PC6m, y además se les determinarán los niveles plasmáticos del medicamento antes de la primera dosis de la mañana (pre dosis) y 1.5 horas después (post dosis).

Para el registro de los niveles plasmáticos de Captopril y se utilizará el formato de "*Solicitud de monitoreo de fármacos*" (Anexo VII), en donde se escriben las observaciones y las recomendaciones por parte del personal del Laboratorio de Farmacología para que, a consideración del médico, se realice un ajuste de dosis o de intervalo de dosificación o bien continuar con el mismo esquema de tratamiento.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las concentraciones de captopril encontradas en los pacientes pre y post dosis a los 11 y 22 días de tratamiento y los resultados obtenidos mediante PC6M.

Consideraciones Éticas

El protocolo se llevará a cabo en base a los lineamientos internos del Instituto y a las guías de buenas prácticas clínicas y de laboratorio internacionales, establecidas por la FDA y la Regulación de Salud en México. Se someterá a su evaluación a la Comisión de Investigación y al Comité de Ética institucionales.

El personal médico es el encargado de prescribir el medicamento y va a indicar mediante el llenado de una receta al personal del Laboratorio de Farmacología, en donde se prepararán las dosis del tratamiento requeridas al intervalo de tiempo indicado para cada paciente, siendo para Captopril de 1mg/kg de peso y las necesarias de los diuréticos como furosemina o espironolactona, o incluso en caso de requerir otro medicamento complementario al tratamiento se deberá colocar por escrito en el formato de *“Solicitud para preparación de medicamentos”* localizado en el Anexo V.

Todo lo relacionado con el desarrollo del protocolo, se proporcionará de manera verbal y escrita mediante la carta de consentimiento informado (Anexo IX) y asentimiento informado que será requisito en los pacientes mayores de 12 años de edad (Anexo X), además se aclararán todas las dudas que puedan resultar de la información otorgada para el desarrollo del estudio. Se ampliará la información referente a la toma de muestra, horario, la cantidad de muestra, el monitoreo de las constantes vitales y la permanente vigilancia por parte de personal médico del Servicio de Cardiología.

Cabe mencionar que en todo momento el paciente que acepte participar en el estudio estará acompañado de personal médico y paramédico, así como de ser posible del familiar que lo acompañe al Instituto. Además los pacientes tienen todo el derecho de abandonar el estudio cuando así lo consideren, sin que esto tenga alguna repercusión en la atención que recibe en el Instituto.

RESULTADOS

Características demográficas

En total se obtuvieron 18 pacientes en el periodo comprendido de marzo del año 2013 a marzo del 2014, de los cuales 8 pacientes fueron del género femenino y 10 pacientes del género masculino. De los 18 niños, cuatro no aplicaron para PC6M por ser menores de tres años de edad, por tanto a 14 pacientes se les aplicó la PC6M, con previa firma de la carta de consentimiento y asentimiento informado avalado por el comité de ética. En cuanto a la edad se observó un rango de 1 a 16 años, con una mediana de 5.3 años (*Ver tabla 1 de datos demográficos*).

Tabla 1 de datos demográficos y de diagnósticos de los pacientes estudiados

Paciente	Edad	Genero	Diagnóstico
1	8	F	Miocardiopatía dilatada
2	2	F	PCA + HAP
3	16	M	Síndrome de Down + Canal AV + HAP severa
4	3	F	PCA
5	1	M	PCA
6	5	F	PCA
7	10	M	CIA
8	3	F	CIV
9	7	M	Insuficiencia Mitral Severa por displasia de valvas y cuerdas tendinosas cortas + HAP severa + Dilatación de cavidades izquierdas + PCA
10	5	M	Canal AV + PCA + HAP severa
11	2	F	CIA + HAP Moderada
12	3	M	CIA + HAP moderada
13	6	M	CIA
14	4	F	CIV
15	10	M	Displasia/Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
16	3	M	CIV
17	7	F	Anomalía de Ebstein
18	1	M	CIV

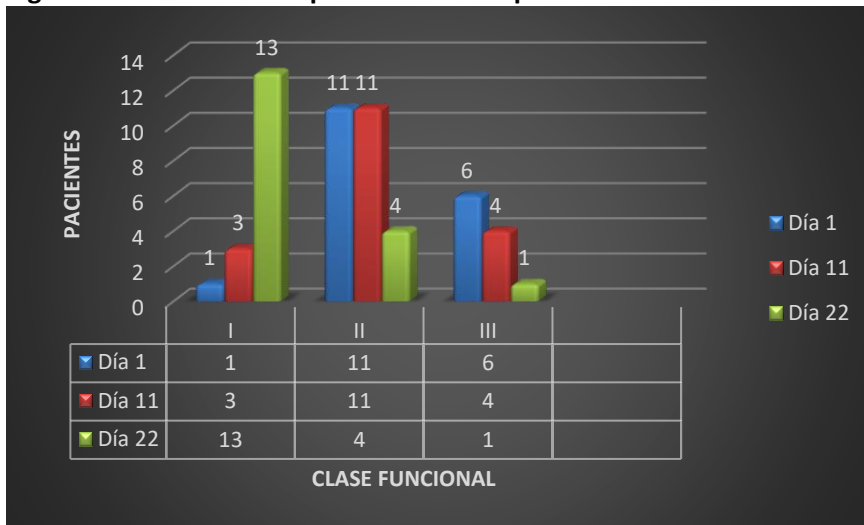
(F: femenino, M: masculino, PCA: persistencia del conducto arterioso, HAP: hipertensión arterial pulmonar, CIA: comunicación interauricular, CIV: comunicación interventricular).

