

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**UTILIDAD DEL NIFEDIPINO EN EL TRATAMIENTO DE LA  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA AL TABACO.**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN  
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
DR. MARCOS CÉSAR GALLEGOS SOLÓRZANO**

**TUTOR Y ASESOR:  
DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**

**MÉXICO, DF.  
SEPTIEMBRE DEL 2006.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN CORPORATIVA DE SERVICIOS MÉDICOS  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN SALUD E HIGIENE LABORAL  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA  
DIRECTOR**

---

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA  
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

---

## ***DEDICATORIA:***

A Mónica Valdivia y María del Carmen Solórzano.

A Mónica por empezar a formar parte de mi vida y tener el tiempo para compartir en la formación de especialistas en Medicina Interna, que es una formación que tal vez nunca acabe. Por ser compañera, amiga, confidente, tenaz, entregada, leal y en un futuro mi esposa.

A mi Madre por la perseverancia, ser incondicional, por continuar sus desvelos a pesar del cambio en la vida y sobre todo por su preocupación constante e inacabable.

A ambas por ser complemento para mantenerme en un nivel que jamás pensé lograr llegar.

A Alberto, Bernardo, María José y Tomas porque sé que sin ustedes no tendría el aliento del último paso que siempre se que necesito y necesitaré.

A todos mis maestros, pero sobre todo y hago énfasis a el Dr. César Alejandro Arce Salinas que desde hace 8 años lo conocí y he aprendido y refinado cada parte que como profesionista en salud soy. Por su método de enseñanza y sus estrategias de estudio, por su capacidad como clínico y por permitirme aprender de la parte humana que como Internista y Reumatólogo suele ocultar, muchas gracias por todo Maestro.

Agradezco así mismo a los Drs.: Daniel Muro Cruz, Jorge Andrés Calderón Aguilar, Miguel Ángel Falcón Martínez y Miguel Antonio Delgado Toledano por enriquecer mis conocimientos y habilidades clínicas; y por el empeño de docencia que los caracteriza, a todos ustedes muchas gracias por su tiempo y amistad.

A mi mejor amigo y compañero de residencia durante 4 años; Dr. Gustavo López-Arce Ángeles por su amistad y apoyo en los momentos difíciles.

A Marcos Sergio, Felicitas, Epigmenio, Alessandro y Maricruz que están conmigo siempre en cada triunfo escalado aunque ellos lo ignoren.

A mi Universidad Nacional Autónoma de México que año con año continúa la formación de recursos humanos para la sociedad.

Al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos por abrirme sus puertas y permitir mi crecimiento ahora ya como Médico Especialista en Medicina Interna.

## **Agradecimientos**

Agradezco enormemente el apoyo de mis compañeros de residencia: Dr. Odín Edgar Vázquez Valdez y Dr. Francisco Javier García Guillén por ser co-autores del presente trabajo, espero que continúen con la semilla que deja este estudio para continuar el crecimiento de la medicina mexicana, cuya finalidad es aportar conocimiento a la literatura mundial, Gracias por su tiempo y dedicación.

Asimismo, agradezco a Karla Itzel Rojas Morales, Delia Ruth García Pérez y Valeria Guadalupe Gómez de la Cruz, estudiantes del 3er año de la carrera de Medicina General por su inquietud en la investigación y su cooperación en el tamizaje de individuos sanos de este estudio.

## ÍNDICE.

Carátula	2
Dedicatoria	3
1. Introducción y Marco de Referencia	5
2. Justificación	9
3. Pregunta de Investigación	11
4. Hipótesis	11
5. Objetivos	11
6. Diseño de la Investigación	12
7. Fuentes de Información	12
8. Métodos	13
9. Pacientes	14
10. Definición de Variables	16
11. Análisis Estadístico	20
12. Recursos	21
13. Implicaciones Éticas	21
14. Resultados	22
15. Discusión	25
16. Conclusiones	33
17. Referencias Bibliográficas	34
18. Agradecimientos	37
19. Anexo	38



## **Resumen.**

**Contexto.** Existe asociación entre la EPOC y tabaquismo, 15 a 20% de los fumadores la desarrollan, se desconocen los factores que potencian o protegen para su desarrollo. El tabaquismo conlleva HAP, se ignora si esta presente en estadios tempranos de la EPOC, así mismo no se recomienda su tratamiento con medicamentos vasodilatadores.

**Objetivo.** Evaluar la prevalencia de HAP en una cohorte de pacientes con antecedente de exposición al tabaquismo, y evaluar la eficacia del nifedipino en su tratamiento.

**Diseño, Métodos, Pacientes. Intervención.** Estudio asignado al azar, doble ciego, control-placebo, ensayo clínico fase 3, conducido en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, de marzo a julio del 2006. Los participantes fueron 81 pacientes que estuvieran expuestos en la actualidad o en el pasado al cigarro, mayores de 18 años.

**Medición de Puntos Finales.** Los pacientes se asignaron en una relación 1:1 a recibir 30mgs de nifedipino (n=42) o su equivalente en placebo (n=39), por 8 semanas, con incrementos de 30mgs por cita cada 2 meses, seguimiento de este reporte de 8 semanas.

**Resultados.** Tras un seguimiento de 8 semanas, el tiempo medio de cronicidad del tabaquismo es de  $34.35 \pm 12.79$  años, con un promedio diario de consumo de  $15.11 \pm 8.85$  cigarros. En las características basales había mayor número de pacientes con HAS y expuestos a CA previamente en el grupo de nifedipino, presentándose con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.0001$ ), así mismo hubo diferencias en la caminata de 6 minutos, y los gases arteriales ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.007$ ,  $p < 0.013$  respectivamente). Todos los presentaron HAP, con PSAP media por grupo de 37 y 42 mm Hg. para placebo y nifedipino. Solo 22% con diagnóstico de EPOC (9 y 13%). Tras iniciar el estudio a la reevaluación a los 2 meses no hubo diferencias entre ambos grupos de forma significativa, pero al analizar cada grupo en sus 2 citas, se observa que el grupo con nifedipino mantiene el valor de la PSAP y mejora en su caminata de 6 minutos comparado con placebo ( $p < 0.001$ ), y en el grupo placebo se incrementa la PSAP entre ambas citas ( $p < 0.005$ ). Al



analizar asociaciones con la gravedad de la HAP, se encontró que a mayor HAP menor PO<sub>2</sub>, Sao<sub>2</sub>, y mayor número de cigarrillos consumidos al día y cronicidad del tabaquismo (p<0.012, p<0.017, p<0.005, p<0.002, respectivamente).

**Conclusión.** El tabaquismo se asocia a la HAP, aun en la ausencia de EPOC, no parece ser un evento tardío como se piensa en la actualidad, y es susceptible de manejo ya que parece no empeorar su evolución cuando se consume un vasodilatador como el nifedipino.

## **Marco de Referencia.**

El tabaquismo es una adicción y un desorden crónico de recaídas, tal vez uno de los factores de riesgo (FR) mayormente asociado a un sinnúmero de enfermedades<sup>1</sup>.

Tan gran problema de salud pública es, que la Organización Mundial de Salud (OMS) menciona que el tabaquismo es causa de 8 242 muertes por día. Para el año 2020 más de 10 millones de personas morirán a causa del tabaco, la mitad, durante la madurez productiva, con pérdidas individuales de 10 a 20 años de vida. El Banco Mundial señala que el tabaco es un problema mayor de poblaciones pobres, jóvenes, bajo nivel educativo y bajos ingresos. En México 122 personas mueren diariamente por causas asociadas al tabaco.

La Encuesta Nacional de Adicciones realizada en 1998 (ENA-98), señala que en este país, el 42.8% de la población urbana entre 12 y 65 años fuma o estuvo expuesta al tabaquismo (13 millones de consumidores de tabaco). La edad mas afectada es la comprendida entre los 18 a 29 años de edad (38.1%), siendo mas representativo en estudiantes de secundaria (32%). Mas alarmante aún la edad de inicio a fumar en casi el 90% de los pacientes es antes de los 25 años<sup>2,3</sup>.

En el estudio NHANES 3 (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*, 1988 a 1994), en EU, reportó la prevalencia en hombres y mujeres respectivamente de 24 y 20.6% de fumadores y de 14.2 y 13.6% de obstrucción al flujo de aire<sup>4</sup>.

Existe una clara relación entre el tabaquismo y el aumento de morbilidad y mortalidad. Su consumo aumenta especialmente entre adolescentes y mujeres, así mismo se relaciona con distintos tipos de cáncer tales como: laringe, pulmón (87% de los casos asociado a tabaco), cavidad bucal, páncreas, vejiga, riñón, entre otros;

y con enfermedades crónico degenerativas (ECD) como: cardiopatía isquémica (21%), enfermedad vascular cerebral (18%), bronquitis crónica, enfisema pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, (EPOC) [82%], por señalar sólo las principales<sup>5</sup>.

La EPOC ocupa el 4º lugar de mortalidad en el mundo<sup>6</sup>. En los EU existen 15 millones de afectados, (10% de su población)<sup>7</sup>. En México, los datos de su prevalencia e incidencia no se han explorado adecuadamente. Según el INEGI/SSA 1997 ocupa la 4ª causa de muerte, con 13,831 defunciones y una tasa de 289.9 por 100,000 habitantes<sup>2,3</sup>.

La asociación EPOC y tabaquismo es conocida<sup>2</sup>, las personas que consumen tabaco se encuentran con mayor prevalencia de sintomatología respiratoria, alteraciones en la función pulmonar, declinación anual en el volumen espiratorio forzado (VEF1) y mayor mortalidad por EPOC en comparación con no fumadores. Estas diferencias entre fumadores y no fumadores se incrementan de forma proporcional con la cantidad de cigarros.

A pesar de que no es claro que porcentaje de pacientes fumadores que desarrollaran la enfermedad, la figura citada es de 15 a 20%, valor infraestimado ya que el diagnóstico de EPOC no se encuentra sistematizado y no es usual su apreciación, sólo se detecta en una proporción de la población que reporta síntomas respiratorios, aunado a tabaquismo<sup>8</sup>.

En nuestro hospital, no existen estudios que determinen la prevalencia de EPOC, incluso el determinarla es difícil de forma retrospectiva ya que dentro del mismo no se sistematiza el diagnóstico, ya que un requisito fundamental es la espirometría.

Uno de los efectos mas importantes que caracteriza a la EPOC es la hipoxia alveolar crónica<sup>9</sup> y la disfunción endotelial secundaria<sup>10</sup>, ambas características conllevan a vasoconstricción pulmonar y, subsecuentemente, a remodelamiento estructural de las paredes de los vasos sanguíneos, particularmente las arteriolas distales lo que condiciona cambio de las resistencias periféricas de los vasos pulmonares y aumento de la presión del circuito conocido como hipertensión arterial pulmonar (HAP), la cual es arbitrariamente definida como > 25mm Hg. en reposo o > de 30mm Hg. durante el ejercicio<sup>11, 12</sup>. Estos cambios aparecen de forma temprana en el desarrollo de la enfermedad, cuando la función pulmonar se encuentra normal y las presiones vasculares son normales durante el reposo<sup>13</sup>.

En las enfermedades pulmonares, en particular la EPOC parece haber una correlación muy intensa entre el aumento de la presión sistólica de la arterial pulmonar (PSAP), la gravedad de la hipoxia y la sobrevida<sup>14</sup>. La HAP conlleva a intolerancia al ejercicio debido a disnea y fatiga<sup>15</sup> y además es factor condicionante de insuficiencia cardiaca derecha (ICD), agravando su pronóstico<sup>16, 17</sup>. En pacientes con hipoxemia por EPOC se ha demostrado que la terapia de oxígeno mejora la HAP e incrementa la sobrevida; asimismo, disminuye la disnea y los trastornos del sueño<sup>18</sup>.

La incidencia y prevalencia de la HAP en la EPOC no se conoce debido a que muchos enfermos presentan aumento de la PSAP de forma asintomática o con leve exacerbación de la disnea. Por tanto, tampoco se sabe el promedio de sobrevida cuando se ha instalado la HAP en pacientes con EPOC; aunque se conoce que el documentar la HAP asociada a la EPOC es una condición mortal, con un promedio de sobrevida de 2 a 3 años<sup>19</sup>, tomando en cuenta que se considera evento tardío en la evolución natural de la EPOC<sup>20, 21</sup>.

