

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier  
Residencia de Cardiología



**UNPHU**  
Universidad Nacional  
Pedro Henríquez Ureña

EFFECTOS DEL SILDENAFIL EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
PULMONAR EN EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR B. GAUTIER, DURANTE EL  
PERÍODO ENERO-DICIEMBRE 2015.

Tesis de postgrado para optar por el título de especialista en:

**CARDIOLOGÍA**

Sustentante

Dra. Aleyska O. Ramírez Urbáez

Asesores

Dr. Fulgencio Severino (Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Los conceptos expuestos en la presente tesis, son de la entera responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2016.

## CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Summary	
I. Introducción. . . . .	1
I.1. Antecedentes. . . . .	2
I.2. Justificación. . . . .	2
II. Planteamiento del problema. . . . .	4
III. Objetivos. . . . .	5
III.1. Objetivo General. . . . .	5
III.2. Objetivos Específicos. . . . .	5
IV. Marco Teórico. . . . .	6
IV.1. Fisiopatología. . . . .	7
IV.2. Características endógenas. . . . .	7
IV.3. Características exógenas. . . . .	8
IV.4. Manifestaciones clínicas. . . . .	9
IV.5. Diagnostico. . . . .	9
IV.6. Electrocardiograma. . . . .	9
IV.7. Manejo médico. . . . .	10
IV.7.1. Tratamiento. . . . .	11
IV.7.2. Pruebas de función pulmonar. . . . .	12
IV.7.3. Manejo quirúrgico. . . . .	12
IV.8. Sildenafil. . . . .	13
IV.8.1. Efectos del sildenafil. . . . .	13
IV.9. Etiología. . . . .	14
IV.10. Diagnostico. . . . .	14
IV.10.1. Patogénesis. . . . .	16
IV.10.2. Calificación. . . . .	16
IV.10.2.1. Clasificación hemodinámica. . . . .	16
IV.10.3. Clasificación clínica. . . . .	17

IV.10.4. Patobiología y fisiopatología. . . . .	17
IV.10.5. Abordaje terapéutico inicial. . . . .	19
IV.10.6. Medidas generales. . . . .	19
IV.10.7. Tratamientos de sostén. . . . .	19
IV.10.8. Prueba de reactividad. . . . .	20
IV.11. Electrocardiograma en la hipertensión pulmonar. . . . .	21
IV.11.1. Terapéutica. . . . .	22
IV.11.2. Medidas generales. . . . .	22
IV.11.3. Efectos. . . . .	22
IV.12. Grupos específicos de hipertensión pulmonar. . . . .	24
VI. Operalización de las variables. . . . .	25
VI. Material y métodos. . . . .	27
VI.1. Tipo de estudio. . . . .	27
VI.2. Demarcación geográfica. . . . .	27
VI.3. El universo. . . . .	27
VI.4. Muestra. . . . .	28
VI.5. Criterios. . . . .	28
VI.5.1. Criterios de inclusión. . . . .	28
VI.5.2. Criterios de exclusión . . . . .	28
VI.6. Instrumento de recolección de datos. . . . .	28
VI.7. Procedimiento. . . . .	29
VI.8. Tabulación y análisis. . . . .	29
VI.9. Aspectos éticos. . . . .	29
VII. Resultados. . . . .	30
VIII. Discusión. . . . .	45
IX. Conclusiones . . . . .	45
X. Recomendaciones . . . . .	46
XI. Referencias . . . . .	48
XII. Anexos. . . . .	53
XII.1. Cronograma. . . . .	53
XII.2. Instrumento de recolección de datos. . . . .	54

XII.3. Costos y recursos. . . . . 55  
XII.4. Hoja de Evaluación. . . . . 56

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

Tu señor eres la esencia de nuestras vidas, tu fuiste quien puso en nuestro corazones, la vocación de servir y el deseo de cuidar y ayudar a quienes lo puedan necesitar, ordenando todo a nuestro paso, para que llegáramos alcanzando esta, una de las metas mas anhelada.

### **A la Universidad**

Por haber contribuido a nuestro a nuestro desarrollo académico e intelectual. Gracias a ella seremos profesionales con un gran sentimiento social y forjadores de una medicina mas humana.

### **Al Hospital Salvador B. Gautier y Profesores**

A ustedes el pilar mas importante de nuestra formación como médicos, de ustedes aprendimos no solo la parte académica, sino la parte humana que con ejemplo sembraron en nosotros día a día hoy gracias a ustedes somos profesionales llenos de amor y paciencia y sobre todo servicio y dedicación.

En especial al Dr. Morillo, Dr. Molano, Dr. Bello, Dr. Pedro Díaz, Dr. Wilson Ramírez.

A cada unos de ustedes agradezco ser la profesional, que hoy soy, gracias por creer en mi!

### **A mis amigos y compañeros**

Con ustedes viví parte de los mejores momentos de mi vida, con ustedes lloré, reí, me quise dar por vencida, pero ustedes estuvieron ahí a para apoyarnos mutuamente y ser estímulo uno del otro.

Nunca había tenido los buenos y perfectos compañeros como ustedes.

**A ti Aracelis** te gané como hermana y amiga y desde entonces no te ha podido deshacer de mi. Para ti no hay forma de expresar lo importante que has sido en esta etapa de mi vida. Te quiero mucho.

### **A ti Asensio**

Mi gran amigo, te convertiste en mi cómplice, aprendí de ti lo importante que es valorar las cosas y administrar lo que la vida día a día nos da, pero más aún aprendí esa parte esencial de la vida, a la que nadie presta importancia y que hace la vida más fácil, contigo aprendí la paciencia que a veces debemos tener y la reflexión que debemos adoptar ante cualquier decisión. Tu también no podrás deshacer de mí, gracias por haber sido ese pilar que faltaba en esa etapa de mi vida. Te quiero mucho.

### **A ti Dránder**

Mi flaco loco, tu hiciste la residencia más fácil, con tus locuras que nos provocaban risas, y horas de sanción a la vez. JeJe. Te quiero mucho.

Gracias por haber sido parte de esta maravillosa etapa de mi vida.

La sustentante.

## **DEDICATORIAS**

### **A Dios**

A ti señor que eres el centro de mi vida, a ti que eres mi ser, a ti a quien amo desde lo mas profundo de mi alma; a ti padre mió te debo lo que soy, a ti doy gracias por día a día forjar mi camino y hacer tu voluntad en mi, a ti doy gracias por acogerme en tu regazo, debajo de tus alas, y por amarme sin condición y con todos y cada unos de mis defectos, porque pese a todo los obstáculos que nos pone la vida, tu me guiaste, me cubriste con tu amor, me diste sabiduría, templanza y humildad y sembraste en mi temor a ti, tu me sustentaste, rodeaste mi vida de las personas adecuada y elegiste para mi una familia preciosa en la que puedo encontrar amor, paz, valores y comprensión y llenaste de paciencia para conmigo, perdonando cada unos de mis errores.

Contigo he subido cada peldaño y cuando caí, me levantaste, me limpiaste, me diste confianza y me ayudaste a seguir adelante haciendo borrón y cuanta nueva en mi vida.

Tu me cambiaste, renovaste mi vida, me diste fuerzas, y se que aunque a un te falla continuar moldeándome, se que solo terminarás tu alma en mi.

### **A Papi**

Por ser modelo perfecto de padre ejemplar, que con todo su esfuerzo no tuviste más propósito que velar por tus hijos y forjar en mi la mujer, integra que soy hoy y que con amor y paciencia supiste formar. Gracias por tus sabios consejos y palabras de amonestación y aliento que me dieron vida para seguir adelante.

Gracias por los valores que sembraste en mi y que han hecho de mi una mejor persona, es mi mayor herencia.

Que Dios te llene de bendiciones, abundante salud. Te amo.

### **A Mami**

Tú eres la persona que mayor me conoces, tan solo con mirarme sabes como me siento. No se como describir esto que siento cuando por mi mente pasan las cosas que tuviste que a travesar y aceptar para que hoy estemos aquí, para educarnos y hacer de cada uno de nosotros una persona, mejor. Tu me llevaste en tu vientre con ilusión y

desde ahí sentí tu amor, tu ternura y con palabras dulce y dedicación fuiste ejemplo vivo de firmeza y templanza a seguir.

Si hoy te mantienes orando a nuestro padre celestial para que el está ahí cuidando de nosotros y enseñándonos que todas las cosas son posibles para Dios.

Gracias por ser mi madre, a Dios no pudo haber elegido mejor madre que tu y con orgullo le doy gracias. Te amo.

### **A mis hermanos: Jimi, Claritza y Fulver**

Le doy gracias a Dios por haberme dado hermanos tan maravillosos. Junto a ustedes hemos enfrentado cada cambio de nuestra vida y hemos aprendido que la unidad hace la fuerza.

En especial tú mi hermanito menor a quien día a día. Dios ha ido quitando los escombros de tu camino y cuidando tus pasos, porque el tiene un propósito en tu vida y tú ha ido evolucionando y cambiando para bien. Estoy orgullosa del hombre que eres hoy! Te amo.

A Ti hermanito mayor en quien siempre he confiado, de quien también he recibido apoyo con quien siempre he contado y a quien se que también el señor tiene planes, para ti, si que el te moldeará y entrenará en lo mas profundo de tu corazón para día a día ser un hombre mejor. Te amo.

A mi hermana, quien pese a la distancia ha estado ahí, tu también al igual que yo hes sido elegidas por Dios y justamente en ti el ha hecho unas de las mejores obras, solo recuerda no olvidarlas y alimentarlas cada día y amor a Dios, como el quiere y no como nosotros queremos. Este logro alcanzado es también su logro seguimos adelante en victoria.

### **A mis tesoros (Jatna y Naicy y Manuel.**

Ustedes son el más hermoso regalo que Dios me dio, mis hijos preciosos.

Por ustedes cada vez he querido ser mejor, para darle con amor y comprensión y aun así amonestación el mejor ejemplo y herencia que les puede dejar, los valores que forjaron en mi mis padres.

Por ustedes he querido escalar y ser el mejor ejemplo de mujer para ustedes, pese a mis defectos y mis errores. Ha pena empiezan a vivir. Les queda un camino largo por recorrer, yo puedo guiarles como lo he tratado de hacer hasta hoy, pero solo les puedo decir y enseñar que si no tienen a Dios en su corazón, sino lo declaran como el único centro de su vida, nada tendrá sentido y nada es la vida será fructífero sin el no esta dentro de su corazón. El amor de Dios es maravilloso, y solo ese amor es capaz de transformarnos haciendo buenas personas.

A el le pido que las guíes, que las llene de bendiciones y salud, pero que sobre todo la cubra con su inmenso amor. Por ustedes me seguiré esforzando para ser cada día mejor. Los amo.

### **A mi Linnette**

Mi más pequeña niña, tu eres mi hermoso regalo que Dios me dio, la 3era vez de ti me siento tan orgullosa y espero ser el modelo de valores para ti, tal vez no perfecta, pero así con deseos de ser cada vez mejor para que, puedas sentirte orgullosa de mi. Te amo. Mi palito”

### **A mis cuñadas**

Betty, tu eres más que mi cuñada mi hermana, amiga de corazón, de alma, de forma de ser, contigo desarrollo mi sexto sentido, esa conexión que a veces es difícil de encontrar. Gracias por tu amor incondicional, por siempre estar ahí, por tu apoyo, por la complicidad y confianza del día a día. Eso se nace del corazón y nuestro lazo es indestructible, entraste en mi vida y creerme que jamás podrás salir con la voluntad de Dios. Gracias hermana, por aportar tantos granitos de arena en mi vida y por esos sabios consejos que siempre han estado ahí para levantarme y por esos momentos de risas y felicidad que hemos podido compartir. Te adoro tiqui tiqui.

## **Keyla!**

Contigo he aprendido que con las cuñadas, se ganan hermanas, pero mas aún se ganan seres que pueden estar en tu vida con cada unos de los defectos sin cambiar los sentimientos. Ha ti te admiro y te agradezco hacer de mi hermano, después de Dios y nuestros padres un hermano cada vez mejor y dedicado a su familia, lleno de amor y de felicidad, sin mencionar lo enormemente responsable.

Gracias por estar siempre ahí, por aceptarme como soy, por quererme y ser mi cómplice, gracias por ser tan especial y por haber entrado a nuestras vidas.

## **A Bebe (Alexander) y a mi flaquita (Valerie)**

Ustedes han aportado esos momentos de risas y felicidad, que con su inocencia, en medio del enojo y la tristeza saben deshacer.

Tan sólo verlos me hace feliz y con la capacidad y la dulzura que les caracteriza para transmitir esa ternura que día a día me transmiten. Ustedes hacen de esos momentos difíciles los más fácil, recordando que con amor todo se supera.

A mis familia (Tías, Tías (a), Primos (a), Sobrinos (a), etc).

A cada una de esas personas que de una manera u otra me incentivaron para seguir hacia delante. De corazón los quiero y me siento feliz y orgullosa de la familia que tengo.

## **A Jesús Feliz**

Tu siempre ocupaste una parte importante en mi vida, contigo aprendí los mas hermoso de la vida, aprendí uno de los más sentimientos. Fuiste mi apoyo, mi bastón, mi sonrisa, el impulso que en ocasiones tantas veces necesité. Siempre creíste en mi, siempre me apoyaste cuando tantas veces me sentí flaquear, con cariño y sin condición alguna estuviste presente en mi vida. Gracias por haber aportado a mi vida, tantos momentos de de felicidad” Siempre tendrás un lugar importante en mi corazón.

Gracias por siempre estar presente!

