

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO

11227
78

HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"

I.S.S.S.T.E.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR SECUNDARIA A ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA CON AMLODIPINA VS. CAPTOPRIL.
EXPERIENCIA PRELIMINAR.

ARTICULO DE TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. MARIA YOLANDA SOLANO REA.

ASESOR DE TESIS:

DR. OSCAR GERARDO VELASCO LUNA

DR. RENE GARCIA SANCHEZ.

MEXICO, D.F.

2001



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.



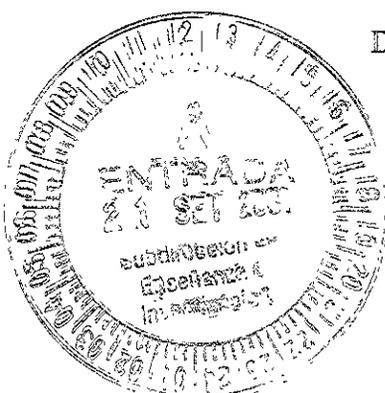
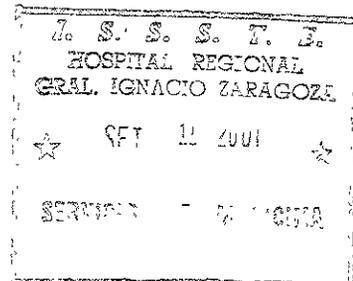
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA
 U. N. A. M.

Dr. Alberto Trejo Gonzalez

DR. ALBERTO TREJO GONZALEZ.
 PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.
 UNAM-ISSSTE.

Dr. Hector Arizmendi Garcia

DR. HECTOR ARIZMENDI GARCIA.
 COORDINADOR DE MEDICINA INTERNA.



Dr. Oscar Gerardo Velasco Luna

DR. OSCAR GERARDO VELASCO LUNA.
 SERVICIO DE CARDIOLOGIA.
 ASESOR DE TESIS.

Dr. Rene Garcia Sanchez

DR. RENE GARCIA SANCHEZ.
 SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.
 ASESOR DE TESIS.



Dr. Ernesto Hugo Viloria Herrera

DR. ERNESTO HUGO VILORIA HERRERA.
 COORDINACION DE CAPACITACION, INVESTIGACION Y DESARROLLO
 DEL HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA".

Dr. Irma del Toro

DRA. IRMA DEL TORO.
 JEFE DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL
 REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA".

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION PULMONAR SECUNDARIA A ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA CON AMLODIPINA VS. CAPTOPRIL.

María Yolanda Solano Rea.

RESUMEN

OBJETIVOS Y PACIENTES: La hipertensión pulmonar es común en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y predice la mortalidad en este grupo de enfermos en los siguientes 2 a 5 años una vez hecho el diagnóstico. Se comparó el efecto vasodilatador a nivel pulmonar, dosis respuesta y tolerabilidad de la amlodipina vs. captopril en tres pacientes (hombres, edad de 59 y 79) con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) clínicamente estable más hipertensión pulmonar.

METODO: Los medicamentos se dieron a dosis de 5 mg de amlodipina y 25 mg de captopril cada 8 horas ambos vía oral, la investigación fue doble ciego con duración de 4 semanas de tratamiento.

MEDICIONES: La espirometría se hizo previa al tratamiento. Las mediciones por ecocardiografía Doppler y gasometría arterial, se realizaron al 0, 7 y 30 días de iniciado el tratamiento. Los efectos adversos se monitorizaron semanalmente.

RESULTADOS: Se redujo 17% la presión sistólica arterial pulmonar(PSAP) comparada con la basal en un paciente tratado con captopril a 50 mg cada 8 hrs. No se observaron cambios en la PSAP en los otros dos pacientes (uno tratado con amlodipina 5 mg cada 24 horas y captopril 25 mg cada 8 horas)², no teniendo significancia estadística por el número de pacientes analizado. La espirometría, cifras tensionales y gasometría arterial se mantuvieron estables. Toleraron la ingesta de medicamentos sin efectos adversos (cefalea, edema e hipotensión).

CONCLUSIONES. La disminución de 17% de la PSAP en un paciente no tiene significancia estadística. para extrapolar este hallazgo a la población total de enfermos con EPOC e HAP, por lo cual debería realizarse en un mayor número de pacientes y su tiempo mínimo de seguimiento de 2 años para observar reducciones posibles en la mortalidad. Los medicamentos fueron bien tolerados y sin presencia de efectos adversos.

Palabras clave: amlodipina, captopril, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

SUMMARY.

STUDY OBJECTIVES AND PATIENTS. Pulmonary hypertension (HP) is common in COPD and may predict mortality in this disorder. We have compared the pulmonary vasodilator effects, dose-response characteristics, and tolerability of amlodipine vs. captopril, in 3 patients (3 men, age 59 y 79 years) with clinically stable COPD and PH.

DESIGN: Drugs were given in single daily oral doses de 5 mg de amlodipine, or captopril in oral doses de 25 mg for tid, four weeks, in a randomized investigator-blinded.

