



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

“EFECTO DE LA L-ARGININA ADMINISTRADA VIA  
ORAL EN LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE  
PACIENTE CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
PULMONAR HIPOXICA DEL SERVICIO DE MEDICINA  
INTERNA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO  
LOPEZ MATEOS”

## T E S I S

FORMATO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

**DR. MARIANO MONTAÑA ALVAREZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMADO DE LA ESPECIALIDAD

**MEDICINA INTERNA**

ASESOR DE TESIS:

DRA. FLOR MARIA DE GUADALUPE AVILA FEMATT



**ISSSTE**

189.2006  
AÑO 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

---

Dr. Sergio Barragán Padilla  
Coordinador de Capacitación, Desarrollo e  
Investigación

---

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes  
Jefe de Investigación

---

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes  
Jefe de Enseñanza

---

Dra. Gabriela Salas Perez  
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

---

Dra. Flor M. De G. Avila Fematt  
Asesor de Tesis

---

Dra. Victoria Gómez Vázquez  
Vocal de Investigación de Medicina  
Interna

A **Jade**. Colega, Amiga,  
Esposa y cómplice en mi  
vida. Te amo más de lo que  
puedes imaginar.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Esposa Jade, mi eterna compañera en la buenas y en las malas, la cómplice por excelencia en mis travesuras y ocurrencias. La persona que vino a completar mi vida en todos los sentidos y niveles. La persona que ilumina mi camino aun en las más profunda de las oscuridades, y que ciegamente cree en mi y en mis capacidades. A quien debo todo los que soy actualmente y lo que llegare a ser en el futuro.

A mi Bebe que viene en camino, a esa gota de felicidad que con ansia esperamos cargar en nuestras manos mi esposa y yo. Ha ese inmenso regalo divino, que tiene como fin madurar la bella relación ya existente con mi Mujer y traer felicidad a cada uno de los miembros de nuestras familias. Piénsalo bien en el futuro Bebe, si deseas seguir los pasos profesionales de tus padres, es una carrera con muchas satisfacciones pero muchos sacrificios.

A mis Padres, por quienes día a día doy gracias a Dios por habérmelos asignado, quienes con su sabiduría me han inculcado el gusto y amor por la vida, y me capacitaron para enfrentar una y cada una de las adversidades que se puedan presentar en mi vida sin comprometer mi integridad.

A mis hermanos (José, Alejandra y Toño) con sus respectivas parejas, quienes encuentran con cualquier excusa la forma de aderezar la vida y demostrar abiertamente su cariño hacia mi y mi Esposa. Compañeros de travesuras y riñas en mi infancia y sin quienes no hubiese logrado ser la persona que soy hoy.

A mis Suegros, miembros de reciente adquisición en mi familia, quienes sin dudar lo me aceptaron e incluyeron en su núcleo familiar, quienes en su forma de

ser me hacen sentir en toda ocasión un miembro querido de su familia. Por haber procreado a mi Esposa y haberla educado para ser una gran mujer.

A mis Cuñadas (Donaji e Ixchel), que aunque batalle enormemente para poder aprenderme sus nombres al empezar mi relación de noviazgo con Jade, son al momento amigas y compinches en las convivencias familiares, haciéndome sentir como su hermano y brindándome gratos momentos de risa con sus ocurrencias.

A mi profesora, amiga y casi Madre la Dra. Flor María de Guadalupe Avila Fematt. Quien es un ejemplo del conocimiento medico, ética y deseo de autosuperación que espero imitar a lo largo de mi vida. Quien sin pensarlo 2 veces me acogió como miembro de su familia, y ha sido mi confidente y apoyo en los contratiempos y gozos que he tenido a lo largo de la residencia en Medicina Interna.

A todos mis profesores y compañeros residentes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, quienes siempre me han mostrado su confianza y respeto como medico. Las distintas experiencias que viví junto a ellos durante la residencia, se han convertido y se convertirán en gratos recuerdo de esta etapa de formación para toda la vida.

Y finalmente a Dios, quien en su omnipotencia, tuvo el acierto de colocarme en este preciso momento y lugar para existir, brindándome el cariño y apoyo de tantos seres queridos que me rodean. A quien por la cantidad de dones entregados, deberé de apoyar a mi prójimo arduamente con mis conocimientos, para multiplicarlos y entregar cuentas claras en el momento que me llame a su lado.

## INDICE

RESUMEN . . . . .	2
ABSTRACT . . . . .	4
INTRODUCCIÓN . . . . .	6
MATERIAL Y METODOS . . . . .	10
RESULTADOS . . . . .	21
DISCUSIÓN . . . . .	24
TABLAS Y GRAFICAS . . . . .	26
REFERENCIAS . . . . .	28

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** la hipertensión arterial pulmonar (HAP) desarrollada en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se correlaciona con disminución de los receptores de membrana para óxido nítrico. Sin embargo la capacidad para la síntesis de este vasodilatador no se pierde, y ante el proceso inflamatorio de esta enfermedad, la concentración de enzima sintetasa de óxido nítrico inducida se incrementa. Por lo anterior la administración de L-Arginina vía oral favorecería la síntesis de óxido nítrico en el epitelio pulmonar y mejoraría la capacidad funcional de los pacientes.

**MATERIAL Y METODOS:** se incluirían pacientes con diagnóstico de EPOC de la coordinación de medicina interna en los que se corroborase la presencia de HAP. Se estableció un grupo de intervención con L-Arginina y otro control, asignados de forma aleatoria y en doble ciego. El médico que realizó la evaluación clínica no conocía la medida de intervención en cada paciente. Se realizó evaluación con laboratorios (hemoglobina y hematocrito), determinación indirecta de la presión arterial pulmonar por US cardíaco y la capacidad funcional mediante caminata de 6 minutos al inicio y 8 semanas después de la intervención para analizar los cambios en los mismos.

**RESULTADOS:** No se encontró diferencia estadística en la proporción de diferencia encontrada en los valores de inicio y final del estudio en ninguno de los parámetros utilizados entre el grupo de intervención y grupo control. Los cambios en el grupo control fue de 3.1% para la hemoglobina, 3.1% para el hematocrito, 0.9% en la presión sistólica de la arteria pulmonar y -4.7% en la distancia recorrida en la caminata de 6 min. Los cambios en el grupo intervención fue de

4.5% para la hemoglobina, 4.5% para el hematocrito, 3.56% en la presión sistólica de la arteria pulmonar y -2.9% en la distancia recorrida en la caminata de 6 min.

