

11205  
205.  
4



**Universidad Nacional Autónoma de México**

División de Estudios de Postgrado  
Facultad de Medicina  
Instituto Nacional de Cardiología  
"Ignacio Chávez"



**DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA CON EL  
USO DE VASODILADORES EN EL TRA-  
TAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTE-  
RIAL PULMONAR PRIMARIA 1977-1987**

**T E S I S**

Que para obtener el título en la especialidad de:

**C A R D I O L O G I A**

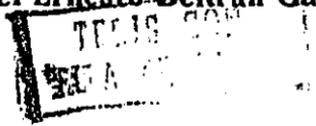
P r e s e n t a :

**Dr. Miguel Ernesto Beltrán Gamez**



**INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGÍA**

México, D. F.



Febrero 1988



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.

## INDICE

	PAG.
INTRODUCCION .....	1
MATERIAL Y METODOS .....	2
RESULTADOS .....	5
DISCUSION .....	10
CONCLUSIONES .....	15
BIBLIOGRAFIA .....	16
CUADROS .....	18
FIGURAS .....	26

## INTRODUCCION

La Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria (HAP-P) o de etiología desconocida es una entidad rara, pobremente entendida en su etiopatogenia y de curso generalmente fatal a corto-plazo. Es un padecimiento que afecta primordialmente a gente joven y que tiene predominio en el sexo femenino (1,2). Sus signos y síntomas se relacionan a la existencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) cuya causa no resulta clara. El diagnóstico se establece por exclusión de otras patologías capaces de generar HAP. La calidad de vida de estos pacientes está limitada en general por síntomas relacionados a la incapacidad que tienen para incrementar su gasto cardíaco durante el ejercicio y así, son frecuentes la disnea, el síncope y el angor de esfuerzo. Se agregan en la evolución manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestivo-venosa (ICCV) de grado variable. La etapa final se caracteriza por síndrome de bajo-gasto e ICCV (3,4,22).

Aunque la HAP-P tiene un sustrato de daño vascular importante, también existe evidencia de componente vasoespástico, potencialmente reversible, que puede ser significativo en algunos casos (5,6). He de ahí, que en la última década ha surgido un interés renovado en el uso de fármacos vasodilatadores en el manejo de estos enfermos en un intento de prolongar o cuando menos de mejorar su calidad de vida (7-11,22). ¿Es esto posible ? .

En el presente estudio, comunicamos la experiencia derivada del uso de vasodilatadores en 40 pacientes con HAP-P estudiados, en los últimos 10 años, de manera consecutiva en el Depto. de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

## MATERIAL Y METODOS

Pacientes. En los 40 pacientes estudiados, el diagnóstico de HAP-P se estableció por la demostración de HAP en cuya génesis no se pudo reconocer una causa, activa o pasiva, capaz de generarla (12,13). Su estudio incluyó, además de historia-clínica y examen físico, los siguientes estudios: perfil inmunológico, estudio radiológico, ECG, ecocardiográfico, pruebas de función respiratoria, gammagrafía pulmonar y de los miembros inferiores y finalmente estudio hemodinámico. Con esta metodología los pacientes cumplieron con los criterios establecidos para el diagnóstico de HAP-P (2,14).

Estudio hemodinámico. El protocolo de estudio de estos pacientes se ha mantenido prácticamente sin modificación en el transcurso de los años. Todos los procedimientos fueron explicados a los pacientes o a sus Padres con anticipación y se obtuvo su consentimiento por escrito.

Los pacientes fueron estudiados en ayuno y en la posición de decúbito supino. No recibieron ningún otro tipo de medicación excepto sedación ligera (hidrato de cloral v.o.) en algunos niños. La metodología de la medición hemodinámica, realizadas tanto en el reposo como durante el ejercicio y la valoración de respuesta a drogas vasodilatadoras se ha publicado previamente (8,9,16). Brevemente, el gasto cardíaco (GC) se midió por el método de termodilución y las presiones vasculares se obtuvieron con un catéter de Swan-Ganz colocado en la arteria pulmonar. Este catéter sirvió también para el muestreo de sangre venosa mezclada. Se canuló también la arteria humeral con una aguja de Courmand-Potts para el registro de la presión sistémica y muestreo de sangre arterial. Se utilizaron las fórmulas establecidas para el cálculo del índice cardíaco (IC), Resistencia vascular pulmonar total (Rp), Resistencia sistémica (Rs) y el índice  $Rp/Rs$ .

Ejercicio. Se familiarizó a los pacientes con la técnica. Después de las mediciones de control, el paciente realizó el ejercicio en la posición de decúbito supino con el método de

Bronfin y cols. (17). Las presiones vasculares se registraron continuamente excepto durante la colección de las muestras de sangre. Las muestras de sangre y de aire espirado se colectaron simultáneamente y fueron analizadas de inmediato. El GC fue medido durante el último minuto del ejercicio. Esta forma de ejercicio aumenta el consumo de  $O_2$  de reposo cuando menos al doble (17).

Reto con vasodilatador. Después de obtener las mediciones basales, se administró la droga vasodilatadora. La dosis en el caso del isoproterenol (ISO) fue de 3 a 5 mcg en la arteria pulmonar en un periodo de un minuto. La hidralazina (HDL) se administró a razón de 0.33 mg/Kg en el mismo sitio y en un periodo de 3 minutos y la nifedipina (NFD) en dosis de 10 a 20-mg por vía sublingual.

Se registró la Pp y la Ps continuamente excepto durante la colección de las muestras de sangre. El GC se midió cada 15 minutos hasta lograr un incremento sostenido (30 a 45 min. aprox.) en el caso de la HDL y de la NFD. Con el ISO el efecto vasodilatador se observó a los 3-5 min. Una vez obtenido el efecto del medicamento, en la mayoría de los pacientes se repitió el ejercicio.

Con base en los resultados del cateterismo y la respuesta al reto con el vasodilatador se separó a los pacientes en dos grupos: con respuesta (R) o sin ella (NR). Una respuesta-benéfica se definió como: una disminución de la Pp o de la Rp (> 30% del basal), sin efecto deletéreo hemodinámico sistémico. Para esto último se consideró la disminución de la relación Rp/Rs como evidencia de un efecto predominantemente pulmonar. También se consideró a la ausencia de deterioro del intercambio gaseoso como parte de la respuesta benéfica. A los pacientes que tuvieron una respuesta benéfica durante el reto agudo, se les continuó la misma medicación por vía oral: isoproterenol tabletas SL cada 4 hs en el caso de ISO, para la HDL 50 mg c/6hs v.o. y para la NFD 10 mg cada 6 a 8 hs v.o. En la mayoría de los pacientes la respuesta a la medicación v.o. fue valorada a los siete días con un nuevo cateterismo.-

Posteriormente su evolución hemodinámica y la reactividad vascular al fármaco se ha determinado con cateterismos a intervalos regulares de tiempo (cada 12 meses promedio). Así mismo, por razones naturales de la longitud en el tiempo del estudio, algunos pacientes han tenido cambios en su medicación. La decisión para el cambio de droga se ha basado en los resultados de un estudio hemodinámico.