MEASUREMENTS: Doppler measurements of pulmonary hemodynamics were made on the seventh and thirty days of treatment at each drug. Lung function, arterial blood gases, and adverse events were monitored weekly.

RESULTS: Decline of pulmonary artery pressure (PSAP) was observed with captopril a dose of 50 mg tid. Decreases in PSAP were not at 25 mg captopril y amlodipine 5 mg, but did not reach statistical significance. Lung function and blood gas values were stable throughout. Side effects (headache, edema and hipotension) were less frequent.

CONCLUSIONS: The decrease of 17% of the PSAP in a patient doesn't have statistical significancia, reason why he will be carried out in a bigger number of patients to corroborate the effect vasodilatador at lung level. The medications were well tolerated and without presence of adverse effects.

Key word: amlodipine, captopril, pulmonar hypertension, COPD

INTRODUCCIÓN.

Existen medicamentos vasodilatadores extensamente estudiados en el tratamiento para la hipertensión pulmonar (HAP) secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La hipertensión pulmonar es progresiva y es una condición fatal, con sobrevida media después del diagnóstico de 2 a 5 años. (1)

Los calcioantagonistas son vasodilatadores orales que se asocian con reducción de la mortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC (2) Desafortunadamente muchos pacientes con hipertensión pulmonar no toleran el tratamiento por efectos adversos asociados con las altas dosis requeridas (2). Sin embargo, una nueva dihidropiridina con alta selectividad vascular y duración de acción más prolongada (35 A 50 hrs.) como la amlodipina, puede ser potencialmente superior para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1,2).

En un estudio preliminar de tipo experimental, se analizó el efecto vasodilatador de la amlodipina en arterias pulmonares aisladas, (3) obteniéndose como resultado, disminución en 20 a 30% de la presión arterial pulmonar ; pero a la fecha, solamente se cuenta con una investigación clínica del uso de la amlodipina como vasodilatador en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a EPOC. En ese estudio se reportó un efecto favorable sobre la disminución de la presión arterial pulmonar sistólica disminuyendo de 84.3 a 73.6 mmHg ($p < 0.05$) después del uso de amlodipina en una muestra de diez pacientes. (2)

El captopril es un medicamento vasodilatador, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I, se metaboliza en hígado y riñón, con una vida media de 4 a 6 horas. (4) Se ha demostrado en investigaciones previas que disminuye la resistencia vascular pulmonar, por lo que en algunos estudios se reporta utilidad en pacientes con hipertensión

arterial pulmonar secundaria a EPOC. (5,6) aunque otras investigaciones no han corroborado este efecto. (4,7)

El propósito del presente estudio fue comparar el efecto de la amlodipina contra el captopril, en términos de la reducción de la hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica mediante la cuantificación del efecto vasodilatador de la amlodipina y del captopril, analizando las modificaciones en la PSAP (presión sistólica arterial pulmonar) evaluado mediante ecocardiografía Doppler; comparar el efecto vasodilatador pulmonar, características de su respuesta y efectos adversos de la amlodipina contra el captopril en pacientes con hipertensión pulmonar.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

Es un trastorno crónico lentamente progresivo, caracterizado por obstrucción de la vía aérea ($FEV_1 < 80\%$ y $FEV_1/VC < 70\%$). El deterioro de la función pulmonar es permanente, pero parcialmente reversible por terapia broncodilatadora.

El término enfermedad pulmonar obstructiva crónica es internacionalmente preferido ya que incluye términos clínicos y acrónimos; solos o en combinación.

- 1.- Enfisema
- 2.- Bronquitis crónica
- 3.- Limitación crónica del flujo aéreo
- 4.- Obstrucción crónica del flujo aéreo
- 5.- Enfermedad obstructiva de vías aéreas no reversible
- 6.- Enfermedad obstructiva crónica de vías aéreas
- 7.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

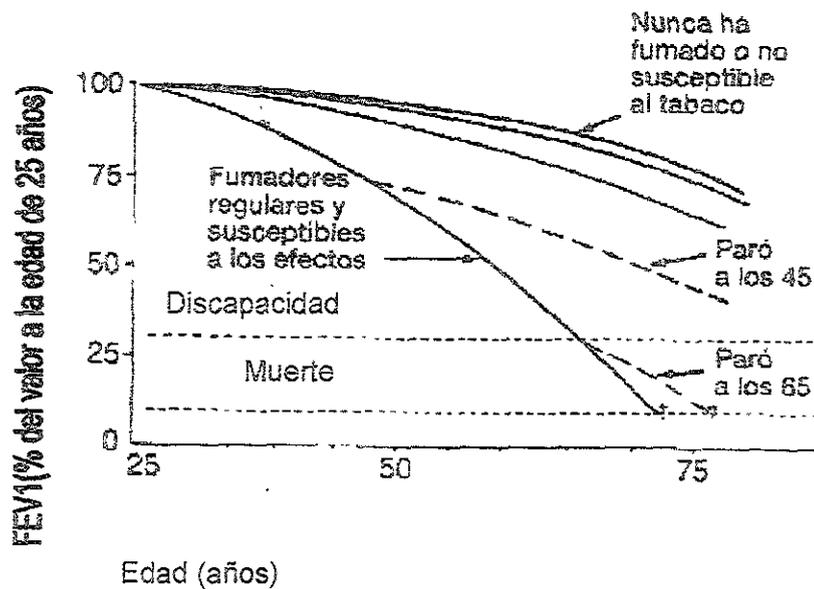
La etiología más frecuente es por tabaquismo siendo una de las causas de mayor morbi-mortalidad, comparativamente a otras condiciones clínicas de limitación de flujo aéreo en adultos.(10) Modificadores y amplificadores de la respuesta al tabaco incluyen:

