



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS.
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA.
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA
ESPECIALIDAD.
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA“**

**EFEECTO AGUDO DEL VARDENAFIL EN LA HIPERTENSION
ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A ESCLEROSIS
SISTEMICA PROGRESIVA.**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

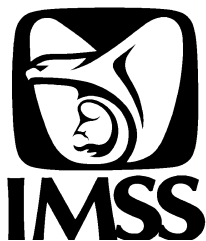
DRA. JHACQUELINE ILLESCAS EUGENIO

ASESOR:

**DR. JOSE ALFREDO ALFARO MEJIA
MEDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
INTERNA.**

COLABORADOR:

**DR. ALFONSO LARA OLIVARES
CARDIOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ECOCARDIOGRAFIA.**



MEXICO, D. F.

2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	6
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	29
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	34

RESUMEN

EFFECTO AGUDO DE VARDENAFIL EN LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA A ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA.

Objetivo. Evaluar la respuesta a corto plazo de vardenafil en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a esclerodermia.

Diseño. Estudio piloto, prospectivo, transversal, comparativo y abierto.

Material y métodos. Se incluyó a 12 pacientes de la consulta externa del departamento de Medicina Interna de la UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar secundaria a esclerodermia, mayores de 16 años que aceptaron participar en el protocolo. Se excluyó a los que no aceptaron el medicamento a la dosis establecida, que no acudieron a realizarse el ecocardiograma, que hubo dificultades técnicas para la realización del mismo o que estuvieran en tratamiento con pulsos de ciclofosfamida. A todos se les realizó un ecocardiograma basal y otro posterior a la toma de 10mg de vardenafil dosis única, 12 horas después.

Análisis Estadístico. Se utilizó estadística descriptiva, la prueba de T de Student y la χ^2 pareada.

Resultados. Se evaluaron 12 pacientes con HAP secundaria a esclerodermia, el promedio de edad fue de 49 años. Antes de la toma del vardenafil 10 (83.33%) pacientes tenían HAP leve y 2 (16.6%) severa, el promedio de HAP fue de 46.8mmHg con una media de 47.67, posterior a la toma de vardenafil hubo una disminución de la HAP en 10 (83.3%) de 12 pacientes en promedio de 6.75mmhg con rangos entre 16 y 4mmHg, con una media de 41.42mmHg (IC a 95%: 29.15-53.68) P:0.004.

Conclusión. El vardenafil es útil como tratamiento de la HAP secundaria a esclerodermia.

Abstract

Objective. To evaluate the short term response of vardenafil in the treatment for secondary pulmonary arterial hypertension (PAH) to escleroderma .

Study Design. Preliminary study, prospective, crossover, comparative and open label.

Methods. We enrolled 12 patients, with diagnose of secondary pulmonary arterial hypertension to escleroderma, with age of 16 years old or more that accepted to participate in the protocol. Were excluded those that didn't accept the medication at the established dose, that they didn't go to be carried out the echocardiogram that there were technical difficulties for the realization of the same, or in treatment with cyclophosphamide pulses. Basal echocardiogram was performed and 12Hr after unique dose of vardenafil 10mg.

Statistical analysis. It was used descriptive statistic, the test of T of Student and the paired X^2 .

Results. 12 patients were evaluated with secondary PAH to esclerodermia, the age average was of 49 years. Before the taking of the vardenafil 10 patients (83.33%) have light HAP and 2 (16.6%) severe, the average of PAH was of 46.8mmHg with a mean of 47.67mmHg, with the administration of vardenafil there were a decrease of PAH in 10 patients (83.3%) with an average of 6.75mmHg, ranges from 16 to 4mmHg, mean 41.42mmHg (IC to 95%: 29.15-53.68) P:0.004.

Conclusions. Vardenafil is useful as treatment of the secondary PAH to escleroderma.

INTRODUCCION.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad de las pequeñas arterias pulmonares que ocasiona un aumento en la resistencia vascular pulmonar, falla ventricular derecha y muerte. Se define como una elevación de la presión arterial pulmonar de más de 25mmHg en reposo y más de 30mmHg con el ejercicio, aumentando hasta 20 veces en personas con HAP (1).

La hipertensión arterial pulmonar comprende 2 grandes grupos; la HAP primaria y la secundaria (a enfermedades de la colágena, tromboembolia pulmonar, cardiopatías, etc.).

La esclerosis sistémica progresiva es una enfermedad multisistémica crónica, caracterizada por un engrosamiento cutáneo debido a acumulación de tejido conectivo y con afección de diversos órganos como son tubo digestivo, pulmones, corazón y riñones, siendo sus manifestaciones, secundarias a amplios rangos de fibrosis y alteraciones vasculares. La hipertensión pulmonar es una complicación común en éstos pacientes, su prevalencia exacta es desconocida sin embargo en reportes de series de casos es del 10 al 15% (2,3).