Clase Funcional

En el día uno de evaluación inicial se encontró a un niño en clase funcional I (5%), once niños en clase II (61%) y seis niños en clase III (33%). A los 11 días de tratamiento con captopril, tres niños se clasificaron en IC clase I, once niños con IC clase II, y cuatro niños en IC clase III. A los veintidós días de tratamiento con captopril, se encontraron trece niños en IC clase I, cuatro niños en IC clase II, y un solo niño permaneció en IC clase III. Ninguno de los pacientes se clasificó en clase funcional IV.

Se aprecia un incremento en el número de pacientes que mejoraron su calidad de vida al pasar a clase funcional I en las evaluaciones en los días 11 y 22. Observamos también una disminución en la cantidad de pacientes en clase funcional II en las evaluaciones subsecuentes. De la misma manera, una reducción en el número de pacientes que se encontraban en clase funcional III permaneciendo únicamente uno de ellos en la misma clase funcional el cual contaba con diagnóstico de displasia/miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho en etapas avanzadas de la enfermedad con importante compromiso en la función sistólica biventricular (Ver figura 1).

Figura 1. Distribución de pacientes con IC por clase funcional.



En cuanto a la distancia recorrida en la caminata de seis minutos (DRC6m), el paciente número uno con diagnóstico de miocardiopatía dilatada al inicio del estudio se encontró en clase funcional III, mejorando dicho parámetro en el día 22. Mostró un incremento del 28% en distancia recorrida (120 ms) en el día 22 de tratamiento con respecto a la evaluación previa en el día 11 donde caminó la misma distancia que en la evaluación inicial.

El paciente número tres, con diagnóstico de síndrome de Down, defecto septal atrioventricular e hipertensión arterial pulmonar, al inicio del estudio se encontró en clase funcional II. Mostró incremento del 12.5% (80 metros) en la distancia recorrida el día 11 de tratamiento, y un 25% más (120 metros) en el día 22 ubicándose en clase funcional I.

El paciente número cuatro, con diagnóstico de conducto arterioso persistente, al inicio del estudio se encontró en clase funcional II mejorando a clase I en el día 22 de tratamiento. Mostró un incremento en la distancia recorrida al día 11 del 16% (60 metros) y del 66% (240 metros) en el día 22.

El paciente número seis, con diagnóstico de conducto arterioso persistente, al inicio del estudio se encontró en clase funcional I, mostró un incremento del 5% (10 metros) en el día 11 de tratamiento, y en el día 22 recorrió un 100% más (200 metros) respecto a la evaluación basal.

El paciente siete con diagnóstico de persistencia del conducto arterioso al inicio del estudio se encontró en clase funcional III, mostró mejoría hasta el día 22 de tratamiento encontrándose en clase funcional II. En cuanto a la distancia recorrida, al día 11 de tratamiento presentó un incremento del 100% (180 metros), sin embargo, en la evaluación del día 22 caminó 66% más que en la evaluación inicial (120 metros), pero un 34% menos que en el día 11 de tratamiento con captopril.

El paciente número ocho, con diagnóstico de comunicación interventricular, al inicio del estudio se encontró en clase funcional II. Mostró mejoría en dicho parámetro en la evaluación realizada el día 22 de tratamiento encontrándose en clase funcional I. Observamos un incremento del 66% (120 metros) el día 11 de tratamiento, y un 116% (210 metros) más respecto a la distancia recorrida en la evaluación inicial.

El paciente número nueve con diagnóstico de PCA, insuficiencia mitral severa por valvas displásicas e hipertensión arterial pulmonar severa; al inicio del estudio se evaluó en clase funcional III. A los 11 días de tratamiento se encontró en clase funcional II. En cuanto a la distancia recorrida, al día 11 de tratamiento mostró un incremento del 66%. No acudió a su cita de seguimiento en el día 22.

El paciente número diez, con diagnóstico de defecto septal atrioventricular, persistencia del conducto arterioso e hipertensión arterial pulmonar severa, no mostró mejoría en su clase funcional en las evaluaciones subsecuentes manteniéndose en clase funcional III. Sin embargo, mostró un incremento modesto del 25% en la DRC6m(30 metros) el día 11 de tratamiento, y un 50% más (60 metros) respecto a la evaluación inicial en el día 22 de tratamiento.

El paciente número doce, con diagnóstico de comunicación interventricular e hipertensión arterial pulmonar moderada, al inicio del estudio se encontró en clase funcional II, con mejoría en dicho parámetro en el día 22. La DRC6M incrementó en el día 11 un 100% (120 ms) y para el día 22 incrementó un 350% (420 ms) respecto a la medición basal realizada en el día 1.

El paciente número trece con diagnóstico de comunicación interventricular al inicio del estudio se encontró en clase funcional II con mejoría de este parámetro hasta el día 22. La distancia recorrida en el día 11 incrementó un 50% (120 ms), y para el día 22 caminó un 75% más (180 ms).

El paciente número catorce con diagnóstico de comunicación interauricular al inicio del estudio se encontraron en clase funcional III, mostró mejoría a clase funcional II en el día 22. Incrementó la distancia recorrida en el día 11 de tratamiento un 33% (80 ms), y un 50% (180 ms) para el día 22.

El paciente número quince, con diagnóstico de displasia/miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, no mostró mejoría en su clase funcional ni en la distancia recorrida en la PC6m debido a que se encontraba con importante dilatación de ambos ventrículos con compromiso en la función sistólica biventricular.

El paciente número dieciséis con diagnóstico de comunicación interventricular, durante la evaluación inicial se encontró en clase funcional II, con mejoría en dicho parámetro el día 22 de tratamiento. Mostró incremento en la distancia recorrida solo del 14% en los días 11 y 22.