Para el análisis estadístico se utilizó el método de lat de student para muestras pareadas y no pareadas. El análisis de sobrevida se llevó a cabo con el método estimado de Kaplan-Mejer (18,19). Todos los resultados se expresan como valor medio  $\pm$  un error estandar de la media (EEM).

## RESULTADOS

La edad media del grupo es de  $21 \pm 1.6$  años y está integrado por 29 mujeres con edad promedio de  $21.8 \pm 1.7$  (rango 6 a 43) años y por 11 hombres de  $19.1 \pm 3.8$  (rango 1 a 41) años. Las características clínicas y los hallazgos hemodinámicos iniciales del grupo se muestran en el cuadro 1. La mayoría de los pacientes (75%) se encontraba en clase funcional II y III (NYHA). Los síntomas predominantes eran: disnea de esfuerzo (95%), síncope (62.5%), palpitaciones (55%), angor (17.5%). Había evidencia de ICCV en el 25% y de cianosis en el 45% de los enfermos. El índice cardiotorácico (ICT) promedio fue  $53 \pm 1.2\%$ .

Todos los pacientes tenían HAP ( $64 \pm 3.5$  mmHg) y aumento de la Rp ( $23.6 \pm 2$  U/m<sup>2</sup>) con presión capilar normal. La relación Rp/Rs fue de  $0.84 \pm 0.06$  y la PaO<sub>2</sub> basal era de  $56.3 \pm 1.8$  mmHg.

### Respuesta (aguda) al vasodilatador.

Con base en los resultados del cateterismo, los pacientes fueron separados en 17 que mostraron respuesta benéfica (R) y 20 que no respondieron (NR). A 3 de los pacientes no se les realizó reto. Dos de ellos porque tenían hipotensión arterial sistémica importante (en uno de estos había sospecha de hipertensión portal asociada). El otro falleció durante el cateterismo antes de cualquier intervención. Estos pacientes forman parte del grupo NR a largo plazo. Así mismo, 3 de los pacientes que inicialmente no respondieron, lo hicieron posteriormente a un segundo reto con otra droga (ver después) y pasaron a formar parte del grupo R en su seguimiento a largo plazo.

Las características clínicas y hemodinámicas del grupo R y NR se muestran en el cuadro 2. Los pacientes del grupo R (incluyendo a los 3 que inicialmente no habían respondido) tuvieron una clase funcional mejor (NYHA) que los del grupo NR. El 60% se encontraba en clase funcional I o II. En el grupo NR hubo mayor grado de cardiomegalia, datos de ICCV y mayor -

porcentaje de cianosis. Angor y síncope de esfuerzo, por otro lado, fueron mas frecuentes en el grupo R.

En la hemodinámica b́asal, en el grupo R se documentó una menor  $\bar{P}_p$  que en el grupo NR ( $49 \pm 3.3$  vs  $77 \pm 4$  mmHg,  $p < 0.05$ ) menor  $R_p$  ( $16.8 \pm 1.9$  vs  $29 \pm 3$  U/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ) y la relación  $R_p/R_s$  fue tambien inferior en este grupo ( $0.59 \pm 0.04$  vs  $1.05 \pm 0.06$ ,  $p < 0.05$ ). No hubo diferencias en el IC o en la  $PaO_2$ .

Los resultados de la respuesta a la droga vasodilatadora se muestran en el cuadro 3 y en la figura 1. En los pacientes del grupo R, la respuesta se caracterizó por una disminuci3n significativa de la  $\bar{P}_p$  (de  $52 \pm 4$  a  $41 \pm 4$  mmHg,  $p < 0.05$ ). Los valores basales en este caso representan a aquellos encontrados inmediatamente antes del reto. La  $R_p$  disminuy3 de  $17.1 \pm 1.9$  a  $9 \pm 1$  U/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$  y el IC se increment3 de  $3.37 \pm 0.2$  a  $4.85 \pm 0.4$  L/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ . La  $PaO_2$  tambien se increment3 significativamente de  $59.7 \pm 2$  a  $65.2 \pm 2$  mmHg,  $p < 0.05$ . La relaci3n  $R_p/R_s$  disminuy3 aunque no significativamente. En el grupo NR, por otro lado, ni la  $P_p$  ni la  $R_p$  disminuyeron, la  $R_p/R_s$  aument3 significativamente y no hubo cambios en la  $PaO_2$ . En este grupo el IC aument3 pero el incremento fue menor que en el grupo R ( $0.45$  vs  $1.48$  L/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ). Tres de los pacientes inicialmente NR tuvieron respuesta a otro fármaco en un reto subsecuente y se analizan por separado en el cuadro 4. El paciente 3, inicialmente descartado por deterioro hemodinámico y del intercambio gaseoso con HDL, respondi3 un año despues a NFD disminuyendo su  $P_p$  y su  $R_p$  sin deterioro de la  $R_p/R_s$  ni del intercambio gaseoso. El caso 5, sin respuesta inicial a ISO, respondi3 8 meses despues a HDL con disminuci3n de la  $R_p$ . Finalmente, el caso 11 descartado inicialmente por deterioro de su intercambio gaseoso con ISO, respondi3 dos meses despues a NFD disminuyendo su  $P_p$  sin deterioro de su  $PaO_2$ .

Respuesta al ejercicio. En el cuadro 8 y en la figura 7 se muestra la respuesta hemodinámica al ejercicio, con y sin vasodilatador, en 9 pacientes del grupo R. Durante el ejercicio sin medicamento la  $\bar{P}_p$  se elev3 de  $50.5 \pm 6.3$  a  $79 \pm 8.6$  mmHg,

( $p < 0.05$ ) ante un incremento de IC de  $2.94 \pm 0.3$  a  $4.2 \pm 0.8$  L/min/m<sup>2</sup>, ( $p < 0.05$ ). La Rp aumentó significativamente lo mismo que la relación Rp/Rs y no hubo cambios en la PaO<sub>2</sub>. Ya con la droga vasodilatadora, en condiciones pre-ejercicio, la  $\bar{P}_p$  era menor y el IC era mayor que en la condición basal sin medicamento. Al realizar nuevamente ejercicio la  $\bar{P}_p$  aumentó pero a un nivel menor que la alcanzada durante el ejercicio sin medicamento ( $55 \pm 8.5$  vs  $79 \pm 8.6$  mmHg,  $p < 0.05$ ) a pesar de un incremento mayor de IC. Lo anterior se tradujo en una disminución, si bien no estadísticamente significativa, de la Ro, la resistencia vascular pulmonar durante el ejercicio con medicamento, es de hecho menor que aquella en condiciones de reposo sin medicamento (ver figura 7).