**DISCUSIÓN:** En conclusión, en el presente estudio no se evidencio un efecto positivo en la capacidad funcional de pacientes con hipertensión arterial pulmonar hipoxica que fueron manejados con L-Arginina por vía oral. Sin embargo, ante los costos que representa esta enfermedad en su manejo y la discapacidad que condiciona en los pacientes que la sufren, se deberá continuar buscando una terapéutica que les mejore su calidad de vida aunque no lograrse modificar a largo plazo la cantidad de vida.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** arterial pulmonar hypertension (HAP) developed in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is related with the lost of nitric oxide receptors in the epitelium surface. Although the production capacity to sintetize nitric oxide is preserved by pulmonary ciruclation epitelium. There is an isoenzime called Nitric Oxide Sintetase induced by inflamatory diseases that is increaced in COPD patients, so the oral administration of L-Arginine should promote de production of nitric oxide in pulmonary epitelium, making de functional capacity of COPD patients to increase.

**SUBJECTS AND METHODS:** we included patients with COPD and HAP treated in the cordinatio of internal medicine. We established 2 groups, one control group and other intervention group whom patients will be treated oral administrated L-Arginine. They were asigned aleatory and doubled blinded by an external investigator. Laboratory test (hemoglobin and hematocrit), Cardiac ultrasound (indirect pulmonary artery pressure) and 6 minute walk trial (functional capacity) were performed in both groups at the beginning and end of the 8 week intervention trial.

**RESULTS:** we haven't found a significant diference between the proportion of changes in hemoglobin, hematocrito, pulmonary arterial pressure an functional capacity in both groups. Changes in control group were 3.1% for hemoglobin, 3.1% for hematocrit, 0.9% for pulmonary arterial pressure and -4.75 for the distance walked in the 6 minute walk trial. Changes in intervention group were 4.5% for hemoglobin, 4.5% for hematocrit, 3.56% for pulmonary arterial pressure and -2.9 for the distance walked in the 6 minute walk trial.

**CONCLUSION:** in the present study we didn't found significant positive effect in the functional capacity of patients treated with oral L-Arginine with the diagnose of HAP secondary to COPD. But the costs of manegement of the disease and discapacity genereted in patients with it should encourage physicians to continue the serch to found de best therpaeutic that will give a better cuality of life despite no giving more amount of time of life.

## **INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es un padecimiento pulmonar que se desarrolla tras la exposición crónica a humo de cigarro u otras fuentes, como el humo de leña, en organismos susceptibles. La exposición crónica al humo desarrolla un proceso inflamatorio a nivel de la unidad alveolo-capilar con la destrucción consecuente de la membrana alveolar, lo que condiciona a un desequilibrio entre la perfusión y ventilación pulmonar. (1,2)

La hipoxia crónica generada por la falta de superficie alveolar para la hematosis condiciona de manera inicial una vasoconstricción reactiva en la circulación arterial pulmonar. Más tarde por la modificación en el equilibrio entre la producción de promotores vasoconstrictores y vasodilatadores a favor de los primeros, asociado con la disminución de la expresión endotelial de receptores de óxido nítrico y de la síntesis de este modulador vascular, y la presencia de moduladores pro-inflamatorios se genera hiperplasia e hipertrofia de la musculatura lisa vascular pulmonar, lo que perpetua la hipertensión pulmonar. (3, 4,5)

La Hipertensión pulmonar se define con una Presión arterial pulmonar media mayor de 25 mmHg en reposo y mayor de 30 mmHg durante el ejercicio. La clasificación de la hipertensión pulmonar arterial fue revisada en el 3er simposio mundial de Hipertensión Arterial Pulmonar en Venecia Italia en el año 2003. Existiendo un rubro particular en el cual la patología se asocia a hipoxia generada por distintas patologías como EPOC, la enfermedad pulmonar intersticial, desordenes ventilatorios asociados al sueño y exposición crónica a las alturas. Además se encuentra una clasificación de la severidad de la hipertensión

pulmonar arterial de acuerdo con la afección en las actividades relacionadas con la vida diaria del paciente, modificada por la Organización Mundial de la Salud a partir de las clases funcionales establecidas por la New York Heart Association para la Insuficiencia Cardíaca. (6)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se define como una enfermedad caracterizada por el desarrollo progresivo de la limitación al flujo aéreo espiratorio, la cual no es completamente reversible. La limitación es comúnmente progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria de bronquios y pulmones a partículas nocivas o gases.

La enfermedad ha sido clasificada en 4 grupos de acuerdo con la severidad en la funcionalidad pulmonar evaluada por espirometría y la presencia de patología vascular pulmonar asociada. Los grupos III y IV son los que se caracterizan por contar con FEV1 menores de 1.0L y desarrollo de hipertensión arterial pulmonar y por tanto desarrollo de Cor Pulmonale.

El tratamiento con oxígeno en la hipertensión arterial pulmonar de origen hipóxico en pacientes con EPOC se recomienda cuando al aire ambiente el paciente es incapaz de mantener una PaO<sub>2</sub> mayor de 55mmHg y/o una SaO<sub>2</sub>% mayor de 88% y/o el paciente cursa con presión sistólica de la arteria pulmonar mayor de 25mmHg o cuenta con sintomatología propia de Cor Pulmonale asociada al EPOC. El tratamiento debe cubrir la administración en promedio de 3 Litros de oxígeno por minuto por espacio de 16 horas por día ó la cantidad en Litros por minuto necesaria para mantener una SaO<sub>2</sub>% de 90% o mayor. Este tratamiento no revierte la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), sino se utilizar para enlentecer la progresión de la misma y mejorar la capacidad funcional. (10)

Las distintas medidas terapéuticas propuestas o aceptadas para el tratamiento de HAP se han diseñado para el manejo de la HAP primaria o idiopática. Dentro de las medidas terapéuticas además del suplemento extra de oxígeno se encuentran terapias con altas dosis de Calcioantagonistas (Diltiazem, Nifedipino), prostacilina intravenosa (epoprostenol), prostaciclina subcutánea (trepostinil), prostacilina oral (beraprost), prostaciclina inhalada (iloprost), antagonistas de los receptores de endotelina-1 Oral (bosentan) e inhibidores de Fosfodiesterasa tipo 5 Oral (sildenafil). Sin embargo en el caso de la HAP primaria ninguno de ellos ha logrado mejorar la supervivencia, sino tan solo mejorar en parte la capacidad funcional. (11,12)