El uso de oxígeno suplementario (O<sub>2</sub>s) <sup>18</sup> mejora los síntomas del paciente con EPOC y HAP y está sólo indicada en aquellos que presentan desaturación nocturna<sup>19</sup>. La terapia con oxígeno modifica la HAP<sup>22</sup> aunque no es un tratamiento satisfactorio para su manejo y se desconoce si modifica la sobrevida en los pacientes con HAP por EPOC.

En la actualidad no existe reporte que confirme que la HAP se encuentre de forma temprana en la EPOC, así mismo a pesar de que se menciona que el tabaquismo promueve alteraciones vasculares, no se ha demostrado el impacto del tabaquismo sobre la circulación pulmonar en términos hemodinámicos, ya que es conocido que hay cambios histopatológicos producidos por el humo del tabaco sobre la circulación pulmonar<sup>23, 24, 25</sup>.

Tal es así que las guías actuales revisadas en el 2004<sup>26</sup> (Canadá), 2005 (Consenso mundial<sup>20</sup>) y 2003 (Europa<sup>19</sup>), destacan los siguientes puntos de interés: En el consenso *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD<sup>20</sup>)*, refieren: “la HAP secundaria a EPOC no debe de tratarse por no existir evidencia en su manejo, es un fenómeno usualmente presente en estadios finales”.

En cuanto a la evaluación hemodinámica del paciente, la GOLD menciona: “la HAP solo es importante en pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria, la medición de la PSAP no se recomienda en la práctica médica, y que además no agrega información clínica adicional a la obtenida por los gases arteriales”. La mención de la utilidad de Ecocardiograma si es que hay alguna, es una vez con la sospecha de ICD <sup>5, 26, 20</sup>.

El tratamiento de la HAP primaria o idiopática, incluye el uso de vasodilatadores, ya que mejoran la vasoconstricción pulmonar. Se han ensayado

múltiples pautas de tratamiento, uno de los más económicos y más usados son los fármacos calcio antagonistas (CA) del tipo dihidropiridinas<sup>9</sup>, con los que se consigue mejoría de la sintomatología, las variables hemodinámicas y, posiblemente, la sobrevida, cabe mencionar que el ensayo más importante documentado en las guías de manejo actual se basan en el tratamiento de pacientes con HAP de tipo idiopático o primario que comparte mecanismos fisiopatológicos propios y pronósticos distintos a los de la asociada a la EPOC<sup>27</sup>.

En un estudio de 64 pacientes<sup>27</sup>, con un seguimiento a 5 años, 29% de los pacientes presentaron una reducción del 20% de la PSAP inicial con una dosis media de nifedipino de 172±41 mg o de diltiazem de 720±208 mg. Un meta-análisis de 8 estudios, en los que se emplean CA a largo plazo mostró adecuada respuesta al nifedipino en reducir la HAP primaria (15). Desafortunadamente, se menciona que varios pacientes no toleran el tratamiento con CA debido a los efectos adversos asociados a las altas dosis requeridas en HAP primaria, particularmente edema e hipotensión ortostática.

En el tratamiento de la HAP en EPOC sólo suele recomendarse el empleo de O<sub>2</sub>s, incluso afirman que los CA no tienen utilidad como tratamiento, basándose en la evidencia de estudios pequeños, con poco seguimiento y con dosis bajas de los mismos<sup>23,28, 29, 30, 31, 32, 33</sup>. No hay suficiente evidencia científica que apoye o rechace la hipótesis de su eficacia en este grupo de pacientes, principalmente en la mejoría de los síntomas o la sobrevida. De igual forma, no hay evidencia de que estos medicamentos puedan mantener el cambio de la PSAP en el largo plazo o incluso el tipo de dosis que deba emplearse de estos fármacos<sup>19, 34</sup>.

En la actualidad es conocido que los predictores de mayor importancia para mortalidad en la EPOC, son el índice de masa corporal (IMC), la espirometría, la

caminata de 6 minutos y la escala de la disnea, que se engloban en el índice BODE (del inglés *body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity*), que da valores a ciertos rangos de los predictores mencionados (Ver Anexo 1) y da una calificación de 0 a 10, a mayor escala mayor mortalidad. Cabe mencionar que en el estudio que validó esta herramienta no tomó en cuenta a la HAP como un factor pronóstico de mortalidad<sup>35</sup>.

## **Justificación.**

En términos generales, y de acuerdo con las guías actuales de manejo, la única maniobra terapéutica, con evidencia científica de eficacia, que se emplea en EPOC, es el uso de O<sub>2</sub>s (15 horas al día, uso nocturno o empleo en el ejercicio)<sup>18,36</sup> así como la suspensión del tabaquismo. La EPOC a pesar de todo el arsenal existente terapéutico y diagnóstico continúa siendo una condición mortal. Sin embargo, en este grupo de pacientes, una complicación frecuentemente vista, que contribuye a reducir la expectativa de vida y calidad de ésta, es la presencia de HAP secundaria, la cuál a pesar de ser conocidos los efectos histopatológicos del tabaquismo sobre la vasculatura pulmonar, solo se espera como una complicación tardía, que condiciona agravamiento de la disnea, ICD y sus consecuencias conocidas<sup>37, 38</sup>.

Debido a las características de los pacientes atendidos tanto en la consulta externa de Medicina General, Medicina Interna (MI), Neumología y el área de hospitalización de MI, la frecuencia de esta alteración y sus repercusiones en el número de ingresos hospitalarios, estancia intra-hospitalaria y costos, está justificado evaluar maniobras terapéuticas novedosas que repercutan en la disminución de algunos de estos indicadores.

Dentro del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en la ciudad de México (HCSAE) no se conoce la prevalencia de la EPOC, debido a que el diagnóstico de la enfermedad no está sistematizado, lo que si sabemos es la prevalencia de los pacientes con FR para EPOC; en el 2004, el 25% de los pacientes ingresados contaban con un índice de paquetes año (PAC) de 10.

En el ciclo anual del 1º de enero al 31 de diciembre del 2004, en MI de este hospital hubo un total de 120 ingresos donde los pacientes tenían el



diagnóstico de EPOC o eran vistos por el servicio de Neumología, de ellos, en 70 la causa de hospitalización fue una exacerbación de la EPOC, cabe destacar que del total de los pacientes más del 70% no contaba con espirometría al diagnóstico y más del 60% no contaba con un ecocardiograma de función basal. Sólo se documenta la disnea según la *New York Heart Association*<sup>19</sup> (NYHA, ver definición de variables), pero no hay caminata de 6 minutos e IMC.

Es por ello que se encuentra indicado en la población del Hospital sistematizar el diagnóstico de EPOC, valorando todo paciente con tabaquismo con tos, expectoración o disnea, y que se acompañe con una espirometría cuyos lineamientos internacionales para diagnóstico son:  $VEF-1 < 80\%$  o relación  $VEF-1/CVF < 70\%$ <sup>20</sup>. Así mismo valorar la sobrevida de acuerdo a los predictores que conforman al BODE y correlacionar éste con la incidencia y magnitud de la HAP, por otro lado es importante evaluar la eficacia de los CA en esta población. Un aspecto importante es el emplear herramientas que valoren calidad de vida (CV) como el cuestionario SF 36 (Short Form 36 Questionnaire)<sup>39,40</sup> para valorar su impacto sobre los pacientes con EPOC y HAP que están o estuvieron expuestos al tabaco.

**Pregunta de investigación.**

¿Es eficaz el nifedipino, de acuerdo a dosis/respuesta, para disminuir la PSAP en los pacientes con HAP asociada al tabaquismo en presencia o no de EPOC?

población que consume tabaco. Ensayo clínico aleatorio en una cohorte prospectiva.

### **Hipótesis.**

Si se llega a la conclusión de que la nifedipino es una maniobra mejor, en términos de eficacia, entonces se determinará que el tratamiento con nifedipino se encuentra indicada en pacientes con HAP secundaria a tabaquismo en presencia o no de EPOC, la cuál mostrará mejoría de los síntomas, de los gases arteriales, de la PSAP, la tolerancia al ejercicio (caminata de 6 minutos), la sobrevida, y la CV. La seguridad del tratamiento será dada específicamente por la presencia de efectos adversos (EA) y tolerancia del medicamento.

### **Justificación.**

En términos generales, y de acuerdo con las guías actuales de manejo, la única maniobra terapéutica, con evidencia científica de eficacia, que se emplea en EPOC, es el uso de O<sub>2</sub>s (15 horas al día, uso nocturno o empleo en el ejercicio)<sup>18,36</sup> así como la suspensión del tabaquismo. La EPOC a pesar de todo el arsenal existente terapéutico y diagnóstico continúa siendo una condición mortal. Sin embargo, en este grupo de pacientes, una complicación frecuentemente vista, que contribuye a reducir la expectativa de vida y calidad de ésta, es la presencia de HAP secundaria, la cuál a pesar de ser conocidos los efectos histopatológicos del tabaquismo sobre la vasculatura pulmonar, solo se espera como una complicación tardía, que condiciona agravamiento de la disnea, ICD y sus consecuencias conocidas<sup>37, 38</sup>.

Debido a las características de los pacientes atendidos tanto en la consulta externa de Medicina General, Medicina Interna (MI), Neumología y el área de

## **Objetivos.**

### ***Primario:***

Evaluar la eficacia del nifedipino en el tratamiento de la HAP asociada al tabaquismo, valorada con la disminución de la PSAP y parámetros clínicos (caminata de 6 minutos, disnea, CV y análisis gasométrico) a las semanas 8, 16, 24, 32.

### ***Secundario:***

Evaluar la prevalencia de HAP en una cohorte de pacientes con antecedente de exposición al tabaquismo, y valorar su asociación con: variables clínicas, disnea, distancia de caminata en 6 minutos, asociación con EPOC, patrones de espirometría, gasometría e impacto en la CV.

Analizar la incidencia de EA, su magnitud y las dosis requeridas para presentarlos.

Verificar modificaciones espirométricas y de gasometría con el tratamiento.

Cuantificar el número de exacerbaciones, tanto las que requieran o no atención en Urgencias, así como hospitalización.

Valorar CV a través del cuestionario SF-36.

Valorar incidencia de EPOC en pacientes con HAP asociada al tabaquismo.

## **Diseño de la investigación.**

Se planeo conducir un estudio fase III asignado al azar; destinado a evaluar la eficacia y seguridad del nifedipino de acuerdo a dosis/respuesta en pacientes con HAP secundaria a tabaquismo asociada o no a EPOC. Cohorte prospectiva de una

hospitalización de MI, la frecuencia de esta alteración y sus repercusiones en el número de ingresos hospitalarios, estancia intra-hospitalaria y costos, está justificado evaluar maniobras terapéuticas novedosas que repercutan en la disminución de algunos de estos indicadores.

Dentro del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en la ciudad de México (HCSAE) no se conoce la prevalencia de la EPOC, debido a que el diagnóstico de la enfermedad no está sistematizado, lo que si sabemos es la prevalencia de los pacientes con FR para EPOC; en el 2004, el 25% de los pacientes ingresados contaban con un índice de paquetes año (PAC) de 10.

En el ciclo anual del 1° de enero al 31 de diciembre del 2004, en MI de este hospital hubo un total de 120 ingresos donde los pacientes tenían el diagnóstico de EPOC o eran vistos por el servicio de Neumología, de ellos, en 70 la causa de hospitalización fue una exacerbación de la EPOC, cabe destacar que del total de los pacientes más del 70% no contaba con espirometría al diagnóstico y más del 60% no contaba con un ecocardiograma de función basal. Sólo se documenta la disnea según la *New York Heart Association*<sup>19</sup> (NYHA, ver definición de variables), pero no hay caminata de 6 minutos e IMC.