#### Evolución a largo plazo

Se han conformado dos grupos: 20 con tratamiento (T), que incluye a los que tuvieron respuesta farmacológica inicial o subsecuente y 20 casos no tratados con vasodilatador (NT) que incluye a los tres pacientes que no tuvieron reto. Todos los pacientes (NT) recibieron el tratamiento convencional para ICCV. No se emplearon anticoagulantes en ningún paciente.

En el grupo de pacientes tratados, las drogas empleadas han sido las mismas desde el inicio en 17 casos: 5 con HDL y 12 con NFD. En tres casos ha ocurrido cambio en la evolución, siempre basado en un estudio hemodinámico y justificado por razones de orden práctico (comodidad de administración y dosificación). Dos de estos pacientes fueron cambiados de ISO a HDL y un caso ha tenido ISO al inicio, posteriormente HDL y actualmente toma NFD. Lo anterior hace un total de 13 pacientes con NFD y 7 con HDL.

#### Respuesta-evolución clínica

En el cuadro 5 se muestran los resultados. Grupo tratado: El periodo de seguimiento es de  $50 \pm 8$  meses. La clase funcional (NYHA) de estos enfermos ha variado (ver también figura 2). Ahora la proporción de pacientes en clase I ha aumentado (del 10 al 67%) y solo un paciente se encuentra en clase III. El porcentaje de pacientes con síncope de esfuer

zo ha disminuído del 70 al 16% y en estos la frecuencia de los episodios es menor. También ha disminuído la proporción de pacientes con angor y con cianosis. De este grupo han fallecido 3 pacientes (ver despues: análisis de sobrevida). Uno de ellos (caso 3) murió en un accidente automovilístico cuando se encontraba en clase I. Los otros 2 casos fallecieron cuando se encontraban en clase II.

Como efectos colaterales de la medicación sobresalen: la cefalea (6 pacientes) y el mareo (3 pacientes); 2 enfermos tratados con NFD han presentado edema de miembros inferiores. Grupo no tratado: El cuadro 5 también muestra la evolución de estos pacientes. El periodo de seguimiento es de  $25.4 \pm 7.2$  meses. Dos de estos pacientes han mejorado su calidad de vida, pasando de clase II a clase I. La proporción de enfermos en clase IV también ha aumentado del 24 al 47%. En este grupo han fallecido 8 pacientes (40%) (ver análisis de sobrevida). Todos ellos se encontraban en clases III y IV desde el inicio de su estudio.

#### Respuesta-evolución hemodinámica

Esta solo se ha determinado en el grupo de pacientes tratados. La evaluación hemodinámica completa ha sido posible en 12 pacientes y se ha realizado de dos maneras:

En un grupo (n=5), la medicación vasodilatadora no se ha suspendido, ni previamente ni durante el estudio. El periodo de tiempo entre estudios (inicial y último) es de  $4.18 \pm 1.2$  años. En el cuadro 6 se muestran los resultados. Estos enfermos tienen de manera global menor presión pulmonar (de  $47.4 \pm 13.2$  vs  $37.2 \pm 7.4$  mmHg) pero con menor IC del que inicialmente alcanzaron (de  $5.68 \pm 0.92$  vs  $3.52 \pm 0.48$  L/min/m<sup>2</sup>). De tal manera que su Rp es ahora ligeramente mayor que al inicio, sin embargo, su comportamiento hemodinámico actual sigue siendo mejor que el que tenían sin el medicamento (Rp sin medicamento: 14 U, con medicamento 10.9 U/m<sup>2</sup>).

En el otro grupo (n=7), el medicamento vasodilatador fue suspendido en las 24 a 48 hrs previas al re-estudio. En el cuadro 7 se muestran los resultados. Puede verse que en este gru\_

po la  $\bar{P}_p$  basal (sin medicamento) se ha incrementado ligeramente de  $44.5 \pm 5$  a  $52 \pm 7$  mmHg en presencia de un IC comparable lo que traduce un incremento no significativo de la Rp. Por otro lado, la respuesta hemodinámica al medicamento es aún benéfica y del mismo orden de magnitud que la obtenida inicialmente. (ver figura 3).

Del total de ambos grupos, solo tres pacientes tienen ahora (con medicamento) mayor Rp que la que tenían inicialmente (sin medicamento). Ver figura 4.

### Sobrevida

En la figura 5 se muestra la tasa de sobrevida en el grupo total de pacientes con HAP-P (tratados y no tratados). Puede verse como la probabilidad de sobrevida ha disminuido al 61% alrededor de los 5 años. El número de pacientes en seguimiento después de los 5.5 años es de 9 como consecuencia de las muertes (10), pérdida de seguimiento (5) y tiempo de seguimiento menor de 5.5 años (16 casos). La línea punteada corre hasta el tiempo promedio de seguimiento de los 9 casos restantes.

En la figura 6 se analiza la sobrevida de los grupos por separado. Nótese como a los 2 años la probabilidad de sobrevida ha disminuido al 54% en el grupo no tratado y a los 5.5 años es de solo el 45%. En el grupo bajo tratamiento, por otro lado, la probabilidad de sobrevida es del 86% a los 5 años.

## DISCUSION

A pesar de que actualmente es mucho lo que se conoce del aspecto anatomopatológico y de la fisiopatología de la HAP-P, es también mucho lo que desconocemos de otros aspectos importantes como la etiopatogenia, historia natural y posibilidades terapéuticas de esta entidad. Su relativa rareza contribuye, entre otros factores, a esta falta de conocimiento.

La importancia del presente estudio radica en dos hechos sobresalientes. El primero es que representa una de las series más grandes en cuanto a número de pacientes con HAP-P de una sola institución que informa de este tipo de seguimiento-clínico-hemodinámico para valorar la respuesta ante una intervención terapéutica. El segundo es que a pesar del paso del tiempo, el estudio diagnóstico, la valoración hemodinámica y el enfoque terapéutico de cada nuevo paciente se ha mantenido sin cambio. Así, la información derivada de este estudio puede contribuir a ampliar el conocimiento de esta patología.