La hipoxia condiciona vasoconstricción en la circulación pulmonar a diferencia de lo que sucede en la circulación sistémica. Los efectos agudos de la hipoxia se regulan, en parte, por 2 mediadores vasoconstrictores derivados de las células endoteliales (endotelina y serotonina) y por cambios en los canales iónicos de membrana de las células musculares lisas vasculares. La hipoxia aguda inhibe la función de los canales mediados por voltaje de potasio, lo que resulta en despolarización de la membrana celular de la musculatura lisa vascular, lo que incrementa las concentraciones citoplasmáticas de calcio y condiciona vasoconstricción. La hipoxia crónica por tanto condiciona liberación continua predominantemente de serotonina y endotelina lo que además de su efecto vasoconstrictor inicial funciona como promotores celulares que inducen la hipertrofia e hiperplasia muscular lisa en la circulación pulmonar, pasando de una hipertensión pulmonar de carácter reactiva a una de carácter permanente. (13)

Además se han realizado estudios en que los pacientes con hipertensión pulmonar desarrollan disminución de la expresión de receptores endoteliales de Óxido Nítrico así como de la sintetasa de Oxido Nítrico, aunque no se encuentra alterada la captura de L-arginina en dichas células. (14)

La síntesis de óxido nítrico se encuentra mediada por un grupo de 3 enzimas Sintetasas del Oxido Nítrico. La tipo 1 y 3 son las formas constitutivas (cNOS), que siempre se encuentran presentes, dependientes de calcio y que producen de forma intermitente dosis bajas de Oxido Nítrico (ON). En contraste, la tipo 2 o inducible (iNOS) es activada por citocinas proinflamatorias y endotoxinas y no son dependientes de calcio. Una vez producida la iNOS genera grandes cantidades de ON por periodos de tiempo prolongados. Además del efecto vasodilatador del ON, es un modulador antiinflamatorio. Su mayor concentración enzimática es por las noches. (15) Por lo tanto el EPOC que es una enfermedad inflamatoria pulmonar, se caracteriza por altas concentraciones de citocinas inflamatorias en la circulación pulmonar, que aunque se relaciona con destrucción de células endoteliales y disminución de su funcionalidad paracrina y autocrina, con consecuente disminución de la expresión de cNOS endotelial, el proceso inflamatoria inducirá una mayor síntesis de iNOS que asociada a una captura intracelular de L-arginina sin alteraciones, favorecerá la producción de altas cantidades de ON en la circulación pulmonar, con mejoría de la presión arterial pulmonar y por tanto de la capacidad funcional de estos pacientes.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **JUSTIFICACION**

De acuerdo con literatura norteamericana, hasta 40% de los pacientes con EPOC presentaban hallazgos de crecimiento ventricular. La hipertensión pulmonar se puede encontrar entre 40 y 70% de los pacientes con EPOC que cuentan con Volumen Espiratorio del 1er Segundo (FEV1) menor de 1 L y 0.6 L respectivamente. Por lo que el Cor Pulmonale y la hipertensión pulmonar son las complicaciones asociadas a EPOC que afectan de manera mas importante la calidad de vida en estos pacientes. (7)

Se han realizados estudios controlados en pacientes con EPOC e hipertensión arterial pulmonar (HAP) administrando oxigeno suplementario y oxido nítrico simultáneamente de forma ambulatoria con buenos resultados en lo que respecta a la disminución de la presión arterial pulmonar y la mejoría en la dinámica cardiaca. (8) En pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria no relacionada con EPOC se realizo un estudio con administración oral de L-arginina, un aminoácido no esencial que es metabolizado en el endotelio renal y pulmonar en oxido nítrico, con mejoría en su capacidad funcional, aunque sin mejoría significativa en los niveles de presión arterial pulmonar. (9)

### **PROBLEMA**

Es la L-Arginina suministrada Vía Oral (VO) un tratamiento efectivo para mejorar la capacidad funcional y la presión arterial pulmonar en pacientes con Hipertensión arterial pulmonar de origen hipoxico en pacientes con EPOC del

Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos de Enero a Marzo del 2006.

## **HIPÓTESIS**

La L-Arginina suministrada VO, que en la vasculatura pulmonar participa como precursor de óxido nítrico en el endotelio, producirá mejoría en la capacidad funcional de pacientes con Hipertensión arterial pulmonar de origen hipoxico secundaria a EPOC del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos de Enero a Marzo del 2006.

## **HIPÓTESIS NULA**

La L-Arginina suministrada VO no es un tratamiento efectivo en la mejoría de la Capacidad Funcional en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar de origen hipoxico secundaria a EPOC del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos de Enero a Marzo del 2006.

## **OBJETIVO**

### **PRIMARIO**

Corroborar que la administración de L-Arginina VO mejora la capacidad funcional en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar de origen hipoxico secundaria a EPOC del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos de Enero a Marzo del 2006.

## SECUNDARIO

Determinar si la administración de L-Arginina VO disminuye la presión arterial pulmonar media en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar de origen hipoxico secundaria a EPOC del Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de Enero a Marzo del 2006.

## **UNIVERSO**

Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar de origen Hipoxico secundaria a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica por Tabaquismo ó exposición a otra clase de humos manejados por el Servicio de Medicina Interna o Servicio de Neumología de la Coordinación de Medicina Interna del Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos.

## **MUESTRA**

### GRUPO DE ESTUDIO:

- 20 pacientes.

### GRUPO CONTROL:

- 10 pacientes.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Cualquier Edad y Sexo.
2. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Diagnosticada:
  - a. Sintomatología clínica sugerente.

- b. Radiografía de Tórax PA y Lateral característica.
  - c. Factores de riesgo relacionados (Tabaquismo, exposición humo de leña, exposición a humos tóxicos).
  - d. Corroborado por Espirometría:
    - i. FEV1 <80%.
    - ii. FEV1/FVC <70%.
    - iii. Irreversibilidad al reto con Broncodilatador (400mcg B2 agonista ó 80mcg Anticolinérgico).
3. Hipertensión Pulmonar ( Presión arterial pulmonar media >25mmHg en reposo ó >30mmHg en ejercicio):
- a. Corroborado por ECO Cardiograma (PSAP por Regurgitación Tricuspea por Técnica Doppler) ó Cateterismo Cardíaco Derecho.
4. Cualquier clasificación GOLD.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1. Hipertensión Pulmonar no Asociada a EPOC.
- 2. Dependencia 24 horas a Oxígeno Suplementario.
- 3. Clase Funcional O.M.S. Hipertensión Arterial Pulmonar IV:
  - a. Pacientes con Hipertensión Pulmonar con inestabilidad para realizar cualquier actividad física. Pacientes con sintomatología expresa de falla cardiaca derecha. Pacientes que presentan fatiga y disnea aun en reposo. La sintomatología se incrementa con la actividad física.
- 4. Otras Patologías que se Relacionan con Hipertensión Arterial Pulmonar:
  - a. Cardiopatía Isquémica.