El paciente diecisiete, con diagnóstico de anomalía de Ebstein, al principio de estudio se encontró en clase funcional II mostrando mejoría en dicho parámetro el día 11 de tratamiento. Mostró un incremento mínimo en la distancia recorrida el día 11 de tratamiento con un 5% (20 ms), y un 10% más el día 22 de tratamiento.

En los catorce pacientes observamos un incremento promedio del 35% en la distancia recorrida en el día 11 de tratamiento y en el día 22 observamos que la distancia recorrida se duplicó en relación a la prueba anterior con un 74%.

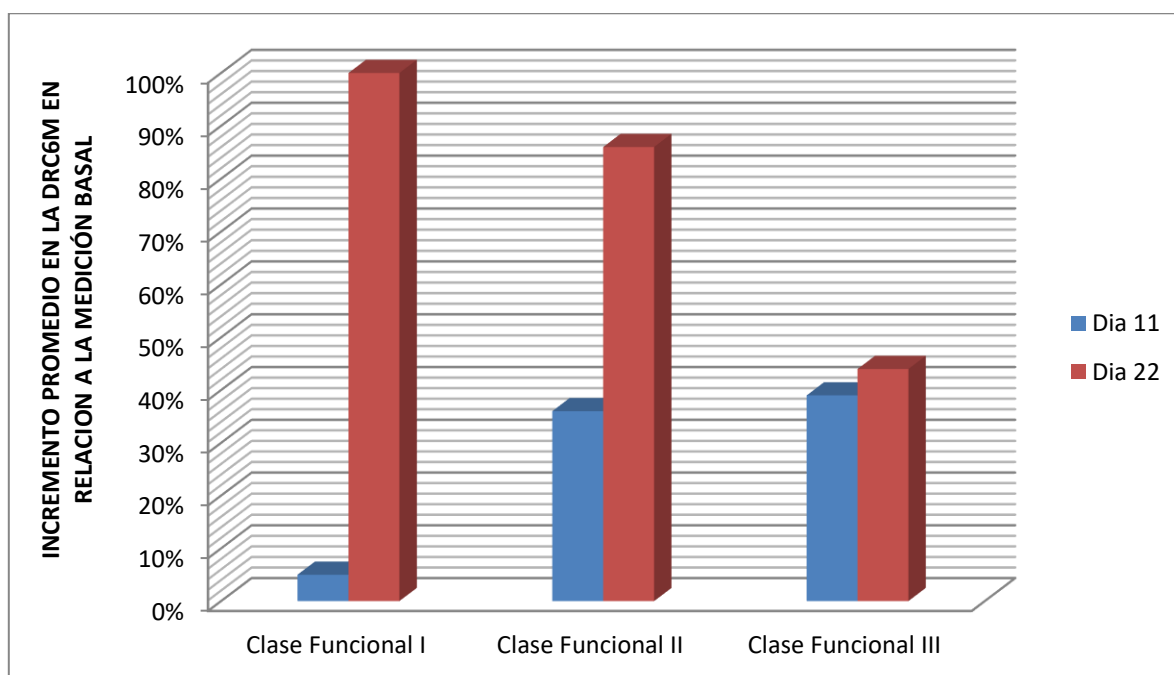
Los pacientes 2, 5, 11 y 18 al ser menores de dos años de edad, no se les realizó la PC6m.

Distancia Recorrida en la caminata de seis minutos (DRC6m)

Aquellos pacientes que mostraron un menor incremento en la distancia recorrida se encontraron en clase funcional III, dos de los cuales eran portadores de miocardiopatías (aritmogénica y dilatada). Otro de los pacientes con pobre incremento en la DRC6m fue el paciente número diecisiete con diagnóstico de anomalía de Ebstein el cual se encontró en clase funcional II.

Tuvimos un solo paciente en CF I el cual mostró un incremento del 100% en la distancia recorrida en el día 22 de tratamiento con captopril. Ocho pacientes que se encontraron en CF II mostraron un incremento considerable en la DRC6m del 36% en el día 11, y del 86% en el día 22 de tratamiento. Encontramos a seis pacientes en CF III al inicio del estudio, los cuales mostraron un incremento promedio del 39% en el día 11 y un 44% en el día 22 de tratamiento con captopril (Ver Fig. 2 incremento en la DRC6m en relación a la medición inicial).

Figura 2. Porcentaje de incremento en la DRC6m en evaluaciones subsecuentes en los días 11 y 22.



Las mujeres de este estudio mostraron un incremento del 21% en el día 11 y un 62% en el día 22. En los varones pudimos observar un incremento del 45% en el día 11 y un 83% en el día 22.

Figura 3 muestra el incremento promedio en la DRC6m en mujeres.