Es por ello que se encuentra indicado en la población del Hospital sistematizar el diagnóstico de EPOC, valorando todo paciente con tabaquismo con tos, expectoración o disnea, y que se acompañe con una espirometría cuyos lineamientos internacionales para diagnóstico son:  $VEF-1 < 80\%$  o relación  $VEF-1/CVF < 70\%$ <sup>20</sup>. Así mismo valorar la sobrevida de acuerdo a los predictores que conforman al BODE y correlacionar éste con la incidencia y magnitud de la HAP, por otro lado es importante evaluar la eficacia de los CA en esta población. Un aspecto importante es el emplear herramientas que valoren calidad de vida (CV)

como el cuestionario SF 36 (Short Form 36 Questionnaire)<sup>39,40</sup> para valorar su impacto sobre los pacientes con EPOC y HAP que están o estuvieron expuestos al tabaco.

### **Diseño de la investigación.**

Se planeo conducir un estudio fase III asignado al azar; destinado a evaluar la eficacia y seguridad del nifedipino de acuerdo a dosis/respuesta en pacientes con HAP secundaria a tabaquismo asociada o no a EPOC. Cohorte prospectiva de una población que consume tabaco. Ensayo clínico aleatorio en una cohorte prospectiva.

### **Fuentes de información.**

Primordialmente lo obtenido del sistema informático ATMSM40 de Petróleos Mexicanos de la consulta externa de Neumología para elegir a los pacientes que tengan el antecedente activo o pasado de tabaquismo, todas las mediciones vienen explicitas en el Método.

### **Métodos.**

El estudio se realizó en el HCSAE. Se seleccionaron pacientes de la consulta externa de Neumología que tuvieran exposición al tabaco de forma activa o que lo hubieran abandonado; en ellos, se indagó historia de tos, expectoración o disnea. En caso de que se conjuntaran síntomas y factor de riesgo se hizo el diagnóstico de probable EPOC. A este grupo de pacientes se les realizará una espirometría para confirmar el diagnóstico y respuesta a broncodilatadores; por medio de un espirómetro Micro DL (micromedical UK). Aprobado su efectividad, estabilidad y confiabilidad de los estándares de la ATS en 1994, volúmenes evaluados a través del software Spida versión 5 compatible con Windows<sup>41,42,43</sup>. Posteriormente se les realizó un Ecocardiograma<sup>44</sup>, por medio de un ecocardiograma Hewlett-Packard Sonnos 5500-R color-doppler, con transductor de 2.4

MHz y 1.9 MHz, para valorar primordialmente la PSAP, así como otras variables de importancia como lo son: presencia de dilatación de cavidades derechas (DCD), movimiento paradójico septal, fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) e hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). Una vez que el paciente cumplió los criterios de inclusión y exclusión se le solicitó participar en el estudio consintiendo bajo información.

Se registraron variables en la historia clínica: registro demográfico (fecha de nacimiento, sexo y raza / origen étnico), ECD intercurrentes, FR, empleo de O<sub>2</sub>s, procedimientos / tratamientos no farmacológicos realizados durante los siete días previos a la administración de la primera dosis de la droga en estudio, presencia de tos, expectoración, disnea, promedio de cigarrillos al día, años de exposición, tiempo de abandono del tabaco, tipo de antihipertensivos utilizados; examen físico: signos vitales: tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura (oral), IMC, peso, talla, hallazgos a la auscultación respiratoria, exploración precordial, presencia de edema y cianosis distal; y estudios especiales: caminata de 6 minutos, biometría, gasometría, así como radiografía de tórax. Y la aplicación del cuestionario SF 36, para valorar el impacto de la enfermedad en la CV de los pacientes.

Posteriormente, los pacientes se asignaron para recibir, además del tratamiento usual para la enfermedad, una dosis inicial de 30 mg de nifedipino de larga duración (Adalat oros®), al grupo de los casos, mientras que el grupo control placebo, en una proporción 1:1, asignándose de manera aleatoria. Se les realizó el seguimiento cada 2 meses, en cada una de las visitas se reevaluaron las variables ya mencionadas, debido a que el punto primario es el valor de la PSAP, en las citas



subsecuentes se incrementó la dosis del medicamento hasta una dosis, máxima 172mg al día<sup>27</sup>. Las dosis no se modificaron en las siguientes circunstancias: 1) mejoría clínica de la HAP, cuando se mantendrá la misma dosis y 2) en caso de registrarse EA, cuando la dosis se mantendrá de acuerdo a tolerancia. El O2s estará sólo indicado en los pacientes que presenten: Saturación en sangre arterial (SaO2) menor de 88%, o PO2 menor de 55 mm Hg. con oxígeno ambiente. Así mismo a partir del 2º mes se iniciaría la fármaco vigilancia del nifedipino a través de un cuestionario (ver Anexo).

### **Pacientes.**

Pacientes que acudieron a consulta de neumología, que contaron con el antecedente de exposición al tabaco, activo o suspendido, con los siguientes criterios de inclusión: Hombres o mujeres de más de 18 años de edad, que se hallan encontrado expuestos al humo de tabaco de forma directa, deberían de tener el diagnóstico de EPOC al menos de forma clínica sin espirometría, con una PSAP > ó igual a 25 mm Hg. por ecocardiograma en reposo. Sin exposición a CA en las últimas 24 horas, podrían incluirse pacientes con hipertensión arterial (HAS), que por ecocardiograma no presenten alteraciones en la movilidad ventricular izquierda, sin alteraciones del la FEVI, no participación en otro estudio de intervención médica. Y que además consienta su participación por escrito.

Los pacientes con cualquiera de los siguientes criterios de exclusión no se incluyeron: consumo de hidralazina, minoxidil, o cualquier tipo de vasodilatador directo (inhibidores de fosfodiesterasa), enfermedad terminal, Hipotensión, consumo de AINE, en caso de usarlo debieron suspenderlo al menos 15 días previos y cambiarse por paracetamol, historia previa de insuficiencia cardiaca congestiva ó bloqueo aurículo-ventriculares, HAP asociada con enfermedades de

tejido conjuntivo, vasculares o tromboembolia pulmonar, insuficiencia renal en hemodiálisis o diálisis peritoneal, alteraciones del sistema nervioso central y periférico, incluidos trastornos convulsivos, que su discapacidad les impida el uso de medicamentos de manera crónica, o mantener un índice de Karnofsky arriba de 80, trastornos psiquiátricos que requieran manejo de Psiquiatría o usen medicamentos que modifiquen el estado de despierto, antecedentes de alteraciones anatómicas del árbol bronquial, bronquiectasia, nódulos, fibrosis quística o daño post-intubación o antecedente de cirugía de resección pulmonar o torácica, uso de glucocorticoides en dosis de 10 mg de prednisona o equivalente, trasplante de un órgano o tejido, seropositividad a VIH, o hepatitis B o C, historia o evidencia de tuberculosis pulmonar, sospecha o evidencia de cáncer intra-torácico o de cualquier otra región con potencial de metástasis a órganos intra-torácicos, antecedente de asistencia ventilatoria, embarazadas o en período de lactancia.

Los pacientes incluidos que fueron eliminados del estudio, son los que cumplieran con: no tolerancia al tratamiento con CA por un EA, no asistencia a alguna de las citas para el control ecocardiográfico, falta a cualquier cita programada con el médico para fines del estudio, pacientes que decidan no continuar en el estudio, cualquier violación al protocolo, cualquier cambio del régimen antihipertensivo en el seguimiento del estudio.

### **Definición de variables.**

Edad. Enunciada en años, en escala numérica continúa.

Género: Mujer u hombre, en escala nominal.

FR para EPOC: consignamos el índice tabáquico. Se expresa como escala numérica continua. Se consignó: numero de cigarros/día, tiempo de

evolución, se indaga si es activo o en su caso contrario el tiempo de abandono o recaída.

Disnea. Calificada de acuerdo con la OMS en 4 grados (modificada de la NYHA para uso en HAP desde 1998) según el grado de dificultad respiratoria, así como síntomas asociados relacionados con la actividad física:

I. sin compromiso para las actividades diarias, el ejercicio no produce síntomas.

II. con limitación leve de la actividad física, pero cede con el reposo, el ejercicio produce los síntomas.

III. con limitación grave de la actividad física, cede con el reposo, el ejercicio produce los síntomas.

IV. con síntomas en reposo y cualquier actividad física por mínima desencadena los síntomas.

Síntomas de EPOC. Tos que es la inspiración profunda seguida de espiración profunda tras glotis cerrada, y expectoración, emisión de secreciones bronquiales que acompaña a la tos. Se representa en escala nominal.

Signos vitales. Referidos en escala continua numérica, y hace alusión a la TAS y TAD expresada en mm Hg., la FC y FR.

Signos clínicos. Se expresa su presencia o ausencia en escala nominal, la cual especifica la cianosis; coloración azul parda de las mucosas o tegumentos, que indica desaturación de oxígeno en sangre. Se indagaron las alteraciones en la exploración respiratoria: sibilancias (espiración silbante auscultable), estertores (secreciones pulmonares auscultables), alteraciones de la caja torácica y movilidad diafragmática.

Al explorar el precordio se indagó la presencia de soplos, incremento en la intensidad del segundo ruido, desdoblamiento patológico del segundo ruido de acuerdo a los movimientos respiratorios.

Distancia en metros de caminata en 6 minutos: distancia en metros que se recorre durante 6 minutos con cronómetro en mano. El octavo piso del HCSAE cuenta con un pasillo central circunferencial, dispuesto a su periferia las áreas de hospitalización por cuartos, la longitud del pasillo es de 51.9 metros, y la distancia entre cada uno de los cuartos es 50 cm. Una persona normal de 70 Kg. sana, recorre en 6 minutos un total de 11 vueltas lo que marca una distancia de 539 metros con 700 centímetros. Se mide en una escala numérica continua.

IMC, talla y estatura. Definido como la relación entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado, se expresa en  $\text{Kg. /m}^2$ , se utilizó como escala continua.

VEF1 máximo al primer segundo expresado en litros por segundo y porcentaje del valor predicho para peso, edad y sexo: Cantidad de aire expelida en una respiración profunda durante el primer segundo en la espirometría. Se utilizó como escala numérica continua, mismas condiciones para la capacidad vital forzada (CVF).

Gasometría Arterial: Medición estandarizada en laboratorio de una muestra de sangre arterial y venosa tomada posterior a 30 minutos de reposo y a oxígeno ambiente. Se valoró el equilibrio ácido-base con el pH y las tensiones parciales  $\text{CO}_2$  y  $\text{O}_2$ , así como la  $\text{SaO}_2$ , se mide en escala numérica continua.

Biometría hemática. Análisis de sangre que estudia el promedio de elementos formes del volumen sanguíneo, así como índices de tamaño y

contenido de hierro en los eritrocitos, se midió: (hemoglobina {grs./dl}, hematocrito {%}, volumen corpuscular medio {fl}, hemoglobina corpuscular media {pg}, ancho eritrocitario {%}, eritrocitos {células/ul}, linfocitos {células/ul}, neutrófilos {células/ul}, leucocitos {células/ul}).

PSAP: se mide en el ecocardiograma en la posición decúbito supino mediante ecocardiografía *doppler* de onda continua; en donde la velocidad pico de la regurgitación en la válvula tricúspide es medida por el transductor. El valor de volumen de regurgitación es sustituido de la ecuación modificada de Bernoulli ( $\text{velocidad}^2 \times 4$ ) que es equivalente al gradiente de presión sistólica entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha. La PSAP es igual al gradiente sistólico entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha medida en mm Hg., los valores se registraron en escala continua numérica desde 25 hasta 100 mm Hg<sup>45</sup>.

EA al CA. De acuerdo a lo reportado por la literatura, los más frecuentes se presentan en menos del 5% de los pacientes. Se considerarán EA cuando se presenten posteriores al inicio del medicamento, y deberán de estar ausentes al menos 72 horas previas al inicio de éste<sup>9</sup>.

Todos los EA se registraron en un formato de llenado rápido en las visitas bimensuales de los enfermos como presente o ausente en escala nominal.

1. Edema pretibial: aumento de volumen de las extremidades inferiores, no circunferencial y duro, no relacionado con alteraciones vasculares y sin signos clínicos de inflamación.
2. Mareos: sensación de rotación, acompañado de malestar general.
3. Eritema facial: enrojecimiento uniforme de la cara, a veces con aumento de la temperatura, sin dolor, se acompaña en el 90% de cefalea.