- b. Valvulopatía Cardíaca Primaria.
  - c. Insuficiencia Ventricular Izquierda.
  - d. Infección por H.I.V.
  - e. Enfermedades del Tejido Conectivo.
  - f. Antecedentes de Trombosis Venosa Profunda ó Embolismo Pulmonar.
  - g. Obesidad Morbida.
5. Patologías que afecten los requerimientos de aminoácidos y proteínas por día:
- a. Insuficiencia Renal IV ó V K/DOQI.
  - b. Insuficiencia Hepática Child B o C.
6. Enfermedades que limiten la Deambulaci3n sin asistencia.

## **ELEMENTOS DE OBSERVACI3N**

### ESTUDIOS A REALIZAR AL PRINCIPIO DEL ESTUDIO Y HALLAZGOS

#### CLINICOS ESPERADOS:

1. DIAGNOSTICO E.P.O.C. :
- a. Historia Clínica Compatible.
  - b. Radiografía PA y Lateral de T3rax:
    - i. Rarefacci3n radiol3gica franca.
  - c. Espirometría con Reto con Broncodilatador.
    - i. FEV1 <80%.
    - ii. FEV1/FVC <70%.
  - d. Gasometría Arterial.

## 2. DIAGNOSTICO DE HIPERTENSION PULMONAR HIPOXICA POR E.P.O.C.:

- a. Historia Clínica Compatible.
- b. Biometría Hemática:
  - i. Probable presencia de Poliglobulia.
- c. ECO Cardiograma:
  - i. PSAP en reposo >25mmHg y/o Cateterismo Cardiaco Derecho con Valores Similares de Presión Arterial Pulmonar Media.
- d. EKG Sugerente:
  - i. Evidencia de Crecimiento Ventricular Derecho, Crecimiento auricular derecho, desviación a la derecha del Eje QRS, Bloqueo de rama derecha, Onda P 2.5mm o mayor en II y Patrón QR en V1.
- e. Anticuerpos Antinucleares, Factor Reumatoide y Anticuerpos Anti DNA negativos. Inmunoglobulinas sericas y Complemento Serico dentro de rangos normales.
- f. Recolección de Orina de 24 horas con Determinación de niveles de Creatinina, Electrolitos Urinarios y Proteínas; Química sanguínea y Electrolitos sericos:
  - i. Depuración de Creatinina en Orina de 24 horas.
  - ii. Taller Renal.
- g. Pruebas de Función Hepática y Tiempos de Coagulación (INR, TP):
  - i. Clasificación Child A ó ausencia de Evidencia de Hepatopatía.

## 3. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL:

- a. Caminata en 6 minutos:

- i. Medición de distancia total recorrida en el tiempo determinado. Factor de mal pronóstico si la distancia alcanzada es menor de 332m.
- ii. Se realizara Oximetría de Pulso y determinación de la Frecuencia Cardiaca al inicio, cada 2 minutos y al final de la Prueba.
- iii. Determinación del tiempo de recuperación de la frecuencia cardiaca a valores normales tras la caminata.

#### ESTUDIOS A REALIZAR POSTERIORMENTE EN EL ESTUDIO:

1. Espirometría con Reto con Broncodilatador.
  - a. Cada 4 semanas posterior al inicio y al finalizar el estudio.
2. ECO Cardiograma:
  - a. Cada 4 semanas posterior al inicio y al finalizar el estudio.
3. Electrocardiograma:
  - a. Cada 4 semanas posterior al inicio y al finalizar el estudio.
4. Caminata en 6 minutos:
  - a. Cada 2 semanas posterior al inicio y al finalizar el estudio. Con las mismas características de la realizada al inicio del estudio.
5. Exámenes de Laboratorio:
  - a. Química sanguínea y Electrolitos Sericos (Especialmente Cloro): para descartar desarrollo de hipercloremia asociada con el consumo de L-Arginina.
    - i. Cada 2 semanas posterior a inicio y al finalizar el estudio.
  - b. Gasometría arterial, Biometría hemática , Pruebas de Función Hepática:
    - i. Cada 4 semanas posterior al inicio y al finalizar el estudio.

### MEDIDA DE INTERVENCIÓN:

1. Administración de L-Arginina VO a Grupo en Estudio:
  - a. 0.5g de L-Arginina por c/10k de Peso, Distribuidos:
    - i.  $\frac{1}{4}$  de la Dosis a las 8:00h.
    - ii.  $\frac{1}{4}$  de la Dosis a las 16:00h.
    - iii.  $\frac{1}{2}$  de la Dosis a las 20:00h.

### TRATAMIENTO E.P.O.C.:

Acorde con lo recomendado a la Publicación Actualizada del G.O.L.D. del 2004.

1. Broncodilatadores:
  - a. B2 adrenergicos (Salbutamol).
  - b. Metilxantinas (Teofilina).
2. Glucocorticoides en GOLD III y IV (Beclometasona).
3. Oxigenoterapia:
  - a. 12 a 16 horas al día, necesario para mantener SaO<sub>2</sub> >90% por Oximetría de Pulso. Iniciado 2 meses previos al inicio del estudio.

### TRATAMIENTO OTRAS ENFERMEDADES:

1. Hipertensión arterial sistémica esencial:
  - a. No permitido el Uso de Calcioantagonistas de cualquier familia.
2. Otras enfermedades Crónico-Degenerativas:
  - a. Manejo ideal para cada una de las patologías, siempre y cuando no se asocien con disminución de los niveles de presión arterial pulmonar.

## **VARIABLES**

En la Tabla 1 se expresan las variables analizadas en los pacientes incluidos en el estudio. Se desarrollan el tipo de variables, la unidad a evaluar y el rango de referencia utilizado.

## **COMPROBACIÓN**

Se formaran 2 grupos de estudio, el Primer Grupo (Grupo L-Arginina) será tratado con L-Arginina 0.5g/10kg de Peso corporal por día por espacio de 8 semanas distribuido en 3 tomas por día como se ha referido previamente, dicho grupo se conformará por 20 pacientes. El Segundo Grupo (Grupo Control) se conformara por 10 pacientes quienes recibirán un placebo VO por espacio de 8 semanas, asegurando que su dieta incluya los mismos gramos de proteína al día que recibirán los pacientes del Grupo L-Arginina por la administración del suplemento alimenticio con el aminoácido.

Será un estudio doble ciego en el cual solo conocerán que pacientes consumen la L-arginina VO los médicos del Servicio de Apoyo Nutricio quienes se encargaran del ajuste de la dieta de los pacientes. Sin conocer los médicos de Medicina Interna y Cardiología, que realizaran las pruebas funcionales y ECOcardiográficas respectivamente, y los pacientes incluidos, quienes consumen en realidad el suplemento a base de L-Arginina VO.