Dra. Aleyska O. Ramírez Urbáez

## RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, a fin de determinar los efectos del sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier durante el periodo Enero - Diciembre 2015

El 29.4 por ciento de los pacientes tenían de 20-29 años de edad. El 52.9 por ciento de los pacientes era femenino. El 64.1 por ciento de los pacientes tuvieron diagnóstico de ecocardiograma. El 47.1 por ciento de los pacientes tuvieron nivel de presión pulmonar menor de 60 mmHg. El 47.1 por ciento de los pacientes presentaron hipertensión arterial pulmonar severa. El 11.8 por ciento de los pacientes presentaron como causa estenosis mitral severa. El 47.1 por ciento de los pacientes presentaron disnea. Al 52.4 por ciento de los pacientes se le practicó cardiomegalia. El 23.5 por ciento de los pacientes presentaron reuma. El 70.6 por ciento de los pacientes utilizaron dosis de sildenafil 25 mg cada 8 horas. El 94.1 por ciento de los pacientes tuvieron mejoría de síntomas. El 58.8 por ciento de los pacientes usaron como tratamiento Enalapril

**Palabras claves:** Sildenafil, Hipertensión arterial pulmonar, HAP.

## **ABSTRACT**

A retrospective, descriptive cross-sectional study was conducted to determine the effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension Welcome Gautier Hospital Doctor Salvador during the period January - December 2015

29.4 percent of patients were 20-29 years old. 52.9 percent of patients were female. 64.1 percent of patients were diagnosed with echocardiography. 47.1 percent of patients had pulmonary pressure level less than 60 mmHg. 47.1 percent of patients had severe pulmonary arterial hypertension. 11.8 percent of patients had severe mitral stenosis as a cause. 47.1 percent of patients had dyspnea. 52.4 percent of the patients she underwent cardiomegaly. 23.5 percent of patients had rheumatism. 70.6 percent of the patients used sildenafil dose 25 mg every 8 hours. 94.1 percent of patients had improvement of symptoms. 58.8 percent of patients used as Enalapril treatment

**Key words:** Sildenafil , pulmonary hypertension , PAH.

## I. INTRODUCCION

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) hipertensión arterial pulmonar se define como una hipertensión arterial pulmonar media mayor de 25 mmHg en reposo o mayor de 30 mmHg durante el ejercicio. La hipertensión arterial pulmonar constituye un hallazgo frecuente dentro de las cardiopatías avanzadas que son evaluadas para un trasplante cardíaco o pulmonar.<sup>1</sup> Sin embargo, su tratamiento se ha limitado al uso de cierto fármaco como los bloqueantes cálcicos, anticoagulantes orales y prostaglandinas, entre otras. Recientemente, ha sido considerado el sildenafil como un fármaco capaz de mejorar las condiciones hemodinámicas de este subgrupo de pacientes, basándose en sus cualidades vasodilatadoras selectivas del lecho vascular pulmonar.<sup>2-3</sup>

Los principales cambios fisiopatológicos incluyen disfunción del endotelio vascular por incremento en la producción de mediadores vasoconstrictores como tromboxano, endotelina 1, expresión de 5-lipooxigenasa, así como disminución en la producción de prostaciclina por reducción de la sintasa de prostaciclina y disminución del óxido nítrico (NO) por reducción en la sintasa NO en las arterias pulmonares. Todos estos cambios favorecen los factores vasoconstrictores, dando como resultado el incremento de la resistencia vascular pulmonar.<sup>4</sup> El abordaje de la HAP se orienta a determinar la causa directa de la enfermedad, así como la estratificación de la misma, y la estrategia de tratamiento a utilizar. Para este último punto, es necesario realizar el test de reactividad vascular pulmonar (TRVP) con vasodilatadores de acción corta para identificar los posibles respondedores.

La respuesta obtenida en esta prueba con agentes endovenosos (adenosina, epoprostenol) o agentes inhalados (óxido nítrico, iloprost), se considera un predictor de respuesta a largo plazo.<sup>4</sup>

Los primeros fármacos vasodilatadores empleados en el tratamiento de la PAH a largo plazo fueron los bloqueadores de los canales de calcio a dosis mayores a las utilizadas en la hipertensión arterial sistémica (nifedipina 300 mg/día, diltiazem 720 mg/día); su efecto es disminuir la presión arterial pulmonar, mejorar la sintomatología, la tolerancia al ejercicio y la sobrevida cuando se comparan con placebo. Menos del 30% de los pacientes responden al tratamiento con antagonistas

de los canales de calcio y tienen la desventaja de la aparición de efectos secundarios, especialmente hipotensión arterial sistémica.

Al demostrarse la disminución en la producción y respuesta de la prostaciclina en la PAH, su efecto vasodilatador a nivel pulmonar y la respuesta al tratamiento a largo plazo, se desarrollaron los análogos de prostaciclina administrados por vía endovenosa (epoprostenol) o inhalada (iloprost). El papel de la endotelina 1 en la enfermedad orientó hacia el desarrollo de inhibidores de ésta (bosentan), con buenos resultados como monoterapia o cuando se emplea en forma concomitante a otros vasodilatadores.<sup>5-6</sup>

### I.1. Antecedentes.

Diego Echazarreta, Leonardo Mancini, et al., (2011) seleccionaron 40 pacientes (33 mujeres) con diagnóstico previo de hipertensión arterial pulmonar, en capacidad funcional III. Se constituyeron dos grupos: Grupo A, al cual se le adicionó al tratamiento de base, sildenafil iniciando la administración con 50 mg, hasta obtener un valor deseable de 150 mg, y un Grupo B control. Se realizaron evaluaciones mediante la "prueba del pasillo de los 6 minutos" y la Cateterización ventricular derecha al inicio y a los 6 meses del seguimiento.<sup>7</sup>

Los resultados arrojaron un descenso significativo estadísticamente en los valores de la presión arterial pulmonar media de la resistencia vascular pulmonar mediante el uso de la Cateterización selectiva de la arteria pulmonar, acompañados de una mejoría significativa en el "test de la caminata de los 6 minutos".

El uso de sildenafil en dosis promedio de 103,75 mg/24 hs ha demostrado, en la presente muestra, producir una mejoría en el perfil hemodinámicos con aumento significativo de la capacidad funcional.<sup>8</sup>

### I.2. Justificación

Recientes publicaciones han profundizado sobre los aspectos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la HAP. La vasoconstricción, la proliferación de células musculares lisas y/o endoteliales y la trombosis constituyen fenómenos presentes en la génesis y desarrollo de esta patología, a través de la persistente

inhibición, reducción o abolición de los mecanismos propios que facilitan la vasodilatación del músculo liso vascular pulmonar produciendo cambios conformacionales de la estructura propia de la pared (calcificación de Heath y Edwards, así como también la reducción de las funciones autócrinas y/o parácrinas del endotelio vascular. Tal es el caso de la fenfluramina (anorexígeno) que ha demostrado reducir la acción del óxido nítrico sintetasa y por ende disminuir la producción de óxido nítrico, principal vasodilatador arterial biológico existente hasta la actualidad.<sup>9</sup>

También debemos mencionar a la HP secundaria a trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, HP secundaria a enfermedad trombótica y/o embólica crónica. Otras etiologías principales son las cirrosis con hipertensión portal y las infecciones por HIV.<sup>10</sup>

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión arterial pulmonar constituye un hallazgo frecuente dentro de las cardiopatías avanzadas que son evaluadas para un trasplante cardíaco o pulmonar. Sin embargo, su tratamiento se ha limitado al uso de cierto fármaco como los bloqueantes cálcicos, anticoagulantes orales y prostaglandinas, entre otras. Recientemente, ha sido considerado el sildenafil como un fármaco capaz de mejorar las condiciones hemodinámicas de este subgrupo de pacientes, basándose en sus cualidades vasodilatadoras selectivas del lecho vascular pulmonar.<sup>11</sup>

De acuerdo con estudios norteamericanos, se considera que la incidencia de hipertensión pulmonar primaria es muy baja, uno a dos casos por cada millón de habitantes de la población general<sup>11</sup>. Se ha observado que el uso de supresores del apetito incrementa el riesgo de hipertensión pulmonar primaria y más aún, si se han usado de forma continua por más de tres meses. Los medicamentos asociados son la fenfluramina y la dexfenfluramina, ambos inhibidores de la recaptación de serotonina, y afectan de manera independiente el índice de masa corporal, lo que indica que la obesidad per se, no aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad. Debido al poco porcentaje de presentación, se ha propuesto la necesidad de una predisposición genética o un rasgo heredado de forma mendeliana, caso presentado en la hipertensión pulmonar familiar que tiene una herencia autonómica dominante, al parecer por alteraciones del cromosoma X<sup>12</sup>.

Es por lo que hacemos el siguiente planteamiento: ¿Cuáles son efectos del sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido. Gautier, durante el período enero-diciembre 2015?

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1. General**

1. Determinar los efectos del sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido. Gautier, durante el período enero-diciembre 2015.

#### **III.2. Específicos**

Determinar los efectos del sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido. Gautier, durante el período enero-diciembre 2015, según:

1. Edad
2. Sexo
3. Diagnostico de HAP
4. Niveles de presión pulmonar (mmHg)
5. HAP
6. Causa HAP
7. Síntomas
8. Radiografía de tórax
9. Comorbilidades
10. Dosis de sildenafil
11. Ausencia de síntomas actuales
12. Tratamiento

## IV. MARCO TEORICO

### IV.1. Definición

Se define la hipertensión arterial pulmonar (HAP) como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce al fallo del ventrículo derecho (VD) y la muerte prematura. Durante el año 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llevó a cabo una clasificación privilegiando los mecanismos implicados en su desarrollo más allá de las patologías concomitantes. Esta clasificación fue modificada y adaptada por el Grupo de Trabajo sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología, a través de la reciente publicación de las Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.<sup>13</sup>

La elevación de la presión media en la arteria pulmonar por encima de 25 mm Hg en reposo ó 30 mm Hg durante el ejercicio constituye suficiente criterio para definir su presencia.

Aunque la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HPI) es muy poco frecuente (1-2/millón de habitantes), la hipertensión arterial pulmonar grave asociada a otras patologías es más común.<sup>14</sup>

El pronóstico de esta enfermedad es muy pobre y las opciones de tratamiento muy escasas. En general, este último se ha limitado a indicar una reducción sustancial de la actividad física con especial mención al ejercicio isométrico, la administración de digoxina (en los casos con severo déficit contráctil ventricular derecho y/o izquierdo) diuréticos y oxígeno suplementario en pacientes con desaturación en reposo. La infusión endovenosa de prostaciclina (iloprost inhalado, teprostínil, beraprost) en pacientes con CF IIIIV ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes, al igual que los antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, sitaxentán, ambrisentán).<sup>15-16</sup>

Los bloqueantes cálcicos se indican usualmente ante una respuesta positiva al test de vasoreactividad aguda, lo que permite suponer una mejoría en la CF en los cinco años siguientes. La anticoagulación oral crónica con dicumarínicos (INR 2,0-2,5) se encuentra indicada en la actualidad, según reportes que han demostrado una

mejoría significativa en el seguimiento a largo plazo. La indicación de septostomía auricular ha quedado reducida a la presencia de síncope recurrente, insuficiencia ventricular derecha a pesar del tratamiento médico máximo o como puente al trasplante. La mortalidad de esta intervención es alta y queda reducida a centros con experiencia suficiente en el uso de dicha técnica.

Otro mecanismo, recientemente detallado en diferentes publicaciones, es la inhibición de la fosfodiesterasa-5 (PDE- 5) con la consecuente elevación del monofosfato cíclico de guanosina (GMPC) y vasodilatación arterial pulmonar mediada por la liberación de óxido nítrico. El sildenafil utiliza este mecanismo, logrando obtener reducciones significativas de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) sin descenso significativo de las sistémicas. Un reciente trabajo comparativo junto al epoprostenol, en pacientes portadores de HP secundaria a fibrosis pulmonar, ha demostrado su mayor eficacia en la reducción de las RVP. En una población con una expectativa de vida reducida como la referida y con escasas herramientas terapéuticas con verdadero impacto en la calidad de vida, el sildenafil se ha sumado como una alternativa más para su evaluación y consideración.<sup>17</sup>

#### IV.1. Fisiopatología

Se han identificado características endógenas y exógenas importantes, que generan aumento de las resistencias vasculares de la arteria pulmonar.

#### IV.2. Características endógenas

La primera y tal vez predominante, tiene que ver con un desbalance entre sustancias vasodilatadoras-vasoconstrictoras, en las que sobresale este último mecanismo; además hay proliferación de músculo liso y del endotelio y posterior trombosis microvascular.

Esta alteración de la homeostasis de sustancias vasculo efectoras es la responsable de la lesión y disfunción endotelial. Es así como se ha evidenciado aumento de tromboxano A<sub>2</sub>, potente vasoconstrictor y facilitador de la agregación plaquetaria, y disminución importante en los niveles de prostaciclina con su efecto

vasodilatador antagónico. En la orina de pacientes con hipertensión pulmonar los niveles de metabolitos de prostaciclina se encuentran disminuidos (6 keto-prostaciclín-F 2a) mientras que los niveles de metabolitos de tromboxano A2 (tromboxano B2) se encuentran elevados.<sup>18</sup>

Los niveles elevados de endotelina en pacientes con hipertensión pulmonar, producen vasoconstricción y adicionalmente estimulan la proliferación de músculo liso. La serotonina produce efectos vasoconstrictores similares en contraste con los del óxido nítrico, un potente vasodilatador e inhibidor de la activación plaquetaria, pero en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática los niveles son bajos.<sup>19</sup>

En conejos el péptido intestinal vaso activo se ha identificado como potente vasodilatador que genera disminución de las resistencias de la arteria pulmonar, y actualmente está en estudio en pacientes con hipertensión pulmonar en quienes se ha encontrado disminución de esta sustancia en suero, por lo que en estos pacientes se ha planteado el tratamiento inhalado de péptido intestinal vasoactivo.<sup>20</sup>

#### IV.3. Características exógenas

En forma general, la hipoxia induce vasodilatación sistémica; sin embargo, en los vasos pulmonares induce vasoconstricción. Esto ocurre debido a que la hipoxemia genera alteración del voltaje de la membrana celular y de los canales de potasio con despolarización de la membrana y aumento intracelular de los niveles de calcio, lo cual produce vasoconstricción, remodelación y proliferación de células de músculo liso, constituyendo un círculo permanente. Aún así, la hipoxia como tal, no es el desencadenante de la hipertensión, sino que contribuye a perpetuar la entidad una vez se ha instaurado.

Los anorexígenos con compuestos de fenfluramina o dexfenfluramina, se relacionan con aumento del riesgo para desarrollar hipertensión arterial pulmonar asociada con la dosis y duración. Usualmente, las primeras manifestaciones se aprecian hacia la tercera o cuarta semana de administración. Así mismo, el uso de cocaína y estimulantes del sistema nervioso central como las metanfetaminas, aumentan el riesgo de padecerla.

#### IV.4. Manifestaciones clínicas

En pacientes con disnea, dolor torácico, síncope, debilidad, sensación de ahogo con el ejercicio, en quienes se haya descartado enfermedad cardíaca y pulmonar, sin otros signos específicos se debe sospechar hipertensión pulmonar y enfocar sus estudios a corroborar la enfermedad. La angina en estos pacientes es el resultado de hipo perfusión subendocárdica secundaria al aumento de la tensión de la pared del ventrículo derecho y de la demanda de oxígeno. Sin embargo, se ha observado que un tronco pulmonar dilatado mayor de 40 mm de diámetro, genera compresión dinámica de la arteria coronaria izquierda y produce dolor torácico.