polución, infección, clima estatus socioeconómico, alteración del aclaramiento mucociliar y factores genéticamente determinados como atopia, hiperreactividad bronquial no específica y deficiencia de alfa 1 antitripsina. (10,13) Usualmente se asocia a historia de tabaquismo de más de 20 paquetes/año, aunque ocurre raramente en no fumadores. (10,14)

Para calcular el número de paquetes/año se utiliza la siguiente fórmula: Total de paquetes año= (Número de cigarrillos fumados/día)/20 X Número de años fumando La mejor guía de progresión de EPOC son los cambios en FEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo), disminuyendo 30 ml. por año en sujetos sanos, y del orden de 45 ml/año en fumadores.

Sin embargo la susceptibilidad individual es muy variada; aproximadamente 15% de los fumadores desarrollan clínicamente EPOC, de los cuales aproximadamente la mitad. no desarrolla déficit fisiológico significativo. El pronóstico es inversamente relacionado con la edad del paciente y directamente con la FEV1.

El efecto de FEV1 en el pronóstico del paciente se observa en todos los grados de severidad de EPOC. Figura I.(13)



PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA

El mecanismo de producción de la EPOC resulta de la destrucción enzimática incontrolada del almacén del colágeno y la elastina pulmonar, derivada de los leucocitos polimorfonucleares, aunque también juega un papel importante una enzima elastolítica derivada de los macrófagos. El pulmón se protege del excesivo daño de la elastasa por la alfa1 PI (alfa 1 antitripsina). El desequilibrio entre estas fuerzas elastolíticas-antielastolíticas es el mecanismo más importante en la pérdida de la elasticidad pulmonar. El tabaco disminuye el nivel de lisil oxidasa, una enzima que participa en la reparación de la elastina y colágeno dañado, aumenta el número de neutrófilos circulantes y pulmonares, retrasa el tránsito de neutrófilos por la circulación pulmonar, libera elastasa por los neutrófilos y puede estimular la quimiotaxis de los neutrófilos desde la vasculatura hasta el intersticio pulmonar. Los neutrófilos presentan un nivel mayor de mieloperoxidasa (una enzima que puede inactivar oxidativamente a alfa1 PI). Presentan un número mayor de macrófagos alveolares con actividad metabólica y elastolítica aumentada. La fase gaseosa del tabaco es rica en sustancias oxidantes y éstas tienen un efecto directo sobre alfa1 PI. (13)

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA.

En pacientes con EPOC leve ($FEV_1 \geq 50\%$) hay pocos o ningún síntoma. En la EPOC moderada (FEV_1 entre 35% y 49%) se puede presentar tos y producción de esputo por más de 3 meses en 2 años, disnea con el ejercicio moderado, así como con el trabajo físico o subir escaleras. Los pacientes con la EPOC severa ($FEV_1 \leq 34\%$) tienen usualmente limitación funcional por disnea progresiva, desarrollo de edema o exacerbación aguda con insuficiencia respiratoria.

Cuando existe hipoxemia severa se produce incremento en la presión arterial pulmonar y subsecuentemente desarrollo de hipertrofia ventricular derecha o sea cor pulmonale. La hipertensión pulmonar en la EPOC es lentamente progresiva y su presencia implica peor pronóstico en términos de morbilidad; sin embargo no tiene efecto directo en la mortalidad. La terapia con oxígeno a largo plazo es el único tratamiento conocido que da mejor pronóstico en pacientes con EPOC e hipoxemia.(9,10,13,14)