Se establecerá un periodo de 30 a 60 días previos al inicio del estudio para unificar y ajustar de forma adecuada el tratamiento de los pacientes a incluirse en el estudio de acuerdo con la normatividad internacional (Asociación Torácica

Americana y Asociación Británica del Tórax). De forma que todos los pacientes cuenten con las medidas terapéuticas básicas para su enfermedad.

El estudio iniciara con una evaluación integral por los grupos de médicos de los Servicios de Apoyo Nutricio, Medicina Interna y Cardiología. Se realizaran los estudios, pruebas funcionales y exámenes de laboratorio mencionados en los Elementos de Observación. Se realizarán posteriormente evaluaciones medicas cada 2 semanas a realizar los distintos estudios y pruebas mencionadas en cada una de las citas, hasta completar las 8 semanas del estudios.

Se determinara si existe mejoría en la Capacidad Funcional de los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar de Origen Hipóxico secundaria a EPOC de forma significativa con la administración de L-arginina por VO por espacio de 8 semanas, mediante la comparación de la distancia recorrida en promedio por el Grupo L-Arginina y el Grupo Control en la prueba de caminata de 6 minutos al inicio y al finalizar el estudio. La evaluación de la mejoría en la capacidad funcional se realizara mediante el cambio en los metros recorridos en la prueba de 6 minutos entre la realizada al inicio del estudio y las posteriores a realizar cada 2 semanas y al finalizar el estudio.

Se evaluara si se desarrollan cambios significativos en los niveles de presión sistólica de la arteria pulmonar medida mediante ECOcardiografía de forma comparativa entre el Grupo control y Grupo L-Arginina, de los valores promedio obtenidos al inicio, a la mitad y al finalizar el estudio.

Se determinara de forma secundaria si existe mejoría en otros parámetros laboratoriales que se relacionen con una disminución de la presión arterial pulmonar y mejoría en la difusión de oxígeno. Dichos parámetros corresponden a

la Hemoglobina, Eritrocitos totales, Hematocrito, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>% entre los 2 grupos del estudio.

## **RESULTADOS**

Se detectaron 40 pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica candidatos para su ingreso al estudio. De los cuales solo 15 aceptaron se incluidos en el mismo.

De forma aleatoria se conformaron 2 grupos de estudio, uno conformado por 10 paciente en los que se realizaría la intervención y 5 que se les administraría placebo como control.

La edad promedio de los pacientes incluidos en el estudio fue de 74.81 años, siendo el 73.4% de los pacientes hombres y 26.6% mujeres. El tabaquismo se presento en la totalidad de los varones con un índice tabáquico promedio de 31 (significativo tanto para enfermedad pulmonar como para neoplasia pulmonar). La causa de enfermedad en las mujeres incluidas se correlaciono con una exposición significativa a humo de leña con un promedio de 91 horas, siendo el valor menor del rango el correspondiente a la exposición a humo de un varón de forma ocasional.

En la Tabla 2 se resumen las características globales de los pacientes incluidos en el estudio. En la Tabla 3 se engloban las patologías que presentaban los pacientes incluidos en el estudio. Siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cor pulmonale las patologías presentes en cada uno de los pacientes incluidos.

En 60% de los pacientes se debió de iniciar la terapéutica con oxígeno suplementario dado que no contaban con ella al ingreso del estudio, por lo que se debió rezagar 4 semanas la intervención para evitar que ello no fuera un sesgo.

En la Tabla 4 se describen los valores a su ingreso y egreso en la hemoglobina, hematocrito, presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) obtenido de forma indirecta por US Cardíaco y los metros recorridos en la prueba de la caminata de 6 minutos en cada uno de los pacientes.

La selección aleatoria de pacientes designo al grupo control a los pacientes 3, 5, 9, 13 y 15; el grupo para intervención con L-arginina oral lo conformaron los pacientes 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14. Un investigador externo asigno a los pacientes y entrego el suplemento alimenticio, de forma que el investigador que evaluó a los pacientes clínicamente no conocía quien estaba consumiendo la L-Arginina.

En la Tabla 5 se describen los cambios encontrados en cada uno de los parámetros evaluados entre el grupo control y el grupo de intervención.

Se observo un cambio en la media de los valores de hemoglobina en el grupo control de 3.1% y en el grupo intervención de 4.5%. No siendo significativa la diferencia entre ambos ( $p > 0.050$ ). Lo anterior se expresa en el Grafico 1.

El cambio en los valores al inicio y final del estudio del hematocrito fue de 4.47% en el grupo intervención y de 3.1% en el grupo control. Nuevamente no fue significativa la diferencia ( $p > 0.050$ ). Se ilustran estos resultados en el Grafico 2.

En lo correspondiente a la PSAP al inicio y final del estudio el cambio en el grupo de intervención fue de 3.56% y en el grupo control de 0.9%. No siendo significativa la diferencia ( $p > 0.050$ ). Se muestran estos resultados en el Grafico 3.

Finalmente en los metros recorridos durante la prueba de caminata de 6 minutos se observo que los pacientes no presentaron mejoría, sino que en promedio cada grupo disminuyo su capacidad funcional. Siendo el cambio en el

grupo de intervención – 2.9% y en el grupo control –4.7. La diferencia entre ambos grupos no fue significativa ( $p > 0.050$ ). Se expresan estos resultados en el Grafico 4.

En el Grafico 5 se ilustran el cambio en proporción observado con cada uno de los parámetros en el grupo intervención y el grupo control. Ninguno de los parámetros presento una diferencia significativa entre los valores al inicio del estudio y al final del mismo en ninguno de los 2 grupos.

## **DISCUSIÓN**

El análisis comparativo realizados con cada uno de los parámetros evaluados, muestran que tras 8 semanas de manejo con L-arginina vía oral los pacientes no presentaron mejoría en su capacidad funcional global.

Aunque en la distancia recorrida en metros en la prueba de caminata de 6 minutos, el promedio de los pacientes de ambos grupos de estudio disminuyó la distancia recorrida, la diferencia en relación con la distancia al inicio del estudio no fue significativa. Por lo que no se puede determinar que la L-Arginina disminuye la capacidad funcional en los pacientes que la utilizan, dado que la disminución también fue observada en el grupo control.

Es probable que la terapéutica irregular recibida por los pacientes previo a su estudio, el uso en dosis inadecuadas de esteroides inhalados y la poca terapéutica con O<sub>2</sub> suplementario en los pacientes con cor pulmonale, se un factor causal de que la velocidad de progresión de la enfermedad pulmonar en su componente inflamatorio no se encuentre modificada, por lo que los hallazgos del deterioro en la capacidad funcional solo reflejen la progresión natural de la enfermedad.