El perfil clínico y el hemodinámico inicial de nuestros pacientes, corresponde al observado y señalado por otros autores en la literatura mundial (1-3,7-11,13,14). En general son pacientes jóvenes, en su mayoría mujeres, con HAP de muy variable magnitud y cuya causa no resulta discernible. Tienen síntomas relacionados inicialmente al esfuerzo lo que limita su calidad de vida. La repercusión hemodinámica de la HAP sobre cavidades derechas conduce a ICCV. Eventualmente hay deterioro progresivo y se ha señalado mortalidad temprana elevada (1).

¿ Es posible predecir que paciente con HAP-P responderá a terapia vasodilatadora ?

Los resultados obtenidos con el reto del vasodilatador confirman y amplían lo observado por otros (7,10,15) y por nosotros en estudios previos. (8,9). Confirma, que dentro del contexto general de pacientes con HAP-P existe un subgrupo de pacientes que sí responde favorablemente a los vasodilatadores. Este grupo, como lo señalamos hace algunos años, tiene -

un perfil hemodinámico basal característico que permite anticipar una respuesta benéfica. Son los pacientes con menos Pp y menor Rp en los que es posible suponer un mayor componente vasoespástico potencialmente reversible. En el presente estudio, el grupo que respondió al reto con el vasodilatador tuvo una Pp de  $49 \pm 3$  mmHg, una Rp de  $16.8 \pm 1$  U/m<sup>2</sup> y una relación Rp/Rs de  $0.59 \pm 0.04$ , cifras muy semejantes a las publicadas por nuestro grupo hace algunos años (9).

Los resultados también amplían este conocimiento general, descrito para la HDL, al uso de otros fármacos como la NFD, la droga más empleada actualmente en nuestros casos. Lo anterior es generalización. Existe imbricación y hay, sin duda, casos que con mayor Pp y Rp responden. Estos casos son, sin embargo, más la excepción que la regla. Resulta también interesante, el hecho de que algunos pacientes puedan variar de manera espontánea su evolución tanto clínica como hemodinámica, y que puedan, eventualmente, responder a un segundo reto con diferente vasodilatador. Este hallazgo requiere de mayor atención en un futuro.

Si bien es posible anticipar una respuesta hemodinámica favorable con el perfil hemodinámico basal, al analizar el perfil clínico de los dos grupos de nuestro estudio, parecería también que con los hallazgos clínicos se podría anticipar dicha respuesta en algunos casos. La combinación de deterioro funcional importante (clases III y IV), cardiomegalia, datos de ICCV y de cianosis en un paciente dado, hacen presuponer una pobre respuesta a terapia vasodilatadora. Nuevamente, al igual que como sucede con el perfil hemodinámico, existe imbricación de los datos clínicos en ambos grupos. Seguimos considerando necesario e indispensable el estudio hemodinámico completo de cada caso, incluyendo el reto agudo con el vasodilatador, en la decisión de un tratamiento a largo plazo.

También de este análisis del perfil clínico de nuestros pacientes, resulta interesante el hallazgo paralelo de la mayor incidencia de síncope de esfuerzo en el grupo que responde a vasodilatador. Este grupo tiene, como vemos, una mejor clase funcional. Como hipótesis para explicar este hallazgo podría decirse que al realizar mayor actividad física, este grupo es

tá mas predispuesto al desarrollo de este síntoma que aquellos con mayor deterioro funcional que limitan su actividad de manera espontánea.

Ahora bien, las preguntas fundamentales al realizar este estudio fueron en relación a la repercusión que la terapia vasodilatadora podría tener en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes. El tiempo de seguimiento del estudio ya permite obtener algunas respuestas.

¿ Ha mejorado la calidad de vida de nuestros pacientes en tratamiento ?

Aún sin contar en el presente estudio con parámetros objetivos como prueba de esfuerzo, basta el simple análisis del -- cambio de clase funcional y la desaparición de síntomas limitantes que tuvieron nuestros pacientes bajo tratamiento, para responder que se ha modificado favorablemente su calidad de vida. Se sabe que la mayor parte de los síntomas limitantes en estos pacientes se derivan de la incapacidad que tienen para incrementar su gasto cardíaco durante el esfuerzo (20). Por otro lado, la principal virtud de los fármacos vasodilatadores empleados es precisamente el aumento del gasto cardíaco que resulta de la disminución de la postcarga ventricular. Con un mejor gasto cardíaco bajo tratamiento, el paciente es capaz de realizar mayor actividad física sin síntomas. Vale la pena señalar que el costo en efectos colaterales indeseables atribuidos al medicamento es mínimo.

La evolución hemodinámica que han tenido nuestros casos -- tambien resulta interesante. Existía la preocupación de que -- con el mayor flujo pulmonar logrado por el fármaco, podría agravarse la HAP y acelerarse un curso desfavorable. Así mismo, se planteó la posibilidad de que, con un mayor gasto cardíaco similar Pp (que son las principales determinantes del "índice de trabajo ventricular derecho") se produciría un deterioro en la función ventricular derecha. Los resultados del análisis -- del curso hemodinámico de los pacientes tratados hacen suponer que esto no es así. La mayoría de nuestros pacientes siguen -- mostrando un perfil hemodinámico y una vasoreactividad similar a la inicialmente obtenida. Algunos han perdido algo del efec\_

to benéfico en gasto cardíaco pero mantienen igual o menor -- presión pulmonar. Solamente en tres pacientes parece haber -- progresión hemodinámica del padecimiento a pesar del trata\_ miento. Aún en estos casos, cabría plantearse cual hubiera si\_ do el curso en ausencia de tratamiento. A juzgar por la ausen\_ cía de datos clínicos de ICCV en los pacientes tratados, pode\_ mos presuponer que tampoco ha existido efecto deletéreo signi\_ ficativo en la función ventricular derecha. En todo caso, es\_ difícil establecer que existe mejoría hemodinámica a largo -- plazo como resultado de una intervención farmacológica en un\_ padecimiento en el que se ha descrito regresión espontánea de la HAP, si bien esto es la excepción. Lo que sí se puede afir\_ mar es que no hay mayor deterioro del esperado.

¿ Se ha modificado la sobrevida de los pacientes en tra\_ tamiento ?