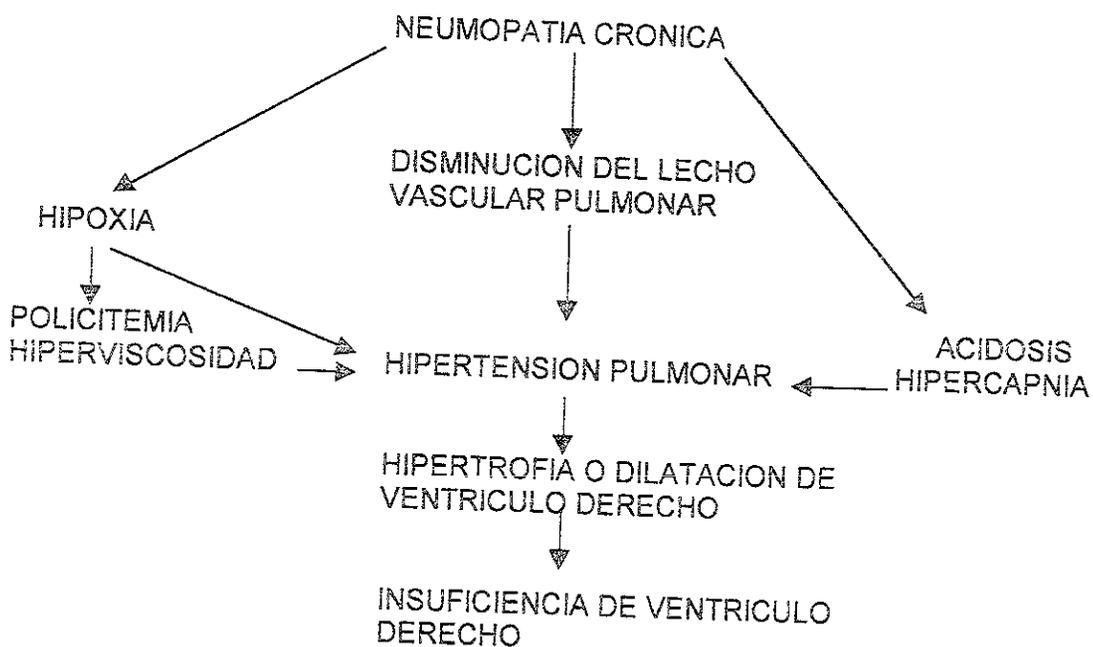
COR PULMONALE E HIPERTENSION PULMONAR

El término Cor pulmonale indica agrandamiento (hipertrofia y/o dilatación) ventricular derecho, secundario a trastornos a nivel pulmonar, el fuelle torácico o el control de la respiración. El cor pulmonale puede ser agudo o crónico.(11) El cor pulmonale crónico se caracteriza por hipertrofia o dilatación de ventrículo derecho que resultan de la hipertensión pulmonar causada por alguna enfermedad del parénquima, el árbol pulmonar o ambos componentes, entre el nacimiento de la arteria pulmonar y la entrada de las venas pulmonares en la aurícula izquierda(12). En el presente trabajo se tiene especial énfasis en la neumopatía obstructiva crónica.

PATOGENIA DEL COR PULMONALE.

La vasoconstricción pulmonar puede ser causada por hipoxia o acidosis y el lecho vascular pulmonar puede constriñirse por el angostamiento estructural inducido por la hipoxia crónica y la pérdida de los capilares por EPOC. La hipoxemia que se acompaña de hipercapnia puede disminuir la excreción de sodio y agua, induciendo resorción de sodio, en vez de pérdida de iones hidrógeno, este efecto genera aumento de la noradrenalina y estimulación del sistema renina-angiotensina, ocasionando edema.(11,13) La obstrucción vascular difusa dificulta el paso de la sangre a través de los pulmones, la

sobrecarga de presión (hipertensión pulmonar) es el origen de las alteraciones anatómicas (hipertrofia) y funcionales (insuficiencia) que definen el cuadro de cor pulmonale. El aumento de la resistencia vascular pulmonar tiene tres mecanismos de producción: 1) obliteración o destrucción de los pequeños vasos pulmonares, 2) vasoconstricción permanente secundaria a hipoxia alveolar e hipertrofia arteriolar y 3) remodelado estructural de los pequeños vasos, que disminuyen su luz y distensibilidad. La hipertrofia y disfunción del ventrículo derecho es la respuesta adaptativa a la sobrecarga de presión, teniendo efecto compensador benéfico al principio, pero posteriormente disminuye la distensibilidad miocárdica, acentúa la isquemia y conduce a insuficiencia cardíaca, a la que contribuyen también la hipoxemia y la acidosis. (11,13,16,17) El estudio microscópico muestra engrosamiento de la pared y reducción de la luz de los pequeños vasos, causada por hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas de la media, el depósito anormal de la matriz extracelular colágena en la adventicia y proliferación de los vasos precapilares.



MANIFESTACIONES CLINICAS DE COR PULMONALE E HIPERTENSION PULMONAR

El cuadro clínico incluye tres tipos de manifestaciones: 1) Atribuibles a hipertensión pulmonar, 2) Hipertrofia o insuficiencia cardiaca derecha y 3) Enfermedad respiratoria causal. Se puede presentar disnea de esfuerzo y fatiga. La exploración física no tiene gran utilidad para el diagnóstico de cor pulmonale; en particular en individuos con EPOC en quienes la hiperinflación del tórax suele disimular los signos típicos de hipertensión pulmonar. Los signos característicos del cor pulmonale que son modificados a menudo por la hiperinflación comprenden impulso paraesternal sistólico (que denota hipertrofia del ventrículo derecho) soplo de insuficiencia tricuspídea (ambas sugieren disfunción ventricular derecha). La intensificación del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco, suele sugerir hipertensión pulmonar y constituye un signo poco sensible en pacientes con EPOC.