Sin embargo la diferencia mínima y no significativa encontrada al disminuir los valores de hematocrito y hemoglobina en ambos grupos, puede reflejar los beneficios de la terapéutica adecuada con O<sub>2</sub> suplementario, más no relacionado con la administración de L-Arginina.

Una de las limitantes en el presente estudio es no poder determinar si la L-Arginina estaba siendo utilizada por el epitelio pulmonar para la síntesis de óxido

nítrico. Por ello sería ideal la realización de una prueba urinaria para determinar los valores de Citrulina, producto de esta vía metabólica de eliminación renal.

Los estudios realizados con L-Arginina por vía oral en pacientes con Hipertensión arterial pulmonar primaria mostraron un mejor resultado, aunque la evaluación en los cambios se realizaron al evaluar la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar mediante un cateterismo derecho. El estudio solo fue con intervención de 24 horas de terapéutica, lo cual puede reflejar una posible ausencia en el efecto a largo plazo en la administración de la L-Arginina.

Será necesario realizar un estudio con mayor población de intervención y control para evaluar el efecto real de la L-Arginina administrada por vía oral en pacientes con Hipertensión arterial pulmonar de origen hipóxico. Realizando una etapa pre-intervención más extensa para ajustar de forma adecuada la terapéutica en cada uno de los pacientes.

En conclusión, en el presente estudio no se evidencio un efecto positivo en la capacidad funcional de pacientes con hipertensión arterial pulmonar hipóxica que fueron manejados con L-Arginina por vía oral. Sin embargo, ante los costos que representan esta enfermedad en su manejo y la discapacidad que condiciona en los pacientes que la sufren, se deberá continuar buscando una terapéutica que les mejore su calidad de vida aunque no lograrse modificar a largo plazo la cantidad de vida.

## TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1. Variables utilizadas para evaluar a los pacientes incluidos en el estudio.

VARIABLE	CLASIFICACION	UNIDAD	ESCALA
Genero	Cualitativa Nominal	-	Femenino Masculino
Edad	Cuantitativa Discontinua	Años	30-40 41-50 51-60 61-70 71-80 81 ó más
Peso	Cuantitativa Continua	Kilogramos	40-50 51-60 61-70 71-80 81-90 91-100 101 ó más
Índice Tabaquico	Cuantitativa Discontinua	Paquetes/Año	10 ó menos 11-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 70 ó más
EPOC GOLD	Cualitativa Nominal	-	0 I II III IV
Presión sistólica De la arteria Pulmonar	Cuantitativa Continua	mmHg	25-34 35-44 45-54 55-64 65-74 75-84 85 ó más
Caminata en 6 min	Cuantitativa Continua	Metros	Menos de 232 232 ó más

VARIABLE	CLASIFICACION	UNIDAD	ESCALA
Tiempo de recuperación de Frecuencia Cardiaca	Cuantitativa Discontinua	Minutos	Menos de 5 5 ó más
FEV1	Cuantitativa Continua	Litros	0.0-0.20 0.21-0.40 0.41-0.60 0.61-0.80 0.81-1.00 más de 1.00
PaO2	Cuantitativa Continua	mmHg	Menos de 50 50-59 60-69 70-79 80-89 90-99 100 ó más
PaCO2	Cuantitativa Continua	mmHg	Menos de 30 30-39 40-49 50-59 60-69 70-79 80-89 90-99 100 ó más
SaO2	Cuantitativa Continua	mmHg	Menos de 50 50-59 60-69 70-79 80-89 90-99 100 ó más

VARIABLE	CLASIFICACION	UNIDAD	ESCALA
Hemoglobina	Cuantitativa Continua	g/dL	Menos de 8.0 8.0-9.9 10.0-11.9 12.0-13.9 14.0-15.9 16.0-17.9 18.0 ó más
Eritrocitos Totales	Cuantitativa Continua	Millones de células /mm <sup>3</sup>	Menos de 2.0 2.0-3.9 4.0-5.9 6.0-7.9 8.0-9.9 10.0 ó más
Hematocrito	Cuantitativa Continua	%	Menos de 25 25-34 35-44 45-54 55-64 65 ó más

Tabla 2. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio.

PARÁMETRO	NUMERO DE PACIENTES (%)
<b>EDAD:</b> 1. MEDIA 2. MEDIANA 3. RANGO	74.81 77.00 59.00-82.00
<b>GENERO:</b> 1. MASCULINO 2. FEMENINO	11 (73.43) 4 (26.66)
<b>TABAQUISMO:</b> 1. INDICE TABAQUICO (PAQUETES AÑO): A) MEDIA: 31.10 B) MEDIANA: 30.00 C) RANGO 0.50-150.00	11 (73.43)
<b>EXPOSICIÓN A HUMO DE LEÑA</b> 1. INDICE DE EXPOSICION (HORAS): A) MEDIA: 91.10 B) MEDIANA: 75.00 C) RANGO: 5.00-438.00	5 (33.33)

Tablas 3. Patologías encontradas en los pacientes incluidos en el estudio.

<b>ENFERMEDAD</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES</b>	<b>%</b>
ARTRITIS REUMATOIDE	1	6.66
ASMA	2	13.2
CARDIOPATIA ISQUEMICA	4	26.4
COR PULMONALE	15	100.00
DIABETES MELLITUS TIPO 2	9	59.94
DISLIPIDEMIA	3	19.98
ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA	7	46.62
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA	15	100.00
FIBRILACION AURICULAR	4	26.4
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	6	39.96
HIPOTIROIDISMO	1	6.66
INSUFICIENCIA VENOSA PERIFERICA	4	26.4
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA	7	46.62
OBESIDAD MORBIDA	1	6.66
OSTEOARTROSIS	3	19.98

Tabla 4. Laboratorios, estudios de gabinete y prueba funcional utilizados para evaluar los efectos de la terapéutica con L-Arginina por vía oral.