4. Cefaleas: dolor de cabeza de tipo vascular por dilatación de las arteriolas extracraneales. No se asocia con síntomas de migraña, factores precipitantes o aura, no responde al empleo de antagonistas de serotonina.
5. Hipotensión: Presión arterial media  $< 70$ mm Hg.; presión arterial  $<$  de 100/60mm Hg.
6. Congestión nasal: sensación de obstrucción nasal con aumento de salida de líquido (rinorrea líquida transparente)
7. Sedación: disminución del estado despierto, desde sensación de excesiva somnolencia hasta pérdida de la conciencia.
8. Bradicardia: FC igual o menor a 60 latidos por minuto.
9. Bloqueo A-V: Bradiarritmia con retraso en la conducción del nodo AV, documentada con el EKG en quien presente bradicardia. (Se requiere revisión del médico)
10. Insuficiencia cardiaca: De acuerdo con los criterios de Framingham, se requieren 1 criterio mayor y 2 menores. Criterios mayores: disnea paroxística nocturna, distensión venosa yugular, estertores crepitantes, cardiomegalia, edema agudo de pulmón, ritmo de galope o tercer tono, reflejo hepatoyugular positivo. Criterios Menores: edema de extremidades, tos nocturna, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, derrame pleural, taquicardia mayor de 120 latidos por minuto.

Seguimiento total: Tiempo en que se mantienen los pacientes en el estudio, desde el ingreso hasta que ocurra la última visita en 2 años, la muerte o dejen de acudir a la consulta. Deberán ser corroboradas en Trabajo Social. Se emplea como escala numérica continua.

BODE. En cada consulta se consigno los valores de la escala refiriéndose como valor numérico que va de 0 a 10.

Número de hospitalizaciones. Ingresos al área de hospitalización causados por la exacerbación de la EPOC o situaciones relacionadas con ello.

CV. El cuestionario SF-36 incluye 36 preguntas estructurado en 8 niveles y mide varios aspectos de cómo es percibida la salud por los pacientes, es auto administrable, incluye: funcionamiento físico [FF] (10 reactivos), rol físico e impacto de problemas físicos [RF] (4 reactivos), dolor corporal [DC] (2 reactivos), función social [FS] (2 reactivos), salud mental y estrés psicológico [SM] (5 reactivos), rol emocional e impacto de problemas emocionales [RE] (3 reactivos), vitalidad, energía o fatiga [V] (4 reactivos) y la percepción general de salud [SG] (5 reactivos), el numero de opciones por pregunta va del rango de 2 a 6.

La escala de evaluación del SF-36 va de 0 (nivel mas bajo) hasta 100 (valor mas alto), una calificación de 100 implica la ausencia de déficit. El cuestionario ya ha sido validado en España. Así mismo ha sido utilizado previamente en México, en población sana. Se referirá como valor numérico en rangos de 0 a 100<sup>46</sup>.

### **Análisis estadístico.**

Para el cálculo de la muestra se tomo el modelo de Malik<sup>34</sup>, autor de un meta análisis donde se refieren los resultados de mejoría de la HAP primaria con CA, de tal manera que el tamaño de la muestra se ha calculado considerando un  $\alpha$  de 95%, dos colas, una  $\beta$  de 80% y una  $\delta$  de 20% considerando la proporción de pacientes que mejoran la HAP definida como una disminución en 8 mm Hg. o más, de acuerdo con el estudio. Se sugiere que tal proporción será del 25% de los pacientes del grupo con nifedipino y del 5% en los del grupo sin tratamiento, lo que arroja un tamaño de muestra de 49 pacientes por brazo del estudio.

Toda la información se codificó para su análisis en formato SPSS. Los datos se presentan en tablas y gráficos comparativos.

Se tienen dos grupos a comparar, los que reciban nifedipino y los que reciban placebo. Entre ambos grupos, se realizó una comparación de variables de acuerdo a la escala de medición: las categóricas con  $\chi^2$  y las continuas con prueba t de Student para muestras independientes; para todas las comparaciones se consideraron ambas colas en la distribución de los valores.

### **Recursos.**

Los recursos de este estudio fueron aportados por el HCSAE, los investigadores. La Compañía Bayer de México, S.A. de C.V. contribuyó con la donación de muestra médica en el caso de que no hubiera disponibilidad en farmacia.

El HCSAE proporcionó lo necesario para realizar la evaluación de los pacientes de forma habitual, pues sólo intenta el protocolo sistematizar la información y realizar la valoración de manera más precisa y secuencial.

Los Investigadores compraron un espirómetro portátil para realizar los estudios necesarios y lo mantendrán en funcionamiento mientras dure el estudio.

### **Implicaciones éticas.**

Según informes de la literatura, el riesgo asociado con la intervención en estos pacientes es el mismo que el de usar CA para HAS, siendo este grupo de medicamentos ampliamente usado. El riesgo de mortalidad es de 0.001% y el de efectos colaterales graves menor al 0.5%, siendo el de EA no graves hasta el 5%. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HCSAE.



## Resultados.

Se incluyeron un total de: 81 pacientes cuyas características basales se muestran en la tabla 1. 70.4% de los pacientes eran originarios del Distrito Federal, 29.6% provenían de la provincia de la Republica Mexicana. Ninguno de los pacientes se encontró con alteraciones en la auscultación respiratoria, ni edema durante los 4 meses de seguimiento. Toda la población seleccionada fumó, el tiempo medio de cronicidad del tabaquismo es de  $34.35 \pm 12.79$  años, con un promedio diario de consumo de  $15.11 \pm 8.85$  cigarros. Y un PAC de  $27.27 \pm 22.13$ , al dividirse los grupos no había diferencias en este rubro entre ambos.

Al asignarse al azar no hubo diferencias estadísticamente significativas entre todas las variables categóricas (ver Tabla 1 y 2); con excepción de la proporción de pacientes con HAS ( $p < 0.0001$ ) ya que fue mayor en el grupo de intervención; la presencia ecocardiográfica de DCD mostró una tendencia marginal ( $p < 0.058$ ) y gravedad de la HAP ( $p < 0.003$ ) Asimismo, el 34.5% del grupo de nifedipino ya utilizaban con anterioridad CA en comparación con 1.2% del grupo placebo. Misma apreciación con la DCD, que en el grupo de nifedipino había un mayor porcentaje (8.6 vs. 1.2%). Con respecto a la gravedad de la HAP se encontró que en el grupo placebo es mas frecuente la forma leve, en comparación con el nifedipino que tenia mas frecuente la forma severa (Tabla 4). En cuanto a las variables categóricas no hubo diferencias significativas entre ambos grupos comparando los resultados entre las 2 citas del seguimiento (Ver Tabla 2).

90% de los pacientes en su análisis ecocardiográfico se encontraban sin alteraciones como la HVI y DCD, el promedio de FEVI fue de  $66.21 \pm 7.0$ .

Para las variables continuas se muestran en la Tabla 4 las medias con sus respectivas desviaciones estándar (DE), de forma comparativa entre cada una de las

visitas; en cuanto a la primera cita, en la cual no se había iniciado el fármaco, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para este tipo de variables, con excepción de la TAS ( $p < 0.005$ ), caminata de 6 minutos ( $p < 0.001$ ), PO<sub>2</sub> arterial ( $p < 0.007$ ), SaO<sub>2</sub> ( $p < 0.013$ ), PSAP ( $p < 0.001$ ), FF ( $p < 0.046$ ), RF ( $p < 0.075$ ), FS ( $p < 0.081$ ), RE ( $p < 0.023$ ). El grupo de nifedipino presentó mayor TAS ( $133 \pm 21.6$ ), comparado con placebo ( $120.3 \pm 18.4$ ), la caminata de 6 minutos con mayor tendencia a ser mejor en el grupo con placebo con 428 metros en promedio comparado con 339 metros del grupo con el fármaco. Mismas consideraciones observadas en cuanto a la PO<sub>2</sub> y SaO<sub>2</sub> que fueron mejores en el grupo placebo, así mismo hubo diferencias en cuanto a la PSAP en su medición el grupo placebo con  $37.03 \pm 8.5$  comparado con  $44.6 \pm 11.6$  en el grupo con nifedipino. En cuanto a las escalas de SF 36, se observa en la Tabla 6 que las escalas arriba mencionadas tendieron al principio a ser mejores para el grupo placebo en relación al grupo de tratamiento.

En cuanto a la segunda cita no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con excepción de la TAS ( $p < 0.004$ ), la caminata de 6 minutos ( $p < 0.032$ ), PO<sub>2</sub> ( $p < 0.000$ ) y SaO<sub>2</sub> ( $p < 0.001$ ), lo paradójico de estas diferencias es que tendieron a mejorar estos parámetros en el grupo placebo comparado con los pacientes que consumían el nifedipino. Hacer énfasis que en la PSAP y su gravedad no existieron diferencias estadísticas entre ambas.

De mencionar que en la evaluación de EA, realizado con el cuestionario respectivo (ver Anexo), en la segunda visita a los 2 meses, 30% de los pacientes con nifedipino refirieron mejor capacidad para realizar ejercicio y menor cansancio para las actividades diarias comparado con ninguno del grupo placebo ( $p < 0.001$ ), misma consideración con el abandono del tabaco 13 vs. 0% ( $p < 0.001$ ), para la presencia de edema 14 vs. 0% ( $p < 0.001$ ), cefalea 7 vs. 0% ( $p < 0.026$ ), eritema facial 8.6 vs. 0% ( $p <$

0.012), mareos 11.1 vs. 0% ( $p < 0.003$ ), y necesidad de  $O_2$  18 vs. 0% ( $p < 0.0001$ ). Todas con diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 5 se muestra los valores medios espirométricos con sus DE en ambos grupos y por tipo de citas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos, sólo 22% de los pacientes presentaron obstrucción al flujo de aire (VEF1  $< 80\%$  del valor predicho), 9% del grupo placebo y 13% del grupo nifedipino.

En la figura 1 se muestra un grafico que detalla los 8 tópicos que evalúa el SF 36, en ella compramos ambos grupos por separado, con una población sana de México, único estudio en pacientes de esta nación<sup>46</sup>. Como se observa los índices de CV son menores en los pacientes con tabaquismo y HAP comprado con esta mencionada escala de sanos.

Al realizar un subanálisis al dividir en estratos de gravedad la HAP en 2 grupos uno con PSAP  $< 40$  mmHg para las formas leves y  $> 41$  mmHg para el grupo de formas graves; se encontró que los pacientes con las formas severas se asocian de forma directamente proporcional a la cronicidad del tabaquismo, la cantidad de cigarros consumidos al día, y de forma indirecta con la PO<sub>2</sub> y SaO<sub>2</sub>, estos resultados se encuentran descritos en la tabla 7, relaciones con significancia estadística.

Finalmente al comparar las variables continuas con prueba t de Student, por cada uno de los grupos y comparando la 1ª con la 2ª cita, encontramos que en el grupo placebo, existieron diferencias estadísticamente significativas en la FC ( $p < 0.097$ ), PAS ( $p < 0.018$ ), PCO<sub>2</sub> ( $p < 0.084$ ), PO<sub>2</sub> ( $p < 0.009$ ), SAO<sub>2</sub> ( $p < 0.054$ ), y PSAP ( $p < 0.005$ ). Observando la tabla 3, vemos que la PO<sub>2</sub> mejoró entre ambas citas de 58 a 62 mmHg, y la PSAP se incremento entre ambas citas de 37 a 42

mmHg. En las demás variables no existieron diferencias estadísticamente significativas.

En el grupo nifedipino existieron diferencias estadísticamente significativas en la FC ( $p < 0.093$ ), PAS ( $p < 0.005$ ), caminata de 6 minutos ( $p < 0.001$ ), SM ( $p < 0.073$ ). Solo mencionar de estas 3 variables que en la caminata la distancia en metros se incremento en la segunda cita, para las demás variables no existieron diferencias estadísticamente significativas.

## **Discusión.**

Hoy día no hay medidas farmacológicas que afecten el desarrollo y progreso de la EPOC<sup>20</sup>.

Son conocidos los efectos nocivos del tabaco sobre la salud y es también conocido que el humo de tabaco contiene mas de 4,000 componentes incluyendo mas de 50 carcinógenos humanos<sup>47,48</sup> así como agentes tóxicos e irritantes, baste mencionar que Iribarren et al, compraron 1,546 fumadores vs. 16,228 que no lo hacían, encontraron que el RR de enfermedad coronaria es de 1.27, de EPOC de 1.45, de cáncer aerodigestivo de 2.02, de cáncer pulmonar 2.14 (IC 95% 1.12-4.11) en seguimiento de 23 años<sup>49</sup>.

