

11227
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
H.C.N.G.N.
PEMEX
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

51
29

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE NIFEDIPINA
Y OXIGENOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO
DE LA HIPERTENSION PULMONAR SECUNDARIA A EPOC.

TESIS PROFESIONAL

QUE PRESENTA:

Dr. JOSE NATIVIDAD MARTINEZ JASSO

Para Obtener el Título de:

LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

MEXICO, D.F. FEBRERO 1991





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE :

Antecedentes Científicos.....	1
Manifestaciones Clínicas.....	2
Diagnóstico.....	3
Tratamiento.....	10
Justificación y Objetivos.....	15
Tipo de estudio e Hipótesis (Nula/Alternativa).....	16
Material y Métodos, Criterios de Inclusión y Exclusión.....	17
Criterios de Eliminación, Definición de Caso y de Tratamiento.....	18
Método.....	19
Análisis Estadístico y Resultados.....	20
Gráficas y Cuadros.....	23
Discusión.....	26
Conclusiones.....	29
Bibliografía.....	30

INTRODUCCION:

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se refiere al grupo de enfermedades que tienen un defecto fisiológico común, que es la obstrucción de las vías aéreas y que se han asociado con severas consecuencias hemodinámicas. (1,2)

Las anomalías cardiovasculares relacionadas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluyen: hipertensión pulmonar, resistencia vascular pulmonar aumentada, disfunción ventricular derecha, reducción en el transporte de oxígeno y gasto cardíaco anormal.

La hipoxia alveolar producida por extensa destrucción pulmonar con el resultante empeoramiento en el intercambio de gas produce constricción de la muscular de las arterias pulmonares. Las Enfermedades pulmonares crónicas son la causa más frecuente de Hipertensión Pulmonar. (2,3,4,5,6,7,8,9)

El término Cor Pulmonale es ambiguo, que ha escapado de una definición precisa, puede ser interpretado como una falla ventricular derecha con edema periférico, evidencia radiológica o electrocardiográfica de hipertrofia ventricular derecha, hipertensión pulmonar o morfológicamente demostrar dilatación del ventrículo derecho. La OMS recomendó en 1963, que debe usarse una

definición anatómica, definiendolo como "la hipertrofia del ventrículo derecho resultante de enfermedades que afectan la función y/o la estructura pulmonar, excepto aquellas alteraciones pulmonares que son el resultado de enfermedades que afectan primariamente el lado izquierdo del corazón o de enfermedades cardiacas congénitas". (10)

Fishman en 1980, lo describe de la siguiente manera: "El cor pulmonale denota dilatación del ventriculo derecho secundario a mal funcionamiento pulmonar. Pero... la hipertrofia y dilatación coexisten... La hipertensión arterial pulmonar invariablemente precede al cor pulmonale, sin embargo éste es sinónimo de enfermedad cardiaca hipertensiva pulmonar".

Aunque el término "Cor Pulmonale" se considera a menudo equivalente de falla cardiaca derecha, éste se define mejor como Hipertensión Pulmonar en el ambiente de la enfermedad respiratoria. La insuficiencia cardiaca derecha es manifestación tardía e irreversible del Cor Pulmonale crónico (11).

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Los pacientes con hipertensión pulmonar tienen síntomas inespecificos tales como: disnea al ejercicio, dolor torácico, presíncope o síncope.

El examen físico puede mostrar signos de sobrecarga ventricular derecha: onda "a" u onda "cv" prominente en el pulso yugular, un acentuado componente pulmonar en el segundo ruido cardiaco y un S4 con galope en el lado derecho. Además de signos manifiestos de falla ventricular derecha, tales como: hepatomegalia, ascitis o edema, los cuales ocurren tardíamente en el curso de la enfermedad. La cianosis periférica implica un estado de bajo gasto. (1,2,12)

DIAGNOSTICO:

En pacientes con EPOC la hipertensión pulmonar esta frecuentemente presente cuando la FEV1 cae por abajo de 1 litro. En la enfermedad pulmonar restrictiva, la hipertensión debe sospecharse cuando la capacidad vital o la capacidad total pulmonar disminuye a menos del 50% del predicho.

En el análisis de gasometría arterial se detecta: acidosis respiratoria crónica y ligera a severa hipoxemia.

La hipoxemia arterial produce policitemia secundaria para compensar el compromiso de la distribución tisular de oxígeno, la policitemia produce hiperviscosidad la cual fomenta el incremento de la resistencia vascular al flujo sanguíneo pulmonar.

El diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar se establece con dificultad mediante los métodos no invasivos, habiéndose empleado la técnica radiológica, el electrocardiograma la fonomecanocardiografía y fundamentalmente la técnica de ecocardiografía en modo M, todas ellas con resultados no satisfactorios y poco precisos.

La radiografía de tórax revela un aumento de las arterias pulmonares proximales y además puede mostrar evidencia de enfermedad parenquimatosa. La presencia de aumento de las arterias pulmonares principales acompañadas de líneas B de Kerley y aurícula izquierda normal sugiere la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

El electrocardiograma muestra desviación del eje hacia la derecha (> 100 grados), bloqueo de rama derecha o hipertrofia ventricular derecha con sobrecarga y "P" pulmonale. (1,2,12)

El cateterismo cardiaco puede ser necesario tanto para confirmar la presencia y severidad de la hipertensión pulmonar como para aclarar su etiología. El cateterismo cardiaco lleva riesgo adicional en estos pacientes.

