



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA**

“NITROGLICERINA INHALADA EN HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR”

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

**PRESENTA: DRA. ROSA MARIA GUADALUPE FLORES
ACEITUNO**

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:
DR. ARTURO ABUNDES VELASCO.

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2010.



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA**

“NITROGLICERINA INHALADA EN HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR”

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

**PRESENTA: DRA. ROSA MARIA GUADALUPE FLORES
ACEITUNO**

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:
DR. ARTURO ABUNDES VELASCO.

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2010.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. GUILLERMO HERNANDEZ VALENCIA
JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. ISMAEL HERNANDEZ SANTAMARIA
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE CARDIOLOGIA

DR ARTURO ABUNDES VELASCO
ASESOR DE TESIS

FOLIO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: HJM1834/10.03.06-R

ACTO QUE DEDICO:

A DIOS: Por ser mi guía, fortaleza, protección y compañía en todo momento de mi vida.

A MIS PADRES: MARTA ACEITUNO por su ejemplo de vida y por brindarme consejos y apoyo siempre. A mi padre MARIO RENE (QEPD) se que en este momento estaría feliz de compartir este logro conmigo.

A MI ESPOSO WILLIAM ENRIQUE, porque sin su gran apoyo, comprensión y paciencia, no hubiera alcanzado esta meta.

A MIS HIJOS JOSE PABLO Y MARIA JOSE: por ser la inspiración de mi lucha diaria hacia mis sueños.

A MIS HERMANOS MARIO RENE, JORGE ALBERTO, EDDIE OMAR, Y SERGIO JAVIER, por su apoyo incondicional, en especial a SERGIO JAVIER que ha sido como el padre que la vida no me permite tener, sin ti esto no hubiera sido posible.

AL DR ISMAEL HERNANDEZ SANTAMARIA por darme la oportunidad de formarme en el Hospital Juárez de México, del que orgullosamente egreso con mi especialidad.

AL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO por permitirme iniciar esta bella especialidad, y a todos los Médicos con los que conviví allí, muchas gracias.

AL DR. ARTURO ABUNDES VELASCO por brindarme el apoyo necesario en la realización de este estudio, y al servicio de Hemodinamia por su colaboración, en especial al Dr. Armando Juárez.

AL DR. LEOBARDO VALLE por su espontanea colaboración en la realización de este estudio.

A TODOS LOS DOCTORES DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA por participar en mi formación, muchas gracias; en especial al DR. ISMAELHERNANDEZ SANTAMARIA, DR. HORACIO PEREZ, DR. ALFONSO VAZQUEZ, por el interés de compartir sus conocimientos y querer formar día a día cardiólogos con calidad académica.

A MEXICO por ser mi casa durante 3 años, lo llevare siempre en mi corazón.

Y A MI QUERIDA GUATEMALA la amo entrañablemente.

INDICE

INDICE.....	5
ANTECEDENTES.....	6-7
MARCO TEORICO.....	8-12
JUSTIFICACION.....	13-14
OBJETIVO, HIPOTESIS, PREGUNTA DE INVESTIGACION, TAMAÑO DE MUESTRA.....	15
MATERIALES Y METODOS.....	15-16
RESULTADOS.....	17-22
DISCUSION.....	23
CONCLUSION.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	25

ANTECEDENTES:

HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.

La circulación pulmonar es un circuito de baja resistencia y las cifras de presión son similares en el niño y en el adulto. Normalmente la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) varía entre 18 y 25 mmHg, la presión diastólica (PDAP) se encuentra entre 6 y 10 mmHg, y la presión media (PMAP) entre 12 y 16 mmHg. La hipertensión pulmonar es una enfermedad crónica e inhabilitante que afecta los vasos pulmonares, y se define como hipertensión pulmonar cuando la presión sistólica está arriba de los 30mmHg y/o la Presión media arriba de los 25mmHg. (6)

La hipertensión pulmonar (HP) se denomina primaria cuando su etiología es desconocida y secundaria cuando es la complicación de un problema médico conocido. La incidencia de la HP primaria es baja, la HP secundaria es mucho más común y con importante tasa de morbi-mortalidad, a menudo no es diagnosticada y su prevalencia real desconocida. (5)

Esta patología es poco frecuente y usualmente de causa desconocida, su incidencia anual en la población general se estima entre 1-2 casos por 1.000.000 habitantes por año. Es más frecuente en la 3ª y 4ª décadas de la vida, y en el sexo femenino. (5)

Aun con un diagnóstico precoz su pronóstico es malo. No tratada, se produce disminución de la compliansa vascular, o lo que es igual, un aumento de la resistencia, con progresiva elevación de la presión en el circuito menor, con la consecuente insuficiencia cardíaca derecha y muerte. En el pasado, esta entidad era intratable, sólo podía ofrecerse oxígeno y el trasplante pulmonar parecía ser la única cura. Actualmente se utilizan diversas modalidades terapéuticas con variados resultados. Pese a la gran cantidad de perturbaciones que se han demostrado clínicamente en la hipertensión arterial pulmonar, no queda aún claro cuáles son causas y cuáles consecuencias. (4)

Aun cuando se conoce bastante de los cambios anátomo-patológicos y moleculares, el tratamiento de la hipertensión pulmonar es casi empírico pues el mecanismo íntimo que lleva a la proliferación de músculo liso no ha sido del todo aclarado.