PACIENTE	HEMOGLOBINA (g/dL)			HEMATOCRITO (%)			PSAP (mmHg)			CAMINATA 6 MIN (metros)		
	INICIO	FINAL	CAMBIO (%)	INICIO	FINAL	CAMBIO (%)	INICIO	FINAL	CAMBIO (%)	INICIO	FINAL	CAMBIO (%)
1	18.8	17.2	8.5	56.4	51.6	8.5	78	74	5.1	88	90	-2.3
2	19	17.3	8.9	57	51.9	8.9	64	63	1.6	94	96	-2.1
3	16.9	16	5.3	50.7	48	5.3	55	55	0.0	126	120	4.8
4	17.4	17	2.3	52.2	51	2.3	48	47	2.1	154	132	14.3
5	17.8	16.8	5.6	53.4	50.4	5.6	38	38	0.0	180	210	-16.7
6	18.2	18	1.1	54.6	54	1.1	41	40	2.4	162	187	-15.4
7	20.1	19.4	3.5	60.3	58.2	3.5	84	78	7.1	76	79	-3.9
8	17.6	17.3	1.7	52.8	51.9	1.7	92	88	4.3	64	65	-1.6
9	15.9	15.6	1.9	47.7	46.8	1.9	71	70	1.4	93	102	-9.7
10	17.4	16.8	3.4	52.2	50.4	3.4	56	54	3.6	79	88	-11.4
11	20.2	19.6	3.0	60.6	58.8	3.0	47	45	4.3	106	110	-3.8
12	21	19.9	5.2	63	59.7	5.2	74	73	1.4	135	143	-5.9
13	19	18.8	1.1	57	56.4	1.1	62	60	3.2	142	134	5.6
14	18.6	17.3	7.0	55.8	51.9	7.0	51	49	3.9	111	108	2.7
15	17.7	17.4	1.7	53.1	52.2	1.7	48	48	0.0	102	110	-7.8

Tabla 5. Cambios encontrados en cada grupo de estudio en relación con los valores al inicio y al fin del estudio.

GRUPO	PARAMETRO	HEMOGLOBINA (g/dL)			HEMATOCRITO (%)		
		INICIO	FINAL	CAMBIO (%)	INICIO	FINAL	CAMBIO (%)
INTERVENCION	MEDIA	18.83	17.98	4.5	56.49	53.94	4.47
	MEDIANA	18.6	17.3	3.4	56	52.2	3.4
	RANGO	17.4-21	16.8-19.9	1.1-8.9	52.2-63	50.4-59.7	1.1-8.9
CONTROL	MEDIA	17.6	16.9	3.1	52.3	50.76	3.1
	MEDIANA	17.7	16.8	1.9	53.1	50.4	1.9
	RANGO	15.9-19	15.6-18.8	1.1-3.1	47.7-57	46.8-56.4	1.1-3.1
GRUPO	PARAMETRO	PSAP (mmHg)			CAMINATA 6 MIN (metros)		
		INICIO	FINAL	CAMBIO (%)	INICIO	FINAL	CAMBIO (%)
INTERVENCION	MEDIA	63.5	61.1	3.58	106.9	109.8	-2.9
	MEDIANA	56	54	3.6	94	96	-2.3
	RANGO	41-92	40-88	1.4-7.1	64-162	65-187	-15.4 - 14.3
CONTROL	MEDIA	54.8	54.2	0.9	128.6	135.2	-4.7
	MEDIANA	55	55	0	126	120	-7.8
	RANGO	38-71	38-70	0.0-3.2	93-180	102-210	-16.7 - 5.6

Grafico 1. Comparación de los valores al inicio y final del estudio en la hemoglobina en el grupo control y el grupo de intervención con L-Arginina Oral.

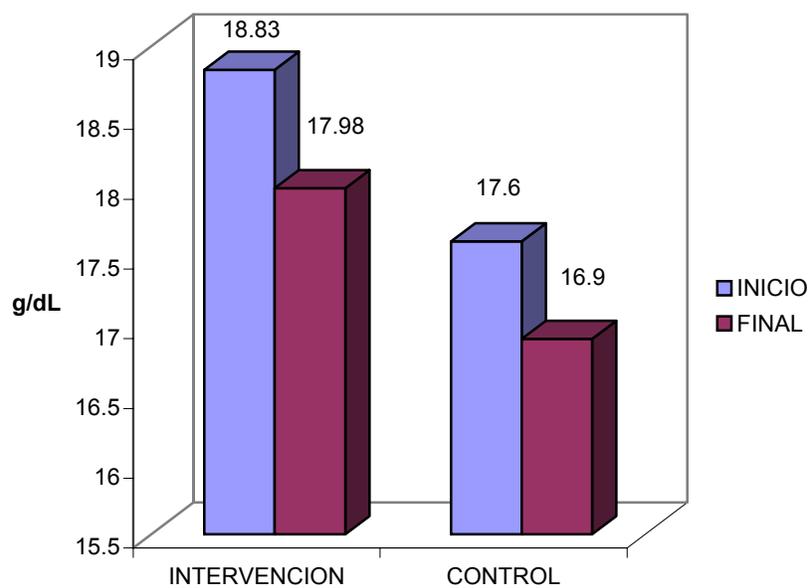


Grafico 2. Comparación de los valores al inicio y final del estudio en el hematocrito en el grupo control y el grupo de intervención con L-Arginina Oral.

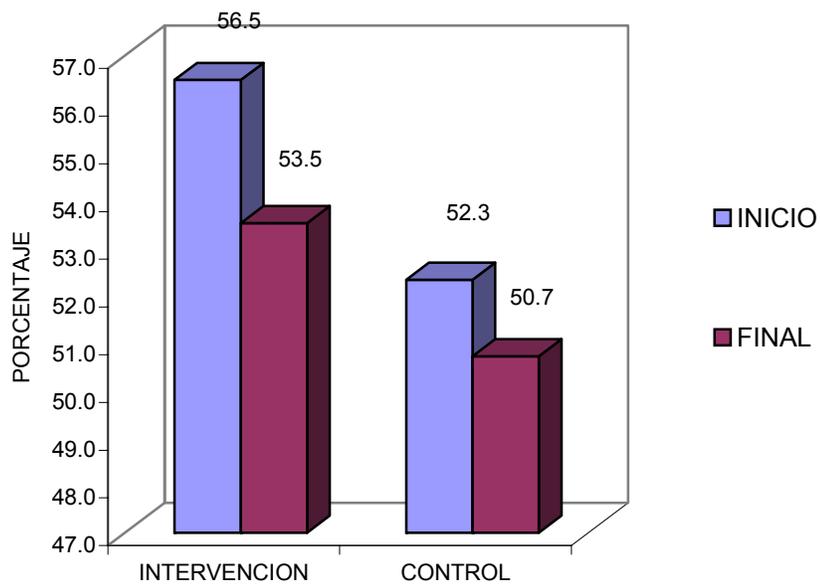


Grafico 3. Comparación de los valores al inicio y final del estudio en la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) determinada por US Cardíaco en el grupo control y el grupo de intervención con L-Arginina Oral.