Dentro de las complicaciones del cateterismo de la arteria pulmonar tenemos que pueden ser :

1.- Durante la inserción del cateter:

Sangrado en el sitio de inserción.

Embolia gaseosa.

Neumotórax.

Arritmias ventriculares.

Bloqueo de rama derecha.

Lesión al nervio frénico o braquial.

Perforación cardiaca.

2.- Con la línea instalada:

Infección.

Infarto pulmonar.

Ruptura de la arteria pulmonar.

Trombosis.

Endocarditis. (13)

En estudios recientes, no se considera necesario el cateterismo derecho, para iniciar tratamiento a este tipo de pacientes, se recomienda llevar un seguimiento con Eco - Doppler, ya que se ha demostrado en un sinnúmero de estudios que es posible determinar la presión pulmonar en una forma tan precisa, comparada con el cateterismo, sin las complicaciones del mismo. (14,15)

El efecto Doppler implica el cambio en la frecuencia de una onda sonora cuando incide un objeto en movimiento. Christian Johan Doppler en 1842, un físico austriaco, fue el primero en demostrar este fenómeno conocido como cambio de frecuencia Doppler. (16,17,18)

Existen 2 tipos de señal Doppler que tienen aplicación médica: Doppler de onda continua y Doppler pulsátil. En el primero se emplea la emisión y recepción constante de la señal ultrasónica; tiene la ventaja de medir velocidades máximas muy altas pero no permite conocer la

profundidad de la señal recibida. La segunda técnica emite en forma intermitente las ondas ultrasónicas. Su principal ventaja es que permite seleccionar con precisión el flujo cardíaco o vascular en estudio. De esta forma se puede medir la velocidad de los flujos en áreas muy pequeñas a profundidades seleccionadas a lo largo del haz ultrasónico. (16,18,19)

Mediante la ecocardiografía con Doppler codificado en color, se permite la integración en tiempo real de las características del flujo sanguíneo intracardiaco, a través de múltiples volúmenes-muestra, en imágenes de ecocardiografía bidimensional. Con esto no solamente se incrementa la resolución temporal sino que es factible observar directamente la dirección y las características de los flujos intracavitarios simultáneamente con la anatomía cardíaca. Permite además de la detección inmediata de los flujos anormales, la valoración certera y sencilla de las lesiones combinadas. (20,21,22)

La técnica ecocardiográfica Doppler fundamentalmente se utiliza para los siguientes propósitos:

a) Caracterización del flujo normal en las cavidades cardíacas y en las grandes arterias.

b) Cálculo del gasto cardíaco.

c) Evaluación de la severidad de las lesiones valvulares.

d) Cuantificación de cortocircuitos cardíacos y valvulares. (19, 20)

Se han empleado múltiples técnicas para determinar la presión pulmonar mediante la ecocardiografía - Doppler, entre los cuales tenemos: el patrón de velocidad, tiempo de aceleración, patrones morfológicos del flujo de la arteria pulmonar, intervalos sistólicos del ventrículo derecho; todos ellos con una correlación con el cateterismo derecho muy pobre, con unos errores standard estimados muy importantes. (23,24,25,26,27)

El sistema Doppler de onda continua constituye un método sensible para la detección de regurgitación tricuspídea.

El método que usa el gradiente tricuspídeo proporciona una estimación exacta de la presión pulmonar sistólica. El gradiente de presión sistólica a través de la válvula tricúspide se calcula mediante la ecuación de Bernoulli modificada:

$$\text{El gradiente (mmHg)} = 4 v^2 \text{ (m/seg)}$$

Donde v es la velocidad sistólica máxima a través de la tricúspide.

Combinado con Doppler de onda pulsátil, es un método no invasivo que proporciona información comparable con la obtenida por cateterismo. (18,19,20,21,28,29,30,31,32,33,34)

Existen diversos estudios, en los cuales utilizan el método del gradiente transtricuspídeo para determinar la presión pulmonar sistólica, sin embargo, existía

controversia en cuanto si era necesario medir la PVC o la presión de la aurícula derecha para tener una mejor correlación.

Laaban, O'Shea y Chan (18,21,28) trataron de obtener una constante que agregada al gradiente transtricuspidéico les proporcionara la presión pulmonar sistólica, siendo así que utilizaron 5, 10 y 14 mmHg respectivamente como las cifras a agregar, sin embargo las correlaciones fueron de $r = 0.65$, no determinado y de 0.87 respectivamente, con error estandard de 9 mmHg.

Skjaerpe (29) en su estudio, obtuvo una correlación con el cateterismo de $r = 0.95$, con un error estandard de 5.1 mmHg al agregar el valor de la presión venosa central al gradiente obtenido por ecocardiografía. Y Vazquez de Prada (30) obtuvo una correlación de $r = 0.96$ usando el mismo método.

Currie (31) estudió tres métodos para estimar la presión pulmonar, como es agregar la presión venosa yugular media, usando una ecuación de regresión y agregando la cifra 10, la correlación fue similar usando los tres métodos, sin embargo la ecuación de regresión produjo una mayor significancia ($p < 0.05$).