El tratamiento de esta patología continua siendo difícil por múltiples factores, hay muchos estudios sobre los diferentes fármacos a utilizar como iloprost, sildenafil, oxido nítrico, prostaglandina I₂, prostaglandina E₁, inhibidores de la fosfodiesterasa como milrinona, zaprinast, donadores de oxido nítrico como nitroglicerina y nitroprusiato de sodio, etc., cada uno de estos presenta inconvenientes en su uso por lo que es necesario continuar realizando investigaciones para encontrar el fármaco ideal para el tratamiento. (3)

Hoy se pretende realizar un estudio que demuestre la utilidad de la nitroglicerina inhalada en la disminución de la Hipertensión Arterial Pulmonar, hay pocos estudios al respecto pero que ya demuestran la disminución de la presión de la arteria pulmonar con su uso.

Ya en estudios se observa que la nitroglicerina inhalada produce significativa reducción en la presión media de la arteria pulmonar y en las resistencias vasculares pulmonares, incrementa también el radio PaO₂/FiO₂.

De otra mano la nitroglicerina es metabolizada a Oxido Nítrico que es un potente relajante de musculo liso vascular en las células endoteliales vasculares, en adición la administración de nitroglicerina es más fácil comparada al oxido nítrico. No se ha reportado toxicidad de nitroglicerina inhalada en la literatura esto puede corresponder al uso de dosis más bajas que las dosis IV que son reportadas como toxicas, dosis de 5mg/kg deben ser evitadas para prevenir significativa metahemoglobinemia.(1).

La falta de efectos secundarios también es avalada por el estudio que se realizo en niños con enfermedad cardiaca congénita donde se administro nitroglicerina inhalada y en sus resultados se concluye que no se presentaron efectos adversos como aumento de frecuencia cardiaca, hipotensión, o disminución de la saturación.

La nitroglicerina indica la literatura que su uso es más fácil y de costo más barato que el oxido nítrico. La nitroglicerina se le determinan mas efectos que la simple vasodilatación la que la convierte en un medicamento muy útil en el tratamiento de esta patología, ya que incrementa el flujo sanguíneo de las áreas produciendo mejor ventilación en los alveolos, reduce los cortocircuitos intrapulmonares, por ende reduciendo la resistencia vascular pulmonar y la pos carga del ventrículo derecho. (1)

MARCO TEORICO.

DEFINICION:

La hipertensión pulmonar es una enfermedad crónica e inhabilitante que afecta los vasos pulmonares y se define por una presión sanguínea media en la arteria pulmonar mayor a 25 mmHg en reposo o mayor a 30 mmHg en ejercicio, o una presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía mayor de 40 mmHg.

La clasificación por valor de presión en leve moderada y severa que presenta la literatura es la siguiente:

	Ligera	Moderada	Severa
PAPm (mmHg)	20-30	31-40	>40
PSP (mmHg)	35-45	46-60	>60

La hipertensión pulmonar (HP) se denomina primaria cuando su etiología es desconocida y secundaria cuando es la complicación de un problema médico conocido. La incidencia de la HP primaria es baja, de uno a dos casos por millón de personas en la población general. La HP secundaria es mucho más común y con importante tasa de morbi-mortalidad, a menudo no es diagnosticada y su prevalencia real es desconocida. La circulación pulmonar es un circuito de baja resistencia y las cifras de presión son similares en el niño y en el adulto.

Normalmente la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) varía entre 18 y 25 mmHg, la presión diastólica (PDAP) se encuentra entre 6 y 10 mmHg, y la presión media (PMAP) entre 12 y 16 mmHg.(1) Se considera que existe hipertensión pulmonar cuando la presión sistólica está arriba de los 30mmHg y/o la presión media arriba de los 25mmHg.

CUADRO CLÍNICO

SINTOMAS SIGNOS: Disnea de esfuerzo, Ingurgitación yugular, Fatiga, 2º ruido pulmonar, Dolor torácico aumentado, Síncope, Soplo de la insuficiencia tricuspídea, Hemoptisis, Hepatomegalia, Edema de extremidades inferiores.

Los síntomas más comunes (la disnea de esfuerzo, la fatiga y el síncope) se deben a la imposibilidad de aumentar el gasto cardíaco durante un esfuerzo físico. El dolor torácico se deba a la isquemia del ventrículo derecho.

HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA

Poco frecuente y de causa desconocida, su incidencia anual en la población general se estima entre 1-2 casos por 1.000.000 habitantes y año (3). Es más frecuente en la 3ª y 4ª décadas de la vida, y en el sexo femenino. Existe una forma familiar de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta (6% de todos los casos de HPP) (4): es idéntica a la esporádica, aunque el diagnóstico se suele hacer a edades más tempranas en la forma familiar debido a un mayor nivel de sospecha.