En el examen físico es característico el aumento de la intensidad del segundo ruido en el foco pulmonar y en casos severos se puede palpar la arteria pulmonar en el segundo espacio intercostal izquierdo, donde es factible percibir un tono mate dado por la arteria pulmonar dilatada. Es frecuente encontrar soplo sistólico de regurgitación tricúspide, ingurgitación yugular con onda "v" prominentes debido a la insuficiencia tricúspide, y puede existir reflujo hepato yugular. En casos más severos ingurgitación yugular bilateral, hepatomegalia, edema de miembros inferiores o ascitis.

#### IV.5. Diagnóstico

En el estudio de la hipertensión pulmonar el objetivo principal es confirmar el diagnóstico. Para ello se realizan: electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma, pruebas de función pulmonar, cateterismo cardíaco, estudios inmunológicos, entre otros.

#### IV.6. Electrocardiograma

Es útil para evidenciar la severidad hemodinámica de la enfermedad. Se puede encontrar hipertrofia del ventrículo derecho, eje desviado a la derecha y dilatación auricular derecha. La hipertrofia del ventrículo derecho y la desviación del eje a la derecha, se pueden evidenciar en cerca del 80% de los pacientes con hipertensión pulmonar; sin embargo, la sensibilidad y especificidad del estudio sólo permiten un tamizaje de los cambios esperados en este tipo de patología.

#### IV.7. Manejo médico

Oxígeno: la hipoxemia en los pacientes con hipertensión pulmonar usualmente es entre leve y moderada. En pacientes con malformaciones congénitas, el cortocircuito derecha a izquierda es responsable de la hipoxemia, y ésta es directamente proporcional al tamaño del defecto. En la actualidad no existen estudios que apoyen o se opongan al uso de oxígeno dentro del manejo de estos pacientes, pero se ha documentado la necesidad de mantener cifras de saturación de oxígeno por encima de 90%.<sup>24</sup>

Anticoagulantes: en los pacientes con hipertensión pulmonar es importante el manejo con anticoagulantes, debido al riesgo de eventos trombóticos en la microvasculatura, secundarios al desequilibrio entre tromboxanos y prostaciclina, dilatación de cavidades derechas, estasis venosa y vida sedentaria entre otros. Varios estudios han demostrado hallazgos de eventos trombóticos en cadáveres de pacientes con hipertensión pulmonar. De igual modo, se ha determinado que el uso de warfarina disminuye el número de eventos trombóticos o microtrombóticos, disminuyendo así el riesgo de muerte. La dosis inicial es de 5 a 10 mg/día vía oral, pero el tratamiento se debe individualizar de acuerdo con la morbilidad asociada, con el objetivo de lograr mantener un INR de 2 a 2,5 como lo indica la mayor parte de la literatura.<sup>25</sup>

Calcioantagonistas: el uso de calcioantagonistas va dirigido a sus tradicionales efectos vasodilatadores. Se ha determinado aumento en la supervivencia de pacientes que se manejan con calcioantagonistas, con hallazgos de disminución de hipertrofia ventricular derecha y modulación de respuesta vasorreactiva en algunos pacientes susceptibles. Usualmente son necesarios los tratamientos prolongados y a dosis elevadas con calcioantagonistas para ver efectos favorables dentro del tratamiento. Los medicamentos de elección son diltiazem y nifedipino, y la escogencia de uno de ellos depende de la frecuencia cardíaca basal del paciente. Los pacientes con tendencia a presentar bradicardia, se favorecen de nifedipino y aquellos con taquicardia se benefician de diltiazem. El verapamilo no se usa por su importante efecto inotrópico negativo. Las dosis que han demostrado eficacia son elevadas; nifedipino de 120 a 240 mg/día, y diltiazem de 240 a 720 mg/día. Las situaciones que

limitan el uso de dosis altas de calcioantagonistas tienen que ver con sus efectos hipotensores y con edemas periféricos.<sup>26</sup>

Bosentán: la endotelina estimula la proliferación de músculo liso vascular, induce fibrosis y produce vasoconstricción de las arteriolas pulmonares. El uso del Bosentán que es un antagonista selectivo de los receptores de endotelina modula esta serie de alteraciones fisiopatológicas. Se ha demostrado que a dosis de 125 mg dos veces al día mejora la hipertensión pulmonar. Es importante evaluar la función hepática.<sup>27</sup>

Sildenafil: el óxido nítrico es reconocido como un vasodilatador potente con acción directa ya que relaja el músculo liso vascular, pero su duración de acción es fugaz. Se ha demostrado que su administración por vía inhalada disminuye en forma significativa la resistencia vascular pulmonar. El sildenafil (inhibidor de la 5 fosfodiesterasa) incrementa la actividad endógena del óxido nítrico y produce un efecto vasodilatador directo. Actualmente se desarrollan estudios para corroborar su efectividad, efectos adversos y seguridad.

Epoprostenol inhalado: la vía de la prostaciclina, producto del ácido araquidónico, induce relajación del músculo liso vascular estimulando la vía del AMP cíclico, y adicionalmente es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Estudios realizados con cohortes de pacientes revelan que a dosis de 100 a 150 mcg al día inhalado, mejora de manera significativa la capacidad pulmonar frente al ejercicio y el estado hemodinámico de los pacientes tratados, disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares.<sup>28</sup>

#### IV.7.1. Tratamiento

Para el tratamiento de la HP se ha utilizado una variedad de vasodilatadores como agentes únicos o en combinación. Sin embargo, muchos de ellos son costosos, tóxicos, presentan inconvenientes para su administración o son parcialmente eficaces o ineficaces en determinados pacientes. Por ello, se han evaluado otros agentes; entre éstos, el sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa aprobado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar se enfoca directamente en las causas de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas se dirigen a mejorar la restricción en

la circulación pulmonar e incrementar la demanda de oxígeno que empeora progresivamente la hipertensión pulmonar y la falla cardiaca derecha. Existen tres blancos a intervenir, la vía de la endotelina, el óxido nítrico y la prostaciclina, la anticoagulación y medidas de soporte general como la oxigenoterapia.<sup>29</sup>

#### IV.7.2. Pruebas de función pulmonar

Estos estudios son importantes para descartar patología parenquimatosa pulmonar. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intersticial pulmonar o fibrosis pulmonar y en las enfermedades intersticiales, puede presentarse hipertensión pulmonar, aunque ésta es menos severa que la que aparece en pacientes de etiología primaria.<sup>30</sup>

En estos pacientes, las oximetrías nocturnas, pueden mostrar desaturaciones que corresponden a apnea obstructiva del sueño, que progresivamente agravan la hipertensión pulmonar debido a que la hipoxemia se comporta como un potente vasoconstrictor, empeorando la hipertensión pulmonar. Sin embargo en cerca del 75% de los pacientes con hipertensión pulmonar, ocurre hipoxemia nocturna sin apnea del sueño.

De igual manera, los estudios de ventilación/perfusión, las escanografías de tórax, la resonancia magnética nuclear entre otros, pueden contribuir a establecer causas de la enfermedad.<sup>31</sup>

#### IV.7.3. Manejo quirúrgico

Septotomía atrial: ésta crea un cortocircuito que descomprime el volumen y las presiones de las cavidades derechas. Es un manejo paliativo o en algunos casos en paso previo a la estabilización del paciente que va a ser llevado a trasplante de pulmón. En países en los que no hay disponibilidad de terapias médicas avanzadas, probablemente esta medida se convierta en una opción de tratamiento.<sup>32</sup>

Trasplante de pulmón: está reservado para pacientes con franco deterioro de su estado general, en quienes no ha sido posible mejorar su condición con manejo médico.<sup>33</sup> La sobrevivencia de pacientes con trasplante de pulmón usualmente es de

66% a 75% en el primer año. La mayoría de los centros de referencia hacen trasplante pulmonar bilateral en pacientes con hipertensión pulmonar.<sup>34</sup>

#### IV.8. Sildenafil

El sildenafil es un medicamento que estimula la erección. Es usado para el tratamiento de la disfunción eréctil (impotencia). Sildenafil ha sido desarrollado por la compañía farmacéutica Pfizer.

Sildenafil es un medicamento que requiere receta. Necesita una receta de su médico para comprarlo. Puede conseguir una consulta con su médico si está experimentando impotencia. Posiblemente su médico le prescribirá una receta, con cual podrá comprar Sildenafil en una farmacia. Cuando no quiera consultar con su médico, existe la posibilidad de pedir Sildenafil en una farmacia en línea.

##### IV.8.1. Efectos del sildenafil

Dos enzimas diferentes forman parte de la formación de la erección. Una de ellas produce que más sangre fluya hacia el pene. La otra descompone a la primera, para hacer desaparecer la erección. Sildenafil bloquea la enzima que descompone la primera enzima. De esta forma, la sangre fluirá hacia el pene fácilmente y permanecerá allí por más tiempo. Esto estimula la función eréctil.<sup>35</sup>

##### IV.8.2. Efectos adversos

En general, el sildenafil fue bien tolerado. Uno de los estudios mejor diseñados no informó efectos adversos. Otros estudios señalaron que, entre otros, los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de espalda, cefaleas, adormecimiento de manos y pies, náuseas, molestias abdominales leves, congestión nasal, rubor y mareos. En términos generales, no se observaron diferencias significativas en la presión arterial media o frecuencia cardíaca. Los efectos adversos graves -edemas periféricos, trastornos visuales, hipotensión, edema facial más disnea y escalofríos- fueron infrecuentes.

#### IV.9. Etiología

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) constituye uno de los tipos más comunes de HP; puede ser idiopática o secundaria a otras etiologías, como colagenopatías, hipertensión portal, al consumo de drogas de abuso fenfluramina, dexfenfluramina, anfetaminas, cocaína, L-triptófano- o comunicación vascular o cardíaca. Otros tipos de HP incluyen: HP venosa, HP asociada con enfermedades respiratorias o hipoxemia (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, displasia alvéolo-capilar, enfermedad pulmonar intersticial), enfermedades crónicas tromboticas o embolicas y enfermedades que comprometen la vasculatura pulmonar como la sarcoidosis.<sup>35</sup>

#### IV.10. Diagnóstico

Según el National Institute of Health (NIH) estadounidense, se considera que existe hipertensión pulmonar cuando la presión arterial pulmonar media es superior a 25 mmHg en reposo o a 30 mmHg.

Según su etiología o patología de base es posible encontrar HP asociada a alteraciones del aparato respiratorio y/o hipoxia, con destrucción del parénquima pulmonar, HP venosa, HP asociada a fenómenos tromboembólicos crónicos con obstrucción de la vasculatura pulmonar, HP por afectación directa de la vasculatura pulmonar como en hemangiomas o inflamación y, finalmente, HP arterial. Esta última a su vez puede ser primaria (HPP), idiopática, o secundaria a alteraciones del tejido conectivo, infección por VIH, anorexígenos e hipertensión portal. En general, se hará referencia a la HP arterial en sus distintas variantes. El diagnóstico diferencial es complicado, ya que los síntomas iniciales son inespecíficos, pudiendo llegar a transcurrir hasta 2 años desde la aparición de estos hasta el diagnóstico definitivo.<sup>36</sup> Los síntomas más frecuentes son fatigabilidad y disnea de esfuerzo, síncope o presíncope, adema en las extremidades inferiores, dolor de tipo anginoso, palpitaciones y ronquera ("síndrome de Ortner"). Ante la sospecha clínica de HP por anamnesis, electrocardiograma y radiografía de tórax, se confirma el diagnóstico mediante ecocardiograma.<sup>37</sup>

La hipertensión pulmonar es una patología de difícil diagnóstico y pobre pronóstico, con una supervivencia de 2-3 años desde el diagnóstico.

Independientemente de su origen o causa desencadenante se caracteriza por presentar vasoconstricción pulmonar, trombosis in situ y alteración de la función endotelial por hiperplasia de la íntima e hipertrofia del músculo liso, con síntomas como la disnea, fatigabilidad, etc.; que hacen difícil la vida diaria. El tratamiento convencional consiste en la administración de anticoagulantes orales, suplementos de oxígeno si existe hipoxia, diuréticos y digoxina para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y un vasodilatador. Para la elección de este, se realiza una prueba de vasorreactividad con óxido nítrico, adenosina o epoprostenol; en caso de ser “respondedor”, lo que ocurre en un 20-30 por ciento de los casos, se administran altas dosis de antagonistas del calcio (nifedipino o diltiazem), que no siempre son bien toleradas y no están aprobados para esta indicación. Un tratamiento vasodilatador efectivo aprobado en España, y el único que por el momento ha demostrado aumentar la supervivencia, consiste en la administración intravenosa continua a largo plazo de prostaciclina, epoprostenol, con los riesgos de sepsis y tromboembolismos que esto conlleva.<sup>38</sup> Con el fin de evitar estos inconvenientes se han desarrollado análogos estables para administración inhalada, iloprost, subcutánea, treprostinil/uniprost u oral, beraprost; por el momento ninguno de ellos está aprobado en España. Otras líneas de tratamiento consisten en la administración de un antagonista de los receptores de la endotelina I, sitaxsentan y bosentan (este último aprobado para esta indicación); y en la administración de fármacos que potencien la acción del óxido nítrico endógeno, como el sildenafil, cuyo efecto vasodilatador selectivo a nivel pulmonar se potencia al combinarlo con iloprost inhalado. Actualmente las evidencias más sólidas que se tienen de ensayos clínicos son para el tratamiento con epoprostenol y con bosentan. En estos momentos, hay dos puntos de controversia respecto al tratamiento de la HP. Se está cuestionando la conveniencia de iniciar el tratamiento vasodilatador en fases tempranas de la HP, es decir, en clase NYHA II/III; así como la utilización de terapia combinada cuando no ha habido respuesta a un único fármaco, antes de plantearse la realización de un trasplante. En cualquier caso, se necesitan muchos más estudios sobre las distintas alternativas de tratamiento. En muchas ocasiones, los estudios existentes son abiertos y no controlados; además, el número de pacientes suele ser muy pequeño,

presenta diferentes tipos de HP, y recibe dosis variables. En el futuro, con los avances en el conocimiento de la base genética de esta patología, la terapia génica podría ser una buena opción de tratamiento.