Berger y Hecht (32,33) utilizaron una ecuación de regresión que consiste en multiplicar el gradiente transtricuspidéico por 1.23 y restar 0.09. Esta ecuación se obtuvo después de realizar un estudio previo y analizar el

grado de correlación con el cateterismo cardiaco. Obteniendo una correlación $r = 0.97$ y 0.98 , con errores estandard de 4.9 y 2.8 mmHg respectivamente.

$$y = 1.23 X - 0.09$$

Donde y = la presión arterial pulmonar sistólica estimada.

X = el gradiente entre el ventrículo y la aurícula derechos.

En el estudio realizado por Rich (35) en 1987, en un buen porcentaje de sus pacientes que respondieron al tratamiento instituido, se corroboró un año después por ecocardiografía que retornaron el tamaño de sus cámaras virtualmente a la normalidad y la curvatura sistólica septal normal.

Además en un estudio prospectivo multicéntrico, en el que se incluyeron 187 pacientes, haciendose el diagnóstico de hipertensión pulmonar, se realizó una correlación entre el cateterismo cardiaco y el ecocardiograma, en el cual se demostró que sólo en 6% de los pacientes, hubo falla al momento de hacer el diagnóstico por ecocardiograma, lo cual nos indica una sensibilidad alrededor del 94%. (36)

TRATAMIENTO:

La vasoconstricción pulmonar hipóxica es considerada la principal causa de hipertensión pulmonar y cor pulmonale en pacientes con EPOC. En estos pacientes el grado de hipertensión pulmonar e incremento de la resistencia vascular pulmonar influye marcadamente en la sobrevivencia de estos pacientes. Por tal motivo es imperante la necesidad de instituir terapéuticas que logren disminuir la hipertensión arterial pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares.

En cuanto al tratamiento, los suplementos de oxígeno en los pacientes con enfermedad pulmonar hipóxica, atenuan la vasoconstricción pulmonar y disminuyen las resistencias vasculares hipóxicas, por lo que se ha considerado la única modalidad terapéutica la cual ha demostrado claramente que mejora la sobrevida en pacientes con EPOC ya que como se menciona en párrafos previos, la hipoxia alveolar es al menos parcialmente responsable de la hipertensión pulmonar en estos pacientes. (1,2,17,37,38)

Se han reportado estudios (38,39,40,41), en los cuales se emplea oxigenoterapia a flujos bajos, que van desde 12, 15 y hasta 18 horas diariamente, con lo cual se ha visto una marcada disminución de la hipertensión pulmonar, con una reducción que va desde el 30 hasta el 60%

y mejoría en la sobrevivencia de estos pacientes. Sin embargo la normalización de la presión arterial pulmonar raramente se observa.

El oxígeno es un importante componente de la terapia, en individuos con una tensión arterial de oxígeno menor de 50, este puede revertir la vasoconstricción arterial pulmonar hipóxica, reduciendo la precarga derecha.

El motivo del suplemento de oxígeno es aminorar los síntomas atribuibles a la hipoxia tisular y aliviar la vasoconstricción pulmonar hipóxica. (1,2,17,37,38,41)

En el estudio del Medical Research Council (39), compararon la sobrevivencia de pacientes que recibieron suplemento de oxígeno por 15 horas al día y quienes no recibieron el oxígeno, encontrando que la mortalidad a 5 años del grupo no tratado fue de 67%, comparado con 48% en el grupo tratado con oxígeno.

El estudio de la oxigenoterapia nocturna (40), comparó los efectos de oxigenoterapia continua (>18 horas/día) con el tratamiento nocturno (12 horas) en pacientes con hipoxemia crónica. La mortalidad en el grupo de oxígeno continuo fué la mitad que el grupo con oxígeno nocturno.

Wuertemberger y cols. (42), realizaron un estudio retrospectivo, en el cual se analizaron las mediciones hemodinámicas, datos de la función pulmonar y la edad, en pacientes tratados con oxigenoterapia por largo tiempo, con la finalidad de observar el pronostico de este tipo de

pacientes: Se observó mayor sobrevida para una Presión Arterial Pulmonar (PaP < 30 mmHg comparado con una PaP > 30 mmHg [p = 0.0442] y para la edad < 60 años comparado con > de 60 años [p = 0.0317]).

La razón para el uso de vasodilatadores está basado sobre la demostración patológica de hipertrofia de la muscular media de las arterias pulmonares, sugiriendo que la vasoconstricción juega un importante papel. Los medicamentos los cuales reducen el tono vasomotor pulmonar solo preferentemente o en combinación con vasodilatación sistémica, reducen la sobrecarga ventricular derecha y mejoran el gasto cardiaco.

Hay razones para creer que la terapéutica vasodilatadora puede ser de potencial beneficio en los pacientes con EPOC. Los severos vasodilatadores han demostrado que mejoran el transporte de oxígeno y reducen el grado de hipertensión pulmonar, mejorando la tolerancia al ejercicio, calidad de vida y sobrevida.

Los bloqueadores de los canales de calcio producen vasodilatación por inhibición de la actividad contráctil del músculo liso vascular.