FISIOPATOLOGIA.

En la hipertensión arterial pulmonar secundaria a la esclerosis sistémica se han identificado tres aspectos que deben ser considerados (3,4):

- 1.- Hay casos que complican principalmente a la esclerosis sistémica cutánea, en los cuales hay una HAP severa aislada.
- 2.- Casos de HAP la cual es una complicación de una fibrosis pulmonar intersticial.
- 3.- Un tercer tipo de enfermedad vascular pulmonar que ocurre en la esclerosis sistémica como reflejo de la afección vascular de la enfermedad y resultando en un proceso pulmonar mas indolente que culminará en una HAP.

En la esclerosis sistémica ocurre una arteriopatía especialmente en los que presentan síndrome de CREST (calcicosis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia y telangiectasias), en las autopsias más de 80% de los pacientes tienen cambios histológicos consistentes con HAP, sin embargo solo 10-15% presentan datos clínicos de esta (4).

Su fisiopatología no esta clara pero se observan 3 factores bien establecidos (5):

- a).- Vasoconstricción.
- b).- Remodelación de la pared de los vasos pulmonares.
- c).- Y trombosis in situ.

Se ha atribuido un rol importante a la disfunción endotelial considerando un imbalance entre mediadores inflamatorios vasoconstrictores y vasodilatadores, implicando un gran número de sustancias como prostaciclina, tromboxano A2, endotelina-1, óxido nítrico, serotonina, adrenomodulina, factor de crecimiento endotelial vascular, entre otros (6).

CLASIFICACION.

De acuerdo a su severidad la HAP se clasifica en normal si la presión sistólica de la arteria pulmonar es de 18 a 25 mmHg; leve si es de 30 a 50 mmHg; moderada de 51 a 70mmHg y severa si es mayor de 70 mmHg (7).

CUADRO CLINICO

Un tercio de los pacientes son asintomáticos. La disnea o la fatiga son las manifestaciones principales así como signos de falla ventricular derecha. Otros síntomas incluyen dolor torácico con el esfuerzo, pre-sincope, sincope, palpitaciones, y edema de extremidades. Al examen físico hay síntomas de sobrecarga ventricular derecha, es decir elevación de la presión venosa yugular, con un pulso venoso yugular elevado y una onda “a” y “cv” prominentes, reflejo de una regurgitación tricúspidea, aumento de intensidad del componente pulmonar del segundo ruido

cardiaco, otros síntomas de descompensación son hepatomegalia, edema periférico, disminución de la tensión arterial, disminución de la presión del pulso, extremidades frías y cianosis.

Evidencias sugieren que pacientes con esclerosis sistémica con manifestaciones cutáneas importantes, tendrán mayor HAP como reflejo de la afección vascular, lo cual es importante para realizar un diagnóstico temprano (1, 3, 4, 8).

DIAGNOSTICO

Las modalidades no invasivas son de utilidad para establecer el diagnóstico, entre estas se incluyen el electrocardiograma, pruebas de función pulmonar, ecocardiograma, radiografía de tórax, la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL CO₂ <43% del predicho) tiene 87% de sensibilidad para identificar a pacientes con HAP, la ecocardiografía con doppler tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 75% para detectar HAP, por lo que estas últimas son preferidas. De las pruebas invasivas el cateterismo cardiaco derecho permite obtener datos hemodinámicos directos de la arteria pulmonar (1,4).

HISTORIA NATURAL Y SUPERVIVENCIA.

La hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica tiene un mayor impacto en la sobrevida y resultados. En un estudio por Koh y colaboradores se examinaron un grupo de pacientes con HAP secundaria a esclerosis sistémica y determinaron una sobrevida de 50% a 12 meses. Otros estudios han propuesto que la sobrevida varía de acuerdo a la severidad, así en pacientes con HAP mayor de 30 mmHg la mortalidad fue de 20% a 20 meses.

En HAP secundaria a otras etiologías los estudios reportan una sobrevida actual de 68-70%, 40 a 56% y de 22 a 38% a uno, tres y cinco años respectivamente (6).

TRATAMIENTO

A pesar de los avances durante los pasados 20 años en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar no existe un tratamiento que cure esta devastadora enfermedad. El mayor conocimiento en la fisiopatología de la enfermedad ha llevado al desarrollo de nuevos fármacos (4, 6,8,). La terapia básica incluye oxígeno al menos durante 16 horas diarias, con la finalidad de mantener una saturación de oxígeno mayor del 90% y de reducir la hipoxemia inducida por la vasoconstricción.