La electrocardiografía es un método muy específico pero bastante insensible. para detectar hipertrofia del ventrículo derecho. Los criterios electrocardiográficos clásicos del corazón pulmonar son: P pulmonar (en D II, DIII, aVf), tendencia a desviación del eje a la derecha, QRS de bajo voltaje y patrón S1Q3 o S1S2S3, bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His, onda Q grande ocasional o QS en derivaciones de cara inferior.(11,17)

DATOS ECOCARDIOGRAFICOS DEL COR PULMONALE.

El Doppler de color es un método altamente sensible para la detección de insuficiencia tricuspídea, la cual es usada para medir presiones intracardiacas. (17) Más de 60% de los pacientes con presión pulmonar normal y 90% con presión pulmonar elevada tienen regurgitación tricuspídea detectable por ecocardiografía Doppler. El pico de velocidad de regurgitación tricuspídea indica el gradiente de presión entre el ventrículo derecho y

aurícula derecha durante la sístole. (18) Hay que medir la presión media de la aurícula derecha y el gradiente máximo de presión sistólica entre el ventrículo y la aurícula derechos, y sumar los resultados al cálculo de la presión máxima sistólica de arteria pulmonar. Esta técnica es útil en caso de que no exista obstrucción del flujo de ventrículo derecho. (11,18)

La curva de velocidad de regurgitación sistólica se usa para obtener la PSAP y la estimación de presión auricular derecha es necesaria. La estimación clínica de la presión auricular derecha (PAD) es semejante a la presión venosa yugular (PVY) Con valor de 14 mmHg en pacientes con PVY normal o ligeramente elevada y presión auricular derecha de 20 mmHg en aquellos con presión venosa elevada.

Un método clínicamente aplicable de medición de la PAD incluye exámen de la vena cava inferior (VCI) por ecocardiografía bidimensional. En pacientes con PAD normal la VCI es menor de 2 cm. de diámetro y se colapsa más de 50% con la inspiración. En pacientes con regurgitación tricuspídea la velocidad es menor de 2.5 m/s y se colapsa menos del 50%. (18)

La ecocardiografía con sistema Doppler de onda continua no permite una evaluación adecuada en 35% de los pacientes, ni siquiera empleando solución salina intravenosa como medio de contraste, pero la ecocardiografía con sistema Doppler de onda pulsada es más sensible para detectar insuficiencia tricuspídea.

La ecocardiografía sirve también para una evaluación cualitativa; la posición y la curvatura del tabique interventricular, constituyen una indicación de la postcarga del ventrículo derecho. El tabique se desplaza a la izquierda durante la expulsión sistólica, y a la derecha durante el llenado diastólico en el corazón normal. pero en sujetos con sobrecarga volumétrica del ventrículo derecho el patrón anterior se invierte durante la expulsión y el llenado cardiacos. (11,17,18)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad primaria suele iniciarse con medidas como supresión del tabaco y administración de agentes broncodilatadores en las enfermedades obstructivas, tratamiento de complicaciones infecciosas agudas, instauración precoz de presión positiva en la vía aérea, debe darse oxigenoterapia ya que prolonga la supervivencia. Debe administrarse digitálicos solo en caso de individuos con cor pulmonale e insuficiencia coexistente del ventrículo izquierdo o taquiarritmias supraventriculares.

El uso de vasodilatadores es complejo y existen muchas controversias en cuanto a beneficios. El objetivo de su uso es disminuir la hipertensión pulmonar, pero la disminución de la resistencia vascular quizá sea anulada y superada por un incremento del gasto cardíaco, de tal manera que no cambian las presiones de arteria pulmonar. Es posible que esto constituya un efecto benéfico (incremento del transporte de uso) a pesar de la hipertensión pulmonar no corregida. Por el contrario un medicamento que aminora el retorno venoso o disminuye la función del ventrículo derecho puede disminuir la hipertensión pulmonar al aminorar el gasto cardíaco. La flebotomía se usa para disminuir el hematócrito, sin embargo, no se sabe si los efectos de las flebotomías repetidas persisten a largo plazo.

MATERIAL Y METODOS

El protocolo de investigación se realizó en pacientes del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", iniciándose con recopilación de datos bibliográficos y de pacientes durante el período comprendido del 7 de enero al 15 de septiembre de 1999 y con el análisis ecocardiográfico durante el período del 15 de agosto al 15 de octubre.

En una visita previa se midió VEF1 con el espirómetro SPIROMETER Morgan Kent, gases sanguíneos con el equipo ABUS Blood gas analyzer. Se consideró necesaria una muestra de al menos 30 pacientes para efecto de evaluación estadística, teniendo como criterios de inclusión a los pacientes con diagnóstico de Cor pulmonale crónico secundario a EPOC que tuvieran condiciones estables, sin exacerbación clínica y con hipoxemia estable, los cuales debieron cumplir con los siguientes criterios: clínicos, electrocardiográficos, espirométricos, gasométricos y ecocardiográficos.

CRITERIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS DE COR PULMONALE:

- ❖ Desviación del eje eléctrico hacia la derecha a más de 110 grados
- ❖ R/S menor de 1 en V6.
- ❖ P pulmonale (incremento en la amplitud de onda en DII, DIII y aVf.
- ❖ Voltaje del complejo QRS normal o disminuido.
- ❖ Patrón S1Q3 o S1S2S3, puede existir bloqueo de rama derecha incompleto y onda Q o QS en derivaciones precordiales de cara inferior.

RADIOGRAFIA DE TORAX

- ❖ Se observa incremento de arteria pulmonar y datos de crecimiento ventricular derecho.

ESPIROMETRIA

- ❖ FEV1 menor de 80%

ULTRASONOGRAFIA

- ❖ Se midió hipertensión pulmonar, la cual debe ser mayor de 30 mmHg y datos de crecimiento ventricular derecho

◦ CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes estables sin exacerbación clínica.
2. Hipoxemia estable (PaO2 menor de 70 mmHg).
3. Pacientes de ambos sexos, con edad mayor de 40 años.
4. Pacientes que no requieran uso de oxígeno suplementario.
5. PASP mayor de 30 mmHg.

◦ CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Pacientes con síndrome coronario agudo.
2. Pacientes con enfermedad valvular significativa.
3. Uso de betabloqueadores.
4. Uso de nitratos y otros vasodilatadores.
5. Pacientes con enfermedad concomitante grave que interfiera con la sobrevida (insuficiencia renal crónica, neoplasia o diabetes mellitus).

◦ CRITERIOS DE ELIMINACION:

1. Mal apego del paciente al tratamiento.
2. Exacerbación aguda de cor pulmonale por presencia de infección durante el período de estudio

3. Desarrollo de cualquier efecto adverso significativo que afecte la calidad de vida del paciente (edema y/o cefalea).
4. Presencia de hipotensión que interfiera con las actividades cotidianas del paciente.
5. Pacientes los cuales presenten clínicamente hipertensión arterial pulmonar secundaria cumpliendo los criterios de inclusión pero que no se pueda demostrar por medio de ecocardiografía la hipertensión pulmonar.

La medicación concomitante se continuará durante el estudio (excepto betabloqueadores, nitratos u otros vasodilatadores).

Se asignará por medio de un tabla de estudios aleatorizados a cada paciente el tratamiento con amlodipina o captopril, se administró amlodipina o captopril por vía oral durante cuatro semanas. Las dosis de amlodipina fue de 5 mg, por vía oral cada 24 horas, y las dosis de captopril de 25 mg. por vía oral cada 8 horas: ambos durante cuatro semanas. La titulación de las dosis de captopril se realizó de la siguiente manera:

- 1 día: 6.25 mg cada 8 horas
- 2 día: 12.5 mg-6.25 mg-6.25 mg
- 3 día: 12.5 mg-12.5 mg-6.25 mg
- 4 día: 12.5 mg-12.5 mg-12.5 mg
- 5 día: 25 mg-12.5 mg-12.5 mg
- 6 día: 25 mg-25 mg-12.5 mg
- 7 día: 25mg-25 mg-25 mg

debiendo continuarse dosis de 25 mg cada 8 hrs hasta completar los 30 días de estudio.

Se realizaron mediciones de PSAP por medio de análisis ecocardiográfico, determinando insuficiencia tricuspídea con la técnica doppler para calcular el gradiente de presión a través de la válvula. Puede detectarse hipertensión pulmonar calculando la presión sistólica del ventrículo derecho. (9) antes del inicio del tratamiento, a los 7 días y a los 30

días después de iniciado el tratamiento con cada medicamento utilizado al igual que la realización de gasometría arterial con los mismos intervalos de realización

Los efectos adversos fueron monitorizados semanalmente y se valoraron como leve, moderado o severo y que interfieran con la calidad de vida del paciente.

Se realizó conteo de medicamento semanalmente, para corroborar el apego del paciente a la droga en estudio y si se ingirió la dosis correcta.

La ecocardiografía se realizó usando un transductor de 3.5 mHz, con el paciente en reposo, en decubito lateral izquierdo a 30 grados, posicionando en borde paraesternal izquierdo para valorar ventrículo derecho y en posición apical para cuatro cámaras.

RESULTADOS.

De los 15 pacientes estudiados con Cor pulmonale (hombres de 59 a 75 años con antecedentes de tabaquismo importante), solo 3 presentaron hipertensión pulmonar con cifra mayor de 30 mmHg corroborada mediante ecocardiografía de onda continua, por lo cual este estudio preliminar no tiene significancia estadística y solo debe considerarse como una experiencia preliminar.

Los tres pacientes no presentaron complicaciones ni efectos adversos del medicamento durante el tiempo de estudio, así mismo manteniendo resultados de la gasometría arterial sin cambios durante el estudio.