En teoría, los antagonistas de los canales de calcio son un tratamiento lógico para la hipertensión pulmonar secundaria a EPOC. Estudios a corto tiempo han mostrado que estas drogas tienen tanto efectos benéficos como deletéreos. Estos efectos incluyen un gran incremento (cerca del 25%) en el gasto cardiaco, ligero descenso en la presión arterial

pulmonar, pequeña pero significativa desaturación arterial de oxígeno secundario a trastornos en la relación ventilación perfusión, ligero pero significativa incremento de tensión venosa de oxígeno y saturación e incremento en el transporte de oxígeno. Esta mejoría en el transporte de oxígeno es el resultado del incremento en el gasto cardiaco el cual es el principal efecto de la administración aguda de Nifedipina. (1,2,17,43,44)

La nifedipina es un medicamento del grupo de los calcio antagonistas, es el que tiene menor efecto inotrópico negativo y el más usado en la hemodinamia pulmonar.

De los efectos indeseables que se han observado del uso de la nifedipina, son: cefalea, rubor, mareos y más raramente fatiga, insomnio y constipación.

La Nifedipina es un antagonista de los canales lentos del calcio, que inhiben la vasoconstricción pulmonar hipóxica en pacientes con falla respiratoria aguda, demostrando una reducción en las resistencias vasculares, la hipertensión pulmonar, aumento del gasto cardiaco y mejor tolerancia al ejercicio. (45,48)

Rich (36) demostró en su estudio que al utilizar dosis altas de bloqueadores de los canales de calcio por un periodo prolongado (1 año), la clase funcional de la NYHA disminuyó a un estadio I ó II, mejoraron las manifestaciones electro- cardiográficas de hipertrofia ventricular derecha, reducción del eje ventricular a la derecha y el voltaje de la onda R en V₁ se llevó a la normalización. En buen

porcentaje de pacientes, sus ecocardiogramas mostraron retorno del tamaño de sus cámaras y la curva sistólica septal a lo normal.

En algunos estudios realizados se ha demostrado que el uso de Nifedipina inhibe marcadamente la vasoconstricción pulmonar y puede incrementar el efecto vasodilatador pulmonar producido por la oxigenoterapia a flujos bajos. (46,47,48,49)

Kennedy (50), en su grupo de estudio, redujo las presiones pulmonares y las resistencias vasculares, incrementando el gasto cardiaco tanto en reposo como durante el ejercicio. La nifedipina también aumento la vasodilatación producida por el oxígeno a flujos bajos.

Se ha considerado como una respuesta hemodinámica benéfica de los vasodilatadores cuando las resistencias vasculares caen > de 20%, el gasto cardiaco se incrementa o se mantiene sin cambios y la presión pulmonar media disminuye o resulta sin cambios.

Nair (51) demostró que la Nifedipina no tiene un efecto adverso en las pruebas de función pulmonar y se puede usar con seguridad en pacientes con angina, EPOC y asma bronquial.

Muramoto (52) observó que en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC, la administración aguda de Nifedipina causa vasodilatación tanto pulmonar como sistémica sin producir hipotensión sintomática o reducción de la oxigenación arterial.

Agostoni y cols. (53), concluyen que la Nifedipina no debe ser usada como un tratamiento por largo tiempo para la hipertensión pulmonar relacionada con EPOC y que la Nifedipina inhibe la capacidad del oxígeno para reducir la presión pulmonar.

J U S T I F I C A C I O N :

La vasoconstricción pulmonar hipóxica es considerada la principal causa de hipertensión pulmonar y cor pulmonale en pacientes con EPOC. En estos pacientes el grado de hipertensión pulmonar e incremento de la resistencia vascular pulmonar influye marcadamente en la sobrevida de estos pacientes. Por tal motivo es imperante la necesidad de instituir terapéuticas que logren disminuir la hipertensión arterial pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares, que les otorgue una mejor calidad de vida así como una mayor sobrevida.

O B J E T I V O S :

1.- Establecer el manejo ideal para la hipertensión Arterial Pulmonar en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica .

2.- Evitar la mayor complicación de la Hipertensión Pulmonar: El Cor Pulmonale.

T I P O D E E S T U D I O :

Estudio de tipo prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental.

H I P O T E S I S :

HIPOTESIS NULA:

El Calcio antagonista (Nifedipina) no es útil para tratar la Hipertensión Pulmonar en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica .

HIPOTESIS ALTERNA:

La Nifedipina es útil para tratar la Hipertensión Pulmonar en los pacientes con EPOC, al bloquear el flujo transmembrana de iones calcicos extracelulares, principalmente sobre las vías lentas de la membrana celular, con lo cual va a producir vasodilatación e inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica de este tipo de pacientes.

M A T E R I A L Y M E T O D O S :**A) UNIVERSO:**

Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica con sospecha clínica de Hipertensión Pulmonar, que acudieron a la Consulta de Neumología y Medicina Interna del primero de Marzo al 30 de Noviembre de 1990.

B) CRITERIOS DE INCLUSION:

1.- Diagnóstico de EPOC por clínica y corroborado por Espirometría.

2.- Manifestaciones clínicas de Hipertensión Pulmonar.