#### IV.10.1. Patogénesis

Independientemente de la causa principal de la HP, esta se caracteriza por la presencia de trombosis in situ, hipertrofia del músculo liso e hiperplasia de la íntima con disfunción celular endotelial y vasoconstricción. Estudios recientes han encontrado relación entre la HPP y determinados factores genéticos. Uno de los genes responsables, el PPH I, se encuentra en el locus 2q. Por otra parte, mutaciones en el gen BMPR II, que codifica un receptor para la familia del factor de crecimiento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), parecen relacionadas con una mayor incidencia de HPP sobre todo al ir acompañadas de determinados factores ambientales.

Parece crucial la alteración de la función de las células del endotelio vascular, ya que son estas las que liberan factores de crecimiento y citoquinas que modulan el tono y la proliferación y migración de células adyacentes al músculo liso, además de mantener un equilibrio entre la trombosis y la fibrinólisis.<sup>39</sup> La lesión de células endoteliales produce un desequilibrio en la producción de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, lo que desemboca en vasoconstricción e hipertrofia. Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que existe una disminución en la expresión de óxido nítrico sintasa y prostaciclina sintasa, con disminución en la liberación de óxido nítrico y prostaciclina; así mismo se produce un aumento de la expresión de endotelina I y de la producción de vasoconstrictores como el tromboxano A<sub>2</sub>, la serotonina y factores de crecimiento que llevan a la trombosis in situ.

#### IV.10.2. Calificación

##### IV.10.2.1. Clasificación hemodinámica

La HP se ha definido como un aumento de la presión arterial pulmonar PAP media  $\geq 25$  mmHg en reposo medido con el cefalea crónica diaria CCD. Una reciente reevaluación de los datos existentes ha indicado que el valor normal de la PAP media en reposo es de  $14 \pm 3$  mmHg, con un límite superior de la normalidad de

aproximadamente 20 mmHg. No está clara la trascendencia que tiene un valor de PAP media de entre 21 y 24 mmHg. Es necesaria una mayor evaluación mediante estudios epidemiológicos en los pacientes que presentan valores de PAP situados entre estos límites. La definición de la HP en ejercicio como una PAP media > 30 mmHg medida con el CCD no está respaldada por los datos publicados y los individuos sanos pueden alcanzar valores muy superiores a esta cifra. Por consiguiente, no es posible presentar en este momento una definición de la HP en ejercicio con los datos obtenidos mediante CCD.<sup>40</sup>

La presión pulmonar enclavada (PPE) es un parámetro hemodinámico adicional muy importante que caracteriza las definiciones de la HP. De hecho, en función de diversas combinaciones de valores de la PPE, la resistencia vascular pulmonar (RVP) y el gasto cardiaco (GC), se establecen diferentes tipos hemodinámicos de HP. La HP precapilar (HP con PPE normal) se da en los grupos clínicos mientras que la HP poscapilar (HP con PPE elevada) se da en el grupo clínico. La distinción entre HP precapilar y poscapilar es extremadamente importante, puesto que la estrategia de tratamiento puede diferir considerablemente entre los dos trastornos hemodinámicos, y los tratamientos efectivos en la forma precapilar pueden resultar nocivos en el tipo poscapilar y viceversa.

#### IV.10.3. Clasificación clínica

Las características de cada uno de los principales grupos clínicos se comentan en sus correspondientes apartados, y se presta especial atención a la HAP, en la que la HP constituye la característica fisiopatológica principal.

#### IV.10.4. Patobiología y fisiopatología

La HAP incluye diversos trastornos aparentemente heterogéneos que tienen cuadros clínicos y hemodinámicos comparables y unas alteraciones anatomopatológicas de la microcirculación pulmonar prácticamente idénticas. Las lesiones anatomopatológicas afectan especialmente a las arterias pulmonares distales (< 500 µm). Se caracterizan por hipertrofia de la media, alteraciones proliferativas y fibrosas de la íntima (concéntricas, excéntricas), engrosamiento de la

adventicia con infiltrados inflamatorios perivasculares moderados, lesiones complejas (lesiones plexiformes, dilatadas) y lesiones trombóticas. Clásicamente, las venas pulmonares no se ven afectadas.<sup>41</sup>

Otras alteraciones anatomopatológica consisten en una dilatación de las arterias pulmonares elásticas proximales y de las arterias bronquiales (debido probablemente a un mecanismo de compensación destinado a proporcionar un flujo sanguíneo adicional a las áreas de parénquima pulmonar hipoperfundidas). Los procesos exactos que inician las alteraciones anatomopatológicas observadas en la HAP no se conocen todavía, aun cuando se reconoce que la HAP tiene una patobiología multifactorial en la que intervienen diversos tipos celulares y vías bioquímicas. El aumento de la RVP está relacionado con diferentes mecanismos, entre los que se encuentran la vasoconstricción, el remodelado proliferativo y obstrucción de la pared vascular pulmonar, la inflamación y la trombosis. El aumento de la RVP conduce a una sobrecarga del ventrículo derecho (VD), con hipertrofia y dilatación, y finalmente a una insuficiencia del VD y la muerte del paciente. La importancia de la progresión de la insuficiencia del VD en cuanto a la evolución final de los pacientes con HAP idiopática (HAPI) se ha confirmado por el valor pronóstico de la presión auricular derecha, el índice cardíaco y la PAP, que son los tres parámetros principales de la función de bombeo del VD. La depresión de la contractilidad miocárdica parece ser uno de los procesos principales en la progresión de la insuficiencia cardíaca en el VD con sobrecarga crónica. Se han demostrado alteraciones de las vías adrenérgicas de los miocitos del VD que conducen a una reducción de la contractilidad en los pacientes con HAP. El desacoplamiento de poscarga es el principal factor determinante de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con HAP y HPTEC, ya que su eliminación, como ocurre tras una endarterectomía pulmonar o un trasplante de pulmón practicado con éxito, conduce casi invariablemente a una recuperación sostenida de la función del VD. Las alteraciones hemodinámicas y el pronóstico de los pacientes con HAP están relacionados con las complejas interacciones fisiopatológicas existentes entre la rapidez de progresión (o regresión) de las alteraciones obstructivas de la microcirculación pulmonar y la respuesta del VD con sobrecarga, que puede estar influida también por factores genéticos.<sup>42</sup>

#### IV.10.5. Abordaje terapéutico inicial

El enfoque inicial propuesto tras el diagnóstico de HAP consiste en adoptar las medidas generales, iniciar un tratamiento de sostén y remitir al paciente a un centro especializado para realizar pruebas de reactividad vascular. Las medidas generales son recomendaciones sobre las actividades generales de la vida diaria, que incluyen la actividad física, el control de natalidad y el embarazo, los viajes, el apoyo psicosocial, la prevención de infecciones y la cirugía electiva. Los tratamientos de sostén consisten en anticoagulantes orales, diuréticos, oxígeno, digoxina y otros fármacos inotrópicos. Estos tratamientos se recomiendan a pesar de que no se hayan realizado ensayos controlados y aleatorizados formales en la HAP. Los tratamientos de sostén se emplean ampliamente en los pacientes con HAP, como pone de manifiesto el examen del tratamiento basal de los pacientes con HAP incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha investigado la eficacia de los tratamientos específicos actuales.<sup>14</sup> Los antagonistas del calcio (AC) se incluyen en este capítulo porque constituyen la primera clase de fármacos desarrollados para el tratamiento de una minoría de pacientes con HAP, los que presentan respuesta en la prueba de reactividad vascular aguda. En estos casos, la clara respuesta favorable del tratamiento a largo plazo con dosis altas de AC ha desaconsejado la realización de ensayos clínicos aleatorizado por razones éticas.<sup>43</sup>

#### IV.10.6. Medidas generales

Los pacientes con HAP necesitan un consejo juicioso acerca de las actividades generales de la vida diaria y tienen que adaptarse a la incertidumbre asociada a una enfermedad crónica grave, con riesgo vital. El diagnóstico suele comportar un cierto grado de aislamiento social. Recomendar a los pacientes y sus familiares que se incorporen a grupos de apoyo a los pacientes puede tener efectos positivos en su capacidad de afrontar la enfermedad, su confianza y sus perspectivas de futuro.

#### IV.10.7. Tratamientos de sostén

En los estudios post mórtem de pacientes con HAP se observa una prevalencia elevada de lesiones tromboticas vasculares. Se han descrito también anomalías de

las vías de la coagulación y la fibrinólisis, y se ha demostrado la presencia de trombos murales en las arterias pulmonares elásticas centrales de pacientes con HAP y en los pacientes con síndrome de Eisenmenger.

Todos los factores citados, jurito con el aumento del riesgo inespecífico de tromboembolia venosa, incluida la insuficiencia cardiaca y la inmovilidad, pueden ser el fundamento para el empleo de anticoagulación oral en la HAP.

La evidencia favorable a la anticoagulación oral está limitada a los pacientes con HAPI, HAP hereditaria o HAP debida a anorexígenos, y generalmente se basa en una experiencia retrospectiva o de un solo centro. En ensayos clínicos recientes, se observó que un porcentaje de pacientes que oscilaba entre el 50 y el 80 por ciento usaba anticoagulantes orales en el momento de la inclusión. El posible efecto beneficioso de la anticoagulación oral debe compararse con los riesgos que tienen los pacientes con otras formas de HAP, sobre todo cuando hay un aumento del riesgo de hemorragia, como ocurre en la HAP asociada a síndrome de Eisenmenger y hemoptisis, enfermedades del tejido conectivo y anomalías gastrointestinales (que predisponen a la hemorragia), la hipertensión portal (varices esofágicas graves, anomalías de la coagulación, recuento plaquetario bajo) o la infección por el VIH (recuento plaquetario bajo, mal cumplimiento). Generalmente, los pacientes con HAP que reciben tratamiento con prostaglandinas intravenosas a largo plazo son tratados con anticoagulación si no hay contraindicaciones, debido en parte al riesgo adicional de trombosis asociada al catéter. Las recomendaciones relativas a la razón normalizada internacional en los pacientes con HAPI oscilan entre 1,5 y 2,5 en la mayoría de los centros de Norteamérica y entre 2 y 3 en los de Europa.<sup>44-45</sup>

#### IV.10.8. Prueba de reactividad

En la HAP, deben realizarse pruebas de reactividad vascular en el momento de llevar a cabo el CCD diagnóstico para identificar a los pacientes en quienes se puede obtener un efecto beneficioso con el tratamiento a largo plazo con AC. Sólo deben administrarse de forma aguda vasodilatadores de acción corta, segura y fácil de administrar, con efectos sistémicos nulos o escasos. En la actualidad, el producto más utilizado en las pruebas agudas es el óxido nítrico; según lo indicado por la

experiencia previa, el epoprostenol intravenoso o la adenosina intravenosa pueden usarse como alternativas (aunque el efecto vasodilatador puede conllevar un riesgo sistémico). El empleo de iloprost inhalado o sildenafil oral puede asociarse a efectos vasodilatadores significativos. Su papel en la predicción de la respuesta al tratamiento con AC no se ha demostrado todavía. Dado el riesgo de complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente, se desaconseja el uso de AC por vía oral o intravenosa como prueba aguda. Una respuesta aguda positiva (pacientes con respuesta aguda) se define como una reducción de la PAP media  $\geq 10$  mmHg que conlleva un valor absoluto de la PAP media  $\leq 40$  mmHg con un GC aumentado o inalterado. Tan solo alrededor del 10% de los pacientes con HAPI cumplirá estos criterios. Los pacientes con respuesta aguda positiva son los que tienen mayor probabilidad de mostrar una respuesta persistente al tratamiento a largo plazo con dosis altas de AC y son los únicos tratables de forma segura con este tipo de medicación. Aproximadamente la mitad de los pacientes con HAP y una respuesta aguda positiva muestran también una respuesta positiva a largo plazo a los AC, y tan solo en estos casos está justificado seguir usando AC en monoterapia. La utilidad de las pruebas de reactividad vascular aguda y del tratamiento a largo plazo con AC en pacientes con otros tipos de HAP, como la HAP hereditaria, las enfermedades del tejido conectivo y los pacientes con infección por el VIH, es menos clara que en la HAPI. No se recomiendan los estudios de reactividad vascular aguda para identificar a los pacientes con una respuesta a largo plazo favorable a los AC en los casos de HP asociada a cardiopatía izquierda, enfermedades pulmonares, HPTEC o HP debida a mecanismos múltiples.<sup>46-47</sup>

#### IV.11. Electrocardiograma en la hipertensión pulmonar

El electrocardiograma tiene una sensibilidad del 55 por ciento y una especificidad del 70 por ciento, por lo que no es útil como herramienta de detección. Los signos más frecuentes son la hipertrofia ventricular derecha (87%), la desviación del eje a la derecha (79%), el agrandamiento auricular derecho y los trastornos de conducción de la rama derecha. Los signos que sugieren gravedad son los complejos de bajo voltaje en todas las derivaciones y la presencia de arritmias supra ventriculares. Los

trastornos de V1 a V6, según su extensión, aproximan al nivel de gravedad de la HP.<sup>48</sup>

#### IV.11.1. Terapéutica

La terapéutica de la HAP ha experimentado un importante avance en la última década debido a los adelantos en el conocimiento de la enfermedad. Los diferentes tratamientos actúan sobre los tres pilares fisiopatológicos básicos: la vasoconstricción, el remodelamiento de la pared de los vasos pulmonares y la trombosis; además deben individualizarse según la CF y la etiología de la HP. Antes de implementar el tratamiento farmacológico específico se debe instruir al paciente sobre los cuidados generales, establecer el grado de severidad de la HP y evaluar la vasorreactividad pulmonar. En la actualidad, existen varios fármacos que pueden ser administrados por vía oral, endovenosa, inhalatoria o subcutánea, solos o combinados. La disponibilidad y la dificultad técnica de su uso hacen que, por ahora, se disponga de un limitado número de drogas en la práctica clínica.