Diuréticos. Deben utilizarse con precaución ya que pueden causar un deterioro al reducir la precarga ventricular derecha en pacientes con falla cardiaca.

Glucósidos cardiacos. Pueden ser de utilidad cuando hay datos de cor pulmonale, compromiso ventricular izquierdo, y fibrilación auricular.

Anticoagulación. La identificación de trombosis en los estudios postmortem en pacientes con HAP sustentan esta estrategia, sin embargo no hay estudios disponibles que indique esta terapia.

TERAPIA VASODILATADORA.

Bloqueadores de los canales de calcio. La administración a largo plazo de altas dosis prolongan la sobrevida en pacientes con HAP, considerando que estos actúan induciendo vaso-relajación por el efecto inhibitorio en el influjo del calcio dentro de las células del músculo liso. Solo 20% de los pacientes con HAP de moderada a severa responden al manejo con bloqueadores de los canales de calcio. Sus efectos adversos se relacionan con el efecto inotrópico negativo (9,10,11).

ANALOGOS DE PROSTACICLINA. La prostaciclina o prostaglandina I₂ es el principal producto del ácido araquidónico en el endotelio vascular, estimula la producción de AMPc e induce relajación del músculo liso además tiene un efecto antiproliferativo en las células

del músculo liso vascular y suprime el factor de crecimiento del tejido conectivo. En adición es un poderoso inhibidor de la agregación plaquetaria. Debido a todas estas propiedades se crearon los análogos de prostaciclina los cuales han sido ampliamente estudiados en el tratamiento de la HAP. Actualmente se encuentran 4 fármacos disponibles el epoprostenol, treprostinil, beraprost y el iloprost (9, 10,11).

Epoprostenol. Su administración es intravenosa, la dosis inicial es de 2 ng/kg/min o mayor, con un incremento de 1 ng/kg/min cada 1-2 semanas, mejora la tolerancia al ejercicio y la sobrevida. Sus desventajas son que es costoso, requiere administración intravenosa, el riesgo de sepsis a través del catéter es de 0.1 a 0.6% por paciente/ año. Los principales eventos adversos incluyen dolor de la mandíbula, cefalea, diarrea, síntomas de resfriado, dolor de piernas y náuseas, los efectos estuvieron en relación a la dosis (12, 13, 14).

Teprostinil. Se puede administrar vía subcutánea. Ha sido probado en un ensayo clínico controlado con 470 pacientes con HAP comparado con placebo. Después de doce semanas presento mejoría de los síntomas de la HAP, la disnea, las mediciones hemodinámicas, y la mejoría de la tolerancia al ejercicio, el principal efecto adverso observado fue el dolor en el sitio de aplicación (presente en 85% de los pacientes) y que causo la suspensión del medicamento en 8% de los casos.

Iloprost. Puede administrarse vía inhalada, sus partículas en aerosol son de 0.3-0.5 um de diámetro lo que permite su depósito adecuado a nivel alveolar. Su principal desventaja es la corta duración de su acción requiriendo la administración de 6 a 12 veces al día, teniendo efectos hemodinámicos intermitentes. Sus efectos adversos incluyen tos y sincope que es el que más se presenta.

Beraprost. Es el primer análogo de protaciclina biológicamente estable vía oral, se absorbe rápidamente después de una dosis oral y su vida media de eliminación es de 35 a 40 minutos.

Después de 12 meses mejoró la tolerancia al ejercicio sin embargo no hubo cambios significativos en los parámetros hemodinámicos y su efecto no ha sido sostenido. Solo ha sido aprobado en Japón.

ANTAGONISTAS DE ENDOTELINA

La endotelina-1 tiene un efecto vasoconstrictor, estimula la proliferación celular de músculo liso vascular, actúa como un co-mitógeno, induce fibrosis y es un mediador proinflamatorio en virtud de su capacidad de expresar moléculas de adhesión. Su efecto es mediado por el receptor de endotelina del cual hay 2 tipos: el receptor de endotelina A del cual su activación causa vasoconstricción y proliferación de las células del músculo liso vascular y el receptor de endotelina B que induce la producción de óxido nítrico y prostaciclina por las células endoteliales. Altos niveles de endotelina -1 correlacionan directamente con la severidad de la hipertensión pulmonar. El conocimiento de estos receptores los hace blanco de nuevas terapias para la HAP. Actualmente hay 3 antagonistas de los receptores de endotelina : el bosentan, sitaxcentan y el ambrisentan (12, 13, 14).