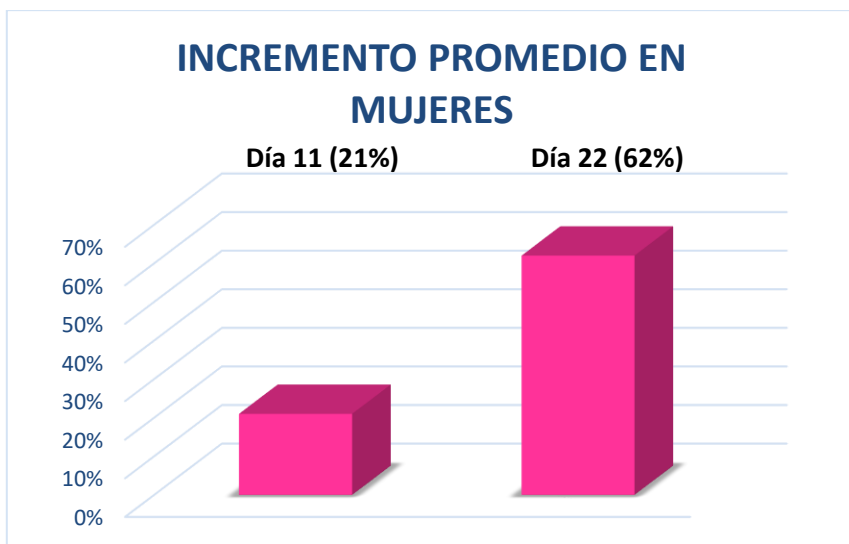
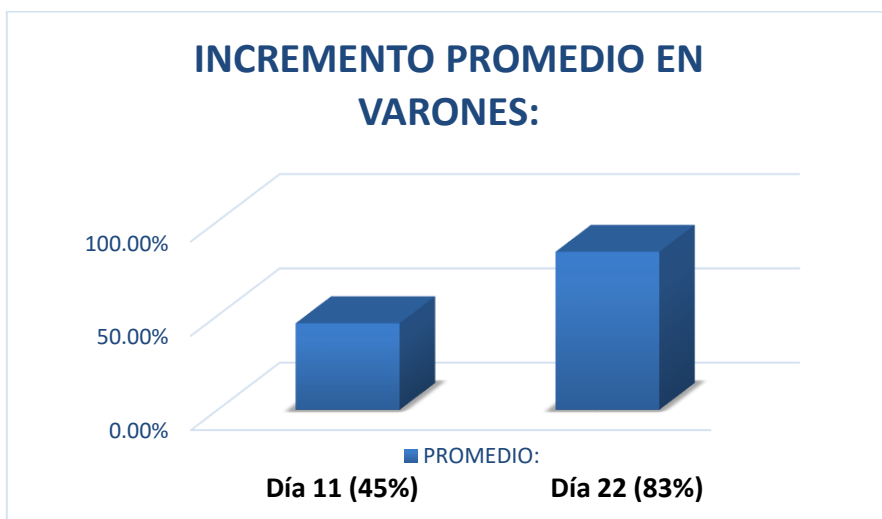


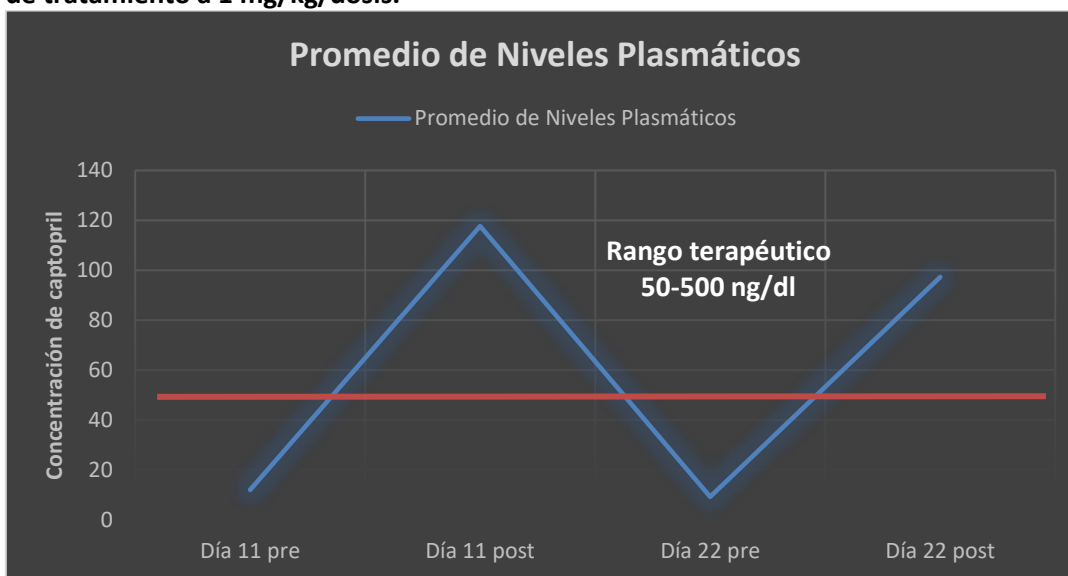
Figura 4 muestra el incremento promedio en la DRC6m en varones.



Concentraciones Plasmáticas de Captopril

Observamos que la concentración promedio pre dosis se encuentra por debajo del rango terapéutico, dicha medición fue tomada como basal y esperando valores cercanos a cero. Las mediciones post dosis de captopril promediadas se encontraron en el rango terapéutico de los 50 a 500 ng/dL (Ver figura 5).

Figura 5. Concentraciones plasmáticas promedio de captopril pre y post dosis en el día 11 y 22 de tratamiento a 1 mg/kg/dosis.