A primera vista, el análisis de las curvas de sobrevida\_ de los dos grupos muestra una diferencia muy importante en fa\_ vor del grupo bajo tratamiento. Empero, es esta diferencia el resultado de una intervención farmacológica ? Nosotros consi\_ deramos que es difícil afirmarlo. El diferente comportamiento en sobrevida de ambos grupos diferentes desde el inicio, tanto en su comportamiento clínico como hemodinámico. Aquellos con\_ menor deterioro tienen un mejor pronóstico. No se puede gene\_ ralizar en cuanto al pronóstico de sobrevida en un paciente - con HAP-P. Su curso y su pronóstico dependerán, en gran medi\_ da, del perfil clínico y en especial del perfil hemodinámico\_ en que se le encuentre al momento del diagnóstico. No podemos por tanto, contestar la interrogante del efecto del tratamien\_ to en la sobrevida de los pacientes tratados. Una manera de - contestarla sería el realizar un estudio en el que los pacien\_ tes con un semejante perfil hemodinámico inicial fueran divi\_ didos en dos grupos, con y sin tratamiento, y seguir su evolu\_ ción a largo plazo. Sin embargo, el demostrado beneficio en - calidad de vida que logran nuestros pacientes tratados hace - cuestionar la ética de un estudio así.

En otros sitios, donde se realizan trasplantes cardio\_ pulmonares en estos casos, el tratamiento con vasodilatadores

se ha convertido en una indicación para mantenerlos sin mayor deterioro hasta el momento de la cirugía (13,21).

## CONCLUSIONES

En resumen, este trabajo único en la literatura hasta ahora publicada por sus características de número y tipo de población, criterio uniforme de estudio y largo periodo de seguimiento clínico y hemodinámico nos permite concluir: que, como hemos señalado previamente, dentro del contexto general de HAP-P existe un subgrupo de pacientes con perfil clínico y hemodinámico característico que los hace candidatos a terapia vasodilatadora a largo plazo. El reto hemodinámico con el fármaco resulta indispensable en la identificación de estos pacientes.

Que la calidad de vida de nuestros pacientes tratados con vasodilatadores mejora significativamente.

Que no parece existir un efecto adverso del tratamiento ni en la hemodinámica pulmonar ni en la función ventricular de rocha cuando los pacientes son seleccionados cuidadosamente.

Este estudio establece, por primera vez, que el pronóstico en cuanto a sobrevida depende, indudablemente, del perfil clínico y hemodinámico que el paciente tiene al momento del diagnóstico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Fuster V., Steele PM, Edwards WD et al: Primary pulmonary -- hypertension: Natural history and the importance of thrombolysis. *Circulation* 1984;70:580
- 2) Hatano S., Strasser T. (ed): Primary pulmonary hypertension Report on a WHO Meeting, Geneva, 15-17 Oct 1973, Geneva, World Health Organization.
- 3) Grossman W., Alpert J., Braunwald E.: Pulmonary hypertension in Braunwald E. (ed), *Heart Disease*. Philadelphia, WB Saunders 1984, p' 823.
- 4) Harris P., Heath D.: *The human pulmonary circulation*. Churchill Livingstone Publishers, Edinburg, England 2nd ed. 1977
- 5) Wagenvoort CA, Wagenvoort N.: Primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1970;42:1163
- 6) Heath D., Edwards JE: The pathology of hypertensive pulmonary disease. *Circulation* 1958;18:533-47
- 7) Elliot CG, Vincent GM, Marshall H., et al: Hemodynamic response to oral nifedipine in primary pulmonary hypertension. *Am Rev Resp Dis* 1982;125-273 (abstract)
- 8) Fishman AP: Unexplained pulmonary hypertension (editorial). *Circulation* 1982;65:651-652
- 9) Lupi HE, Bialostozky D., Sobrino A: The role of isoproterenol in pulmonary artery hypertension of unknown etiology. *Chest* 1981;79:292
- 10) Lupi HE, Sandoval J., Seoane M., and Bialostozky D.: The role of hydralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. *Circulation* 1982;65:645-50
- 11) Rubin LJ, Peter RH: Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1980;302:69
- 12) Sandoval J., Lupi HE, Gaspar J. et al: Factores activos y pasivos en la génesis de la HAP. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981;51:

- 13) Hjendahl-Monsen CE, Fuster V.: Pulmonary hypertension. -- Primary Cardiology 1986;12:115
- 14) Kanemoto N., Furuya H., Etoh T. et al: Chest roentgenograms in primary pulmonary hypertension. Chest 1979;76:45-49
- 15) Camerini F., Alberti E., Klugman S.: Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine
- 16) Lupi HE, Seoane M., Sandoval J. et al: Behavior of the pulmonary circulation in the grossly obese patient. Chest -- 1980;78:553-58
- 17) Bronfin GF., Dressler HS, Ravin A.: An apparatus for exercising a patient in the recumbent position. J Lab Clin Med-1950;35:317
- 18) Croxton FE, Cowden DJ, :Applied General statistics. New York, Prentice Hall, 1941
- 19) Coldman Aj, Elwood JM: Examining survival data. CMA Journal 1979;121:1065-1071
- 20) Lupi HE, Bialostozky D.: Respuesta cardiovascular al ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de etiología desconocida. Arch Inst Cardiol Mex 1979;49:969
- 21) Grover FR. Comunicación personal. Aspen Lung Conference.- Julio 1987.
- 22) The Criteria Committee of the New York Heart Association: Diseases of the heart and blood vessels; Nomenclature and criteria for diagnosis, 6th ed. Boston, Little Brown and Co 1964

CUADRO 1. CARACTERISTICAS CLINICAS Y HEMODINAMICAS.  
GRUPO GLOBAL (n=40)

No.	SEXO	EDAD	N. Y. H. . A.				SINCOPE	ANGOR	PALPITACIONES	CIANOSIS	ICCV	ICT
			I	II	III	IV						
29	F	21.8 ± 1.7	2	17	13	8	25	7	22	18	10	53 ± 1.2
11	M	19.1 ± 3.8	(5) %	(42.5) %	(32.5) %	(20) %	(62.5) %	(17.5) %	(55) %	(45) %	(25) %	%

	$\bar{P}_p$ mmHg	IC L.min.m <sup>2</sup>	Rp U/m <sup>2</sup>	Rp/Rs %	PaO <sub>2</sub> mmHg
$\bar{X}$	64	3.17	23.6	0.84	56.3
EEM	3.5	0.21	2.0	0.06	1.8

Abreviaturas: N.Y.H.A.= New York Heart Association, ICCV= insuficiencia cardiaca congestivo-venosa, ICT= indice cardiororacico, Pp= presion media de la arteria pulmonar, IC= indice cardiaco, Rp= resistencia - pulmonar total, Rp/Rs= relacion resistencia pulmonar/resistencia sistematica, PaO<sub>2</sub>= presion parcial de oxigeno en sangre arterial.

CUADRO 2. CARACTERISTICAS CLINICAS Y HEMODINAMICAS DE LOS GRUPOS.