Bosentan: Es un antagonista dual del receptor de endotelina A y B. Un estudio piloto de 33 pacientes con HAP secundaria a esclerodermia, demostró mejoría en la presión de la arteria pulmonar, el gasto cardiaco y resistencia vascular pulmonar. Su metabolismo es hepático y puede inducir un aumento en las aminotransferasas dependiente de la dosis. En 3 a 7% de los pacientes se han observado hasta 8 veces más el límite superior de enzimas hepáticas. Contraindicado en el embarazo por ser teratógeno.

Sitaxcetán y Ambrisentan: Son bloqueadores selectivos del receptor de endotelina A, aún están en investigación. Teóricamente al bloquear el efecto vasoconstrictor mantienen la vasodilatación

del receptor de endotelina B. Produce hepatitis aguda, por lo que se debe monitorizar la función hepática.

TERAPIAS EN INVESTIGACION

Óxido nítrico: Es un potente vasodilatador derivado del endotelio que estimula la relajación del músculo liso vascular por incremento en la producción celular de guanosin monofosfato cíclico (GMPc), por lo que ha sido propuesto como una terapia potencial. Actualmente hay reportes de casos de sus beneficios vía inhalada, sin embargo al interrumpir su administración puede causar un deterioro hemodinámico (15, 16).

Péptido intestinal vasoactivo. Es un péptido miembro de una superfamilia que secreta glucagon, hormona del crecimiento, factores relajantes, inhibe la activación plaquetaria y la proliferación de músculo liso vascular, actuando como un potente vasodilatador pulmonar. Un reporte en 8 pacientes demostró mejoría funcional y hemodinámica, vía inhalada.

TERAPIA QUIRURGICA

Es el tratamiento de elección para pacientes con HAP refractaria, con supervivencia a un año del 70 al 75% y a 5 años del 40-45%. La septostomía auricular se realiza como tratamiento paliativo en pacientes con HAP severa. Se ha utilizado la endarterectomía pulmonar en casos de HAP por embolismo crónico.

INHIBIDORES DE LA 5-FOSFODIESTERASA.

El sildenafil fue el primero de este grupo de medicamentos en 1989 para el tratamiento de la disfunción eréctil. Las fosfodiesterasas son un grupo de enzimas que catalizan la hidrólisis de monofosfato nucleósido denominado 3,5 GMPc y AMPc,

causan relajación del músculo liso posterior a la estimulación del GMPc lo cual lleva a la fosforilación de canales iónicos con la consecuente reducción del calcio citosólico (17, 18, 19).

Surgió así una estrategia de tratamiento en la HAP con la finalidad de favorecer la vasodilatación pulmonar al estimular la actividad de óxido nítrico endógeno dependiente de GMPc inhibiendo la descomposición de este por la fosfodiesterasa 5. Se conoce que esta enzima es expresada por varios tejidos como la vasculatura arterial incluyendo las arterias pulmonares, coronarias, vasculatura venosa, músculo esquelético, visceral, traqueobronquial y plaquetas. Han surgido 3 fármacos de este grupo: el sildenafil, tadalafil y vardenafil. Se han descubierto 11 isoformas de estas enzimas, teniendo variada distribución en los distintos tejidos

El interés de los efectos inhibitorios de las fosfodiesterasas en la vasculatura pulmonar ha surgido como un área de potencial investigación en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, donde se ha visto involucró de las isoformas 1, 3, 4 y 5.

Se han desarrollado varios estudios utilizando sildenafil para la HAP, con resultados favorables. En uno de ellos una paciente con HAP por esclerodermia sin respuesta a epoprostenol se le adicionó sildenafil 100mg/día presentando mejoría de sus condiciones clínicas y hemodinámicas (20, 21). En otro se comparó iloprost inhalado con sildenafil oral, se dividió en 3 brazos de investigación uno con sildenafil solo, otro con iloprost solo y un tercer grupo con ambos, encontrando una disminución de la presión de la arteria pulmonar con la administración de sildenafil solo, pero con la combinación de ambos se encontró mayor disminución de la presión de la arteria pulmonar. Evaluando sildenafil como monoterapia, en la Clínica Mayo se administro a 13 pacientes dosis de 25 a 100 mg/día con intervalos de 8 hrs. encontrando que la administración de sildenafil incrementa

significativamente el gasto cardiaco, disminuye la presión sistólica y media de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, con un efecto vasodilatador inmediato. Otros estudios han evaluado su seguridad, su mejoría en la capacidad funcional y hemodinámica a largo plazo. En 5 pacientes, administrando sildenafil 50mg cada 8 hr oral por 3 meses, se concluyo que este, es seguro y efectivo a largo plazo. En otro estudio en 13 pacientes con sildenafil se demostró una disminución de la resistencia vascular pulmonar similar al óxido nítrico inhalado (22, 23, 24).