La enfermedad se produce por afectación de los vasos pulmonares de pequeño calibre (enfermedad vascular pulmonar). La lesión plexiforme es el hallazgo histopatológico típico, aunque no es patognomónico ni constante ya que hallazgos Clínicos y patológicos similares pueden ocurrir en algunos tipos de HP secundaria. La etiología de la HPP es desconocida. Su patogénesis es compleja, y en ella concurren tanto factores genéticos (que explican la susceptibilidad individual) como factores exógenos (fármacos, virus, tóxicos, etc).

METODOS DIAGNOSTICOS:

Ecocardiografía: descarta enfermedades congénitas, valvulares, y miocárdicas, y puede proporcionar una estimación de la presión sistólica pulmonar útil para valorar de forma no invasiva la respuesta al tratamiento.

Pruebas funcionales respiratorias: descartan trastornos significativos del parénquima pulmonar o de las vías respiratorias. En la mayoría de los casos la gasometría arterial presenta una hipoxemia con hipocapnia causada por un desequilibrio de ventilación-perfusión (4).

Pruebas de esfuerzo cardiopulmonar: revelan un patrón de función cardíaca alterada, con reducción del consumo máximo de oxígeno, elevación de la ventilación minuto, un umbral anaeróbico bajo y un pulso de oxígeno reducido. Existe buena correlación entre la distancia recorrida en el test de los seis minutos caminando y el pronóstico de la hipertensión pulmonar. Es la prueba que mejor evalúa la situación funcional permitiendo realizar una monitorización no invasiva de la respuesta al tratamiento.

Gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar: es normal, o presenta defectos subsegmentarios, particularmente en la enfermedad veno-oclusiva, en contraste con los grandes y múltiples defectos de perfusión típicos de la hipertensión pulmonar de origen tromboembólico (4).

Arteriografía pulmonar: es útil cuando la gammagrafía de perfusión pulmonar no es concluyente y es de obligada realización cuando existen defectos de perfusión segmentarios o subsegmentarios en la gammagrafía que sugieren enfermedad tromboembólica crónica de grandes vasos (4).

Tomografía computarizada (TC) y Resonancia Nuclear Magnética: se recomienda realizar un TC de alta resolución cuando la capacidad pulmonar total es $\leq 70\%$ o el coeficiente de difusión es $\leq 50\%$ para evaluar el parénquima pulmonar y descartar la presencia de enfermedad intersticial pulmonar y enfermedad veno-oclusiva.

Biopsia pulmonar: en general se considera que conlleva un riesgo elevado sin que exista evidencia de que aporte información clínica adicional. Sólo estaría justificada en determinadas situaciones específicas individualizadas, como el diagnóstico de vasculitis activas (2).

Cateterismo cardíaco: se caracteriza por un marcado aumento de la presión de la aurícula derecha y un gasto cardíaco bajo. Las presiones del lado izquierdo del corazón habitualmente son normales.

La presión de enclavamiento pulmonar es generalmente normal, incluso en la enfermedad veno-oclusiva, debido a la permeabilidad de las grandes venas pulmonares y a la naturaleza parcheada de la enfermedad en las venas

Test agudo con vasodilatadores: predice la respuesta a largo plazo con tratamiento vasodilatador oral. Se recomienda realizarlo a todos los pacientes para determinar la capacidad de respuesta al tratamiento vasodilatador (2).

Los fármacos recomendados son: el epoprostenol intravenoso, el óxido nítrico inhalado y la adenosina intravenosa. Aunque no existe consenso en la definición de los pacientes que se consideran respondedores se puede aceptar la siguiente división según los hallazgos objetivados durante el test (3,5):

1. Respondedores: reducción de PAPm \geq 20% o una disminución de la PAPm \geq a 10 mmHg, con aumento o mantenimiento del gasto cardíaco (GC). Suponen aproximadamente un 20% de todos los pacientes con HPP, presentando una alta probabilidad de mejoría clínica y hemodinámica tras tratamiento vasodilatador oral junto con mayor supervivencia.

2. Respondedores de resistencia: reducción de las RVP $>$ 20% sin reducción significativa de la PAPm (la reducción se produce a expensas de un aumento del GC). No se conoce su significado. No se benefician del tratamiento vasodilatador por vía oral.

3. No respondedores: reducción de las RVP $<$ 20% sin reducción significativa de la PAPm. No se recomienda el tratamiento vasodilatador con calcioantagonistas por Segundo ruido reforzado en foco pulmonar Galope ventricular derecho por cuarto tono.

Frémito palpable en borde esternal izquierdo (hipertrofia ventricular derecha)

Pulso venoso con onda "a", Pulso venoso con onda "v", Presión venosa yugular elevada

Soplo de Graham-Steell, Signos de insuficiencia cardíaca derecha. Galope ventricular derecho por tercer tono

Vía oral, ya que no altera el curso clínico ni la supervivencia.

4. Respuesta desfavorable: caída de la presión arterial sistémica media $>$ 20% con mantenimiento o disminución del GC. El tratamiento vasodilatador está contraindicado.