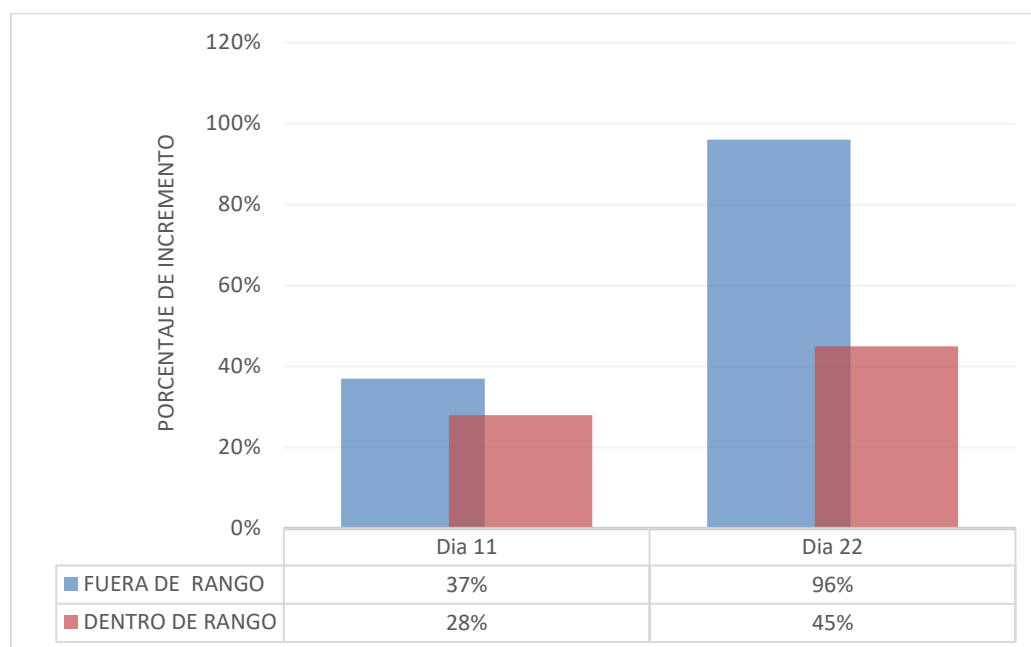
Al analizar la tabla 2a cual muestra el desglose de las concentraciones de dicho fármaco por paciente observamos en las mediciones pre dosis valores cercanos a cero, excepto por un paciente en el día 11 y otro en el día 22. En cuanto a las mediciones post dosis encontramos que 11 pacientes (61%) alcanzaron niveles terapéuticos el día 11 y 10 pacientes (55%) en el día 22. En términos generales, 8 pacientes (44%) obtuvieron niveles séricos de captopril en rango terapéutico en las dos mediciones.

Tabla 2, niveles de captopril sérico pre y post dosis en los días 11 y 22 de tratamiento (* pacientes que no alcanzaron niveles terapéuticos).

Paciente	Día 11 pre	Día 11 post	Día 22 pre	Día 22 post
1	1.2	*20.1	3.1	*3.7
2	1.4	92.7	0.9	*3.7
3	1.2	75.9	3.1	*10.6
4	10.1	*18.9	1	*10.2
5	1.7	*8.9	0.4	*2.9
6	1.4	*2.6	4.1	*16.9
7	3.8	*49.4	5.4	*8.8
8	6.1	91.1	9.8	203.7
9	173.2	183.2	8.9	122.7
10	1.6	53.25	25.8	*43.52
11	1.4	233.8	0.8	97.2
12	0.6	*28.2	64.1	509.7
13	2.3	73.1	2	26.2
14	2.1	321.8	3.6	140.8
15	1.5	140.3	16	117.9
16	0	*32.3	9	51.7
17	5.6	506.9	8.3	197.7
18	2.8	187.4	1.3	184.6

Al dividir a los pacientes en dos grupos, con y sin niveles terapéuticos de captopril post-dosis; encontramos que el grupo que mostró un mayor incremento en la DRC6m fue aquel que no alcanzó niveles terapéuticos de captopril, mostrando un incremento promedio del 36% en el día 11 y del 96% en el día 22, contra un 28% el día 11 y un 45% el día 22 en el grupo que si alcanzó niveles séricos de captopril en rango terapéutico. Esto podría explicarse por que en el grupo de pacientes que alcanzaron niveles terapéuticos se encontró al paciente número 15 con diagnóstico de Displasia/Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, así como el paciente número 17 con diagnóstico de anomalía de Ebstein no corregida quirúrgicamente. Sin embargo, excluyendo a estos dos pacientes, el incremento promedio continúa siendo menor con un 40% en el día 11 y un 63% el día 22 (Ver figura 6).

Figura 6. Porcentaje de incremento en la DRC6m en pacientes con niveles séricos de captopril dentro y fuera de rango terapéutico.



DISCUSIÓN

Este estudio demuestra la utilidad de la PC6m como una herramienta simple y útil para evaluar la tolerancia al esfuerzo y la respuesta al tratamiento médico en niños con insuficiencia cardiaca. Debido a que caminar es parte de las actividades de la vida cotidiana, refleja la capacidad para realizar actividades diarias. Comparada con la prueba de esfuerzo, la PC6m no provee información específica sobre el funcionamiento de cada sistema o mecanismo implicado en la limitación física. La PC6m es incapaz de determinar el consumo máximo de oxígeno, diagnosticar la causa de la disnea o describir mecanismos de intolerancia al ejercicio. Sin embargo, tiene dos ventajas sobre la prueba de esfuerzo: primero, es simple y de bajo costo; segundo, es una prueba de esfuerzo submáximo la cual puede realizarse en niños y en especial aquellos con enfermedades severas que no toleran un esfuerzo máximo.

Observamos en general que los pacientes mostraron una tendencia hacia la mejoría en cuanto al incremento en la DRC6m en las dos evaluaciones, y este incremento tiene correlación con una

disminución en la sintomatología con una marcada mejoría en la clase funcional tal y como lo muestra la figura en donde observamos una disminución en el número de pacientes en clase funcional II y III con incremento importante de los pacientes en clase funcional I en el día 22 de tratamiento. Sin embargo, estos resultados no pueden atribuirse únicamente al tratamiento con captopril, ya que también recibieron manejo diurético con furosemida y espironolactona, los cuales al disminuir la retención hídrica propia de los pacientes en insuficiencia cardiaca favorece a disminuir la intensidad de los síntomas como el edema distal, la disnea, y de ese modo incrementar la tolerancia a las actividades físicas cotidianas.

Cuatro grandes estudios en más de 7000 adultos con insuficiencia cardiaca han demostrado incrementar la supervivencia con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Además de este efecto benéfico también han demostrado disminuir los síntomas de insuficiencia cardiaca. La mayoría de los estudios también han demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a altas dosis son más efectivos en disminuir los síntomas e incrementar la supervivencia que a dosis bajas³.