VARDENAFIL

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

Vardenafil es un inhibidor selectivo específico de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5), lo que ocasiona un aumento de los niveles de GMP cíclico, los cuales son regulados tanto por la síntesis como la degradación de las fosfodiesterasas resultando en una relajación del músculo liso vascular, su selectividad in vitro es más de 15 veces en relación a la PDE-6; más de 120 veces para la PDE-1; mas de 300 veces en relación a la PDE-11; y mas de 1000 en relación a la PDE -2,3,4,7,8,9 y 10. Dada su selectividad para la mayoría de isoformas presentes en el músculo liso vascular y cardiomiocito consideramos puede tener un efecto benéfico en la vasculatura pulmonar.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

ABSORCION

Se absorbe rápidamente vía oral con una biodisponibilidad absoluta de 15%, sus concentraciones máximas en el plasma se observan entre 30 minutos y 2 horas (media de 60 min.) después de un estado de ayuno.

DISTRIBUCION

Su volumen de distribución medio es de 208 L, indicando esto una extensa distribución

tisular. El vardenafil y su metabolito activo (M1) circulan unidos a las proteínas aproximadamente en un 95%. Su fijación a proteínas es reversible e independiente de la concentración total.

METABOLISMO

Su metabolismo es predominantemente hepático por la enzima CYP3A4, contribuyendo también las isoformas CYP3A5 y CYP2C. su metabolito principal (M1) resulta de la desacetilación de la molécula de piperazine de vardenafil. Las concentraciones en plasma de M1 son aproximadamente el 26% de la dosis parenteral administrada, este metabolito muestra una selectividad inhibitoria in Vitro para la PDE-5 de 28% de la dosis de vardenafil. Por lo tanto el metabolito M1 corresponde un 7% de la actividad farmacológica.

ELIMINACION

Su eliminación ocurre principalmente por las heces (aproximadamente 91-95% de la dosis oral administrada) y el resto (2-6%) vía urinaria. Su aclaramiento total es de 56L/h, y su vida media así como la de su metabolito activo ocurre a las 4-5 horas.

FARMACOCINETICA EN GRUPOS ESPECIALES

ANCIANOS: Su farmacocinética en ancianos es lineal, en pacientes voluntarios mayores de 65 años se observó una disminución de la aclaramiento de vardenafil, por lo que en población geriátrica debe disminuirse la dosis a 5 mgrs.

INSUFICIENCIA RENAL

En voluntarios con deterioro renal leve (depuración de creatinina de 50-80 ml/min) su farmacocinética fue similar al grupo control con función renal normal (depuración de creatinina mayor de 80 ml/min). En el grupo con deterioro renal moderado (depuración de creatinina de 30-50ml/min) la farmacocinética se afectó un 20-30% más, en comparación con el grupo control, por lo que su uso en pacientes con deterioro renal moderado debe ser

bien evaluado y usar con precaución. En pacientes con diálisis peritoneal no ha sido estudiado.

INSUFICIENCIA HEPATICA

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A) la C_{max} se incremento en 22% después de una dosis oral , en insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) la C_{max} se incremento en 130% en comparación con un grupo control. Por esto en pacientes con insuficiencia hepática moderada se recomienda iniciar con dosis de 5mgrs y la dosis máxima no debe exceder los 10 mg. Vardenafil no ha sido evaluado en pacientes con deterioro hepático severo.

CONTRAINDICACIONES

Su administración en pacientes que toman nitratos de manera regular o intermitente esta contraindicada ya que se potencian el efecto hipotensor de de los nitratos y el efecto vasodilatador de los inhibidores de la 5-PDE. La disminución máxima de la presión arterial ocurre entre 1 y 4 horas después de la administración de la dosis. En los estudios clínicos no se ha incluido a pacientes con enfermedades cardiovasculares por lo que uso aun no esta recomendado en los siguientes pacientes:

- Con infarto del miocardio dentro de los 90 días previos.
- Angina inestable o producida por la actividad sexual.
- Insuficiencia cardiaca congestiva clase II o mas graves de la NYHA en los últimos 6 meses.
- Arritmias o hipotensión no controladas (TA menor de 90/50).
- EVC en los últimos 6 meses.
- No debe administrarse a pacientes conocidos con hipersensibilidad al vardenafil ó ha cualquier otro grupo de inhibidores de la FDE-5.

SEGURIDAD

En voluntarios sanos no se observó alteraciones en la motilidad ni en la morfología de los espermatozoides después de una dosis oral de 20mgrs.