#### IV.11.2. Medidas generales

La HAP restringe la capacidad física, afecta la calidad de vida y genera depresión y ansiedad. El entrenamiento respiratorio y el ejercicio se asocian a una mejoría sintomática. A pesar de los numerosos estudios, poco se sabe sobre si la actividad física beneficia a estos pacientes en términos de supervivencia. Debido a la gravedad de la enfermedad, se recomienda el inicio del entrenamiento en el ámbito hospitalario o en un centro de rehabilitación especializado en enfermedades cardiovasculares y respiratorias graves.<sup>49</sup>

#### IV.11.3. Efectos

El Sildenafil resulta una alternativa eficaz y segura en el manejo agudo de la hipertensión pulmonar de pacientes con insuficiencia cardíaca durante la prueba de reactividad vascular pulmonar. Sus beneficios hemodinámicos pulmonares se obtuvieron sin repercusiones sistémicas significativas, tales como la hipotensión arterial. Estos hallazgos pueden contribuir al empleo del Sildenafil en el control de la

HP en el postoperatorio de trasplante cardiaco, aunque otros estudios se revelan necesarios para definirse su aplicabilidad.<sup>50</sup>

El Sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), utilizado habitualmente en el tratamiento de la disfunción eréctil. En la última década, diversos estudios han demostrado beneficios del Sildenafil en el manejo terapéutico de la HP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conjuntivo sin, con esto, provocar efectos sistémicos adversos. En algunos trabajos, ya se demostraron los beneficios del uso crónico del Sildenafil en pacientes con IC, sea en la reducción de la hipertensión pulmonar, sea en la mejoría de la capacidad física.

El Sildenafil resulta una alternativa eficaz y segura en el manejo agudo de la hipertensión pulmonar de pacientes con insuficiencia cardiaca durante la prueba de reactividad vascular pulmonar. Sus beneficios hemodinámicos pulmonares se obtuvieron sin repercusiones sistémicas significativas, tales como la hipotensión arterial. Estos hallazgos pueden contribuir al empleo del Sildenafil en el control de la HP en el postoperatorio de trasplante cardiaco, aunque otros estudios se revelan necesarios para definirse su aplicabilidad.

El sildenafilo es un análogo estructural (isómero) de la cafeína y otras bases xánticas. Actúa inhibiendo la hidrólisis del GMPc, al bloquear la GMPc fosfodiesterasa (PDE), provocando un incremento de los niveles de GMPc. Se ha demostrado que presenta una mayor selectividad por la PDE5 que por las isoformas. La PDE5 es el subtipo que mayoritariamente se encuentra en el lecho vascular pulmonar y es más abundante en el pulmón que en cualquier otro tejido. Esto permite que el sildenafilo produzca una vasodilatación pulmonar selectiva con un mínimo efecto sistémico. Su mecanismo de acción, así como su selectividad pulmonar, hacen que la utilización del sildenafilo constituya una nueva estrategia terapéutica en el manejo de la HPP. Sin embargo la única indicación aprobada actualmente para el sildenafilo es la disfunción eréctil.<sup>51</sup>

Sildenafil incrementa la probabilidad de hipotensión arterial durante el uso concomitante con nitratos, esto debido al efecto sobre su acción sobre la vía NO/cGMP, y su utilización en pacientes con estos medicamentos está contraindicado. En pacientes con edad > 65 años, insuficiencia hepática, falla renal

(depuración de creatinina < 30 mL/min) o la utilización de medicamentos inductores del citocromo P450 3A4, los niveles plasmáticos de sildenafil son de 3-8 veces mayores en comparación con voluntarios sanos. A pesar de que los niveles a las 24 h de su administración son menores a la concentración máxima del mismo, este comportamiento se desconoce cuándo se utilizan de forma concomitante con nitratos. Similar a cualquier medicamento, debe observarse la posibilidad de hipersensibilidad de los componentes del mismo.

#### IV.12. Grupos específicos de hipertensión pulmonar

Hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatías congénitas Los defectos cardíacos congénitos ocurren en el 10 por ciento de los recién nacidos vivos; de estos, entre el 50-60 por ciento, son casos de cortocircuitos sistémico-pulmonares, y aproximadamente un 5-10 por ciento de estos pacientes, presentarán HAP en la edad adulta. La forma más avanzada de HAP asociada a cardiopatías congénitas es el síndrome de Eisenmenger SE, en el que la persistente exposición del lecho vascular a un incremento del flujo sanguíneo conduce a un aumento en la presión pulmonar produciendo una arteriopatía obstructiva pulmonar. Las resistencias pulmonares se elevan a nivel sistémico o suprasistémico y se invierte el cortocircuito de derecha a izquierda generando cianosis central. La probabilidad de desarrollarse depende del tamaño y localización del defecto. Se produce en el 10 por ciento en la comunicación interauricular, en el 3 por ciento en la comunicación interventricular mediana (1 cm de diámetro), en el 100 por ciento con tronco arterioso y en el 50% en el ductus arterioso permeable.<sup>52-53</sup>

La arteriografía pulmonar es una herramienta fundamental para el diagnóstico y la conducta a seguir. Debe hacerse junto con el cateterismo derecho que es obligatorio para definir la indicación quirúrgica

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista.	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece cada individuo.	Femenino Masculino	Nominal
Diagnostico de HAP	Análisis que se realiza para determinar cualquier situación y cuáles son las tendencias	Clínico Ecocardiograma	
Niveles de presión pulmonar	Aumento de la presión en las arterias pulmonares	<60 60-90 ≥100	Ordinal
HAP	Es el aumento de la presión en las arterias pulmonares	Leve Moderada Severa Ninguna	Nominal
Causa HAP	Cosa a la que se debe que ocurra otra cosa determinada	EM severa Corpumonal Otras	Nominal
Síntomas	Es la referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad	Asintomático Dolor abdominal Otros	Nominal
RX de tórax	Es el examen de diagnóstico por rayos X más comúnmente realizado	Cardiomegalia Arco pulmonar Cefalización de flujo	Nominal

		Otros	
Comorbilidades	Se refiere a dos conceptos: La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.	Has CI Insuficiencia mitral Otros	Nominal
Dosis de sildenafil	La dosis usualmente recomendada es de 100 mg, no debiendo superar los citados 100 mg	25 mg c/8 horas 50 mg c/8 horas	Nominal
Ausencia de síntomas actuales	Es la falta de dichos síntomas en el momento	Mejoría de síntomas No mejoría	Nominal
Tratamiento	Hace referencia a la forma o los medios que se utilizan para llegar a la esencia de algo	Enalapril Pedrinosa Omeprazol Otros	Nominal

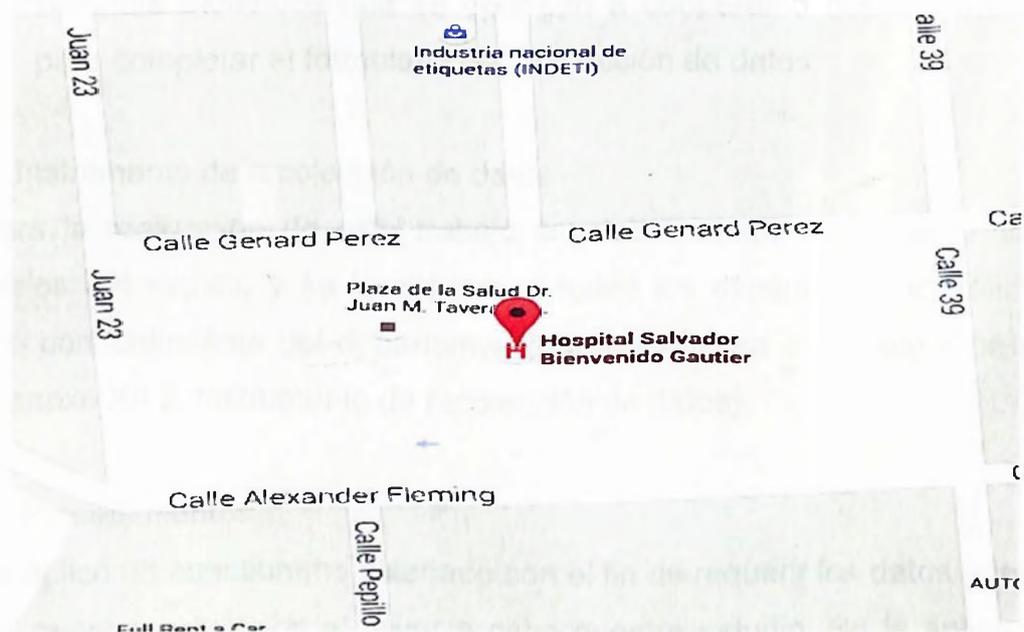
## VI. MATERIAL Y METODOS

### VI.1. Tipo de estudios

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, a fin de determinar los efectos del sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier durante el periodo Enero - Diciembre 2015 (Ver anexo XII.1. Cronograma).

### VII.2. Demarcación geográfica

El área de estudio donde se realizó este proyecto de investigación será en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, prestadora de servicios de salud que pertenece al Instituto Dominicano de Seguros Sociales, el cual está localizado en el ensanche La Fe, Distrito Nacional, República Dominicana. Está delimitado al Norte por, la calle Juan XXIII; al Sur, por la calle Alexander Flemming; al Este, por la calle Genero Pérez y al Oeste por la calle 39.



### VI.3. Universo

El universo del estudio estuvo compuesto por todos los pacientes que acudieron al área de cardiología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo, enero – diciembre 2015.

#### VI.4. Muestra

Estuvo compuesta por 17 pacientes que presentaron efecto del sildenafil y con hipertensión arterial pulmonar en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el período, enero-diciembre 2015.

#### VI.5. Criterios

##### VI.5.1. De inclusión

1. Todos los pacientes que acudieron al área de cardiología del Hospital Doctor Salvador Gautier, a quienes se le realizó el estudio.
2. Todos los pacientes que hayan sido atendidos en el periodo enero-diciembre 2015.

##### VI.5.2. De exclusión

1. Pacientes atendidos antes o después del periodo de estudio
2. Pacientes atendidos que se opongan a cooperar o que se ofrezca dificultad para completar el formulario de recolección de datos.

#### VI.6. Instrumento de recolección de datos

Para la realización de este trabajo se elaborara un cuestionario con todas las variables del estudio y se le aplicara a todos los expedientes identificados con el previo consentimiento del departamento de enseñanza e investigación del hospital. (Ver anexo XII.2. instrumento de recolección de datos).

#### VII.7. Procedimientos

Se aplicó un cuestionario diseñado con el fin de requerir los datos adecuados para lograr nuestros objetivos al llevar a cabo nuestro estudio. Se le aplico el protocolo diseñado para obtener la información a través de los expedientes de los pacientes, correspondientes al periodo Enero a Diciembre 2015, con previa autorización y consentimiento informado.

## VII.8. Tabulación

La información recolectada fue procesada mediante el método sistematizado Epi-Info. El cual es un programa de dominio público diseñado por el centro de control de enfermedades de Atlanta (CDC) de especial para la salud pública.

## VII.9. Aspecto ético

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza del Hospital Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por la investigadora.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as pacientes contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente

## VII. RESULTADOS

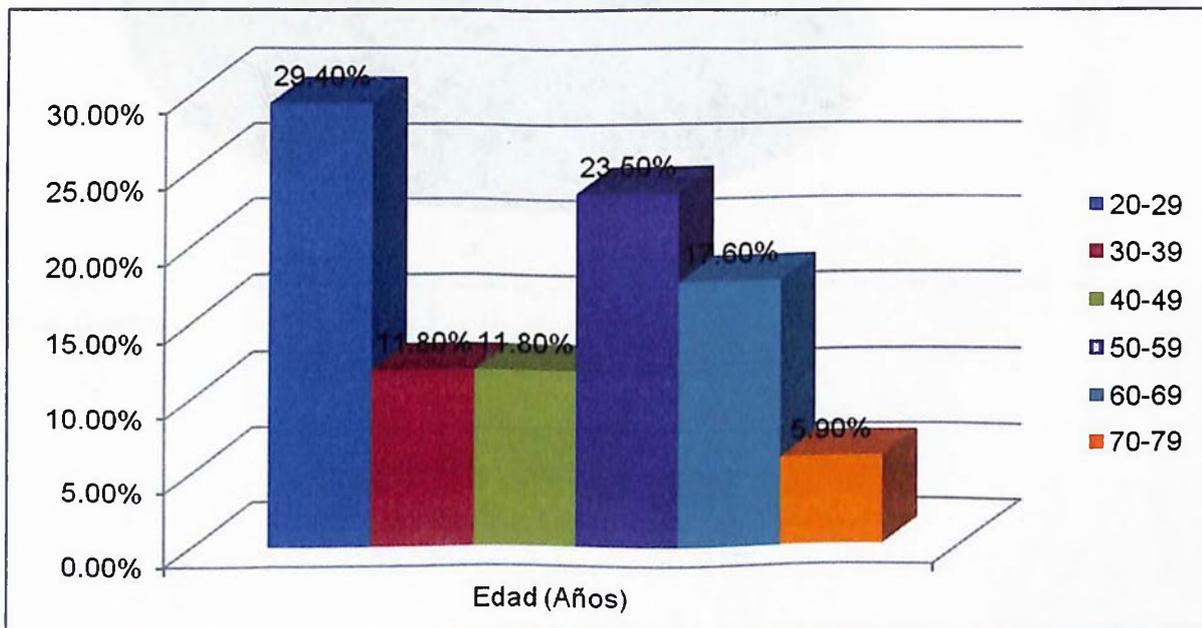
Cuadro 1. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según edad.

Edad (Años)	Frecuencia	%
20-29	5	29.4
30-39	2	11.8
40-49	2	11.8
50-59	4	23.5
60-69	3	17.6
70-79	1	5.9
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 29.4 por ciento de los pacientes tenían de 20-29 años de edad, el 23.5 por ciento de 50-59 años, el 17.6 por ciento de 60-69 años, el 11.8 por ciento de 30-39 y 40-49 años y el 5.9 por ciento de 70-79 años.

Gráfico 1. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según edad.



Fuente: Cuadro 1.