MANEJO TERAPÉUTICO:

Vasodilatadores

La respuesta al tratamiento vasodilatador es impredecible, por lo que es obligado llevar a cabo el test agudo antes de iniciar el tratamiento a largo plazo (2).

Bloqueantes de los canales del calcio Sólo están recomendados en aquellos pacientes respondedores en el test agudo, sin que se haya demostrado su utilidad en el resto de pacientes. Los fármacos más ampliamente utilizados a largo plazo son la nifedipino y el diltiazem, los cuales producen una mejoría sostenida en un 25 a un 30% de los pacientes (2). Las dosis requeridas para obtener efectos beneficiosos en la HPP son más altas que las que se utilizan en el tratamiento de la hipertensión arterial o en la enfermedad coronaria, aunque los requerimientos y la tolerancia varían considerablemente.

El uso de verapamil no está recomendado, debido en parte a sus efectos inotrópicos negativos (Tabla 5).

Prostaciclina Se ha comprobado que el epoprostenol (prostaciclina, PGI₂) en perfusión intravenosa continua mejora la hemodinámica y aumenta la tolerancia al

ejercicio alargando la supervivencia en la HPP grave (clase funcional III-IV de la NYHA).

Los efectos adversos mayores relacionados con el tratamiento se derivan principalmente del método de administración, que incluye mal funcionamiento de la bomba, infecciones en relación con el catéter y trombosis venosa. La interrupción de la perfusión de forma brusca puede ser mortal (3). El tratamiento con epoprostenol está contraindicado en la enfermedad venooclusiva pulmonar porque puede provocar un edema pulmonar agudo al incrementar el flujo sanguíneo anterógrado.

Otras propiedades del fármaco distintas a su actividad vasodilatadora, que incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria y los efectos en el remodelado vascular, pueden ser las responsables de los beneficios a largo plazo. Puede ser usado como primera opción de tratamiento o como puente al trasplante.

Anticoagulación

Indicada en todos los pacientes, especialmente en aquellos que no responden al test vasodilatador agudo. La Anticoagulación oral es la de elección (2), a dosis suficientes para mantener un INR en torno a 1.5-2.

Otras medidas de soporte

Los diuréticos son de utilidad para reducir la precarga en pacientes con fallo derecho. Los pacientes con hipoxemia, en reposo o inducida con el esfuerzo, pueden experimentar mejoría sintomática con oxígeno suplementario. Algunos recomiendan el uso de glucósidos cardíacos, como la digoxina, cuando se administran calcioantagonistas, dirigidos a contrarrestar el efecto inotrópico negativo de los bloqueantes del calcio.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la HPP sin tratamiento es malo, siendo la media de supervivencia tras el diagnóstico de 2,5 años. Actualmente las recomendaciones se dirigen principalmente hacia un diagnóstico precoz de la enfermedad para una instauración del tratamiento en una fase más temprana de la enfermedad como intento de mejorar el pronóstico a largo plazo (2).

Fármacos vasodilatadores más frecuentemente usados: vía de administración y dosis

Las causas principales de muerte son el fallo derecho progresivo (63%), la muerte súbita (7%) y la neumonía (7%) (5).

Los nuevos enfoques terapéuticos van dirigidos a identificar los mecanismos patogénicos y mejorar la terapéutica farmacológica (2). Entre los tratamientos actualmente en desarrollo estaría la posibilidad de nuevas vías de administración para la prostaciclina (Subcutánea e inhalada), así como nuevas sustancias:

inhibidores de la endotelina 1, inhibidores del tromboxano A2 y de la angiotensina, e inhibidores de la fofodiesterasa. Otras vías de investigación se dirigen a la producción de sustancias que modulan los canales de K⁺ de la fibra muscular lisa (responsables de la vasoconstricción), así como al bloqueo de la angiogénesis y los factores de crecimiento celular.

INDICADORES DE MAL PRONÓSTICO EN LA HPP: DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO

El Ecocardiograma con Doppler es el método más práctico y eficaz para el diagnóstico inicial de la hipertensión pulmonar. La ecocardiografía tiene un valor clínico muy importante una vez que permite el cálculo de la presión arterial pulmonar, la repercusión hemodinámica en las cavidades derechas y la evaluación de medidas terapéuticas.(4,5,6) Actualmente la confiabilidad de la ultrasonografía Doppler en el cálculo a la presión arterial de la arteria pulmonar es comparable a los resultados del cateterismo cardíaco.

El Eco-bidimensional no es útil en los estadios iniciales de la HP indica las alteraciones anatómicas cardíacas secundarias a la HP de larga evolución.

- Hipertrofia del ventrículo derecho
- Aumento del volumen del ventrículo derecho
- Desvío del septum interventricular hacia la izquierdo
- Dilatación de la arteria pulmonar.

Es muy difícil determinar con precisión el volumen y la función contráctil del ventrículo derecho por el eco bidimensional, por su forma compleja, intensa trabeculación y acceso ecocardiográfico limitado. La Eco- cardiografía Doppler es el principal método no invasivo que permite determinar con precisión los niveles de presión de la arteria pulmonar.

1. Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar:

Para el cálculo de la PSAP se utiliza el reflujo de la válvula tricúspide. Es un método simple, fácilmente obtenido y con muy buena correlación con los resultados del cateterismo cardíaco. Se utiliza la visión de cuatro cámaras.

JUSTIFICACION:

La hipertensión pulmonar es una patología que puede ser clasificada como primaria, o secundaria, según su etiología; independientemente de su clasificación su progresión no se detiene y puede llevar al paciente a falla cardiaca derecha, y posteriormente a la muerte (1).

Se tiene una amplia gama de estudios con medicamentos que puedan disminuirla la HAP como oxido nítrico, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina IV, iloprost, prostaglandinas, sildenafil, etc. (1,3,4) pero al momento no se tiene la certeza de que los resultados obtenidos con estos medicamentos sea la requerida para el paciente y a la vez su aplicación se hace complicada por la falta de la selectividad de su efecto a nivel pulmonar dando como consecuencia efectos colaterales a nivel sistémico, y los que si son selectivos tienen un alto costo económico (prostaglandinas) o el requerimiento para su administración de equipo especial y complejo como en el caso del oxido nítrico (1,2,3).

Consideramos este tema para investigación ya que la mayoría de pacientes que consultan con esta patología su etiología es cardiaca, además los casos de origen pulmonar con el tiempo pueden desencadenar cor pulmonare como complicación, esto nos hace iniciar la búsqueda de un medicamento ideal para su tratamiento, la importancia de poder encontrarlo radica en el beneficio de la mejoría clínica de los pacientes. (1; 4,7)

Los donadores de oxido nítrico están bien descritos, poco estudiados, pero ya los estudios preliminares denotan los efectos que tienen, por lo que se decide la utilización de nitroglicerina nebulizada es este estudio, ya que como donador de oxido nítrico tiene un efecto rápido, cuenta con selectividad a nivel pulmonar con lo que disminuyen los efectos colaterales sistémicos, mencionando incluso ningún efecto a ese nivel con dosis bajas, y a la vez se reporta la disminución de la presión pulmonar, las resistencias vasculares pulmonares, y el producir remodelado en el tejido pulmonar permitiendo un mayor flujo sanguíneo a ese nivel. (1, 2, 3,4)

Es importante mencionar que estudios sobre la utilización de Nitroglicerina al momento son escasos, y de ellos solamente uno ha sido realizado en población adulta, pero en pacientes con la característica de ser pos operados de cirugía Cardiaca por valvulopatía mitral, este estudio ya denota una clara reducción de la presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media, además de la resistencia vascular pulmonar, sin afectar la frecuencia cardiaca, ni presión sistólica, diastólica y media arterial a la dosis utilizada; al igual que otros estudios realizados en niños y animales de experimentación denotando resultados similares. Y sugiriendo estos mismos estudios la realización de un estudio más amplio. (1, 2,3).

Por lo que se decide la realización de este estudio para poder definir el efecto de la nitroglicerina inhalada en la población Mexicana con Hipertensión Arterial

Pulmonar, y utilizar los resultados además como pauta inicial para otros estudios complementarios que pudieran definir si todos los efectos beneficiosos que presenta este medicamento a corto plazo se puedan mantener largo plazo y así lograr determinarlo como el fármaco ideal para el tratamiento de esta patología de difícil tratamiento.(1)

PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS:

La nitroglicerina inhalada es eficaz para reducir la hipertensión arterial pulmonar en un 95% de los pacientes estudiados.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿La nitroglicerina inhalada es útil para reducir la hipertensión pulmonar?

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Calculo para el tamaño de la muestra por medio del programa epidat 3,1; tamaño de la muestra:

1. Intervalo de confianza para hipertensión media con desviación estándar de 5.6 y 11.2 con precisión del 80%, con efecto de diseño 10 al 95% de confianza.

Tamaño: 10 pacientes.

OBJETIVO

En este estudio tratamos de determinar si la nitroglicerina inhalada reduce la hipertensión arterial pulmonar, determinando si el porcentaje de disminución es representativo, y a las complicaciones que puedan presentarse por su uso.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio prospectivo, experimental, transversal, de junio del 2009 a junio del 2,010.

MATERIALES Y METODOS:

MATERIALES:

- Pte que consulten al servicio de cardiología con diagnostico de HAP.
- Médico jefe de Hemodinámia, médicos residentes de Hemodinámia y médico. Residente de cardiología (tesista), para realización del cateterismo cardiaco.
- personal de enfermería, e intendencia del servicio de Hemodinámia.
- sala de Hemodinámia del hospital Juárez de México.
- lidocaína, aguja, introductor 6 french, guía, catéter pigteíl, micronebulizador, nitroglicerina, fluoroscopia.
- Servicio de encamamiento del hospital Juárez de México.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pte de cualquier edad.
- Pte de cualquier género.
- Pte con HAP primaria o secundaria.
- Hipertensión arterial pulmonar de cualquier clasificación (leve, moderada, severa), determinada por Ecocardiograma.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Pte con contraindicación para el cateterismo (trastorno de coagulación, hipotensión severa, shock, etc.).
- Pte que rehusé al procedimiento.