No obstante el abandono del tabaco a pesar de disminuir el riesgo, mantiene latente la posibilidad de enfermedad, como lo muestra Wald et al, que estudiaron el impacto del abandono del tabaco en la posibilidad de fallecer por EPOC o cáncer, mostrando que la reducción de riesgo de las personas que dejan de fumar es de 57% por mas de 20 años, riesgo mínimo comparado con los fumadores activos<sup>50</sup>. De aquí la importancia de la población del estudio, ya que a pesar de que 40% abandonaron el habito tabáquico, el riesgo de enfermedad permanece.

La prevalencia del consumo de tabaco se incrementa, especialmente en gente joven, en EU se estima que 21% de los estudiantes de preparatoria y universidad fuman, es conocido que 20 a 26% de los pacientes en tabaquismo jóvenes tienen síntomas de bronquitis crónica, más aun 80% presentan en biopsias tomadas de bronquios mayores: atipia celular, metaplasia, hiperplasia vascular, edema submucoso así como infiltrado inflamatorio, ello en lavado bronquioloalveolar, hallazgos ausentes en los no fumadores<sup>47</sup>.

La lesión incipiente del tabaquismo en el enfisema no se ha detallado en la actualidad, el hecho que menos del 20% de las personas fumadoras desarrollan la EPOC, pone en juego varias posibilidades; el daño vascular por tabaquismo es conocido en ECD como: aterosclerosis, insuficiencia renal, nefropatía diabética, la angioesclerosis por HAS y el daño endotelial por enfermedades reumáticas, esto muestra en el estudio que la HAP antecede o al menos es un factor de comorbilidad por el tabaquismo<sup>51</sup>.

La teoría mas antigua que explicaba la causa de la HAP en la EPOC es la destrucción de los lechos vasculares pulmonares por el enfisema, por ello es constante la creencia que solo en los estadios avanzados de la EPOC es esperable la complicación con la HAP, como lo describe Chaouat et al, quien menciona que el hallazgo de HAP es visto en las formas severas de EPOC, encontrando solo PSAP mayor de 40 mmHg en 5% de una muestra de 998 pacientes<sup>21</sup>. Pese a ello hay estudios de la vasculatura pulmonar en pacientes con EPOC de moderado a severo donde se observan cambios en la capa íntima con engrosamiento fibroelástico e incremento de las fibras musculares<sup>24</sup>. El engrosamiento de la pared vascular produce alteraciones en la distensibilidad. Así mismo los cambios en las paredes vasculares se han demostrado en estudios entre fumadores y no fumadores. Un dato clínico de esta entidad es la muscularización de las arteriolas debido al remodelamiento secundario al daño pulmonar gradual. En estudios animales la muscularización de las arteriolas no es reversible a pesar de retirar el contacto con humo de cigarro, así mismo existe un infiltrado de linfocitos Cd8 en la capa adventicia de fumadores con EPOC y sin el.

La teoría actual del daño vascular por el tabaquismo es la disfunción endotelial que tras su estimulación con algún agente tóxico promueve el

remodelamiento vascular en el lecho pulmonar. Se ha mostrado en fumadores que existe disminución de ON, así como de la prostacilcina, con incrementos periféricos del factor derivado de endotelio y de endotelina, son pocos los estudios y poco consistentes, casi todos realizados en modelos animales o en cultivos de endotelio, así mismo la mayoría de los modelos y estudios de fisiopatología se encuentran realizados en pacientes con HAP<sup>23</sup>.

Es probable que el daño endotelial anteceda al establecimiento de las alteraciones propias de la EPOC, ya que el endotelio entre otras funciones regula el tono vascular y la proliferación celular, el cambio inicial es el engrosamiento de la capa íntima, seguido por un incremento del músculo liso así como un incremento en la infiltración de células inflamatorias, incluyendo macrófagos y linfocitos de estirpe CD8<sup>52</sup>. Estos cambios estructurales se correlacionan con el incremento de la presión vascular pulmonar, que se desarrolla primero durante el ejercicio y posteriormente en reposo, conforme la EPOC empeora se incrementa el músculo liso así como el depósito de colágeno y mayor engrosamiento de la pared vascular. En la enfermedad avanzada los cambios en las arterias musculares se asocia con la destrucción enfisematosa de los lechos capilares pulmonares<sup>13</sup>.

La incidencia de HAP en EPOC se desconoce, se estima que 6% de los pacientes desarrollaran ICD por año, así mismo se sabe que pacientes con obstrucción al flujo de aire de moderada a severa no presentan HAP, pero cuando pasan 6 años se nota un incremento de la PSAP de .28mmhg por año. Datos que apuntan a que varios pacientes con EPOC podrán desarrollar HAP en el curso de su enfermedad, incrementando la morbilidad y mortalidad<sup>53</sup>. En los pacientes con PSAP > 25mmhg la supervivencia a 5 años se encuentra reducida en un 36.3%, comparado con los pacientes con valores < 25mmhg que es de 62.2%<sup>25</sup>.

El romper este círculo a través de medicamentos puede disminuir y detener el proceso de desarrollo de la entidad. No sólo en términos de mortalidad si no mejorando la capacidad funcional, aumentando la tasa de ejercicio, y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

La hipertensión pulmonar es un hallazgo común que señala lo avanzado en el estadio de una enfermedad pulmonar, su vasculatura, del parénquima o de las vías aéreas, la detección de HAP tiene importancia pronóstica y dicta la necesidad de terapia con oxígeno o con vasodilatadores, así mismo es un criterio fundamental de la cirugía cardiovascular. Así mismo es una contraindicación para la cirugía de reducción de volúmenes pulmonares en el enfisema avanzado<sup>54</sup>.

La forma de evaluar la HAP es a través del estándar de oro que es el cateterismo cardiaco, realizado para la determinación de la PSAP, con la finalidad de elegir candidatos a cirugía de trasplante o no, se menciona un índice muy bajo de complicaciones<sup>55</sup>. No obstante un método barato, no invasivo, y rápido que permita determinar la PSAP y diagnosticar HAP será preferible. El ecocardiograma doppler ha ganado popularidad en las últimas 2 décadas, múltiples estudios han demostrado una correlación estadística entre la PSAP estimada por el ecocardiograma doppler y el cateterismo cardiaco derecho<sup>56, 57, 58</sup>. Sin embargo, en EPOC se reporta variabilidad en estos hallazgos<sup>59, 60, 61</sup>. Otros estudios incluso mencionan que la estimación de la PSAP solo es posible en una minoría de los pacientes<sup>62, 63</sup>. Independientemente de todo se continúa realizando ecocardiograma y cateterismo cardiaco para valorar trasplante<sup>54</sup>. Los reportes en EPOC con HAP mencionan la dificultad para detectar el flujo de regurgitación por las alteraciones sonográficas del paciente con enfisema pulmonar, en el estudio de Torbicki et al<sup>62</sup> por ejemplo solo en 17 de los 70 pacientes se logro visualizar la PSAP por ecocardiograma, que se correlaciono bien con los datos del



cateterismo. En el estudio de Laaban et al<sup>60</sup> utilizaron 41 pacientes, en 34% de los pacientes no lograron medir la PSAP por: mala ventana acústica, ausencia de flujo doppler o mala transducción de la señal, teniendo correlaciones de  $r = 0.65$ . Así mismo en el estudio de Tramarin et al<sup>59</sup> menciona que las variaciones intra e interobservador fueron menores del 5% en un estudio de 100 pacientes con múltiples enfermedades pulmonares, y la correlación de ambos estudios fue con  $r = 0.73$ . Mismo índice que encontró Hamabe et al<sup>61</sup> solo que no solo eran pacientes con EPOC, pero merece mención ya que en su estudio sometió la validez del ecocardiograma tras el empleo de oxígeno y las modificaciones de la PSAP. Los estudios de Curie, Skjaerpe y Berger et al<sup>56,57,58</sup> no incluyeron a pacientes con EPOC, pero sus índices de correlación de los tres eran mayores de  $r = 0.90$  con diferencia de error estimado de 5 a 7 mm Hg. El estudio de Homma et al<sup>63</sup> que menciona que la PSAP solo se obtiene por ecocardiograma en una minoría de pacientes es en base a un estudio retrospectivo.

Lanzarini et al<sup>64</sup> en un estudio reciente menciona la utilidad del ecocardiograma en 86 pacientes comparado con cateterismo, reportando sensibilidad de 100 y especificidad de 60, con VPP y VPN de 80 y 100% respectivamente, con un valor en área de la curva ROC de 0.74 a 0.86. y una factibilidad de 67 a 91%. Un estudio de Isobe et al<sup>75</sup> menciona que la sensibilidad y especificidad es de 93% y 97% del ecocardiograma para detectar HAP, resultados vistos en 45 pacientes con cardiopatía comparados con sujetos sanos.

La GOLD, considera la HAP como un evento tardío en EPOC, y que no se deben de realizar pruebas de escrutinio sino hasta estadios mas avanzados. Para el tratamiento de la HAP existe un arsenal el cual se encuentra dirigido a pacientes con la forma primaria o idiopática y a la debida a conectivopatías, como lo son los antagonistas de endotelina, los prostanoides en aerosol, inhalados, orales o

sistémicos así como los inhibidores de la fosfodiesterasa<sup>65,66,67,68,69,70</sup> todos de alto costo y lejos de la población de países en vías de desarrollo. No así los CA que son el grupo mas barato y que además se tiene la evidencia de que han mejorado la PSAP pero desafortunadamente no se ha hecho énfasis en la necesidad de un ensayo clínico controlado para demostrar su efectividad y seguridad<sup>19, 34</sup>.

Los estudios con los cuales las guías internacionales de manejo de la EPOC fundamentan la nula o poca utilidad de los CA en el tratamiento de la HAP se demuestran a continuación, mencionar que la forma de evaluar la PSAP en estos ensayos es por cateterismo cardiaco derecho.

Kalra et al<sup>71</sup> en 18 pacientes mostró reducción de la PSAP de 9 mm Hg. tras la administración de CA, estudio que solo duro 180 minutos. Domenighetti et al<sup>72</sup>, utilizó nifedipino para valorar efectos a corto plazo, la dosis del nifedipino fue de 20mgs sublinguales, el menciona que disminuye la PSAP de forma aguda y que solo modestamente a largo plazo pero ello solo visto en 3 pacientes con dosis de 40mgs al día y con seguimiento de 3 meses.

Gassner et al<sup>28</sup> en 53 pacientes con EPOC y HAP, utilizó 3 CA distintos, el nifedipino reducía la PSAP 23% en reposo y 35% durante el ejercicio, tras un seguimiento de 13 meses mencionan que no hubo descensos mayores de la PSAP, estudio sin controles.

Nootens et al<sup>29</sup> en 24 pacientes con HAP, no todos asociados a EPOC, menciona que el efecto sobre la PSAP de los CA es modesto, cabe mencionar que se pareo a controles este estudio pero con un seguimiento corto. Agostoni et al<sup>30</sup> evaluó 15 pacientes con EPOC y HAP, la dosis de nifedipino de 180mg al día, 10 pacientes fueron reevaluados a las 8 semanas. A la semana de tratamiento encontraron que si reducía la PSAP el medicamento, por efecto directo vascular pulmonar. Así mismo

mostraron que el oxígeno reducía la PSAP, pero que tal efecto desaparecía con el empleo concomitante con nifedipino. Burghuber et al<sup>31</sup> en un estudio de 11 pacientes demostró que existía reducción de la PSAP en un 53% en pacientes que les administró nifedipino, encontrando en sus controles que no presentaron modificaciones. Grazaniti et al<sup>32</sup> en 13 pacientes de terapia intensiva, solo 9 con EPOC, valoró el efecto del nifedipino a 60, 120 y 180 minutos, encontrando < 10 mm Hg. de la PSAP.