GPO.	SEXO	EDAD	I	N. Y. II	H. A. III	IV	SINCOPE	ANGOR	PALPITACIONES	CIANOSIS	ICCV	ICT
R	F n=14	23±9.4	2	10	6	2	14	6	7	6	2	49±5.6
	M n=6		(10) %	(50) %	(30) %	(10) %	(70) %	(30) %	(35) %	(30) %	(10) %	
NR	F n=12	18.2±11.7	0	7	6	4	10	1	13	11	7	56.3±6.5
	M n=5		—	(41) %	(35) %	(24) %	(59) %	(6) %	(76) %	(64.7) %	(41) %	

		$\bar{F}_p$ mmHg	IC L.min.m <sup>2</sup>	$R_p^2$ U/m <sup>2</sup>	Rp/Rs %	PaO <sub>2</sub> mmHg
R	$\bar{X}$	48.94	3.26	16.79	0.59	58.75
	EEM	3.35	0.23	1.95	0.04	1.98
-----						
NR	$\bar{X}$	76.85	3.09	31.56	1.05	52.56
	EEM	4.01	0.34	3.14	0.06	2.83
	p <	0.05	ns	0.05	0.05	ns

Abreviaturas: R: con respuesta, NR: sin respuesta

CUADRO 3. RESPUESTA INICIAL AL VASODILATADOR

	$\bar{P}_p$ mmHg	IC $L \cdot \min \cdot m^{-2}$	$R_p$ $U/m^2$	$R_p/R_s$ %	PaO <sub>2</sub> mmHg	
GRUPO R (n=17)	B	51.94±3.9	3.37±0.24	17.14±1.92	0.62±0.05	59.7±2.14
	RE	40.7 ±4.10	4.85±0.43	8.98±1.01	0.56±0.07	65.2±2.5
	Δ	-11.23±3.19	1.48±0.35	-7.79±1.12	-0.06±0.04	5.47±1.77
	p <	0.05	0.05	0.05	NS	0.05
GRUPO NR (n=20)	B	76.85±4.01	3.09±0.34	31.56±3.14	1.05±0.06	52.5±2.8
	RE	80.55±4.38	3.53±0.36	29.37±4.46	1.26±0.09	53.3±3.22
	Δ	3.7 ±2.24	0.45±0.13	-2.19±2.17	0.20±0.06	0.75±1.79
	p <	NS	0.05	NS	0.05	NS

Abreviaturas: R: con respuesta, NR: sin respuesta, B: basal, Re: reto

CUADRO 4. PACIENTES QUE RESPONDIERON A SEGUNDO RETO

Paciente	Fecha	Droga		$\bar{P}_p$ mmHg	IC L.min.m <sup>2</sup>	$R_p$ U/m <sup>2</sup>	$R_p/R_s$ %	PaO <sub>2</sub> mmHg
3	I 10/VI/80	HDL	- B -	106	2.4	44.16	1.6	42
			R -	104	2.2	47.27	2.4	38
	P 20/V /81	NFD	- B -	118	2.5	47.2	1.8	48
			R -	72	2.2	32.72	0.8	47
5	I 22/XI/79	ISO	- B -	62	1.7	36.47		
			R -	72	1.9	37.89		
	P 2/VIII/80	HDL	- B -	82	1.9	43.15		62
			R -	92	2.6	35.38		62
11	I 15/VI/81	ISO	- B -	105	2.9	36.20	1.2	47
			R -	88	4.1	21.46	0.9	38
	P 7/VIII/81	NFD	- B -	63	2.7	23.33	0.78	49
			R -	53	2.6	20.38	0.68	50

Abreviaturas: I= cateterismo inicial, P= cateterismo posterior, HDL= hidralazina, NFD= nifedipina  
ISO= isoproterenol, B= basal, R= reto.

CUADRO 5. EVOLUCION CLINICA A LARGO PLAZO EN EL GRUPO.

	I	II	III	IV	SINCOPE	ANGOR	PALPITACIONES	CIANOSIS	ICCV
GPO. R									
I	2(10%)	10(50%)	6(30%)	2(10%)	14(70%)	6(30%)	7(35%)	6(30%)	2(10%)
A	12(70%)	4(20%)	2(10%)	0(0%)	3(16%)	2(11%)	4(22%)	3(17%)	0(0%)
GPO. NR									
I	0(0%)	7(41%)	6(35%)	4(24%)	10(59%)	1(6%)	13(76%)	11(64%)	7(41%)
A	2(12%)	4(23%)	3(18%)	8(47%)	4(23%)	1(6%)	9(53%)	12(71%)	9(53%)

Abreviaturas: I= inicial, A= actual .

CUADRO 6. EVOLUCION HEMODINAMICA DE LOS PACIENTES TRATADOS (n=5)

	$\bar{F}_p$ mmHg	IC L.min.m <sup>2</sup>	Rp U/m <sup>2</sup>
B	54.8 $\pm$ 10.8	3.8 $\pm$ 0.55	14.12 $\pm$ 2.15
RE	47.4 $\pm$ 11.26	5.68 $\pm$ 0.92	11.23 $\pm$ 3.32
U	37.2 $\pm$ 7.4	3.52 $\pm$ 0.48	12.9 $\pm$ 4.93

Abreviatura: B= basal, RE= reto inicial, U= ultimo cateterismo

Tiempo entre estudios: 4.18  $\pm$  1.2 años.

ESTOS DATOS SON DE LA DIVERSION

CUADRO 7. EVOLUCION HEMODINAMICA DE LOS PACIENTES TRATADOS (n=7)

	$\bar{P}_p$ mmHg	IC, L.min.m <sup>2</sup>	Rp U/m <sup>2</sup>	Rp/Rs %	PaO <sub>2</sub> mmHg	
INICIAL	B	44.57±5.01	3.07±0.33	15.81±2.43	0.50±0.07	64.4±3.3
	RE	35.28±2.80	4.56±0.75	8.98±1.32	0.39±0.04	67.3±3.6
	Δ	-9.28±4.06	1.48±0.58	-6.82±1.62	0.11±0.07	2.8±2.2
	p <	0.05	0.05	0.05	NS	NS
ULTIMO	B	52.28±7.29	3.05±0.30	18.10±3.17	0.73±0.12	62.4±3.26
	RE	41.85±5.68	5.94±0.32	10.94±1.63	0.73±0.17	66 ±3.91
	Δ	-10.42±3.32	0.89±0.24	-7.16±1.90	0.002±0.10	3.6±2.80
	p <	0.05	0.05	0.05	NS	NS