En estudios en ratas y en conejos no se observó efecto sobre la carcinogenesis, teratogenesis, embriotoxicidad o fototoxicidad. Estudios en embarazadas, recién nacidos o niños no se han realizado. Hay información limitada en pacientes con depuración de creatinina menor de 30ml/min; en pacientes con diálisis peritoneal y en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Como ya se mencionó anteriormente se debe tener precaución con el uso de cualquier nitrato orgánico por el mayor efecto hipotensor. Tener cuidado en aquellos pacientes que ingieren medicamentos que actúan inhibiendo el citocromo P450. La eritromicina causó un incremento 4 veces mayor de vardenafil en voluntarios sanos, por lo que su dosis deberá reducirse a 5mgrs en estos pacientes. Ketoconazol causó un aumento de 10 veces más los niveles de vardenafil en voluntarios sanos, por lo que su uso no debe exceder los 5mgr en pacientes que toman 200mgr de ketoconazol diario, aquellos que toman dosis de 400 mgrs la dosis de vardenafil debe reducirse a 2.5mgrs. al día. Inhibidores de proteasa como indinavir y ritonavir también incrementan las concentraciones de vardenafil, por lo que la dosis diaria de vardenafil no debe exceder los 2.5mgr al día.

No se han observado interacciones medicamentosas con gliburide, warfarina, digoxina o ranitidina.

EFFECTOS SECUNDARIOS

En ensayos clínicos controlados comparados con placebo la discontinuación de vardenafil por eventos adversos fue del 3.4%.

Los eventos más frecuentes reportados son: cefalea, congestión nasal, rinitis, dispepsia, síntomas gripales, mareo, náuseas y dolor de espalda en 2% de los pacientes.

Otros efectos reportados raramente han sido en relación a la visión sin embargo no se ha determinado si estos eventos son directamente relacionados con la administración de vardenafil.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la respuesta aguda a corto plazo de la administración de vardenafil oral en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a esclerodermia, en pacientes que acuden a la consulta externa del departamento de medicina interna de la UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Medico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano Del Seguro Social

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. Estudio piloto, prospectivo, transversal, comparativo y abierto en pacientes de la consulta externa del departamento de Medicina Interna de la UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Medico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de México, Distrito Federal; Centro hospitalario de tercer nivel, que brinda atención a derechohabientes del Norte de la Ciudad de México y parte de los estados de México e Hidalgo.

Durante el periodo de mayo-agosto 2006 se incluyeron 12 pacientes de la consulta externa con diagnostico de hipertensión arterial pulmonar secundaria a esclerodermia, mayores de 16 años y que aceptaron participar en el protocolo de estudio, todos firmaron la carta de consentimiento informado.

Se excluyeron aquellos que no aceptaron el medicamento a la dosis establecida, que no acudieron a sus citas programadas, y los que estaban en tratamiento con pulsos de ciclofosfamida.

A todos se les realizo una historia clínica completa, una radiografía de tórax, un electrocardiograma, y pruebas de función respiratoria, con la finalidad de determinar el tiempo de evolución de la esclerodermia, la variedad de la misma, el grado de severidad de la hipertensión arterial pulmonar así como el tratamiento establecido, la respuesta al mismo, y el grado de disnea.

Se les realizo un ecocardiograma basal en modo M, bidimensional (2D) y doopler pulsado de onda continua y codificado en color por un cardiólogo del departamento de ecocardiografía, para determinar el grado de hipertensión arterial pulmonar, se calculo la presión sistólica de la arteria pulmonar mediante el gradiente retrogrado de la insuficiencia tricúspidea

obtenida por doopler continuo, cifra a la que se le agregaron 10mmHg si la aurícula derecha era de tamaño normal ó 14 mmHg si se encontró dilatada.

Se utilizo un ecocardiógrafo Hewlett Packard Sonos 5500, con un transductor sectorial multifrecuencia modelo 54.

A todos se les administro una tableta de vardenafil 10mg dosis única vía oral y posteriormente se realizó nuevo ecocardiograma de control a las 12 horas para medición de la presión arterial pulmonar.

Análisis de los datos.

Estadística descriptiva, Prueba de T de Student de una cola y X^2 pareada.

RESULTADOS

De el 01 de mayo al 31 de julio del 2006 incluimos a 12 pacientes de la consulta externa de medicina interna con diagnostico de hipertensión arterial pulmonar secundaria a esclerodermia. . Las características básicas se describen en las tablas 1y 2.