El presente estudio muestra varios puntos de interés que no concuerdan con lo reportado con la literatura hasta el día de hoy, por un lado, el paciente con tabaquismo es un paciente con daño pulmonar sin lugar a dudas, ciertamente parece que el daño inicial corresponde a nivel vascular y que el remodelamiento de los vasos sanguíneos ante el estímulo nocivo desencadena HAP, es probable que esta HAP sea un marcador temprano de daño pulmonar, el seguimiento de estos pacientes permitirá evaluar la prevalencia de EPOC en este grupo, es importante mencionar que solo el 22% de los pacientes tienen EPOC, y a pesar de ello los valores de oxígeno en sangre se encuentran afectados en toda la población, los índices de calidad de vida así como la tolerancia en metros de la caminata de 6 minutos son diferentes a los de la población sana sin enfermedad, es decir esta población de pacientes con índices tabáquicos altos, consumo de cigarrillos al día altos y cronicidad elevada, realmente esta enferma, la mayoría no de EPOC, sino de la HAP documentada en nuestro estudio.

El emplear ecocardiograma como herramienta de estudio es justificable como lo muestra la evidencia presentada<sup>73,74,75,76,77,78,79</sup>, tiene alta correlación con el cateterismo cardiaco, permite el seguimiento de los pacientes, y evaluar respuesta terapéutica, debido a que es un estudio en el cual la dosis es titulable el riesgo de

someter constantemente a los pacientes a cateterismo para evaluar respuesta lo considero muy alto.

Por otro lado el tratamiento de este tipo de HAP con medicamentos al alcance de todos hacen de los CA una alternativa, su poca utilidad es poco concluyente tras la evidencia demostrada, es conocido ampliamente que si modifican la PSAP, pero tras seguimientos tan cortos y con pocos ensayos clínicos controlados es difícil emitir una opinión de que se debe de evitar su empleo.

En cuanto al estudio en su diseño considero que tras la falla en la asignación al azar, que muestra el grupo de nifedipino con mayor numero de pacientes hipertensos, y que además ya consumían dihidropiridinas puede sesgar el estudio por error de selección, así mismo el grupo placebo presentaba valores mas bajos de PSAP comprado con el grupo control, además a pesar de que toda la población se encontraba con oxemias bajas, el grupo placebo se encontró con valores mas altos de PO<sub>2</sub> y SaO<sub>2</sub>. Ello por definición hace inequitativo la distribución de los grupos, sometiéndose al sesgo por su desigualdad.

Pese a esta deficiencia esta lo comentado de que es una población con HAP y exposición al tabaquismo, en quienes se descartaron causas de HAP, y que además no tenían EPOC, este hallazgo en la actualidad no ha sido reportado en la literatura mundial y hace atractivo parte de los resultados.

En cuanto a la maniobra de manejo de la población, tras 8 semanas de tratamiento con una dosis de 30mgs al día de nifedipino, se comienzan a mostrar cambios, 2 tal vez los mas importantes del trabajo: el grupo placebo tiende a incrementar la PSAP en comparación con el del grupo de manejo donde la PSAP se mantiene en los valores basales, es solo una tendencia, el seguimiento de estos pacientes con el ajuste del medicamento al incrementarlo determinara el efecto

protector o no de la droga y su utilidad dado principalmente por la reducción de la PSAP, otro efecto es el incremento de la caminata en metros de 6 minutos, que se esta mostrando en el grupo de manejo, ello igualmente es una tendencia, con el seguimiento de los pacientes se determinara la utilidad del nifedipino en este tipo de población.

## **Conclusiones.**

La HAP no es una condición final de la EPOC, es probablemente uno de los hallazgos iniciales en la historia natural de la EPOC, que hoy día no se había reportado, de hecho continua sin dilucidarse el porque algunos pacientes evolucionan a la enfermedad y otros permanecen sin cambios a pesar de continuar fumando; son conocidos los cambios histopatológicos del tabaco sobre la circulación y parénquima pulmonar de forma temprana, pero no se había reportado la posibilidad de cambios hemodinámicos iniciales.

La consecuencia de hipertensión, daño endotelial, respuesta inflamatoria por el tabaquismo en la vasculatura pulmonar permite hipotetizar que el romper el círculo vicioso del remodelamiento vascular permite frenar el daño endotelial y su conocida cascada inflamatoria secundaria que probablemente conlleve a la destrucción inflamatoria del parénquima pulmonar condicionando el enfisema pulmonar.

El efecto de los CA sobre la circulación pulmonar permite que sean probados como tratamiento para bloquear este círculo vicioso, a través de este ensayo clínico, con su reporte inicial en esta tesis, en el seguimiento en años, podrá ser demostrado si la prevalencia de la EPOC cambia entre uno y otro grupo, así mismo la inclusión de un mayor número de pacientes permitirá con mayor exactitud postular las sospechas planteadas en este trabajo.

## Referencias bibliográficas.

1. Robbins AS, Abbey DE, Lebowitz MD. Passive smoking and chronic respiratory disease symptoms in non-smoking adults. *Int J Epidemiol* 1993; 22:809-17.
2. Encuesta Censal del Cuestionario Ampliado XII Censo de Población y Vivienda 2000. INEGI.
3. Estadísticas Vitales, Capitulo: Mortalidad. Estados Unidos Mexicanos, 1997. INEGI, SSA/DGEI, 1998.
4. Green DE. Patterns of tobacco use in the United States. National Institute of Drug Abuse. Cigarette smoking as a dependence process. Washington: US Government Printing, 1979:44-55.
5. American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Asia Pacific Society of Respiriology, Canadian Thoracic Society, European Respiratory Society, International: Smoking and health: a physician's responsibility. A statement of the joint committee on smoking and health. *Eur Respir J*, 1995, 8, 1808–1811
6. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-64.
7. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 2689-97.
8. Ezzati M, Lopez AD. Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tobacco Control* 2004; 13:388–395.
9. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-Antagonist Drugs. *N Eng J Med* 1999; 341: 1447-57.
10. Roberts D, Lepor JJ, Maroo, A, et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1547-55
11. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med* 2004; 351: 1655-65.
12. Moraes DL, Colucci WS, et al. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure, the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000; 102: 1718-23
13. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998; 113:65-70.
14. Fischer LG, Van Aken H, et al. Management of pulmonary hypertension: Physiological and pharmacological considerations for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2003; 96: 1603-16.
15. Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA* 2000; 284: 3160-68.
16. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-69.
17. Chatterjee K, De Marco T, Alpért JS. Pulmonary hypertension. Haemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1925-34.
18. Timms RM, Fareed UK, et al. Haemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
19. Gibbs JS, Higenbottam TW, Black C, et al. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001; 86: i1-i13.
20. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2005 (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop)
21. Chaouat A; Bugnet AS, Kadaoul N; Schott R, et al. Severe Pulmonary Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 172. pp 189–194, 2005
22. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 424-28.
23. Wright JL, Levy RD, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005;60:605-609
24. Wright JL, Petty TL, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health

- Nocturnal Oxygen Therapy Trial. *Lung* 1992;170:109–24.
25. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1995;107:1193–8
  26. O'donnell DE, Shawn Aaron C, Bourbeau J, et al. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*, 2004; 11: 3B-59B.
  27. Kaufmann SR, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1992; 327: 76-81.
  28. Gassner A, Sommer G, Fridrich L, et al. Differential therapy with calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. Haemodynamic effects of nifedipine, diltiazem, and verapamil. *Chest*, 1990: Vol 98, 829-834.
  29. Nootens M, Kaufmann E, et al. Short-term effectiveness of nifedipine in secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1993; 71(16); 1475-1476.
  30. Agostoni P, Doria E, et al. 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(1):120-5.
  31. Burghuber OC. Nifedipine attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*.1987;52(2):86-93.
  32. Garzaniti N, el Allaf D et al. Haemodynamic effects of nifedipine on secondary pulmonary hypertension in man. *Acta Cardiol*. 1985; 40 (2): 207 15.
  33. Fabbri LM, Luppi F, et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173; 1056 65.
  34. Malik AS, Warshafsky S, Lehrman S. Meta-analysis of the long-term effect of nifedipine for pulmonary hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 621-25.
  35. Celli BR, Cote CG, Mari JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 1005-12.
  36. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med* 2004; 351: 1425-36.
  37. Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP. Cor pulmonale: an overview. *Sem Resp Crit Care Med* 2003; 24: 233-43.
  38. Barberà JA, Peinado SI, Santos S. Pulmonary Hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003; 21: 892-905.
  39. Ware J, Keller S, Gandek B, Brazier J, Sullivan M, the IQOLA Project Group. Evaluating translation of health status questionnaires: Methods from the IQOLA Project. *Int J Technol Assess Health Care* 1995;11(3):525-551.
  40. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Eucquet D, Bullinger M, *et al*. International quality of life assessment (IQOLA) project. *Qual Life Res* 1992;1:349-351.
  41. Dirksen A, Madsen F, Pedersen OF, Vedel AM, et al. Long term performance of a hand held Spirometer. *Thorax* 1996; 51: 973-976.
  42. Godschalk L, Brackel HJL, Peters JCK, et al. Assessment of accuracy and applicability of a portable electronic diary card Spirometer for Asthma treatment. *Respiratory Medicine*. 1996; 90: 619-622.
  43. Reddel HK, Ware SI, Salmone JM, et al. Pitfalls in processing home electronic spirometric data in asthma. *European Respiratory Journal*. 1998; 12: 853-58.
  44. Bossone E, Dino Bodini B, Mazza A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension. The key Role of Echocardiography. *Chest* 2005; 127: 1836-1843.
  45. Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314-1331.
  46. Zuñiga MA, Carrillo Jimenez GT, Fos PJ, el al. Evaluación del estado de salud con la Encuesta SF-36:resultados preliminares en México. *Salud pública de México* 1999;41 (2): 110-118.
  47. Roth MD, Arora A, Barsky SH, et al. Airway Inflammation in Young Marijuana and Tobacco Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:928–937.
  48. Jaakkola MS. Environmental tobacco smoke and health in the elderly. *Eur Respir J* 2002; 19: 172–181



49. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, et al. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999;340: 1773-80
50. Wald NJ and Watt HC. Prospective study of effect of switching from cigarettes to pipes or cigars on mortality from three smoking related diseases. *Br M J*. 2001 1123-34.
51. Kawut SM, Taichman DB, et al. Haemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
52. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension. A vascular biology and translational research “Work in Progress “. *Circulation* 2002; 102: 2781-91.
53. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219–24.
54. Selim M, Arcasoy JD, Christie VA, Ferrari M, St. John S, et al: Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167. 735–740.
55. D’Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
56. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Aug;6(2):359-65.
57. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, Reeder GS, Nishimura RA, Tajik AJ. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Oct;6(4):750-6.
58. Skjaerpe T, Hatle L: Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation. *Eur. Heart J.*, August 1986; 7: 704-10.
59. Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre study. *Eur Heart J* 1991;12:103–111.
60. Laaban JP, Diebold B, Zelinski R, Lafay M, Raffoul H, Rochemaure J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1989 Dec;96(6):1258-62
61. Hamabe S, Miyahara Y, Ohta M, Naito T, Ikeda S. Pulsed Doppler echocardiographic assessment of changes in pulmonary artery pressure during oxygen breathing. *Respiration*. 1996;63(1):35-41
62. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasiński T, Miskiewicz Z, and Zielinski J.: Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989; 2: 856-860.
63. Homma A, Anzueto A, Peters JI, Susanto I, Sako E, Zabalgoitia M, Bryan CL, Levine SM. Pulmonary artery systolic pressures estimated by echocardiogram vs cardiac catheterization in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Aug;20(8):833-9.
64. Lanzarini L, Fontana A, Campana C, Klersy C. Two simple echo-Doppler measurements can accurately identify pulmonary hypertension in the large majority of patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Jun;24(6):745-54
65. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med* 2004; 351: 1425-36.
66. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galíe N, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med* 2002; 346: 896-903.
67. Woodmansey PA, O’Toole L, Channer KS, et al. Acute pulmonary vasodilatory properties of amlodipine in humans with pulmonary hypertension. *Heart* 1996; 75: 171-73.
68. Mehta S, Stewart D, Langleben D, et al. Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 92: 1539-45.
69. Bauer M, Wilkens H, Langer F, et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 1034-36.
70. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Evidence-based clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 35S-62S.