3.- Demostración por Ecocardiografía-Doppler de la Hipertensión Pulmonar. Considerandose como hipertensión una presión pulmonar sistólica mayor de 35 mmHg.

C) CRITERIOS DE EXCLUSION:

1.- Oxígeno dependientes.

2.- Uso prolongado de Vasodilatadores.

3.- Pacientes con mala ventana Eco-Cardiográfica, en los que no fué posible medir la presión pulmonar.

D) CRITERIOS DE ELIMINACION:

1.- Agravamiento de las manifestaciones clínicas que pongan en peligro la vida de los pacientes.

2.- Efectos indeseables severos del uso de calcio antagonistas.

E) DEFINICION DE CASO:

Un individuo mayor de edad, que cumpla los criterios de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, corroborandose por espirometría, que además tenga manifestaciones de hipertensión pulmonar, sin tener patología de base cardiovascular previa. que tenga una presión arterial pulmonar mayor de 30 mmHg.

F) DEFINICION DE TRATAMIENTO:

Se establecieron 3 grupos de tratamiento al azar, el primero de ellos recibió oxígeno a razón de 2 litros por minuto en forma intermitente en su domicilio, el tiempo durante el cual recibió el suplemento de oxígeno fué aproximadamente entre 15 y 18 horas al día.

El segundo grupo recibió Nifedipina de 10 mg en cápsulas con una dosis de 10 mg vía oral cada 8 horas, esta dosis se modificó en caso de presentarse hipotensión sistémica.

El tercer grupo recibió placebo cada 8 horas vía oral.

G) METODO:

Se incluyeron en el estudio pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica que acudieron al servicio de Neumología, en los cuales se sospechó clínicamente ser portadores de Hipertensión Pulmonar como complicación de su padecimiento de base, realizandose lo siguiente:

- Historia Clínica.
- Pruebas de función respiratoria, mediante espirometría, con equipo Flowmate versión 2.0, con factor de corrección BTPS: 103, además de corrección de acuerdo a los factores ambientales como presión atmosférica y temperatura.
- Clasificación según la Asociación para el estudio del Corazón de New York (NYHA).
- Laboratorio: Hemoglobina y Hematócrito.
- Tele radiografía de tórax.
- Electrocardiograma.
- Gasometría Arterial.
- Ecocardiograma con ecocardiógrafo marca Hewlett Packard, modelo 77020 A con Doppler pulsado, continuo y codificado en color con transductor duplex de 2.5 MHz.

Se asignaron aleatoriamente a cada uno de los siguientes grupos, con diferentes esquemas de tratamiento:

Grupo I .- Oxígeno en su domicilio a 2 litros por minuto, de 15 a 18 horas diarias.

Grupo II .- Nifedipina 10 mg vía oral cada 8 horas.

Grupo III.- Placebo vía oral cada 8 horas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se evaluó la diferencia observada entre las medias de los valores para cada uno de los grupos, empleando para ello Análisis de Varianza. La diferencia se estableció intragrupo al inicio y termino del tratamiento y entre los grupos, al inicio del tratamiento para establecer la homogeneidad de la muestra y al final para la valoración del tratamiento.

R E S U L T A D O S :

Se incluyeron en el estudio 14 pacientes, 4 mujeres y 10 hombres, con un rango de edad de 27 a 83 años, con una media de 69 años.

Quedaron agrupados de la siguiente forma:

Grupo I (5 pacientes) que recibieron oxígeno. Quedó formado por 60% de hombres y 40% de mujeres. Con una rango de edad de 68 a 79 años, con una media de 74 años.

Grupo II (5 pacientes) a los cuales se les prescribió Nifedipina 10 mg cada 8 horas vía oral. El 40% hombres y 60% mujeres. Con un rango de edad de 70 a 83 años, con una media de 77 años.

Grupo III (4 pacientes), quienes recibieron placebo. Con la totalidad de hombres con una edad de 27 a 72 años y una media de edad de 57 años.

Al analizar el porcentaje de saturación de oxígeno, en el grupo II (Nifedipina) al inicio del tratamiento se tuvo 86.14 ± 6.44 y al mes de tratamiento de 93.70 ± 0.42 , siendo estadísticamente significativo ($p = 0.023$). Y al comparar este mismo parámetro con el grupo III (placebo), éste al inicio del estudio fué de 86.9 ± 3.24 ($p = 0.837$) y al mes de 82.03 ± 10.03 ($p = 0.033$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa al compararlo con el oxígeno.

Con la medición de la presión pulmonar sistólica, al inicio del tratamiento, el grupo I tuvo una PPS de 67 ± 13.49 y el grupo III de 40.75 ± 2.99 ($p = 0.007$) manteniéndose la diferencia significativa al final del tratamiento: 62 ± 6.56 y 43.07 ± 9.29 respectivamente ($p = 0.010$). Al inicio del tratamiento el grupo II tuvo una PPS 53.6 ± 11.72 ($p = 0.111$) al compararse con el grupo I. Y al final de 44 ± 5.66 ($p = 0.001$).