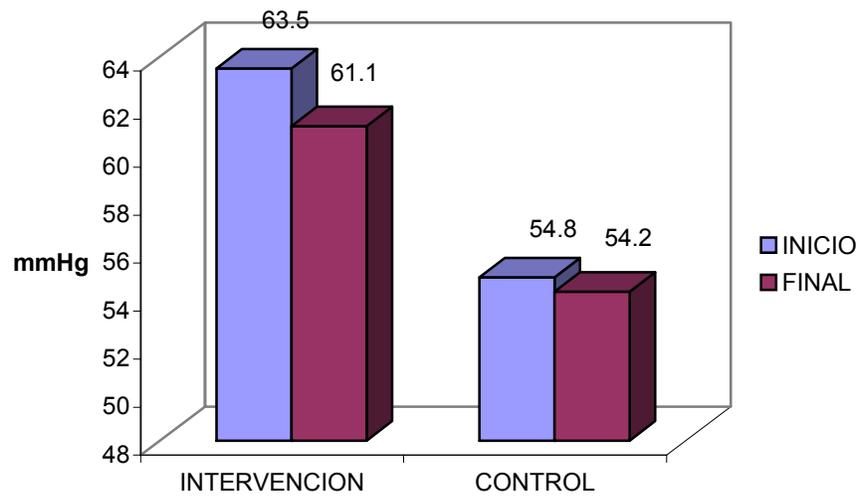


Grafico 4. Comparación de los valores al inicio y final del estudio en los metros recorridos en la prueba de caminata de 6 minutos en el grupo control y el grupo de intervención con L-Arginina Oral.

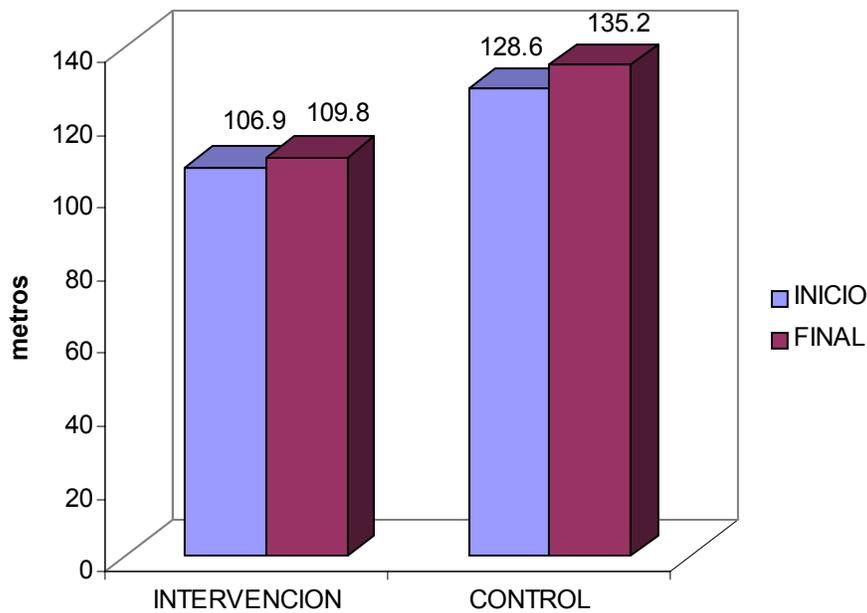
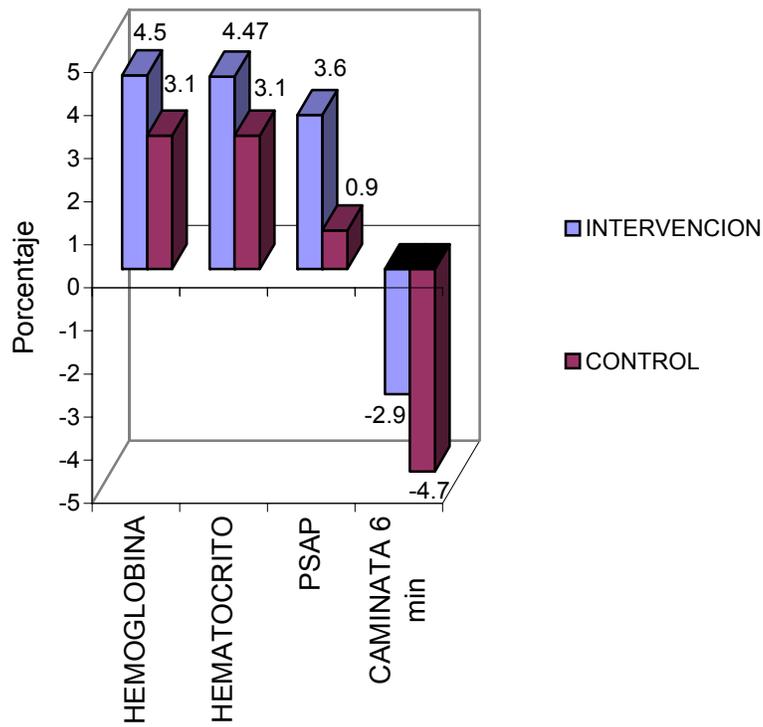


Grafico 5. Comparación entre los cambios presentados en la hemoglobina, hematocrito, presión sistólica de la arteria pulmonar evaluada por US Cardíaco y los metros recorridos en la prueba de caminata de 6 minutos en el grupo de intervención con L-Arginina oral y el grupo control.



## REFERENCIAS

1. Petty L. Tomas y cols. COPD in Prespective. Chest 2002; 121: 116s-120s.
2. Weitzenblum Emmanuel. Chronic Cor Pulmonale. Heart 2003; 89: 225-230.
3. Giaid Adel y cols. Reduced expression of the endothelial nitric oxide syntethase in the lung of paptients with pulmonary hypertension. N Eng J Med 1995; 333: 214-221.
4. Yildiz Pinar y cols. Gene polymorphism of the endotelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hipertensión in patients with COPD. Respiratory Medicine 2004; 97: 1282-1288.
5. Voelkel Norbert F. y cols. Pathology of pulmonary hypertension. Cardiol Clin 2004; 22: 343-351.
6. McLaughlin Vallerie V. Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. Cardiol Clin 2004; 22: 327-341.
7. Kim Nick H.S. Diagnosis and Evaluation of the patient with Pulmonary Hypertension. Cardiol Clin 2004; 22: 367-373.
8. Vonoban K. y cols. Controlled prospective randomised tiral on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term uso of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. Thorax 2003; 58.
9. Nagaya Noritoshi y cols. Short-term administration of L-arginine improves haemodynamics and excersice capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2001; 143: 887-891.
10. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of C.O.P.D. Update 2004.

- 11.Channick Richard y Cols. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Clin* 2004; 22: 441-452-
- 12.Humbert Marc y Cols. Drug Therapy-Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436.
- 13.Rubin Lewis. Current Concepts-Primary pulmonary hypertension. *NEJM* 1997; 336: 111-117.
- 14.Giaid Adel y Cols. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-221.
- 15.Suchner U. y Cols. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *B Journ Nutrition* 2002; 87: 121s-132s.