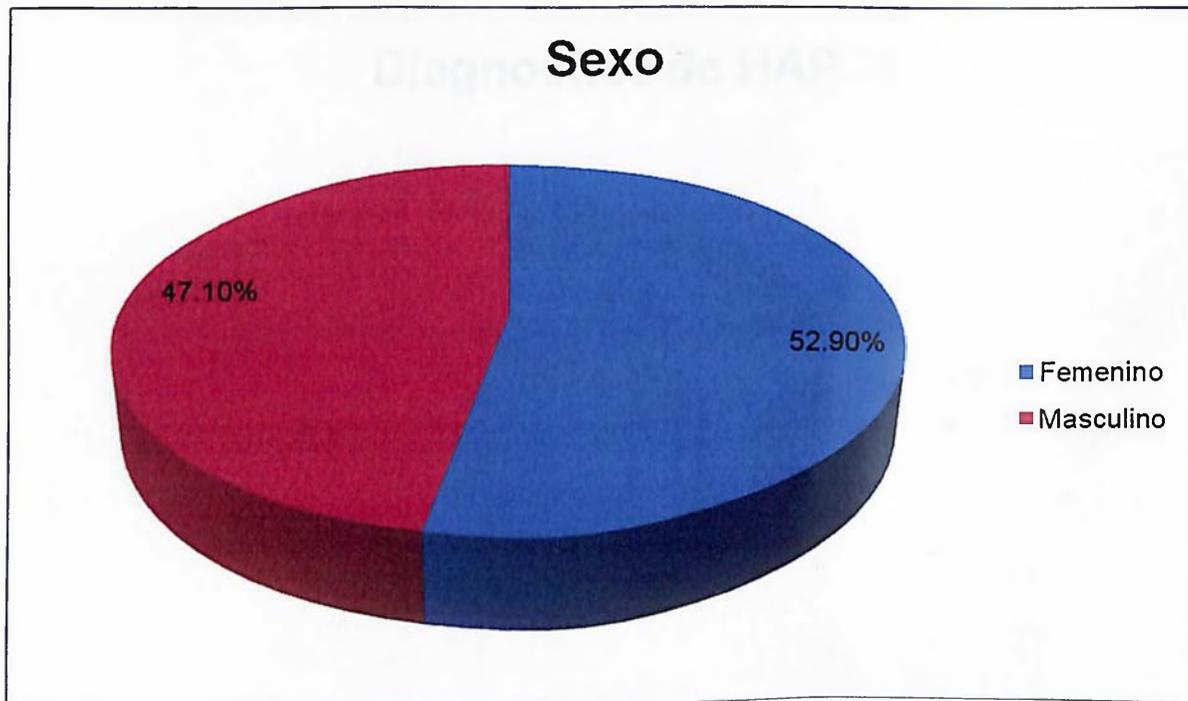
Cuadro 2. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	9	52.9
Masculino	8	47.1
Total	17	100.0

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier

El 52.9 por ciento de los pacientes era femenino y el 47.1 por ciento masculino

Gráfico 2. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según sexo.



Fuente: Cuadro 2.

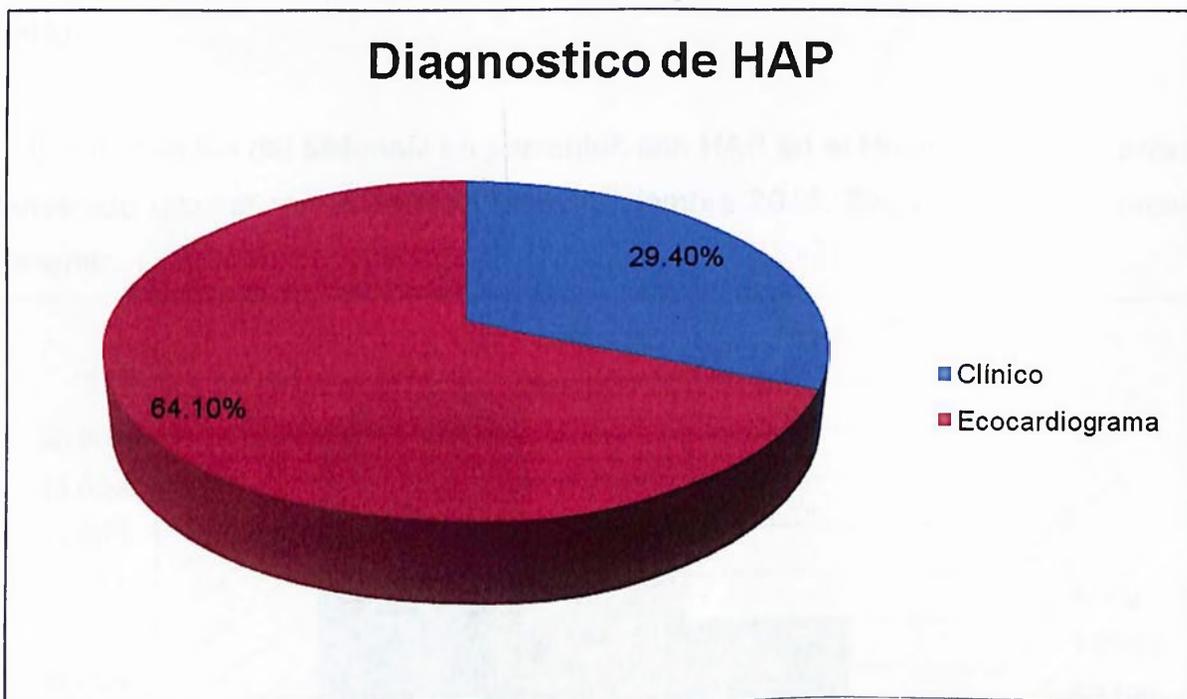
Cuadro 3. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según diagnóstico de HAP.

Diagnóstico de HAP	Frecuencia	%
Clínico	5	29.4
Ecocardiograma	16	64.1

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 64.1 por ciento de los pacientes tuvieron diagnóstico de ecocardiograma y el 29.4 por ciento clínico.

Gráfico 3. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el período Enero-Diciembre 2015. Según diagnóstico de HAP.



Fuente: Cuadro 3.

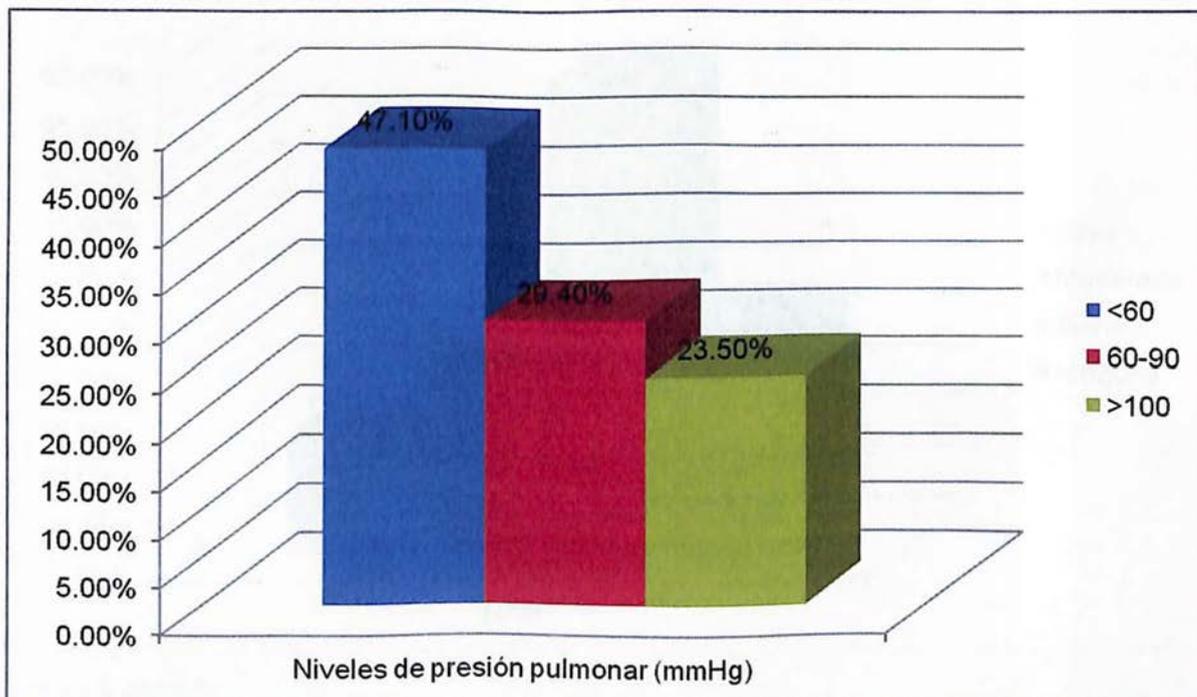
Cuadro 4. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según niveles de presión pulmonar.

Niveles de presión pulmonar (mmHg)	Frecuencia	%
<60	8	47.1
60-90	5	29.4
>100	4	23.5
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 47.1 por ciento de los pacientes tuvieron nivel de presión pulmonar menor de 60 mmHg, el 29.4 por ciento de 60-90 mmHg y el 23.5 por ciento mayor de 100 mmHg.

Gráfico 4. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según niveles de presión pulmonar.



Fuente: Cuadro 4.

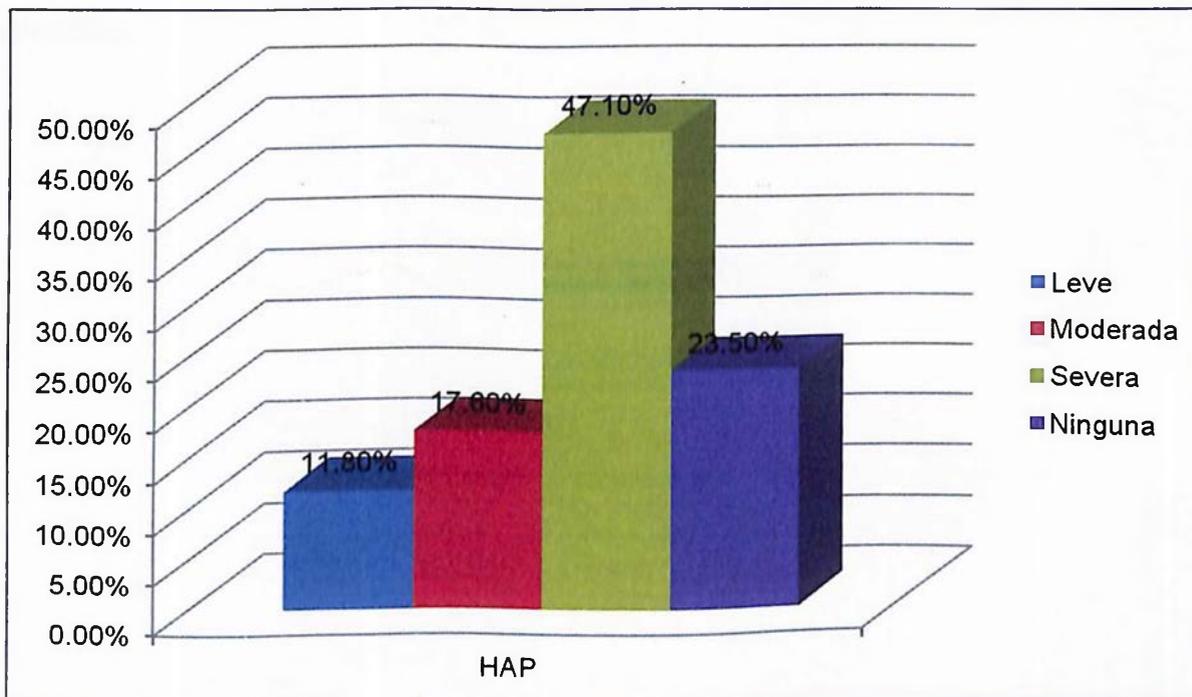
Cuadro 5. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según HAP.

HAP	Frecuencia	%
Leve	2	11.8
Moderada	3	17.6
Severa	8	47.1
Ninguna	4	23.5
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 47.1 por ciento de los pacientes presentaron hipertensión arterial pulmonar severa, el 17.6 por ciento moderada, el 11.8 por ciento leve y el 23.5 por ciento no presentó.

Gráfico 5. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según HAP.



Fuente: Cuadro 5.

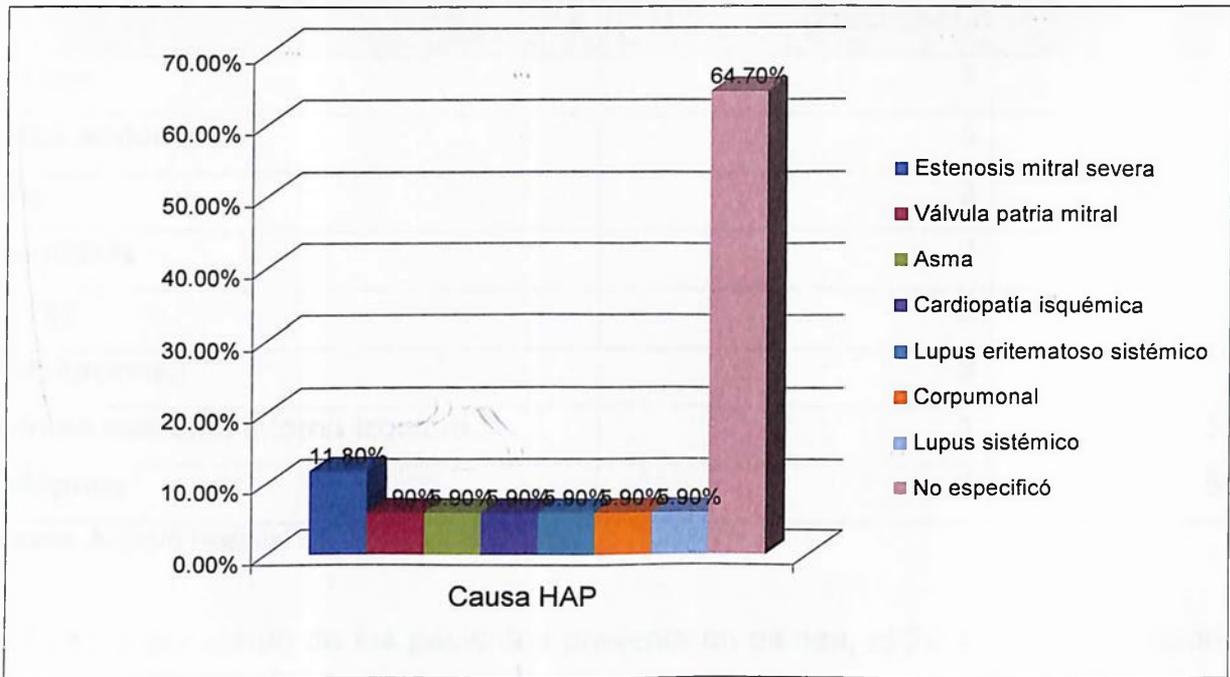
Cuadro 6. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Causa HAP.

Causa HAP	Frecuencia	%
Estenosis mitral severa	2	11.8
Válvula patria mitral	1	5.9
Asma	1	5.9
Cardiopatía isquémica	1	5.9
Lupus eritematoso sistémico	1	5.9
Corpumonal	1	5.9
Lupus sistémico	1	5.9
No especificó	11	64.7

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 11.8 por ciento de los pacientes presentaron como causa estenosis mitral severa, el 5.9 por ciento válvulas patrias mitrales, asma, cardiopatía isquémica, lupus eritematoso sistémico, Corpumonal y lupus sistémico y el 64.7 por ciento no especificó.