En un paciente cuando se revelo el estado de doble ciego; tratado con captopril a dosis de 50 mg cada 8 horas por vía oral se observó disminución de la PSAP de 65 mmHg a 55 mmHg, (Tabla I) con disminución de 17% de la PSAP, se realizó una sola medición de diámetro diastólico de ventriculo derecho de 34 mm, diámetro diastólico de ventriculo izquierdo de 45 mm. Las cifras tensionales fueron de 140/80 en la lectura basal y a los 7 días y de 130/70 a los 30 días del estudio, con disminución de 7% en la cifra sistólica y 12% en la cifra diastólica (Tabla II). Los valores de la espirometría fueron VEF1 36% y CVF 37% con patrón obstructivo (Tabla IV) y gasométricamente con tendencia a hipercapnia e hipoxemia severa en la cual se observó aumento de saturación de oxígeno de 72% a 83,8%, PaO₂ de 41 a 46 mmHg (Tabla III).

El segundo paciente fue tratado con captopril 25 mg vía oral, en éste la PSAP se mantuvo constante con cifras de 76,69 y 77 mmHg (Tabla I) a los 0,7 y 30 días respectivamente. las cifras tensionales se mantuvieron sin cambios en valor de 110/80 mmHg (Tabla II). Los datos de la espirometría son VEF1 58%, CVF 55% (Tabla IV). En las dos gasometrías realizadas no se observaron cambios significativos (Tabla III).

Un tercer paciente el cual fue tratado con amlodipina a dosis de 5 mg vía oral cada 24 horas no se observaron cambios en la PSAP manteniéndose con valores de 49,50 y 48

mmHg en las tres determinaciones realizadas al inicio, 7 y 30 días después (Tabla I). En cuanto a cifras tensionales no se observó ningún cambio manteniéndose en 110/70 mmHg durante las tres determinaciones (Tabla II). Así mismo no se observaron cambios a nivel gasométrico (Tabla III). Los valores de la espirometría fueron: CVF 73% y VEF1 69% (Tabla IV).

TABLA I
 VALORES DE LA PRESION SISTOLICA ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES
 CON DIAGNOSTICO DE COR PULMONALE
 (n=3)

PRESION SISTOLICA ARTERIAL PULMONAR(mmHg)			
	1	2	3
BASAL	62	76	49
7 DIAS DE TRATAMIENTO	65	69	50
30 DIAS DE TRATAMIENTO	55	77	48

- 1- PACIENTE TRATADO CON CAPTOPRIL 50 mg. CADA 8 HORAS
- 2- PACIENTE TRATADO CON CAPTOPRIL 25 mg: CADA 8 HORAS.
- 3- PACIENTE TRATADO CON AMLODIPINA 5 mg. CADA 24 HORAS.

TABLA II

VALORES DE TENSIONES ARTERIALES
 EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COR PULMONALE

(n=3)

CIFRAS TENSIONALES

(mmHg)

	1	2	3
BASAL	140/80	120/80	110/70
7 DIAS A TRATAMIENTO	140/80	110/80	110/70
30 DIAS DE TRATAMIENTO	130/70	110/80	100/70

1-PACIENTE TRATADO CON CAPTOPRIL 50 mg. CADA 8 HORAS
 2-PACIENTE TRATADO CON CAPTOPRIL 25 mg: CADA 8 HORAS.
 3-PACIENTE TRATADO CON AMLODIPINA 5 mg. CADA 24 HORAS.

TABLA III
 VALORES GASOMETRICOS REALIZADOS
 EN PACIENTES CON COR PULMONALE

GA	1		2		3
	INICIO	FINAL	INICIO	FINAL	
pH	7.36	7.4	7.38	7.44	7.39
PaCO2(mmHg)	31	40	37	31.5	31
PaO2(mmHg)	46.6	41	44	37.8	55
Sat. O2(%)	72	83	75	75	89
CO2T	23	23	23	21.4	20
HCO3	22	22	22	22	19
HB	17.6	17.6	15.9	15.9	14.9

PaCO2 presión arterial de CO2, PaO2 presión arterial de oxígeno,
 Sat.O2 saturación de oxígeno, HCO3 bicarbonato, HB hemoglobina.

- 1-PACIENTE TRATADO CON CAPTOPRIL 50 mg. CADA 8 HORAS
 2-PACIENTE TRATADO CON CAPTOPRIL 25 mg: CADA 8 HORAS.
 3-PACIENTE TRATADO CON AMLODIPINA 5 mg. CADA 24 HORAS.

TABLA IV
VALORES DE ESPIROMETRIA REALIZADOS EN
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COR PULMONALE
(n=3)

ESPIROMETRIA	1	2	3
VEF1 (%)	36	58	69
CVF (%)	37	55	73

VEF1 Volumen espiratorio forzado al segundo

CVF capacidad vital forzada.

- 1-PACIENTE TRATADO CON CAPTOPRIL 50 mg. CADA 8 HORAS
- 2-PACIENTE TRATADO CON CAPTOPRIL 25 mg: CADA 8 HORAS.
- 3-PACIENTE TRATADO CON AMLODIPINA 5 mg. CADA 24 HORAS.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Debido al número de pacientes, (n=3) se considera que este estudio preliminar no tiene significancia estadística.