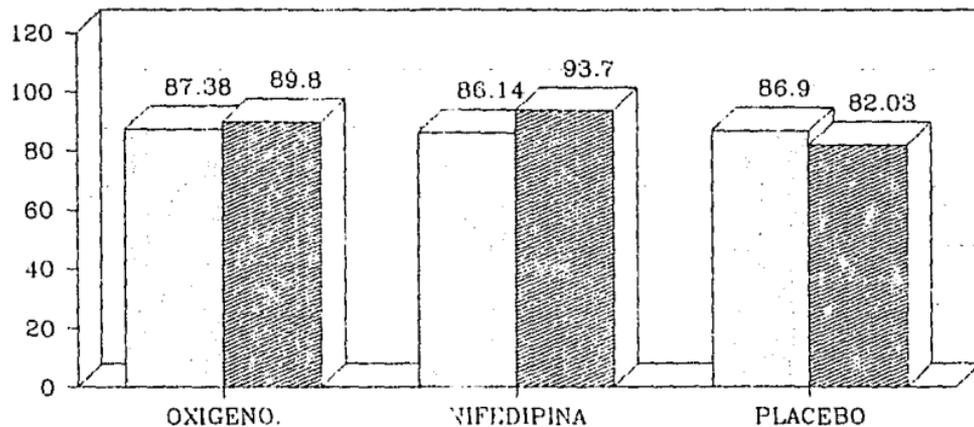
En el resto de las variables medidas durante el presente estudio, se encontraron diferencias no significativas ($P > 0.05$).

Unicamente se encontró un paciente con manifestaciones de hipotensión sistémica como efecto indeseable con el uso de Nifedipina, que desapareció al reducir la dosis a 20 mg al día.

CARACTERISTICAS DE LOS PARAMETROS EVALUADOS EN LOS TRES GRUPOS:

	GRUPO I			GRUPO II			GRUPO III		
	ANTES	DESPUES	VALOR p	ANTES	DESPUES	VALOR p	ANTES	DESPUES	VALOR p
P.P.S.	67	62	NS	53.6	44	NS	40.75	43.67	NS
PH	7.37	7.39	NS	7.42	7.42	NS	7.38	7.34	NS
PaCO2	38.42	31.20	NS	33.26	27.80	NS	34.20	35.7	NS
PaO2	58.58	60.33	NS	60.64	67.5	NS	54	51.33	NS
% SAT O2	87.38	89.80	NS	86.14	92.58	0.023	86.9	82.03	NS
HTO.	47.02	45.5	NS	43.44	43	NS	50.33	55.47	NS
FVC	1.91	1.75	NS	1.95	2.35	NS	2.96	2.70	NS
FEV1	1.13	1.24	NS	1.56	1.90	NS	2.10	1.61	NS

PORCENTAJE SATURACION DE OXIGENO HCNCN PEMEX



NIFE vs FLAC P=0.033

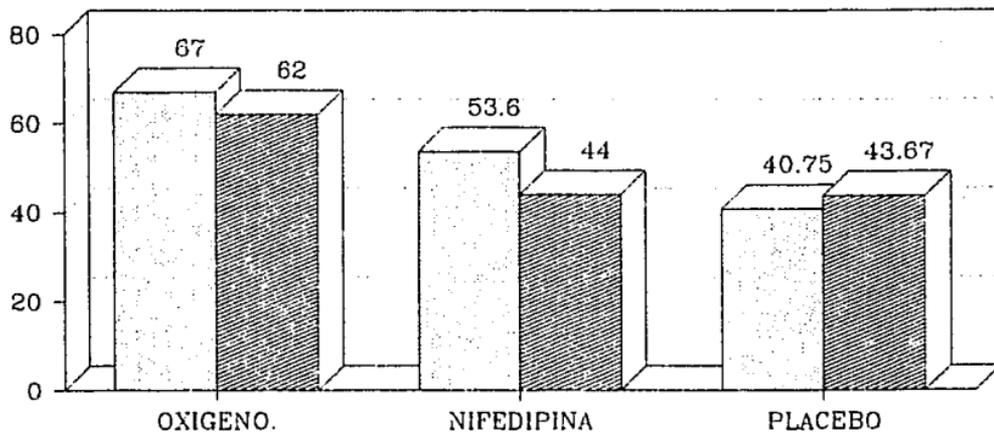


INICIO DE TX



UN MES DE TX

PRESION PULMONAR SISTOLICA HCNCN PEMEX



NIFE vs O2 P=0.001

INICIO DE TX UN MES DE TX

DISCUSION :

Numerosos estudios (1,2,17,37,38,41) han demostrado que el tratamiento a base de suplementos de oxígeno es benéfico en pacientes con Hipertensión Pulmonar secundario a EPOC, ya que aminora la hipoxia tisular y alivia la vasoconstricción, con la consecuente reducción de la postcarga ventricular derecha.

Los bloqueadores de los canales lentos del calcio producen vasodilatación al inhibir la actividad contráctil de músculo liso vascular.

Con estas primicias, consideramos conveniente la realización de un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo, el cual nos orientara a normar una conducta terapéutica con la finalidad de mejorar la vida de estos pacientes en una forma cuantitativa como cualitativa.