De los 12 pacientes 11 (91.6%) fueron genero femenino y 1 (8.3%) fue masculino, la relación hombre mujer fue 11:1, con edad promedio de 49 años, con rangos de 21 a 68 años

El tiempo de evolución de la esclerodermia fue de mas de 5 años en todos los pacientes, con promedio de 17.25 años, rangos entre 5 y 39 años, 8 casos (60%) presentaron esclerodermia cutánea limitada y 4 (30%) esclerosis sistémica.

De acuerdo a la clase funcional de la NYH, 5 (41.6%) casos presentaron disnea leve, 1 (8.3%) disnea moderada, 2 (16.6%) disnea severa, estos últimos con oxigeno domiciliario y 4 (33.3%) asintomáticos.

Con respecto a la severidad de la hipertensión pulmonar, 10 individuos (83.33%) desarrollaron hipertensión pulmonar leve, y 2(16.6%) severa, con rangos entre 35 y 94 mmhg, con un promedio de 46.8 mmHg.

En 5 casos (41.6%) las radiografías de tórax eran normales, 2 (16.6%) con datos radiológicos francos de fibrosis pulmonar, bilateral, difusa, con cardiomegalia G II y III y aumento del cono de la pulmonar, 3 (25%) con discreto infiltrado intersticial bibasal y en 2 (16.6%) solo se observo discreto aumento de la pulmonar sin afección parenquimatosa.

En 9 (75%) casos los electrocardiogramas se observaron normales, en 2(16.6%) desviación del eje a la derecha, onda P pulmonale y crecimiento de cavidades derechas, y en uno (8.3%) bloqueo incompleto de rama derecha.

Las pruebas de función respiratoria se encontraron normales en 6 pacientes (50%), en 3 (25%) casos predominó el patrón restrictivo, uno con restricción mínima, uno con moderada y uno severo que condicionaba hipoxemia severa, en 2 (16.6%) se observó patrón mixto, uno con restricción moderada y uno con hipoxemia severa y en un caso (8.3%) patrón con obstrucción periférica mínima.

Tabla 1. Características basales (%).

Característica	N=1	%
Casos	12	100
Genero	Femenino:11 Masculino:1	91.6 8.3
Variedad de esclerodermia	Cutánea limitada:8 Sistémica:4	66.6 33.3
Grado de HAP		
Leve de 30-50 mmHg	10	83.33
Moderada de 51-70 mmHg	0	0
Severa: más de 70 mmHg	2	16.6
Disnea		
Ausente	4	33.3
Leve	5	41.6
Moderada	1	8.3
Severa	2	16.6
Espirometría:		
Normal	6	50
Patrón restrictivo	3	25
Patrón mixto	2	16.6
Obstrucción mínima	1	8.3

Tabla 2. Características básicas (individuales).

Paciente	Edad	Género	Años de ESP	Variedad	Disnea	HAP mmHg.	Grado de HAP
1	21	Fem	11	Sistémica	Ausente	35	Leve
2	32	Fem	5	Cutánea	Leve	40	Leve
3	46	Fem	6	Cutánea	Leve	40	Leve
4	66	Fem	29	Cutánea	Ausente	35	Leve
5	39	Masc	6	Sistémica	Moderada	47	Leve
6	68	Fem	18	Sistémica	Severa	94	Severa
7	56	Fem	6	Cutánea	Ausente	40	Leve
8	46	Fem	19	Cutánea	Leve	39	Leve
9	65	Fem	20	Cutánea	Ausente	40	Leve
10	59	Fem	20	Cutánea	Severa	74	Severa
11	56	Fem	39	Cutánea	Leve	45	Leve
12	43	Fem	28	sistémica	leve	43	Leve

Posterior a la toma de 10 mgrs de vardenafil doce horas después del ecocardiograma basal se observó una disminución de la presión de la arteria pulmonar en 10 (83.3%) de 12 pacientes en promedio de 6.75 mmHg con rangos entre 16 y 4 mmHg, con una media de 41.42mmHg (IC a 95%: 29.15-53.68) P:0.004, (figura 1 y 2). En 4 pacientes (33.3%) hubo una disminución de más de 9 mmHg (15, 10, 10 y 10 mmHg), en 4 (33.3%) casos la disminución fue de más de 4 mmHg (7,5,5,5,), en 2 pacientes (16.6%) la disminución fue de 4 mmHg , en dos casos (16.6%) no hubo ningún efecto, ambos se relacionaron con cambios radiológicos en relación a fibrosis pulmonar bilateral y difusa, una presentaba HAP leve y una severa.