Es importante mencionar que en un paciente con cor pulmonale se observó disminución de 17% de la presión sistólica arterial pulmonar y en el último control ecocardiográfico realizado a los 30 días de tratamiento no presentó datos de insuficiencia tricuspídea, tolerando el medicamento a dosis de 50 mg cada 8 hrs, sin efectos adversos como hipotensión ni presencia de complicaciones. Por lo cual se observa que los medicamentos utilizados en este estudio son bien tolerados y aún a dosis altas de captopril no presentan efectos adversos de hipotensión.

Esto crea la necesidad de confirmar esta línea de investigación considerando la utilización de las dosis más altas posibles toleradas en este tipo de pacientes, con una característica de al menos 30 pacientes como originalmente se consideró y con un seguimiento más prolongado, al menos de 2 años.

Es importante que el paciente que tenga PSAP claramente definida y un período de tratamiento más prolongado.

Por otra parte cabe mencionar que es importante la experiencia que el médico tenga para realizar las determinaciones ecocardiográficas como la insuficiencia tricuspídea, ya que estos procedimientos se hacen más difíciles en aquellos pacientes con alteraciones en tórax secundarias a EPOC. Por lo cual sería ideal realizar las determinaciones con ecocardiografía transesofágica,; teniéndose el inconveniente que este método no está disponible en el hospital donde se realizó el estudio.

Por el número reducido de pacientes incluidos y la nula significancia estadística, este estudio preliminar deberá retomarse para realizarlo en un mayor número de pacientes y así poder esclarecer el efecto benéfico que se observó con captopril a dosis altas en la disminución de la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) así como el efecto que la amlodipina pudiera tener sobre este evento utilizando las dosis más altas posibles.

Referencias.

1. Woodmansey PA, O' Toole. Lawrence, Channer KS, Morice AH. Acute pulmonary vasodilatory properties of amlodipine in humans with pulmonary hypertension. *Heart* 1996; 75 (2): 171-173.
2. Dimitar S, Tingting W, Peter AF, Bune AJ, Alpers JA, Evoy D. A Comparison of two long-acting vasoselective calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. *Chest* 1997; 111:1622-30.
3. Woodmansey PA, Zhang F, Channer KS, Morice AH. The vasodilatory action of the calcium antagonist amlodipine on large and resistance pulmonary arteries from normoxic and chronically hypoxic rats. *Clin Sci* 1993;85:361-6.
4. Patakas D, Georpoulos D, Rodini H, Christaki P. Effects of captopril in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary pulmonary hypertension. *Postgraduate Medical Journal* MAR 1988; 64 (749):193-195.
5. Paitl CE, Nery LE, Romaldini H, Herrman JL, Portugal OP, Dos Santos ML, Martínez Filho EE. Effects of captopril on hemodynamics, gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1989 ; 52(2) :59-67.
6. Wang S. The effect of captopril on hemodynamics in patients of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension. *Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih Chinese Journal of Internal Medicine*. 1993; 32(8):545-8.
7. Zielinski J, Hawrylkiewicz I, Gorecka D, Guskowski J, Koscińska M. Captopril effects on pulmonary and systemic hemodynamics in chronic cor pulmonale. *Chest*. Oct 1986; 90(4):562-5.

8. Niazova ZA. Batyraliev TA. Aikimbaev KS High altitude pulmonary hypertension: effects of captopril on pulmonary and systemic arterial pressures. *Journal of Human Hypertension*. Sep 1996. 10 suppl 3:S141-2.
- 9.- Pison CM. Wolf JE. Levy PA. Effects of captopril combined with oxygen therapy at rest and on exercise in patients with chronic bronchitis and pulmonary hypertension. *Respiration* 1991; 58 (1): 9-14.
- 10.- BTS Guidelines of treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 52(5S). December 1997.pp 1S-28S.
- 11.- Braunwald Eugene. Tratado de cardiología. Quinta edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana, enero de 1999:tomo I:80-81.
- 12.-Fishman Alfred. Tratado de Neumología. Editorial Mc. Graw-Hill DOYMA. 1996:tomo II:497-501.
- 13.- Fraser Paré.Sinopsis de enfermedades del tórax. Segunda edición. Editorial MARBAN. España 1996: 653-670.
- 14.- Rivero Serrano Octavio. Neumología. Segunda edición. Editorial Trillas,México 1991:172-186.
- 15.- Rodés Teixidor. Medicina Interna. Editorial Masson, 1997. Barcelona, España.Tomo II :1030-1048
- 16.-Willis Hurst. The Heart, séptima edición. 1990. United states of américa.Editoreila Mc. GRAN HILL. 1990:1220-1228.
- 17.- Schiller NB.Pulmonary artery pressure estimation by Doppler and two dimensional echocardiography. *Cardiology clinics*. Vol. 8, No. 2, May 1990: 277-287.
- 18.- Nishimura RA. Jamil TA. Quantitative hemodynamics by Doppler echocardiography: a noninvasive alternative to cardiac catheterization. *Progress in Cardiovascular diseases*, Vol XXXVI, No 4,1994:309-342.