DEFINICION DE VARIABLES:

Edad (variable discreta, con escala de medición ordinal), medida en años.

Genero (variable categórica, escala de medición nominal), determinada en femenino y masculino.

Grado de hipertensión arterial pulmonar determinada por Ecocardiograma.

- leve (35-45 mmHg) - moderada (46-60mmHg) - severa (>60mmHg).

TECNICA:

CATETERISMO.

Se ingresa a sala de hemodinamia, se realiza asepsia y antisepsia de miembro pélvico derecho, se realiza punción de la vena femoral derecha por técnica de seldinger (se infiltra lidocaína 2 a 2.5 cm del ligamento inguinal, se utiliza una aguja de calibre 18 de seldinger. la aguja debe ser tomada de manera que el dedo índice y medio están por debajo de las alas laterales de la aguja y el pulgar se apoye en la parte superior del obturador de forma sólida, la aguja se introduce por el plano sagital un ángulo de aproximadamente 45° cefálica como el periostio es muy sensible y si la infiltración inicial no alcanzo este nivel para anestesiarlo se infiltran lidocaína adicional en los tejidos profundos a través de la cánula externa, en este punto, la aguja de seldinger debería haber atravesado la vena femoral.

Luego se introduce introductor 6 french posteriormente la guía del catéter y luego el catéter tipo pigtail, hasta alcanzar la arteria pulmonar donde se medirá la presión de la arteria pulmonar, posteriormente se procede a nebulizar con Nitroglicerina a dosis de 5 mgs., no exceder 5mgs/kg/día, mas 1cc de solución salina por 10 minutos, posteriormente se procede a medir nuevamente la presión arterial pulmonar, se finalizara el procedimiento, se realizan las curvas de presión, se imprimen, se valora la diferencia de presión pulmonar del inicio y final del procedimiento para valorar la disminución de la misma, se llena la boleta recolectora de datos.

- MICRONEBULIZACION:

Al grupo de pacientes en estudio se les procede a nebulizar con

micronebulizador convencional, se agrega 5 a 10mg de nitroglicerina, mas 10 cc de solución salina al 0.9%, se nebuliza por 10 minutos transcateterismo.

DESCRIPCION OPERATIVA:

- Se procede a seleccionar a los pacientes con diagnostico de hap.
- Se explica el procedimiento al paciente, y se llena el consentimiento informado.
- Se programa para cateterismo.
- Se ingresa a sala de Hemodinámia, se realiza el cateterismo derecho por técnica de Seldinger. posteriormente se procede a nebulizar con nitroglicerina (5 a 10mg por nebulización) no exceder 5mgs/kg/día, mas solución salina por 10 minutos, se mide nuevamente la presión arterial pulmonar, se termina el procedimiento, se realizan las curvas de presión, se imprimen, se evaluar la diferencia de presión pulmonar el inicio y final del procedimiento, se llena la boleta recolectora de datos.

RESULTADOS

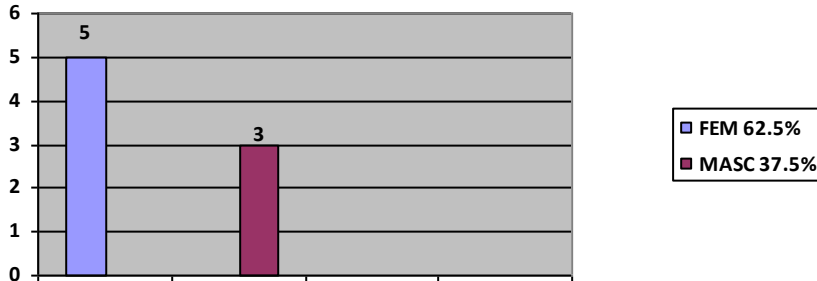
CUADRO 1.

VALORES DE PRESION PULMONAR OBTENIDOS POR ECOCARDIOGRAMA Y CATETERISMO INICIAL.

PACIENTE	PSAP ECOCARDIOGRAMA	PSAP INICIAL EN CATETERISMO	DIF.
1	60	122	+62
2	28	133	+105
3	40	35	-5
4	40	42	+2
5	137	107	-20
6	60	44	-16
7	129	113	-16
8	62	67	+5
9	38	12	-26
10	51	30	-21
11	65	23	-42
PROMEDIO	64.5	66.18	

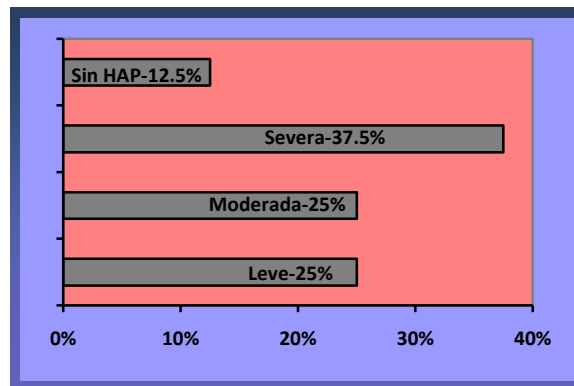
Este cuadro nos revela la diferencia marcada en medir la PSAP por Ecocardiograma y cateterismo cardiaco, diferencia abismal tanto en infra estimar como en supra estimar los valores, a favor en su mayoría al cateterismo cardiaco. Este cuadro nos permitió por lo mismo excluir a 3 pacientes (9,10,11) del estudio ya que por cateterismo tenían valores normales de PSAP.