Tiempo entre estudios: 3.49 ± 1.2 años

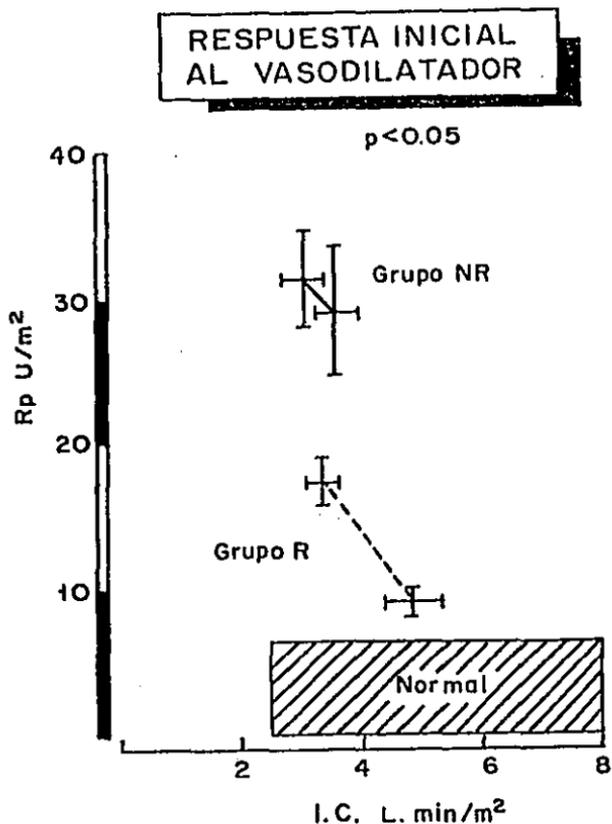
Abreviaturas: B: basal, RE: reto

CUADRO 8. RESPUESTA INICIAL AL VASODILATADOR DURANTE EJERCICIO

	$\bar{P}_p$ mmHg	IC L/min/m <sup>2</sup>	Rp U/m <sup>2</sup>	Rp/Rs %	PaO <sub>2</sub> mmHg
B	50.5±6.39	2.94±0.3	19.73±3.92	0.55±0.08	59.44±2.46
E	79.12±8.63	4.21±0.89	25.03±5.47	0.78±0.09	59.5±3.45
p<	0.05	0.05	0.05	0.05	NS
Re	40.66±6.46	4.16±0.62	12.5 ±3.53	0.53±0.10	62.28±4.4
Re+E	55.00±8.50	5.97±0.91	10.98±2.40	0.59±0.12	66.28±3.82
p<	0.05	0.05	NS	NS	NS

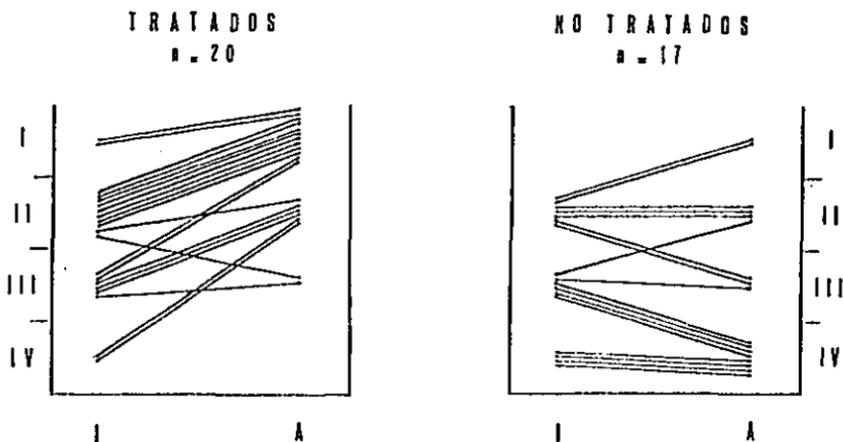
Abreviaturas: B: basal, E: ejercicio, Re: reto, Re+E: reto mas ejercicio.

FIG. 1



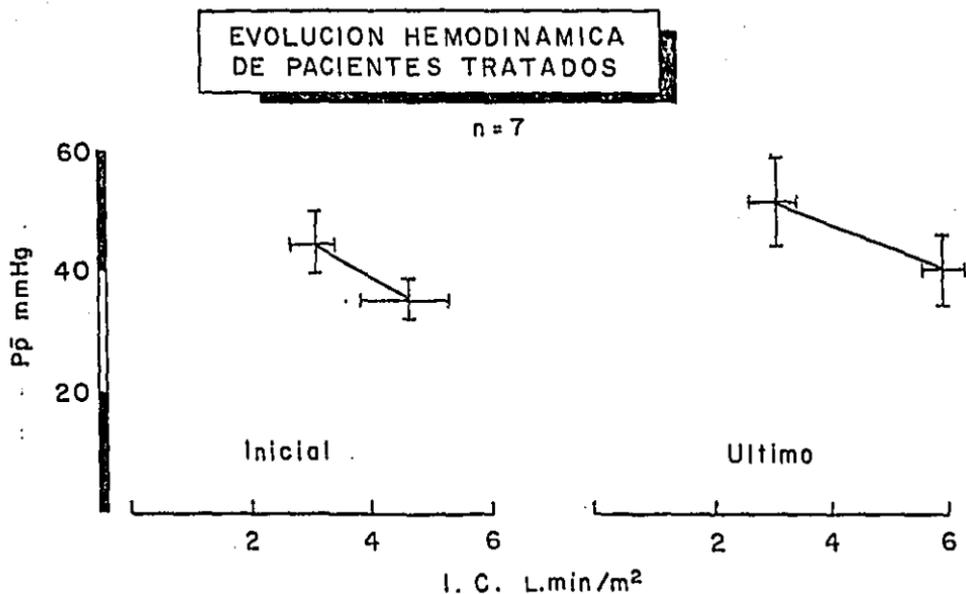
Nota: Respuesta hemodinámica en el reto inicial al vasodilatador de los grupos. R= con respuesta NR= sin respuesta.

Fig. 2 CLASE FUNCIONAL (NYHA)



Nota: Clase funcional inicial (I) y actual (A) de ambos grupos. La mayoría de los enfermos tratados ha mejorado su calidad de vida.