Gráfico 6. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Causa HAP.



Fuente: Cuadro 6.

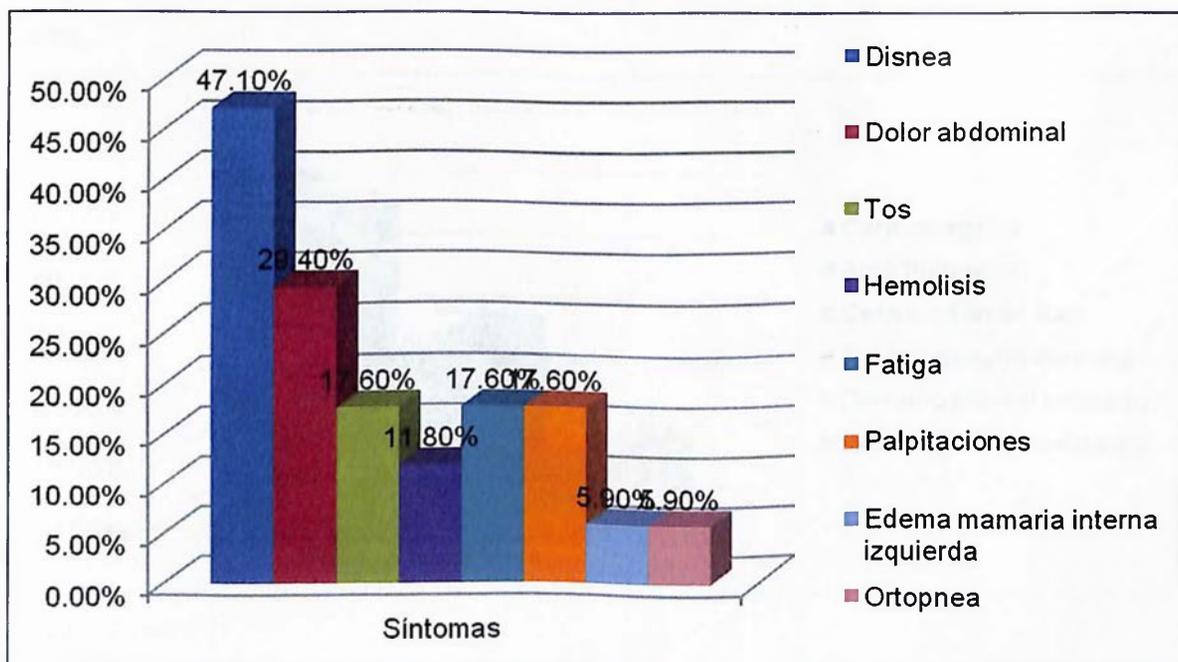
Cuadro 7. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Causa síntomas.

Síntomas	Frecuencia	%
Disnea	8	47.1
Dolor abdominal	5	29.4
Tos	3	17.6
Hemolisis	2	11.8
Fatiga	3	17.6
Palpitaciones	3	17.6
Edema mamaria interna izquierda	1	5.9
Ortopnea	1	5.9

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 47.1 por ciento de los pacientes presentaron disnea, el 29.4 por ciento dolores abdominales, el 17.6 por ciento toses, fatiga y palpitaciones, el 11.8 por ciento hemolisis y el 5.9 por ciento edema mamaria interna izquierda y Ortopnea.

Gráfico 7. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Causa síntomas.



Fuente: Cuadro 7.

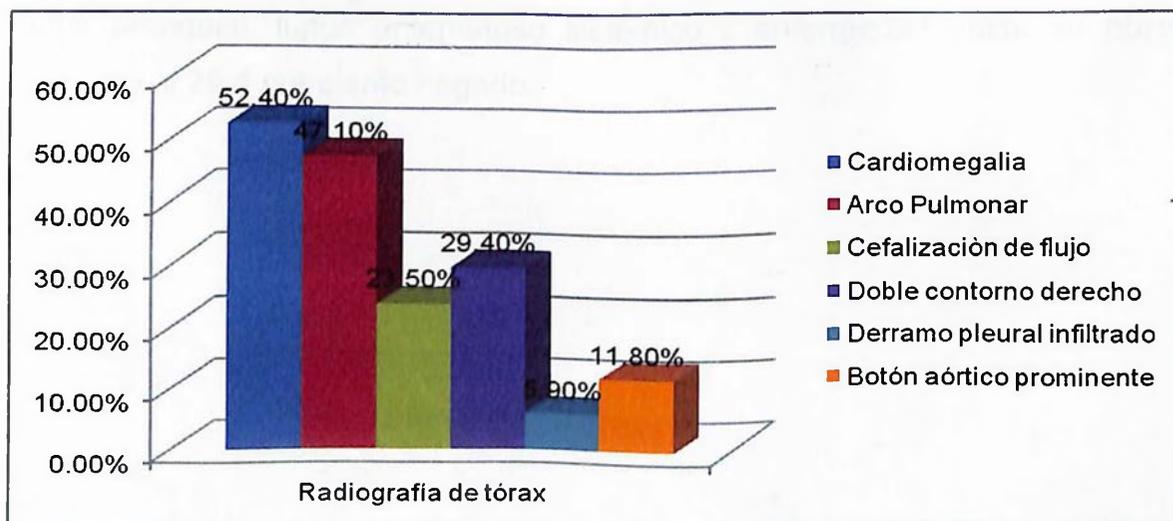
Cuadro 8. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Radiografía de tórax.

Radiografía de tórax	Frecuencia	%
Cardiomegalia	14	52.4
Arco Pulmonar	8	47.1
Cefalización de flujo	4	23.5
Doble contorno derecho	5	29.4
Derramo pleural infiltrado	1	5.9
Botón aórtico prominente	2	11.8

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

Al 52.4 por ciento de los pacientes se le practicó cardiomegalia, al 47.1 por ciento arco pulmonar, al 29.4 por ciento doble contorno derecho, al 23.5 por ciento Cefalización de flujo, al 11.8 por ciento botones aórticos prominentes y al 5.9 por ciento derramos pleurales infiltrados

Gráfico 8. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Radiografía de tórax.



Fuente: Cuadro 8.

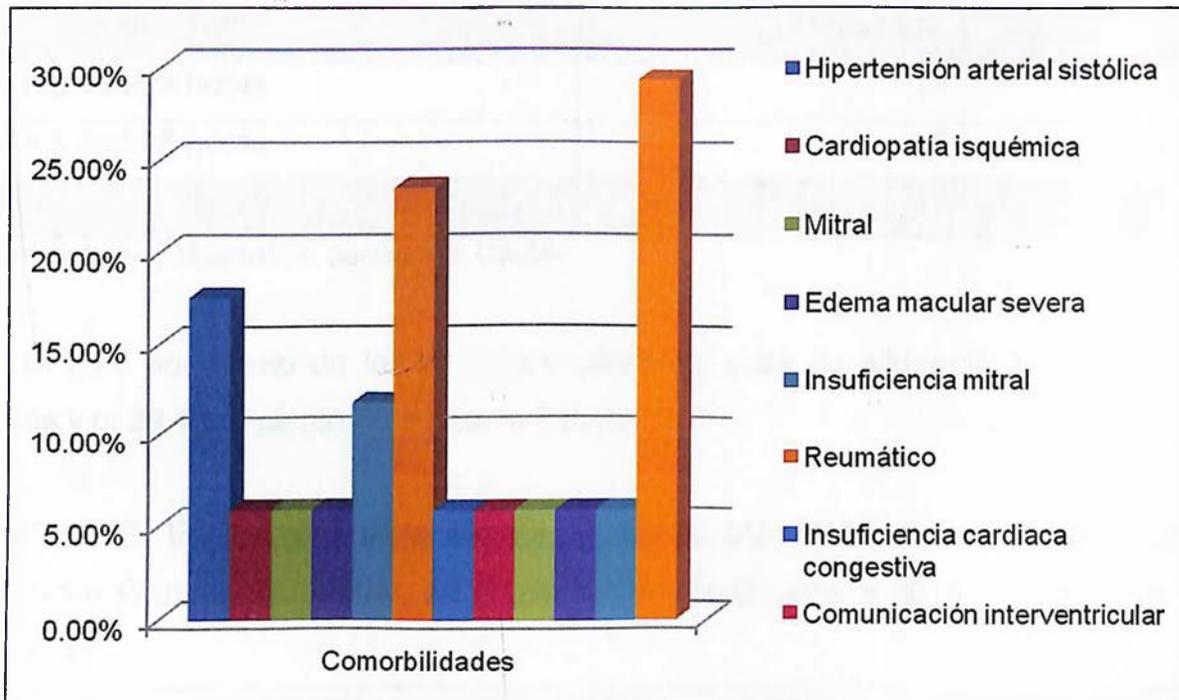
Cuadro 9. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Comorbilidades.

Comorbilidades	Frecuencia	%
Hipertensión arterial sistólica	3	17.6
Cardiopatía isquémica	1	5.9
Mitral	1	5.9
Edema macular severa	1	5.9
Insuficiencia mitral	2	11.8
Reumático	4	23.5
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	5.9
Comunicación interventricular	1	5.9
Asma bronquial	1	5.9
Lupus eritematoso sistémico	1	5.9
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	5.9
Negado	5	29.4

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 23.5 por ciento de los pacientes presentaron reuma, el 17.6 por ciento hipertensión arterial sistólica, el 5.9 por ciento cardiopatía isquémica, mitral, edema macular severa, insuficiencia cardiaca congestiva, comunicación interventricular, asma bronquial, lupus eritematoso sistémico y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el 29.4 por ciento negado.

Gráfico 9. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Comorbilidades.



Fuente: Cuadro 9.

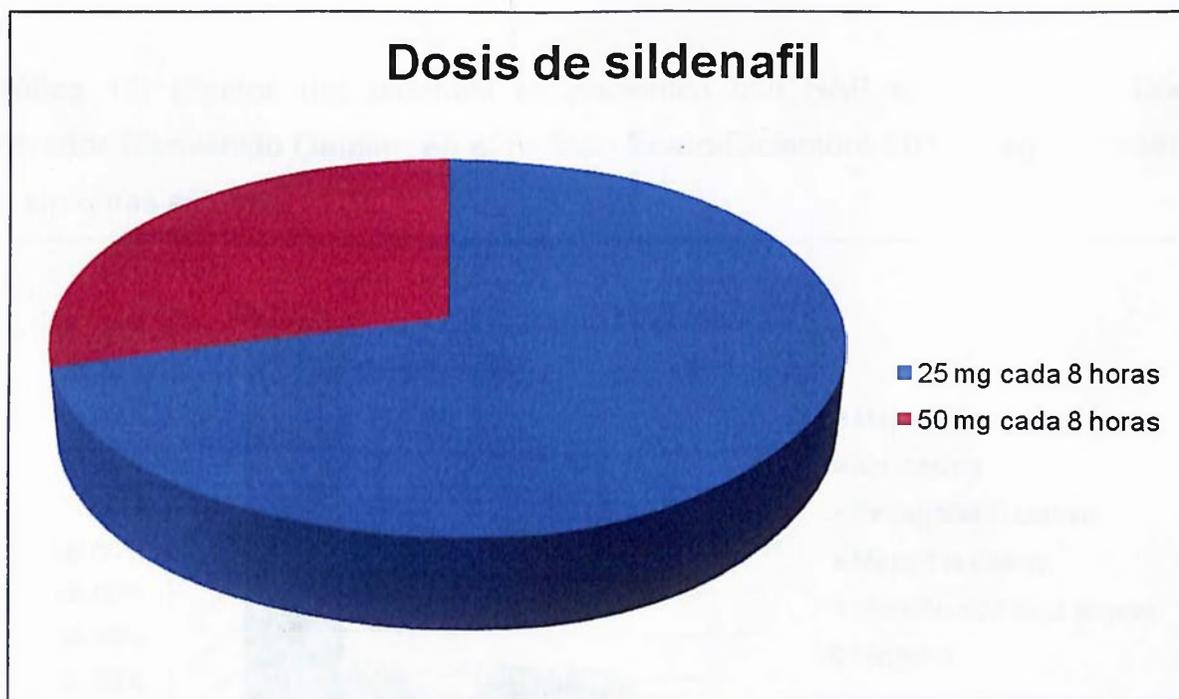
Cuadro 10. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según dosis de sildenafil.

Dosis de sildenafil	Frecuencia	%
25 mg cada 8 horas	12	70.6
50 mg cada 8 horas	5	29.4
Total	17	100.0

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 70.6 por ciento de los pacientes utilizaron dosis de sildenafil 25 mg cada 8 horas y el 29.4 por ciento 50 mg cada 8 horas.

Gráfico 10. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según dosis de sildenafil.



Fuente: Cuadro 10.

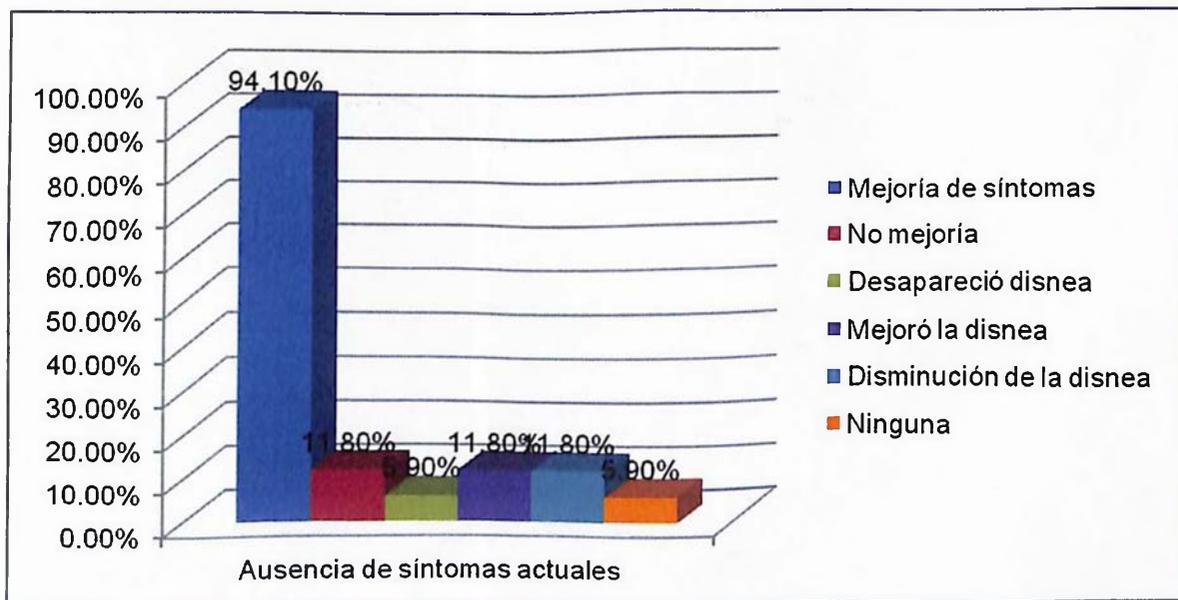
Cuadro 11. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Ausencia de síntomas actuales.