71. Kalra L, Bone MF. Effect of nifedipine on physiologic shunting and oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1993; 94: 419-23.
72. Domenighetti GM and Saglani VG: Short- and long-term hemodynamic effects of oral nifedipine in patients with pulmonary hypertension secondary to COPD and lung fibrosis. Deleterious effects in patients with restrictive disease *Chest*, 1992. Vol 102, 708-714.
73. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-2802.
74. McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clinics in Chest Medicine* 2001; 22:
75. Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physic* 2001; 63: 1789-98.
76. Wallace J. Update in pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2003; 139. 499-504.
77. Cappola TP, Felker GM, Linda Kao WH, et al. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1663-68.
78. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz R, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
79. Blaise G, Langleben D, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Anesthesiology* 2003; 99: 1415-32.

**Tabla 1.** Características Basales de la Población.

<b>Variable General</b>	<b>Placebo (n= 39) # Pacientes (%)</b>	<b>Nifedipino (n= 42) # Pacientes (%)</b>
Hombres/Mujeres	15 (18.5) 24 (29.6)	20 (24.6) 22 (27.1)
Tabaquismo Activo	20 (24.6)	15 (18.5)
Hipertensión Arterial Sistémica	11 (13.5)	32 (39.5)
Tratamiento de la HAS <sup>1</sup>		
IECA <sup>2</sup>	4 (4.9)	2 (2.4)
Beta Bloqueador	3 (3.7)	1 (1.2)
ARA <sup>3</sup>	2 (2.4)	1 (1.2)
Calcio Antagonista	1 (1.2)	28 (34.5)
Tipo de Calcio Antagonista		
Nifedipino	0 (0)	3 (3.7)
Dilitiazem	0 (0)	11 (13.5)
Amlodipino	1 (1.2)	12 (14.8)
Felodipino	0 (0)	2 (2.4)
Diabetes Mellitus tipo 2	6 (7.4)	11 (13.5)

**Tabla 2.** Se muestra comparativamente algunos datos encontrados entre la 1ª y 2ª cita para cada grupo de tratamiento.

	<b>1ª Cita Placebo</b>	<b>2ª Cita (n= 39 [%])</b>	<b>1ª Cita Nifedipino</b>	<b>2ª Cita (n= 42 [%])</b>
Empleo de Oxígeno Suplementario	6 (7.4)	9 (11.1)	12 (14.8)	14 (17.2)
Tipo de Disnea (NYHA) <sup>4</sup>				
I	21 (25.9)	22 (27.1)	23 (28.3)	26 (32.0)
II	16 (19.7)	13 (16)	16 (19.7)	12 (14.8)
III	2 (2.4)	4 (4.9)	3 (3.7)	2 (2.4)
IV	0		0	
Presencia de Cianosis	57 (70.3)	52 (64.1)	60 (70.0)	64 (79.0)
Exploración Precordial				
Reforzamiento del segundo ruido	26 (32)	29 (35.8)	24 (29.6)	38 (46.9)
Desdoblamiento fijo del 2º ruido	2 (2.4)	2 (2.4)	0 (0)	0 (0)
Complejo Pulmonar de Chávez <sup>5</sup>	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (6.1)	3 (3.7)
Normal	9 (11.1)	7 (8.6)	13 (16)	1 (1.2)
Dilatación de cavidades derechas	1 (1.2)	5 (6.1)	7 (8.6)	10 (12.3)

<sup>1</sup> Hipertensión Arterial Sistémica<sup>2</sup> Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina<sup>3</sup> Antagonistas del receptor de Angiotensina<sup>4</sup> Clase de disnea según la New York Herat Association<sup>5</sup> Caracterizado por: Palpación prominente del segundo ruido, desdoblamiento fijo del 2º ruido y reforzamiento del segundo ruido en el foco pulmonar precordial.

**Tabla 3.** Características de la Población, ejemplificado por grupos las variables continuas, mostrados en promedio y desviación estándar. Se muestran comparativamente los datos encontrados entre la 1ª y 2ª cita.

Variable General	Placebo (n= 39) Promedio y DE		Nifedipino (n= 42) Promedio y DE	
	1ª Cita	2ª Cita	1ª Cita	2ª Cita
Frecuencia Cardiaca <sup>6</sup>	75.4 ± 7.7	78.5 ± 7.5	75.5 ± 8.2	78.7 ± 8.4
Presión Arterial Sistólica <sup>7</sup>	120.3 ± 18.4	113.5 ± 16.7	133.3 ± 21.6	124 ± 14.8
Presión Arterial Diastólica	73.4 ± 9.6	72.5 ± 10.6	76.3 ± 12.5	75.2 ± 8.1
IMC <sup>8</sup>	27.5 ± 4.8	27.5 ± 4.7	29.3 ± 6	29.3 ± 5.7
Caminata de 6 minutos <sup>9</sup>	428.0 ± 110.8	451 ± 107.4	339.2 ± 115	395.6 ± 120.9
PCO2 <sup>10</sup>	31.4 ± 3.6	30.3 ± 3.7	33.1 ± 4.9	32.1 ± 3.5
PO2 <sup>11</sup>	58.9 ± 7.3	62.1 ± 6.7	54.8 ± 5.8	55.9 ± 7
Saturación de Oxígeno <sup>12</sup>	90.1 ± 3.1	91.2 ± 3.01	88.2 ± 3.5	88.2 ± 4.1
Hemoglobina <sup>13</sup>	14.9 ± 1.4	14.9 ± 1.4	15.5 ± 1.9	15.5 ± 1.8
Glóbulos Rojos <sup>14</sup>	4.9 ± 0.5	5.0 ± 0.5	5.1 ± 0.6	5.1 ± 0.6
Hematocrito <sup>15</sup>	44.9 ± 4.2	45.3 ± 4.1	47.9 ± 8.9	47.1 ± 5.2
PSAP	37.03 ± 8.5	42.6 ± 12.8	44.6 ± 11.6	45.6 ± 13.5

**Tabla 4.** Severidad de la HAP, presentado en proporciones. Se muestran comparativamente los datos encontrados entre la 1ª y 2ª cita para ambos grupos de tratamiento.

Grado de HAP	Placebo (n= 39) # Pacientes (%)		Nifedipino (n= 42) # Pacientes (%)	
	1ª Cita	2ª Cita	1ª Cita	2ª Cita
Leve (20-35mm Hg.)	14 (17.2)	9 (11.1)	6 (7.4)	7 (8.6)
Moderado (35-45mm Hg.)	19 (23.4)	17 (20.9)	18 (22.2)	15 (18.5)
Severa (> 45mm Hg.)	6 (7.4)	13 (16.0)	18 (22.2)	20 (24.6)

<sup>6</sup> Latidos por minuto

<sup>7</sup> en milímetros de mercurio (mm Hg.)

<sup>8</sup> Índice de Masa Corporal

<sup>9</sup> Metros en 6 minutos

<sup>10</sup> En milímetros de mercurio

<sup>11</sup> En milímetros de mercurio

<sup>12</sup> En porcentaje de saturación

<sup>13</sup> En gramos por decilitro

<sup>14</sup> En millones por litro.

<sup>15</sup> En porcentaje

**Tabla 5.** Características espirométricas, mostrados en promedio y desviación estándar. Se muestran comparativamente para ambos grupos de tratamiento.

Parámetro Espirométrico	Placebo (n= 39) Promedio y DE		Nifedipino (n= 42) Promedio y DE	
	1ª Cita	2ª Cita	1ª Cita	2ª Cita
CVF (%)	122.02 ± 30.7	113.5 ± 24.6	117.09 ± 37.2	117.8 ± 38.8
Relación VEF1/CVF (%)	93.8 ± 15.2	90 ± 15.3	93.7 ± 15.2	93 ± 15.1
VEF1 (litros) <sup>16</sup>	1.8 ± .72	1.89 ± .64	1.7 .72	1.77 ± .76
VEF 1 (%) <sup>17</sup>	110.1 ± 33.4	107.8 ± 28.9	107.3 ± 41.2	113.3 ± 41.1

**Tabla 6.** Características de las escalas del cuestionario SF 36, mostrados en promedio y desviación estándar. Se muestran comparativamente para ambos grupos de tratamiento.

ITEM SF 36	Placebo 1ª Cita	Promedio y DE 2ª Cita	Nifedipino 1ª Cita	Promedio y DE 2ª Cita
Función Física	68.7 ± 25.1	65.8 ± 27.0	57.7 ± 23.7	59.2 ± 24.5
Rol Físico	58.3 ± 42.6	58.3 ± 39.8	41.0 ± 43.4	51.7 ± 43.2
Dolor Corporal	73.2 ± 26.4	71.3 ± 25.5	65.5 ± 24.0	68.3 ± 27.3
Salud General	53.3 ± 19.1	53.7 ± 17.2	54.1 ± 14.9	54.3 ± 17.3
Vitalidad	53.7 ± 21.2	53.8 ± 20.7	49.7 ± 16.5	53.3 ± 21.4
Función Social	77.2 ± 17.6	74.6 ± 23.0	68.4 ± 25.9	69.7 ± 25.0
Rol Emocional	67.5 ± 40.8	64.9 ± 39.7	46.8 ± 39.6	53.1 ± 39.0
Salud Mental	61.7 ± 20.1	58.4 ± 17.2	64.6 ± 16.6	61.0 ± 19.3

**Tabla 7.** Asociaciones con significancia estadística alta de acuerdo al grado de HAP.

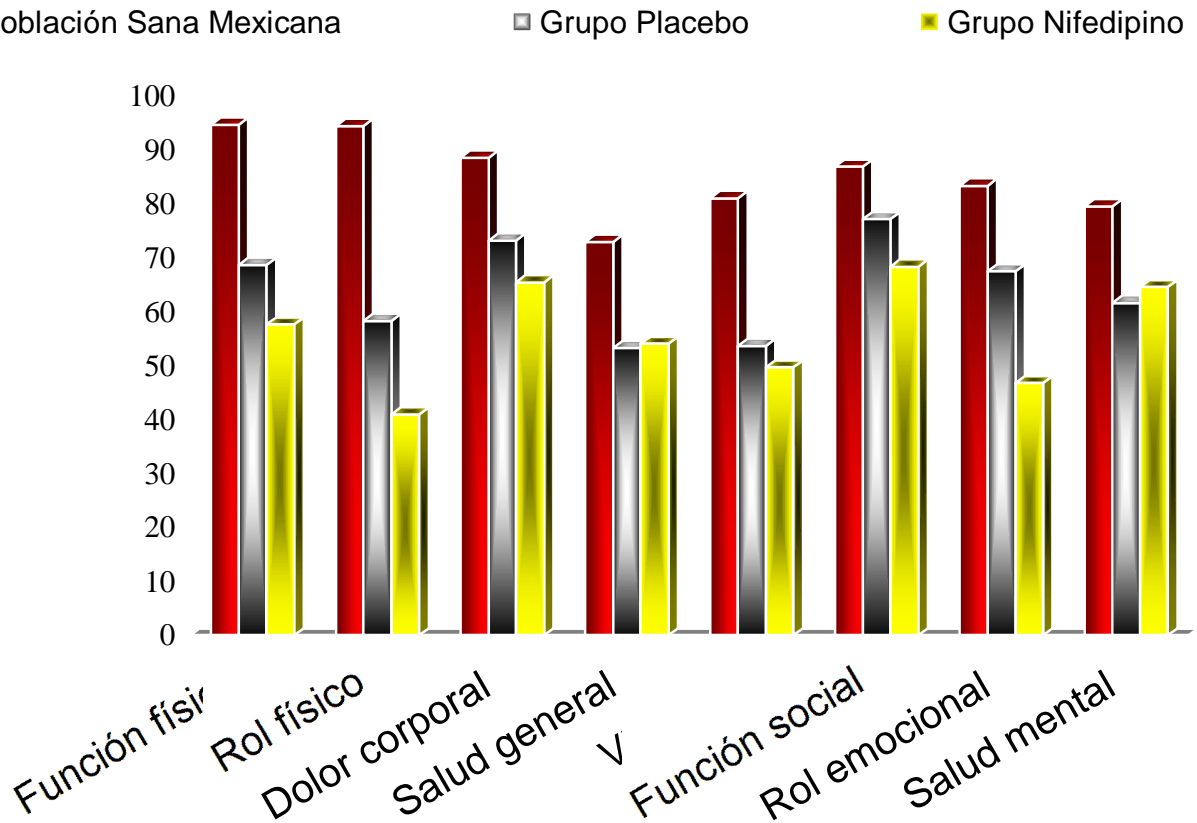
Variable	PSAP < 40mm Hg.	PSAP > 40mm Hg.	Valor de p <sup>18</sup>
HAS % (con/sin)	18/22	28/13	0.05
Uso de O2 % (si/no)	4/34	14/29	0.02
PaO2 mm Hg. μ±DE	59.31 ± 7.38	55.32 ± 5.79	0.012
SaO2 %, μ±DE	90.3 ± 3.04	88.45 ± 3.6	0.017
Cigarros/día, μ±DE	13.6 ± 6.6	18.95 ± 9.1	0.005
Paquetes/año, μ±DE	21.98 ± 17.1	33.41 ± 25.6	0.02