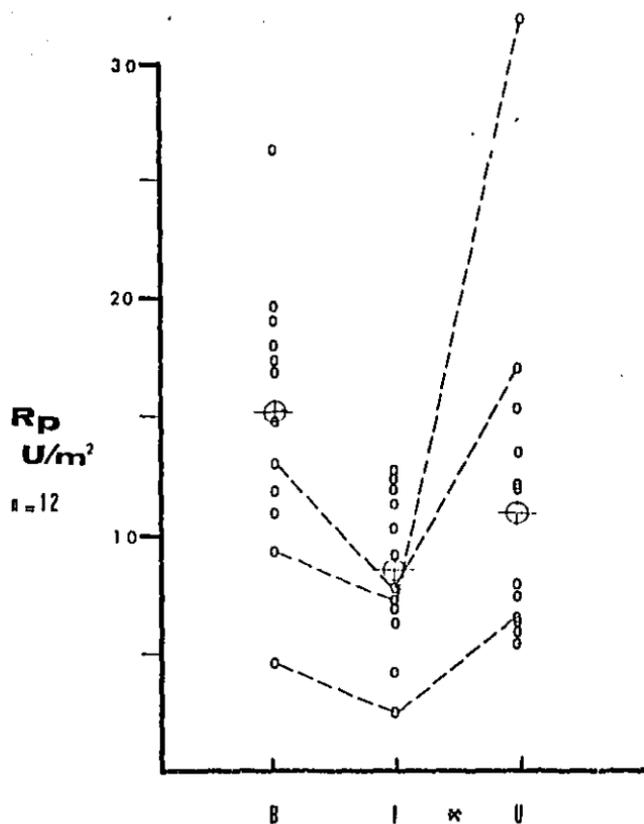
FIG. 3



Nota: evolución hemodinámica en uno de los subgrupos (n=7) de los pacientes tratados. Ver texto.

FIG. 4

## EVOLUCION HEMODINAMICA



\* 3.8 años

Nota: evolución hemodinámica del grupo con tratamiento. Solo 3 pacientes tienen, a pesar del tratamiento, mayor resistencia vascular pulmonar ( $R_p$ ) que aquella antes del tratamiento. Estos pacientes están señalados con línea punteada. B: basal, I: respuesta inicial, U: último cateterismo.

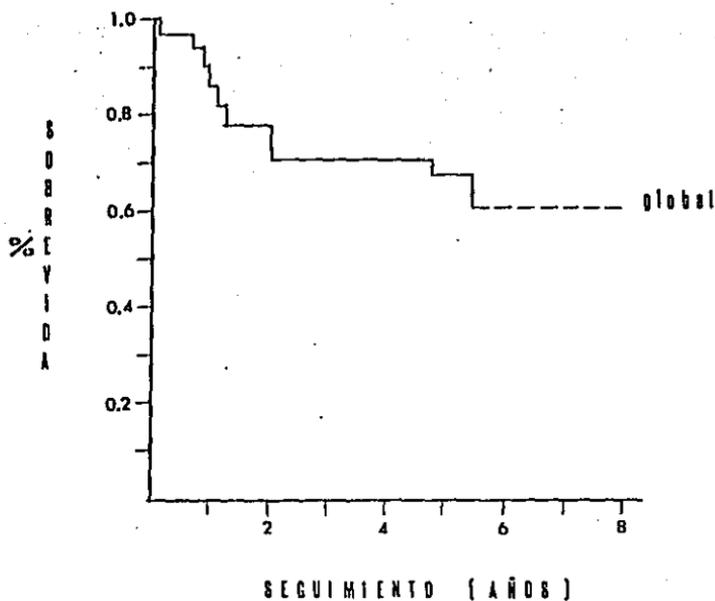


FIG. 5 : sobrevida de pacientes con HAP-P. La probabilidad de sobrevida a 5 años es del 60% en el grupo global.

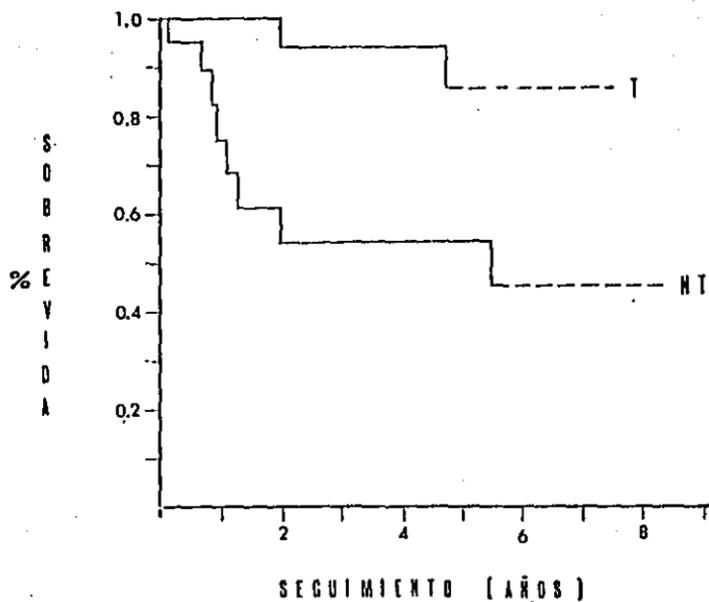
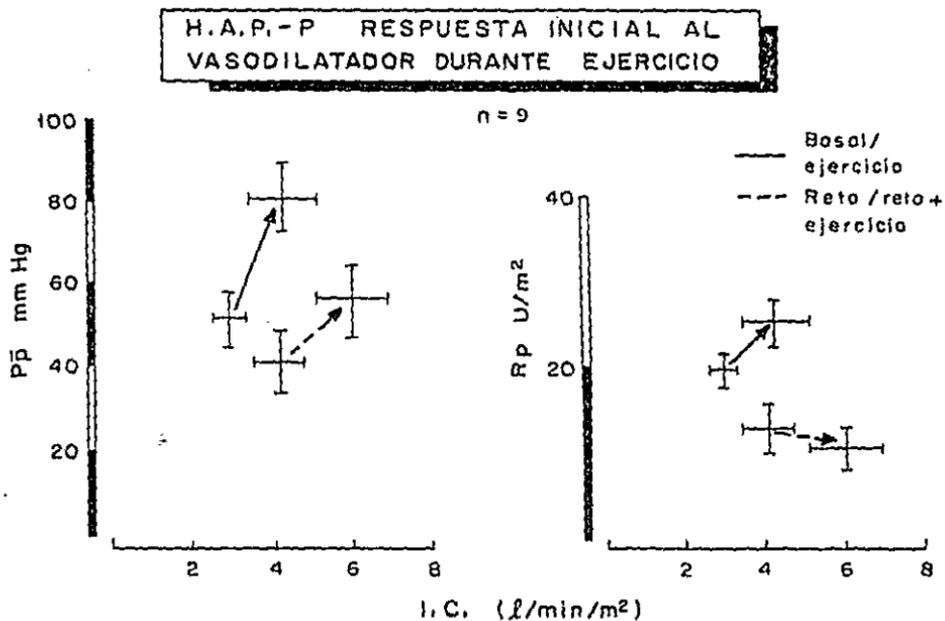


FIG. 6 Sobrevida de los pacientes con tratamiento (T) o sin el (NT). Ver: resultados y discusión (texto).

FIG. 7



Nota: Respuesta hemodinámica inicial al vasodilatador durante ejercicio.