JezeK y Packer (43 y 44), refieren que el uso de Nifedipina produce un incremento en el gasto cardiaco (cerca del 25%), ligero descenso en la presión arterial pulmonar, pequeña pero significativa desaturación arterial de oxígeno, secundario a trastornos de la ventilación perfusión, ligero pero significativa incremento en la tensión venosa de oxígeno y saturación e incremento en el transporte de oxígeno. Esta mejoría en el transporte de oxígeno es resultado del aumento del gasto cardiaco, el cual es el principal efecto de la administración de Nifedipina.

En el presente estudio, encontramos una mejoría en la saturación de oxígeno arterial comparado tanto en el mismo grupo de la Nifedipina al inicio y al final, así como al hacer la comparación con el grupo placebo ($p = 0.023$ y 0.033 respectivamente), lo cual es contrario a lo que refieren Jezeck y Packer, ellos mencionan como causa de esta reducción en la saturación de oxígeno, trastornos en la ventilación perfusión, esto no lo observamos en nuestro estudio, probablemente por lo pequeño de la muestra y un seguimiento relativamente corto. Aunque nuestro estudio no fué 100% hemodinámico, estamos de acuerdo en que el incremento en el gasto cardiaco, trae como consecuencia mejoría en el transporte de oxígeno.

Se observó una reducción importante de la presión pulmonar sistólica en el grupo tratado con Nifedipina, la cual fué mayor a la encontrada en el grupo tratado con oxígeno ($p = 0.001$), lo cual es un reflejo de la vasodilatación producida por el fármaco al inhibir la actividad contráctil del músculo liso vascular. Así mismo se demostró que el medicamento puede usarse con toda seguridad en estos pacientes, ya que únicamente se presentó hipotensión en un paciente, la cual desapareció al reducir la dosis.

Wuertemberger (42) demostró que el pronóstico de los pacientes con EPOC empeora cuando presentan Hipertensión Arterial Pulmonar, influyendo también la edad.

En el estudio realizado por The British Medical Research (39), se obtuvo una mejor sobrevida a 5 años en los pacientes tratados con O₂ por 15 horas continuas que los no tratados. Y al comparar la sobrevida en grupos tratados con oxígeno continuo por más de 18 horas al día con pacientes que recibían únicamente O₂ nocturno por menos de 12 horas; ocurrió una mayor sobrevida en el primer grupo (40).

Como ya se mencionó, nuestro estudio fué a corto tiempo, siendo necesario realizar un seguimiento por largo tiempo, para poder establecer si el tratamiento con Nifedipina también mejora la sobrevida de estos pacientes.

Rich (36), administró dosis altas de Nifedipina por un año, reduciendo el estadio funcional según la NYHA a grado I o II.

En nuestro estudio, de momento no fué significativo éste parámetro, pero una vez que se tenga un grupo mayor de pacientes y un seguimiento por más tiempo, seguramente se verá mejoría en el estadio funcional, al mejorar la tolerancia al ejercicio.

En algunos estudios (46,47,48,49), se ha encontrado que la Nifedipina puede incrementar el efecto producido por el oxígeno, recomendándose el uso combinado. Sin embargo Agostoni (53), refiere que la Nifedipina reduce la capacidad del oxígeno para disminuir la presión arterial pulmonar.

Consideramos conveniente una vez obtenidos nuestros resultados y observar buena respuesta con el uso de Nifedipina y oxígeno, el manejar este tipo de pacientes con cualquiera de estos tratamientos, ya que se demostró disminución de la presión pulmonar en forma significativa.

Además, será conveniente observar la respuesta de estos paciente con el tratamiento combinado, ya que existe controversia si es o no benéfica la combinación de Oxígeno y Nifedipina.

C O N C L U S I O N E S :

1.- La disminución de la presión pulmonar fue mayor con la Nifedipina que con el oxígeno ($p = 0.001$).

2.- La Nifedipina mejora el porcentaje de saturación de oxígeno en relación al placebo ($p = 0.033$).

3.- El oxígeno o la Nifedipina reducen la PaP y pueden usarse con seguridad en pacientes con EPOC.

4.- Es necesario un seguimiento prolongado, para valorar su mejoría en la sobrevida y en la calidad de vida.

5.- Deberá observarse la respuesta al tratamiento combinado Oxígeno - Nifedipina.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rubin LJ, MD. Approach to the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. CHEST 1989; 96: 659-664.
- 2.- Fishman AP. Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale in AP Fishman (ed), Pulmonary diseases and disorders. New York, McGraw-Hill Book Company 1988.
- 3.- Goldman ME. Emerging importance of the right ventricle. JACC 1985; 5: 925-927.
- 4.- Morrison DA. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: The right ventricular hypothesis. CHEST 1987; 92: 387-389.
- 5.- Keller CA. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Multivariate analysis. CHEST 1986; 90: 185-92.
- 6.- Thompson BT. Hypoxic pulmonary hypertension: Acute and chronic. Heart & Lung 1986; 15: 457-465.
- 7.- Howard P. Natural history of obstructive airways disease and hypoxia: implications for therapy. Lung 1990; suppl: 743-750.
- 8.- Matthay RA. Cardiovascular-pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. Med Clin North Am 1990; 74: 571-618.
- 9.- Hughes JD. Primary pulmonary hypertension. An analysis of 28 cases and a review of the literature. MEDICINE 1986; 65: 56-72.