<sup>16</sup> Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

<sup>17</sup> Porcentaje del valor predicho en comparación con población normal

<sup>18</sup> X2 para variables categóricas y prueba t para variables continuas

**Figura 1. Comparación de las escalas del SF 36, de una población sana de 87 personas empleados usuarios de los servicios médicos institucionales de un centro de educación superior ubicado en el sureste de México, comparado con la calidad de vida de los dos grupos de estudio al inicio del estudio.**



**ANEXOS.**

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN CORPORATIVA DE SERVICIOS MÉDICOS  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

***CUESTIONARIO SUBJETIVO Y DETECCION DE EFECTOS ADVERSOS.***

*Favor de Marcar con una X si ha o no presentado en la última semana alguna de las siguientes alteraciones.*

<b>Evento adverso</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
Tengo mejor capacidad para hacer ejercicio (caminata, trote, aeróbico)		
Hay menor cansancio en actividades diarias necesarias (bañarme, comer)		
La cantidad de cigarros fumados he disminuido.		
Tengo aumento de volumen en mis piernas		
Tengo dolor de cabeza intenso		
Tengo la presencia de "cara colorada"		
Tengo mareos.		
Tengo tos por las noches		
No puedo dormir con una almohada.		
Tengo visión borrosa, debilidad de piernas o pérdida de la conciencia		
Tengo dificultad para respirar por la nariz		
Tengo exceso de sueño		
En caso de usar oxígeno. Tengo menor necesidad de el en casa.		
Me siento mejor con el tratamiento a como me encontraba previamente		
Puedo dormir mejor en las últimas semanas		
Tengo menor falta de aire		
Mis relaciones familiares han mejorado		
La cantidad de veces que he requerido de aerosoles ha disminuido.		
Me estimula acudir a la consulta mayormente.		

***HOJA DE VACIAMIENTO DE DATOS: PACIENTE Y FICHA:***

FECHA										
DISNEA										
Cianosis/La										
Precordio										
PESO/TALLA										
IMC										
PH/HCO3										
PCO2/PO2										
SAO2										
FUMA										
TA/FC/FR										
GRS/ HTO										
PSAP										
C. 6 MTS										
VEF 1 (% y L)										
CVF (% y L)										
VEF1/CVF										
Fármaco										
O2 Suplement										
Ejercicio										

**PETROLEOS MEXICANOS  
SERVICIOS MEDICOS  
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ de Años \_\_\_\_\_ de edad.  
Con domicilio en: \_\_\_\_\_ y N ° de Ficha: \_\_\_\_\_.  
Nombre del representante legal, familiar o allegado: \_\_\_\_\_  
De \_\_\_\_\_ años de edad.

Con domicilio en: \_\_\_\_\_.

En calidad de: \_\_\_\_\_, y N ° de Ficha: \_\_\_\_\_.

**DECLARO**

QUE EL DOCTOR: \_\_\_\_\_.

Me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a:

Participar en el protocolo de estudio "ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIFEDIPINO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A NEUMOPATIA OBSTRUCTIVA CRÓNICA.

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias que, requerirán de manejo especial y por supuesto la suspensión del medicamento en cuestión, con el fin de evitar cierto riesgo de mortalidad y que pueda requerir tratamientos complementarios médicos. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que este recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir en EL ESTUDIO.

Se encuentran: Edema pretibial, Mareos, eritema facial, cefaleas, hipotensión, congestión nasal, sedación, bradicardia, insuficiencia cardíaca.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el medico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, y no participar en el estudio.

**CONSIENTO**

Participar en el estudio Mencionado. Del mes \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20 \_\_\_\_\_.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO



**CUESTIONARIO SF-36**  
**POR FAVOR MARQUE CON UNA CRUZ LA RESPUESTA MAS ACERTADA EN RELACION CON SU SALUD.**

1. En general, ¿diría usted que su salud es:

- 1  Excelente
- 2  Muy buena
- 3  Buena
- 4  Regular
- 5  Mala

2. ¿Cómo calificaría usted su estado general de salud actual, comparado con el de hace un año?

- 1  Mucho mejor ahora que hace un año
- 2  Algo mejor ahora que hace un año
- 3  Más o menos igual que hace un año
- 4  Algo peor ahora que hace un año
- 5  Mucho peor ahora que hace un año

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades (o cosas) que usted podría hacer **durante** un día normal. ¿Su estado **de salud actual** lo limita (para hacer) **en esas actividades** (o cosas)? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita para nada
a. <b>Actividades</b> intensas, tales como correr, levantar objetos pesados, participar en deportes agotadores	1	2	3
b. <b>Actividades</b> moderadas, tales como mover una mesa, <b>empujar una aspiradora</b> , jugar <b>al bowling</b> o caminar más de una hora	1	2	3
c. <b>Levantar</b> o llevar las bolsas de las compras	1	2	3
d. Subir varios pisos por la escalera	1	2	3
e. Subir un solo piso por la escalera	1	2	3
f. Agacharse o arrodillarse	1	2	3
g. Caminar un kilómetro o más	1	2	3
<b>h. Caminar medio kilómetro</b>	1	2	3
<b>i. Caminar una cuadra</b>	1	2	3
j. Bañarse o vestirse (por sí mismo)	1	2	3

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido **usted** alguno de los siguientes problemas **con su trabajo u otras actividades diarias normales** a causa de su salud física ?

	SI	NO
a. ¿Ha disminuido usted el tiempo que dedicaba a su trabajo u otras actividades?	1	2
b. ¿Ha hecho menos de lo que hubiera querido hacer?	1	2
c. ¿Se ha visto limitado en el tipo de trabajo u otras actividades?	1	2
d. ¿Ha tenido dificultades en realizar su trabajo u otras actividades (por ejemplo, le ha costado más esfuerzo)?	1	2

5. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido usted alguno de los siguientes problemas **con su trabajo u otras actividades diarias normales** a causa de algún problema emocional (como sentirse deprimido o ansioso)?

	SI	NO
a. ¿Ha disminuido el tiempo que dedicaba al trabajo u otras actividades?	1	2
b. ¿Ha logrado hacer menos de lo que usted hubiera querido hacer?	1	2
c. ¿Ha hecho su trabajo u otras actividades con menos cuidado que siempre?	1	2

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿**en qué medida** su salud física o sus problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales **normales** con su familia, amigos, vecinos u otras personas?

- 1  Nada en absoluto
- 2  Ligeramente
- 3  Moderadamente
- 4  Bastante
- 5  Extremadamente

7. ¿Cuánto dolor físico ha tenido usted durante las últimas 4 semanas?

- 1  Ninguno
- 2  Muy poco
- 3  Poco
- 4  Moderado
- 5  Mucho
- 6  Muchísimo

8. Durante las últimas 4 semanas, ¿**cuánto ha dificultado el dolor** su trabajo **normal** (incluyendo tanto el trabajo fuera del hogar como las tareas domésticas)?

- 1  Nada en absoluto
- 2  Un poco
- 3  Moderadamente
- 4  Bastante
- 5  Extremadamente

9. Las siguientes preguntas se refieren a cómo se siente usted y a cómo le han ido sus cosas durante las últimas 4 semanas. En cada pregunta, **por favor elija la respuesta que más se aproxime a la manera como se ha sentido usted. ¿Cuánto tiempo durante las últimas 4 semanas...**

	Siempre	Casi	Muchas	Algunas	Casi	Nunca
	siempre	siempre	Veces	veces	nunca	nunca
a. ¿Se ha sentido lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
b. ¿Ha estado muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c. ¿Se ha sentido con ánimo tan decaído que nada podía animarlo?	1	2	3	4	5	6
d. ¿Se ha sentido tranquilo y sereno?	1	2	3	4	5	6
e. ¿Ha tenido mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f. ¿Se ha sentido desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
g. ¿Se ha sentido agotado?	1	2	3	4	5	6
h. ¿Se ha sentido feliz?	1	2	3	4	5	6
i. ¿Se ha sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante las últimas 4 semanas ¿cuánto tiempo su salud física o sus problemas emocionales (le) han dificultado sus actividades sociales (como visitar amigos, parientes, etc.)?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Algunas veces
- 4  Casi nunca
- 5  Nunca

10. ¿Cuán CIERTA o FALSA es cada una de las siguientes frases para usted?

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
a. Me parece que me enfermo más fácilmente que otras personas.	1	2	3	4	5
b. Estoy tan sano como cualquiera.	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

### Anexo 1. Índice de Bode.

VARIABLE/GRADO	0	1	2	3
VEF1 (%)	> 65	50-64	36-49	<35
Distancia de la caminata de los 6 minutos (mts)	> 350	250-349	150-249	<149
Clase de Disnea	0-1	2	3	4
IMC	> 21	<21		

## GLOSARIO.

Agostoni 34  
Análisis Estadístico 23  
Banco Mundial 5  
Berger 33  
Biometría Hemática 20  
BODE (índice) 10, 12, 22  
Burghuber 34  
Calcio antagonistas 9, 33, 36  
Calidad de Vida 12, 13, 22, 23  
Caminata de 6 minutos 12, 13, 19, 26  
Cáncer 6, 28  
Cateterismo 32  
Chaouat 30  
Correlación diagnóstica 32  
Criterios de Inclusión 16  
Criterios de Exclusión 16, 17  
Criterios de Eliminación 17  
Currie 33  
CVF/VEF1 12, 27  
Disfunción Endotelial 7, 8, 29, 30, 37  
Disnea 18  
Domenighetti 34  
Dosis 15  
Ecocardiograma 9, 14, 20, 25, 32, 35  
Edad 18  
Edema 9  
Efectos adversos 9, 12, 15, 21, 22, 27  
Encuesta Nacional 5  
Endotelina 30, 33  
EPOC 6, 7, 8, 9, 10, 12, 28  
Error estimado 33  
Especificidad 33  
Espirometría 7, 11, 13, 14  
Estudio NHANES 3 5  
Ética 24  
Factores de Riesgo 18  
Gasometría arterial 20  
Gassner 34  
GOLD 8, 33  
Hamabe 32  
Hipertensión Arterial Pulmonar 7, 8, 9, 10, 12, 15, 27, 31  
Hipertensión arterial pulmonar primaria 9  
Hipotensión postural 9  
Hipoxia Alveolar 7  
Histopatología 29  
Homma 33  
Hospital Central Sur 11  
Insuficiencia Cardíaca derecha 7, 9, 11, 31  
Iribarren 27  
Isobe 33  
Kalra 34  
Kauffmann 9  
Laaban 32  
Lanzarini 33  
Metanálisis 9, 23  
Nifedipino 12, 15, 25, 34  
Nootens 34  
NYHA 11  
OMS 5  
Oxido nítrico 30  
Paquetes año 11, 25  
Placebo 15, 25  
Presión sistólica de la arteria pulmonar 7, 9, 10, 12, 15, 20, 26, 27, 30  
Prostaciclina 30, 33  
Remodelamiento Vascular 7, 30  
Sensibilidad 33  
SF 36 12, 22, 27  
Signos Vitales 19  
Síntomas 18  
Skjaerpe 33  
Sobrevida 8,9, 10, 12, 31  
Tabaquismo 5, 8, 11, 12, 13, 28, 29, 36  
Terapia con oxígeno 7, 8, 10, 15  
Torbicki 32  
Tramarin 32  
VEF 1 12, 20, 27  
Wald 29