Ausencia de síntomas actuales	Frecuencia	%
Mejoría de síntomas	16	94.1
No mejoría	2	11.8
Desapareció disnea	1	5.9
Mejóro la disnea	2	11.8
Disminución de la disnea	2	11.8
Ninguna	1	5.9

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 94.1 por ciento de los pacientes tuvieron mejoría de síntomas, el 11.8 por ciento no mejoría, mejoró la disnea y disminución de la disnea y el 5.9 por ciento desapareció disnea y ninguna

Gráfico 11. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según Ausencia de síntomas actuales.



Fuente: Cuadro 11.

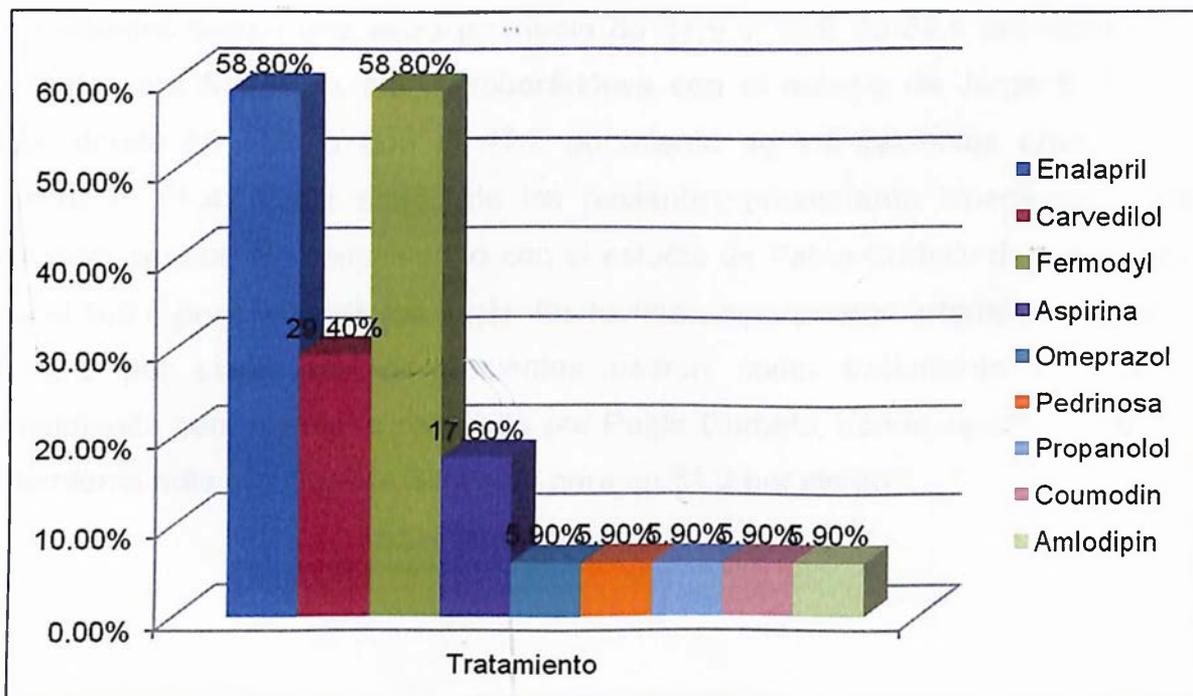
Cuadro 12. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según tratamiento.

Tratamiento	Frecuencia	%
Enalapril	10	58.8
Carvedilol	5	29.4
Fermodyl	10	58.8
Aspirina	3	17.6
Omeprazol	1	5.9
Pedrinosa	1	5.9
Propanolol	1	5.9
Coumodin	1	5.9
Amlodipin	1	5.9

Fuente: Archivo Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

El 58.8 por ciento de los pacientes usaron como tratamiento Enalapril y Fermodyl, el 29.4 por ciento Carvedilol, el 17.6 por ciento aspirinas y el 5.9 por ciento omeprazol, Pedrinosa, propanolol, Coumodin y Amlodipin.

Cuadro 12. Efectos del sildenafil en pacientes con HAP en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, en el periodo Enero-Diciembre 2015. Según tratamiento.



Fuente: Cuadro 12.

## **IX. DISCUSIÓN.**

El 29.4 por ciento de los pacientes tenían de 20-29 años de edad. No coincidiendo con el estudio de Jorge E. Machado Alba et al, donde se obtuvo que la mayoría de los pacientes tenían una edad promedio de  $41,9 \pm 16,0$ . El 52.9 por ciento de los pacientes era femenino. No corroborándose con el estudio de Jorge E. Machado Alba, donde se obtuvo que el 47.2 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino. El 47.1 por ciento de los pacientes presentaron hipertensión arterial pulmonar severa. No coincidiendo con el estudio de Pablo Curbelo donde se obtuvo que el 100.0 por ciento de los pacientes tuvieron hipertensión arterial pulmonar leve. El 58.8 por ciento de los pacientes usaron como tratamiento Enalapril. No coincidiendo con el estudio realizado por Pablo Curbelo, donde se determinó que el tratamiento más efectivo fue Sildenafil para un 61.3 por ciento.

## **X. CONCLUSIONES**

1. El 29.4 por ciento de los pacientes tenían de 20-29 años de edad.
2. El 52.9 por ciento de los pacientes era femenino.
3. El 64.1 por ciento de los pacientes tuvieron diagnóstico de ecocardiograma.
4. El 47.1 por ciento de los pacientes tuvieron nivel de presión pulmonar menor de 60 mmHg.
5. El 47.1 por ciento de los pacientes presentaron hipertensión arterial pulmonar severa.
6. El 11.8 por ciento de los pacientes presentaron como causa estenosis mitral severa.
7. El 47.1 por ciento de los pacientes presentaron disnea.
8. Al 52.4 por ciento de los pacientes se le practicó cardiomegalia.
9. El 23.5 por ciento de los pacientes presentaron reuma.
10. El 70.6 por ciento de los pacientes utilizaron dosis de sildenafil 25 mg cada 8 horas.
11. El 94.1 por ciento de los pacientes tuvieron mejoría de síntomas.
12. El 58.8 por ciento de los pacientes usaron como tratamiento Enalapril.

## XI. RECOMENDACIONES

1. Tener pendiente si es alérgico al sildenafil, a cualquier otro medicamento, o cualquiera de los componentes en los productos de sildenafil. Pídale a su farmacéutico la lista de los ingredientes..
2. No consuma drogas ilícitas que contengan nitratos, como nitrato de amilo y nitrato de butilo ('poppers') mientras toma el sildenafil.
3. Si va a someterse a una cirugía, incluyendo una cirugía dental, informe al médico o dentista que está tomando el sildenafil.
4. Informe a sus proveedores de atención médica que está tomando el sildenafil. Si alguna vez necesita tratamiento médico de emergencia por un problema cardíaco, deberá informar a los proveedores de atención médica que lo atiendan cuándo tomó el sildenafil por última vez.

## XII. REFERENCIAS

1. Rubin JL. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 7S-10S.
2. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
3. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54: 1107-18.
4. Tuder R, Cool C, Gerasi M. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32.
5. Morales-Blanhir J, Santos S, de Jover L, Sala E, Parè C, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà J. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Resp Medicine* 2004; 98: 225-34.
6. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
7. Janiki JS, Weber KT, Likoff MJ, et al. The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease. *Circulation* 1985;72:1270-75.
8. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
9. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. *Pathology of Pulmonary Hypertension*, 2nd. Ed. New York, Jhon Wiley & Sons, 1977.
10. Rich S. Pulmonary hypertension; Chapter 53; *Heart Disease: a text book of cardiovascular medicine* 6th ed. 2004.
11. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
12. Lewis J, Rubin MD. Primary pulmonary hypertension. Review article. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.

13. Galié N, Torbicki A, Barst R, Dartevielle P, Haworth S, Higebottom T et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(5):523-66.
14. Janiki JS, Weber KT, Likoff MJ, et al. The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease. *Circulation* 1985;72:1270-75.
15. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
16. Rubin L, Rich S Medical Management. In Rubin L, Rich S (eds): *Primary Pulmonary Hypertension*. New York. Marcel Dekker, 1997:pp 271-86.
17. Barst R, Rubin L, Mc Goon, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long term continuous intravenous proctacyclin *Ann Intern Med* 1994;121:409.
18. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression in decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32.
19. Mason NA. High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *J Pathol* 1998; 185: 13-8.
20. Petkov V, Mosgoeller W, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new rug or treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1139-46.
21. Runo JR, Loyd, JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361 (9368): 1533-44.
22. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54 (12): 1107-18.
23. Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM, Oliveira SA, Lopes AA. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med* 2004; 116 (6): 369-74
24. Marc Humbert, Oliver Sitbon, Gerald Simonneau. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
25. Rubin LJ, Badesh DB, Barst RJ. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.

26. Methhta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* 2003; 123: 989-92.
27. Ghofrani HA, Wiedemann R, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
28. Olschewski H, Simonneau G, Nazareno G, et al. Inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
29. Methhta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* 2003; 123: 989-92.
30. Ghofrani HA, Wiedemann R, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
31. Olschewski H, Simonneau G, Nazareno G, et al. Inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
32. Rothman A, Sklansky MS, Lucas VW, Kazan IA et al. Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 682-6.
33. Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 209-1799
34. Pielsticker EJ, Martinez FJ, Rubenfire M. Lung and heart-lung transplant practice patterns in pulmonary hypertension centers. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1297-304.
35. Sociedad iberoamericana de información científica (SIIC) 2002.
36. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper MM, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 435-43.
37. Simonneau G, Barst RJ, Galié N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. For the Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analog, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.

38. Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, editores. DRUGDEX System. MICROMEDEX, Inc. Englewood, Colorado, 2003.
39. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (12): 2119-25.
40. Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension 1998. World Health Organization [citado 30 Mar 2010]
41. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med.* 2001;111:577.
42. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, Dexter PR, Bennett SJ, Perkins SM, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med.* 2001;111:513-20
43. Hales CA. The site and mechanisms of oxygen sensing for the pulmonary vessels. *Circulation.* 1985;88:S235-40.
44. West JB. Ventilation/perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116:919-43.
45. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999;99:1197-208.
46. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003;2:123-37.
47. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.
48. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999; 83(5A): 21C-28C.
49. Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ. Effect of sildenafil citrate on blood pressure heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medications. *J Hypertens* 2000; 18: 1865-9.

50. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 125: 580-86.
51. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9337): 895-900.
52. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, Nelson D, Farber HW, Hill NS. Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary.
53. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F. Sildenafil for longterm treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hyp.

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma

Actividades	Tiempo: 2016	
Selección del tema	2016	Enero
Búsqueda de referencias		Enero
Elaboración del anteproyecto		Enero
Sometimiento y aprobación		Enero
Recolección de la información		Enero – Febrero
Tabulación y análisis de la información	2016	Febrero
Redacción del informe		Febrero
Revisión del informe		Febrero
Encuadernación		Febrero
Presentación		Febrero

XII.2. Instrumento de recolección de datos

DETERMINAR LOS EFECTOS DEL SILDENAFIL EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, DURANTE EL PERÍODO ENERO-DICIEMBRE 2015

Form. No: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

1. Edad: \_\_\_\_\_ Años

2. Sexo: Femenino \_\_\_ Masculino \_\_\_

3. Diagnostico de HAP: Clínico \_\_\_\_\_ Ecocardiograma \_\_\_\_\_

4. Niveles de presión pulmonar: <60 \_\_\_ 60-90 \_\_\_ ≥100

5. HAP: Leve \_\_\_ Moderada \_\_\_ Severa \_\_\_ Ninguna \_\_\_

6. Causa HAP: EM severa \_\_\_ Corpumonal \_\_\_ Otras \_\_\_\_\_

7. Síntomas: Asintomático \_\_\_ Dolor abdominal \_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

8. RX de tórax: Cardiomegalia \_\_\_ Arco pulmonar \_\_\_ Cefalización de flujo \_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

9. Comorbilidades: Has \_\_\_ CI \_\_\_ Insuficiencia mitral \_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

10. Dosis de sildenafil: 25 mg \_\_\_ 50 mg \_\_\_

11. Ausencia de síntomas actuales: Mejoría de síntomas \_\_\_ No mejoría \_\_\_

12. Tratamiento: \_\_\_\_\_

### XIII.3. Costos y recursos

XIII.3.1. Humanos			
Un sustentante			
Dos asesores (metodológico y clínico)			
XIII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	2 resmas	140.00	280.00
Lápices	1 lápiz	10.00	10.00
Borras	1 unidad	20.00	20.00
Bolígrafos	1/2 docena	60.00	60.00
Sacapuntas	1 unidad	25.00	25.00
Cartuchos HP2000	2 unidades	1,250.00	2,500.00
Calculadora	1 unidad	450.00	450.00
XIII.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
XIII.3.4. Económicos*			
Papelería (impresión )	560	3.00	1,680.00
Encuadernación	impresiones	40.00	320.00
Alimentación	8 informes		1,500.00
Transporte			3,000.00
Imprevistos			1,500.00
<b>Total</b>			<b>RD\$ 11,345.00</b>

\* Los costos económicos fueron asumidos por el sustentante

Hoja de evaluación

Aleyska Ramírez Urbáez  
Dra. Aleyska Ramírez

Sustentante

Asesores

[Signature]  
Dra. Claridania Rodríguez

[Signature]  
Dr. Fulgencio Severino



Autoridades

[Signature]  
Dr. Fulgencio Severino

Coordinador de la Residencia de Cardiología

[Signature]  
Dr. Fulgencio Severino

Encargado del servicio de Cardiología del HSBG

[Signature]  
John González

Jefe del Departamento de Enseñanzas

[Signature]  
Dr. José Asilis Zaiter

Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha: 2/3/2016

Calificación: 95