10.- Jamal K. Cor pulmonale: Correlation with central airways lesions, peripheral airway lesions, emphysema, and control of breathing. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1172-1177.

11.- Himelman RB. Improved recognition of cor pulmonale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 1988; 84: 891-898.

12.- McManigle JE. Treatment for primary pulmonary hypertension. Back to the future. CHEST 1989; 96: 900-905.

13.- Dantzker DR. Symposium: Secondary pulmonary hypertension (part II). Diagnosis of secondary pulmonary hypertension: invasive techniques. Heart & Lung 1986; 15: 423-429.

14.- Weitzenblum E. Should patients have cardiac catheterization prior to long-term oxygen treatment? Lung 1990; suppl: 794-799.

15.- MacNee W. Should patients have cardiac catheterization prior to long-term oxygen treatment? Lung 1990; suppl: 800-808.

16.- Feigenbaum H. Echocardiography, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1986.

17.- Mc Fadden FR. Cor Pulmonale and pulmonary thromboembolism, in Heart Disease, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 1988, 3d ed, pp 1597-1616.

18.- O'Shea JP. Doppler echocardiography in modern cardiology. CHEST 1989; 96; 1390-1392.

19.- Vargas BJ. Aplicaciones clínicas de la ecocardiografía doppler. Arch Inst Cardiol Méx 1983; 53: 351-356.

20.- Vargas BJ. Aplicaciones de la ecocardiografía bidimensional con doppler codificado en color. Arch Inst Cardiol Méx 1988; 58: 79-83.

21.- Laaban JP. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. CHEST 1989; 96: 1258-1262.

22.- Pöpp RL. Echocardiography (first of two parts). N Engl J Med 1990; 323: 101-108.

23.- Dabestani A. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed doppler echocardiography. Am J Cardiol 1987; 59: 662-668.

24.- Kitabatake A. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by pulsed doppler technique. Circulation 1983; 68: 302-309.

25.- Marlin-Duran R. Comparison of doppler-determined elevated pulmonary arterial pressure with pressure measured at cardiac catheterization. Am J Cardiol 1986; 57: 859-863.

26.- Masuyama T. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. Circulation 1986; 74: 484-492.

27.- Graettinger WF. Doppler predictions of pulmonary artery pressure, flow, and resistance in adults. *Am Heart J* 1987; 113: 1426-37.

28.- Chan K-L. Comparison of three doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 549-554.

29.- Skjaerpe T. Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation. *European Heart Journal* 1986; 7: 704-710.

30.- Vazquez de Prada JA. Noninvasive determination of pulmonary arterial systolic pressure by continuous wave doppler. *Int J cardiol* 1987; 16: 177-184.

31.- Currie PJ. Continuous wave doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous doppler catheterization study in 127 patients. *JACC* 1985; 6: 750-756.

32.- Berger M. Quantitative Assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave doppler ultrasound. *JACC* 1985; 6: 359-65.

33.- Hecht SR. Use of continuous-wave doppler ultrasound to evaluate and manage primary pulmonary hypertension. *CHEST* 1986, 90: 781-783.

34.- García-Fernández MA. *Doppler cardiaco. primera edición editorial interamericana-McGraw Hill* 1988.

35.- Rich S. High dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135-141.

36.- Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.

37.- Niederman MS. Cardiovascular function in secondary pulmonary hypertension. *Heart & Lung* 1986; 15: 341-351.

38.- Peil ML. Therapy of secondary pulmonary hypertension. *Heart & Lung* 1986; 15: 450-456.

39.- B.M.R.C.W.P. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxemic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681.

40.- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. *Ann Intern Med* 93; 93: 391-398.

41.- Denolin H. Clinical trials with long-term treatment of pulmonary hypertension due to lung disease. *European Heart J* 1988; 9 (suppl J): 29-32.

42.- Wuertemberger G. Survival in chronic obstructive pulmonary disease after diagnosis of pulmonary hypertension related to long-term oxygen therapy. *Lung* 1990; suppl: 762-769.

43.- Jezek V. The treatment of chronic pulmonary hypertension by vasodilators: hope and hesitation. European Heart J 1988; 9: 1-6.

44.- Packer M. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Limitations and Hazards. Ann Intern Med 1985; 103: 258-70.

45.- Olivari MT. Hemodynamic effects of Nifedipine at rest and during exercise in primary pulmonary hypertension. CHEST 1984; 86: 14-19.

46.- Kennedy T. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. Am J Cardiol 1982; 50: 864-868.

47.- Saadjian AY. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. Eur Respir J 1988; 1: 716-720.

48.- Agustí AGM. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. CHEST 1990; 97: 268-275.

49.- Sturani C. Oral nifedipine in chronic cor pulmonale secondary to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Short-and long-term hemodynamic effects. CHEST 1983; 84: 135-142.

50.- Kennedy TP. Nifedipine inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction during rest and exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A controlled double-blind study. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 544-551.

51.- Nair N. Safety of nifedipine in subjects with bronchial asthma and COPD. CHEST 1984; 86: 515-518.

52.- Muramoto A. Nifedipine dilates the pulmonary vasculature without producing symptomatic systemic hypotension in upright resting and exercising patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 963-966.

53.- Agostoni P. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 120-125.