Hazama y cols. estudiaron la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en 20 pacientes con una edad promedio de 4.5 años posterior a la administración oral de tres dosis diferentes de cilazapril. Una dosis pequeña (0.01 mg/kg) de cilazapril indujo una mínima disminución en la actividad plasmática de la ECA; una dosis mayor (0.04 mg/kg) de cilazapril disminuyó la actividad de ECA a un 30% del valor inicial 2 horas después de la administración del fármaco. Hazama y cols. demostraron que la actividad de la ECA tiene correlación lineal con la concentración plasmática del fármaco³².

No encontramos correlación clínica en los pacientes con niveles de captopril en rango terapéutico y una mayor distancia recorrida en la PC6m, ya que los pacientes con niveles de captopril fuera de rango terapéutico caminaron en promedio más. Esto podría explicarse por una respuesta placebo significativa y/o un fenómeno de aprendizaje por experiencia.

Existe una amplia creencia de que las pruebas de ejercicio son una medida más objetiva para evaluar respuesta a tratamiento que la percepción de síntomas por parte del paciente, sin embargo aún no está claro que esto sea verdad. La evaluación de los resultados de la prueba y la sintomatología referida son altamente dependientes de la motivación del paciente, de la persona que aplique la prueba y la motivación es probable que también se vea afectada si el paciente percibe mejoría en sus síntomas.

Conclusiones:

La PC6m no ha demostrado ser una prueba robusta para la identificación de intervenciones farmacológicas efectivas. Sin embargo, ha demostrado ser efectiva en la evaluación de pacientes con terapia de resincronización cardiaca. Una mayor estandarización de la prueba podrá mejorar su desempeño. Los resultados de la PC6m fueron concordantes con los síntomas, lo cual sugiere que puede ser empleada para demostrar disminución en los síntomas.

La dosis de captopril a 1 mg/kg/do tres veces al día puede ser insuficiente y requerir una mayor dosis o acortar el intervalo de dosificación a seis horas para alcanzar niveles óptimos de captopril. Lo anterior dicho apoya la necesidad de realizar mediciones de niveles plasmáticos de captopril manera rutinaria durante el seguimiento y así optimizar el tratamiento de manera individual.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Calderón CJ, Monroy DE, Lince R. *Insuficiencia Cardíaca*. Rodríguez WM, Llamosas B. *Cuidados intensivos en el paciente pediátrico grave*. Editorial Prado. México DF, México: 2007; 121.
2. Segovia CJ. *Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca*. Rev Esp Cardiol 2004; 57(3): 250-259.
3. Shaddy RE. *Optimizing treatment for chronic congestive heart failure in children*. Crit Care Med 2001; 29 (10 suppl): S237-240. Review.
4. Chang AC, Towbin JA. *Heart Failure in children and young adults*. Editorial Saunders-Elsevier. Philadelphia, USA: 2006: 652.
5. Maroto MC, Enríquez de Salamanca F, Herráiz SI, Zabala AJ. *Clinical guidelines of the Spanish Society of Cardiology for the most frequent congenital cardiopathies*. Rev Esp Cardiol; 2001 Jan 54(1):67-82. Spanish.
6. O'Laughlin MP. *Congestive heart failure in children*. Pediatric Clinics of North America 1999; 46(42): 263-273.
7. Galdeano MJ, Romero IC, Artaza BO. *Insuficiencia cardíaca en pediatría. Plan de actuación primaria. Protocolos de la Sociedad Española*.
http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/34_insuficiencia_cardiaca.pdf
8. De la Fuente CR, Ameijeiras HA, Núñez PM, Lado LF. *Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Proporciones de epidemia*. An Med Interna (Madrid) 2007; 24(10): 500-504.
9. Kay JD, Colan SD, Graham TP. *Congestive heart failure in pediatric patients*. Am Heart J 2001; 142: 923-928.
10. Bautista HV, Sanchez AA, Portela F, Fynn-Thompson F. *Current pharmacologic management of pediatric heart failure in congenital heart disease*. Curr Vasc Pharmacol 2011 Sep 1; 9(5):619-628. Review.
11. Clark BJ. Treatment of heart failure in infants and children. Heart Disease 2000; 2(5): 354-361.
18. Shaddy RE, Teitel DF, Brett C. Short-term hemodynamic effects of captopril in infants with congestive heart failure. Am J Dis Child 1988; 142 (1): 100-105.
19. Bengur AR, Beekman RH, Rocchini AP. Acute hemodynamic effects of captopril in children with a congestive or restrictive cardiomyopathy. Circulation 1991; 83 (2): 523-527.
20. Stern H, Weil J, Genz T, Vogt W, Bühlmeier K. *Captopril in children with dilated cardiomyopathy acute and long-term effects in a prospective study of hemodynamic and hormonal effects*. Pediatr Cardiol 1990; 11 (1): 22-28.