GRAFICO 1.
DETERMINACION DE GÉNERO DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.



Este grafico demuestra que el 62.5% (5 casos) de los pacientes estudiados con HAP son mujeres.

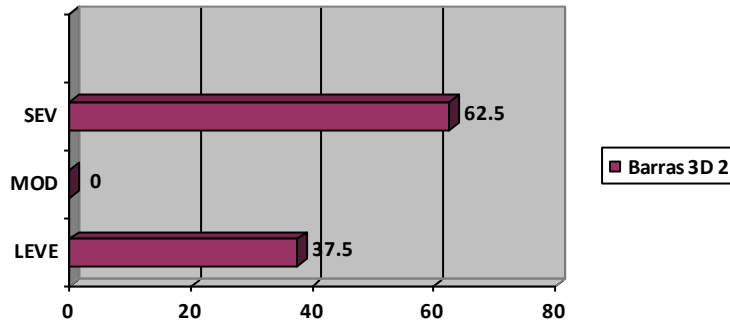
GRAFICO No.2
CLASIFICACION HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR POR VALORES ECOCARDIOGRAFICOS



Se determina el predominio de HAP severa con un 37.5% (3 casos), y un 12.5% (1 caso) sin HAP, que posteriormente por cateterismo se encuentra un valor que lo incluye como HAP.

GRAFICO No.3

CLASIFICACION DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR, LEVE, MODERADA, SEVERA; POR CATETERISMO CARDIACO DERECHO.



Aquí se determina la diferencia entre la valoración de la PSAP a través del cateterismo en el que predomina la HAP severa con 62.5 (5 casos) el doble que el obtenido en valores por Ecocardiograma, HAP leve 37.5% (3casos), no determinando casos clasificados como moderados..

CUADRO #2.
VALORES DE PSAP POR CATETERISMO, VALOR INICIAL Y VALOR FINAL
POS NEBULIZACION DE NITROGLICERINA.

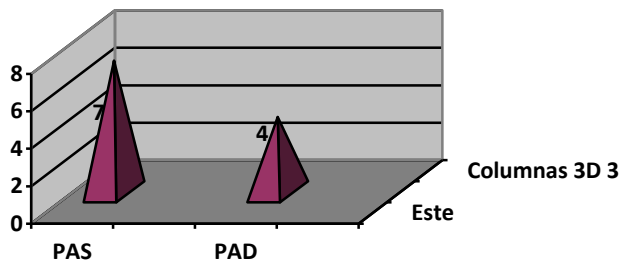
Paciente.	PSAP inicial Cateterismo.	PSAP final pos nebulización NTG	Disminución mmHg.	Porcentaje
1	122	62	60	49.18%
2	133	103	20	22.55%
3	35	27	8	22.85%
4	42	37	5	11.90%
5	107	69	38	35.51%
6	44	34	10	22.72%
7	113	97	16	14.15%
8	67	33	34	50.74%
PROMEDIO			23.8mmHg.	28.7%

Este cuadro demuestra el valor inicial de PSAP por cateterismo y el valor final después de 10 minutos de nebulización con nitroglicerina, la disminución fue en el 100% de los paciente con disminución mínima de 5 mmHg y máximo de 60mmhg, con un promedio de 23.8 mmHg, superando la disminución planteada como objetivo de 10mmhg en el 87.5% de los pacientes. Además los valores representados en porcentajes demuestran una disminución mínima de 11.90% y máximo de 50.74%, con un promedio de 28.7%

TABLA No. 3
VALORES DE PRESION ARTERIAL INICIALES Y POS NEBULIZACION CON NITROGLICERINA.

PRESION ARTERIAL	INICIAL	FINAL
1	101/60mmHg	108/71mmHg
2	120/80mmHg	110/70mmHg
3	110/85mmHg	100/80mmHg
4	90/60mmHg	85/60mmHg.
5	90/70mmHg.	90/65mmHg
6	110/70mmHg	110/70mmHg.
7	120/70mmHg	110/70mmHg
8	150/98 mmHg	133/97mmHg

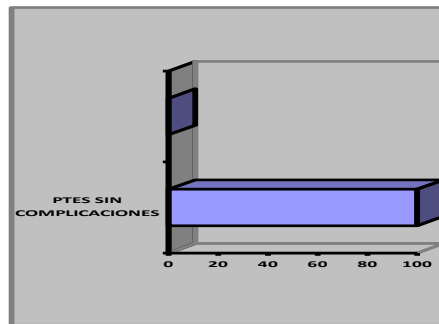
GRAFICO No. 4.
DISMINUCION PROMEDIO DE PAS Y PAD.



Se demuestra que no hay cambios significativos en la presión arterial con el uso de nitroglicerina inhalada.

GRAFICO No.5

PORCENTAJE DE COMPLICACIONES PRESENTADAS DURANTE LA ADMINISTRACION DE NITROGLICERINA.



No se determino ninguna complicación secundaria al uso de nitroglicerina en el grupo de estudio.

DISCUSION DE RESULTADOS.

Se analizan los resultados obtenidos en el grafico se observa la diferencia de PSAP en los pacientes al inicio del cateterismo, y luego la medición de PSAP pos nebulización con nitroglicerina, evidenciando efectividad de la nitroglicerina para la disminución de la PSAP en valor mayor del esperado (>10mmHg) un promedio de disminución de 23.8mmHg, y en porcentaje disminución mínima de 11.9 % hasta 50.74% con un promedio de 28.7% de disminución, que nos permite concluir que la nitroglicerina es útil para la disminución de la PSAP en un valor representativo. Además nos permitió validar la hipótesis.

Además se determina que el 100% de los pacientes estudiados no presento disminución importante de la presión arterial, la disminución presentada en promedio fue de 7 mmHg de presión arterial sistólica y 4 mmHg de presión arterial diastólica. Además no es referido ningún signo clínico ni determinado ningún síntoma en los pacientes durante la nebulización, lo que permite indicar que el 100% de los pacientes no presentaron complicación alguna al medicamento.

Otro dato importante determinado es la disociación entre los valores de PSAP obtenidos en Ecocardiograma y en el cateterismo derecho, confirmando que el Ecocardiograma infravalora la medición de la PSAP determinando a los pacientes en una clasificación de HAP que no les corresponde, representan 37.5% de HAP severas, en contra de 62.5% de las HAP clasificadas por el cateterismo como severas, determinando a la vez supra valoraciones que hacen excluir a 3 pacientes en el estudio ya que en el cateterismo se demuestra una PSAP normal.

De los pacientes estudiados con diagnostico de HAP el 62.5% son mujeres y el 37.5% son hombres.

CONCLUSIONES

1. La nitroglicerina inhalada es útil para disminuir la PSAP de forma significativa.
2. No se determinaron complicaciones relacionadas a la administración de nitroglicerina inhalada, lo que indica seguridad en su uso por esta vía.
3. Se presenta disociación importante entre los valores de PSAP determinados por ecocardiografía y cateterismo, clasificando así de forma errónea la severidad de la HAP en los pacientes, lo que podría ser un parámetro poco fiable a considerar cuando se requiera una decisión terapéutica en los ptes.
4. Se considera este estudio una pauta inicial e importante para realizar nuevos estudios en busca del efecto de la nitroglicerina a largo plazo en PSAP, comparándola a fármacos ya existentes. Y además estudios que determinen el método diagnóstico más preciso para medición de HAP, en beneficio del paciente.

REVISION BIBLIOGRAFICA.

1. Yurtseven N. Karaca P. y col. Effect of Nitroglycerin Inhalation on Patients with Pulmonary Hypertension Undergoin Mitral Valve Replacement Surgery. *Anest* 2003; 99: 855-58.
2. Puikan K. Chunyu Z. y col. Inhalation of Nebulized Nitroglycerin, a Nitric Oxide Donor, For the Treatment of Pulmonary Hypertension Induced by High Pulmonary Bloom Flow. *Springer* 2006; 21: 169-79.
3. Goyal P. Kiran U. Chauhan S. y col. Efficacy of Nitroglycerin Inhalation in Reducing Pulmonary Arterial Hypertension in Children with Congenital Heart Disease. *BJA* 2006. 97: 208-14.
4. Humbert M. Sitbon O. Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2004. 351: 1425-36.
5. Sanchez V. Velazquez M. y col. La Hipertensión Pulmonar. *FRV*. 2001, 6: 333-39.
6. Icaro M. Blandón R. y col. Evaluación Pulmonar por Ecocardiografía. *Revista Med. Panamá*. 2004; 29:5-9.
7. Braunwald Eugene. Y col. Tratado de Cardiología. Rich Stuart. Hipertensión Pulmonar. 7ma edición, España, Elsevier. 2006: 1807-1839-1194.
8. Ruesga Eugenio. Jauregui Ricardo y col. Cardiología. Espinoza Eliseo. Hipertensión Arterial Pulmonar. 1ra Edición. México: Manual Moderno. 2005: 1023-31.
9. Guadalajara J. Cardiología. Hipertensión Arterial Pulmonar 6ta. Edición . México: Méndez Editores. 2007: 1136- 46.
10. Fuster Valentin y col. Hursts the Heart. Lewis J. Rubin Pulmonary Hypertension. 12 a. Edición. China: Mc Graw Hill. 2008: 1641-46.