21. Alehan D, Ozkutlu S. Beneficial effects of 1-year captopril therapy in children with chronic aortic regurgitation who have no symptoms. *Am Heart J* 1988; 135 (4): 598-603.
22. Beekman RH, Rocchini AP, Dick M 2nd, Crowley DC, Rosenthal A. Vasodilator therapy in children: acute and chronic effects in children with left ventricular dysfunction or mitral regurgitation. *Pediatrics* 1984; 37 (1): 43-51.
23. Escobar M, López A, Véliz C, Crisóstomo S, Pinochet R. Test de marcha en 6 minutos en niños chilenos sanos. *Revista Oficial de Colegio de Kinesiólogos de Chile* 2001; 62:16-20.
24. ATS Statement. Guidelines for Six-Minute Walk Test. *Am J Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
25. Li AM, Yin J, Yu CC, Tsang T, So HK, Wong E, Chan D, Hon EK, Sung R, 2005. The six-minute walk test in healthy children: realibility and validity. *Eur Respir J* 2005; 25 (6): 1057-1060.
- 26 (43). Barretto AC, Bodanese LC, Oliveira Júnior MT, Marafon LP, Arsencio SR. Exercise capacity evaluation in patients with mild to moderate left ventricular dysfunction. Influence of captopril. *Arq Bras Cardiol.* 1995 Jan; 64(1):69-73.
- 27 (44). Olsson LG, Swedberg K, Andrew L. Clark, Klaus K, Witte, Cleland GFJ. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *European Heart Journal* 2005; 26: 778–793.
- 28 (45). Barabino A, Galbariggi G, Pizzorni C. *Comparative effects of long-term therapy with captopril and ibopamine in chronic congestive heart failure in old patients.* *Cardiology* 1991; 78: 243–256.
- 29 (46). De Bock V, Mets T, Romagnoli M. *Captopril treatment of chronic heart failure in the very old.* *J Gerontol* 1994; 49: M148–M152.
- 30 (47). *The Cilazapril-Captopril Multicenter Group. Comparison of the effects of cilazapril and captopril versus placebo on exercise testing in chronic heart failure patients: a double-blind, randomized, multicenter trial.* *Cardiology* 1995; 86(Suppl. 1):34–40.
- 31 (48). Cowley AJ, McEntegart DJ, Hampton JR. *Long-term evaluation of treatment for chronic heart failure: a 1 year comparative trial of flosequinan and captopril.* *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 829–836.
32. Hazama K, Nakazawa M, Momma K. Effective dose and cardiovascular effects of cilazapril in children with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88 (2): 801-5.

Anexo I. Prueba de caminata de seis minutos

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS**

NOMBRE				REGISTRO	
LUGAR DE VIVIENDA			TELEFONO		
EDAD	F.NACIMIENTO		PESO(KG)	TALLA(CM)	
DIAGNOSTICO					
FECHA DIAGNOSTICO					
DIAGNOSTICO QUIRURGICO					
FECHA DE CIRUGIA					
ULTIMO ECO			PROXIMO ECO:		
ULTIMA CONSULTA			PROXIMA CONSULTA:		
TOMA MEDICAMENTOS	SI	NO	NOMBRE:		
OXIGENO SUPLEMENTARIO	SI	NO	CUANTO:		L/min

PARAMETROS EVALUADORES	Pre caminata basal	Post caminata	Post caminata a los 5 minutos
FRECUENCIA RESPIRATORIA (ciclos/min)			
FRECUENCIA CARDIACA (ciclos/min)			
PRESION ARTERIAL			
SATURACION DE OXIGENO (%)			
ESCALA DE BORG			
*MOTIVO DE SUSPENSION DE LA PRUEBA			
MINUTO DE SUSPENSION DE LA PRUEBA			
VUELTAS EFECTUADAS			
SINTOMATOLOGIA AGREGADA			
	NUMERO		LIN**
METROS RECORRIDOS			

**LIN: LIMITE INFERIOR DE NORMALIDAD

*1.DOLOR TORACICO, 2.DISNEA INTOLERABLE, 3.CALAMBRES INTENSOS, 4.DIAFORESIS, 5.APARICION DE CIANOSIS, 6.PALIDEZ Y ASPECTO EXTENUADO

Anexo II. Escala de Ross

Clase	Descripción
I	Sin limitaciones o síntomas
II	Taquipnea o diaforesis con la alimentación en infantes, disnea al ejercicio en niños mayores que no condiciona el retraso del crecimiento
III	Taquipnea o diaforesis marcadas durante la alimentación o el ejercicio y retraso en el crecimiento
IV	Síntomas de taquipnea en reposo, retracción, diaforesis

Anexo III. Escala de Ross modificada

ESCALA DE ROSS MODIFICADO

	0	+1	+2
Historia			
Diaforesis	Cabeza solamente	Cabeza y cuerpo con Esfuerzo	Todo cuerpo sin esfuerzo
Taquipnea	Rara	Ocasionalmente	Frecuentemente
Examen Físico			
Respiración	Normal	Retracciones	Disnea
Frecuencia Respiratoria			
0-1 años	-50	50-60	+ 50
1-6 años	-35	35-45	+ 45
7-10 años	-25	25-35	+35
11-14 años	-18	18- 28	+28
Frecuencia Cardíaca			
0-1 años	-160	160-170	+170
1-6 años	-105	105-115	+115
7-10 años	-90	90-100	+100
11-14 años	-80	80-90	+90
Hepatomegalia			
Tamaño en cm.	-2 cm	2-3 cm	+ 3 cm

Anexo IV. Clasificación funcional de la New York Heart Association, NYHA

	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA
Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

Anexo V. Formato de preparación de medicamentos



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA EXPERIMENTAL
LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA
"SOLICITUD PARA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS"

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____ PESO: _____ TALLA: _____ SERVICIO: _____

CAMA: _____ EXPEDIENTE: _____ DIAGNÓSTICO: _____

ESTADO ACTUAL: _____

MEDICAMENTO A PREPARAR: _____

(Consulte antes con personal del Laboratorio de Farmacología)

NOMBRE GENERICO: _____ NOMBRE COMERCIAL: _____

ENTREGA DEL PREPARADO: URGENTE: _____ RUTINARIO: _____ EN _____ DÍAS DOSIS REQUERIDA POR EL PACIENTE: _____

JUSTIFICACIÓN DE LA PREPARACIÓN:

NO EXISTE PRESENTACIÓN DISPONIBLE: _____

SE ENCUENTRA AGOTADO: _____

PARA FACILITAR SU ADMINISTRACIÓN: _____

¿ES POSIBLE SU PREPARACIÓN? SI _____ NO _____ SE INVESTIGA _____

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA PREPARADA:

CAPSULA: _____ EMULSIÓN: _____ SUSPENSIÓN: _____ SOLUCIÓN: _____ ELIXIR: _____

OTRA: _____

PRUEBAS DE CONTROL HECHAS EN EL LABORATORIO:

OLOR _____ IDENTIDAD _____ ESTABILIDAD _____

SABOR _____ CONTENIDO _____ PUREZA _____

APARIENCIA _____ MICROBIOL _____

IMPORTANTE:

FECHA DE PREPARACIÓN: _____ CADUCIDAD DEL PREPARADO: _____

RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO:

EN REFRIGERACIÓN _____ EN LUGAR FRESCO Y SECO _____ RESGUARDADO DE LA LUZ _____

RECOMENDACIONES DE USO:

DISOLVER EL POLVO CONTENIDO EN _____

ADMINISTRAR CON JERINGA (VÍA BUCAL) _____ NO ADMINISTRAR CON ALIMENTOS _____

AGITAR ANTES DE ADMINISTRARSE _____ OTRA _____

NOTA: NO ADMINISTRAR EL MEDICAMENTO SI ORSERVA CAMBIOS EN SU APARIENCIA AÚN EN PERIODO ÚTIL (Consulte al personal del Laboratorio de Farmacología)

SOLICITANTE: _____ ELABORÓ: _____ FECHA: _____

(Nombre y firma) (Nombre y firma)

Anexo VI. Visitas clínicas durante el protocolo y diario de aseguramiento de toma de dosis de Captopril

Nombre del Paciente

No. de expediente

Dosis de Captopril

Día en que llega el paciente al INP: Se harán pruebas clínicas de diagnóstico inicial			
<i>Días de la 1ª. semana</i>	<i>Dosis de la mañana</i>	<i>Dosis de la tarde</i>	<i>Dosis de la noche</i>
Día 1 (inicia tratamiento)	Pruebas clínicas		
Día 2			
Día 3			
Día 4			
Día 5			
Día 6			
Día 7			

Favor de marcar en el espacio cuando el paciente ya se haya tomado la dosis correspondiente de medicamento

<i>Días de la 2ª. semana</i>	<i>Dosis de la mañana</i>	<i>Dosis de la tarde</i>	<i>Dosis de la noche</i>
Día 8			
Día 9			
Día 10			
Día 11	Visita de monitoreo		
Día 12			
Día 13			
Día 14			

Favor de marcar en el espacio cuando el paciente ya se haya tomado la dosis correspondiente de medicamento

<i>Días de la 3ª. semana</i>	<i>Dosis de la mañana</i>	<i>Dosis de la tarde</i>	<i>Dosis de la noche</i>
Día 15			
Día 16			
Día 17			
Día 18			
Día 19			
Día 20			
Día 21			

Favor de marcar en el espacio cuando el paciente ya se haya tomado la dosis correspondiente de medicamento

<i>Días de la 4ª. semana</i>	<i>Dosis de la mañana</i>	<i>Dosis de la tarde</i>	<i>Dosis de la noche</i>
Día 22	Visita de monitoreo		

Anexo VII. Formato de Monitoreo de fármacos



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
 SUBDIRECCION DE MEDICINA EXPERIMENTAL
 LABORATORIO DE FARMACOLOGIA
 "SOLICITUD DE MONITOREO DE FARMACOS"

NOMBRE DEL PACIENTE: _____ **EDAD:** _____ **SEXO:** _____ **PESO:** _____ **DEPTO. Y/O**
SERVICIO: _____ **CAMA:** _____ **EXPEDIENTE:** _____ **TALLA:** _____

FREC. CADIACA: _____ **TEMP.:** _____ **T.A.:** _____ **CREATININA SÉRICA:** _____

DIAGNÓSTICO: _____

ESTADO ACTUAL: _____

MEDICAMENTO A DETERMINAR: _____

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES: _____

JUSTIFICACION DE LA SOLICITUD: SOSPECHA DE INTOXICACIÓN POR NIVELES ALTOS _____

FALTA DE RESPUESTA TERAPÉUTICA: _____ **AJUSTE DE DOSIS:** _____ **SEGUIMIENTO:** _____

CONTROL TERAPÉUTICO: _____ **OTRA (COMENTE):** _____

MANIFESTACIONES DE TOXICIDAD: TAQUICARDIA: _____ BRADICARDIA: _____ ANOREXIA: _____

VÓMITO: _____ **DISTENCIÓN ABDOMINAL:** _____ **ARRITMIA:** _____ **DEPRESIÓN RESPIRATORIA:** _____

BLOQUEO AV: _____ **HIPOACTIVIDAD:** _____ **CONVULSIONES:** _____ **COMA:** _____

OTRAS: _____

DATOS DEL MEDICAMENTO: DOSIS POR DÍA: _____ CANTIDAD: _____

DOSIS POR TOMA: _____ **CANTIDAD:** _____ **VÍA:** _____ **INTERVALO:** _____ **TIEMPO DE**
TOMA DE MUESTRA (POSODOSIS): _____ **FECHA DE INICIO DEL MEDICAMENTO:** _____

RESULTADOS: _____

OBSERVACIONES: _____

RECOMENDACIONES: _____

NOTA: Indicaciones para una correcta toma de muestras:

- En administración I.V. enviar muestra predosis y de 30 min. posdosis.
- En administración I.M. enviar muestra predosis y de 60 min. posdosis.
- En administración Oral enviar muestra predosis y de 3 hrs. posdosis.

MÉDICO SOLICITANTE:

NOMBRE: _____ **CLAVE:** _____ **FIRMA:** _____ **FECHA Y HORA** _____

REPORTÓ:

NOMBRE: _____ **CLAVE:** _____ **FIRMA:** _____ **FECHA Y HORA** _____