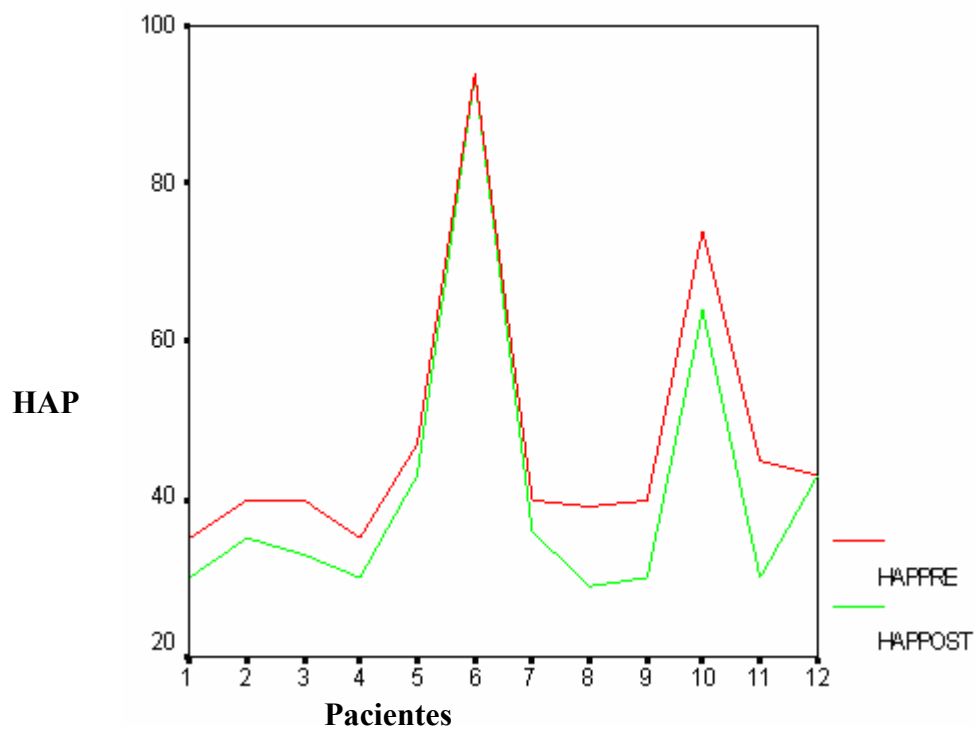
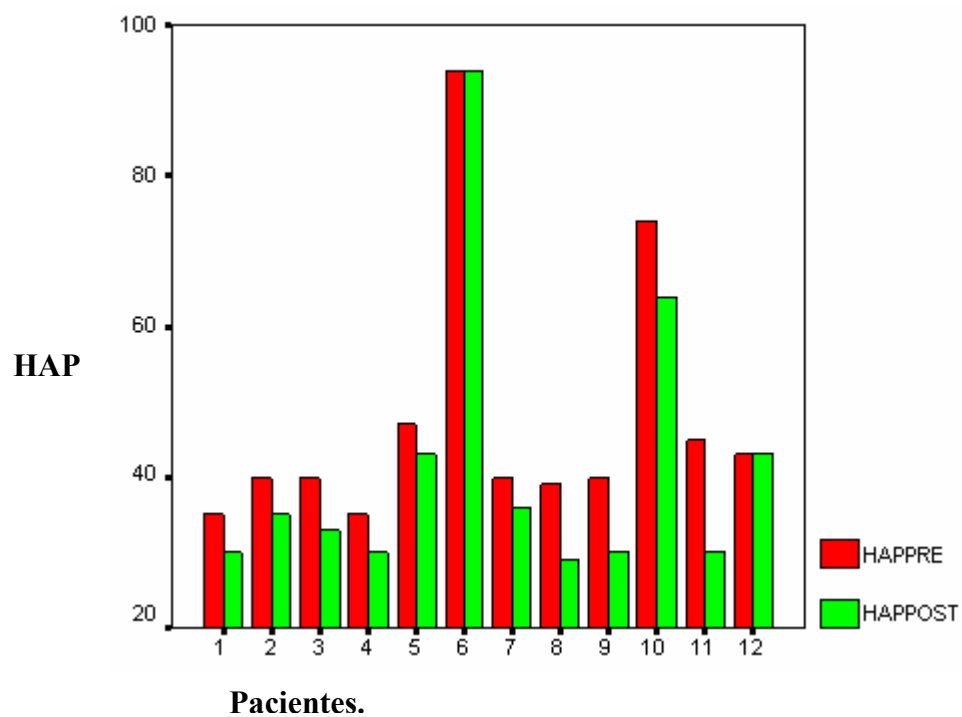
Los efectos adversos se presentaron en 3 casos (33.3%), un paciente presento rinorrea (8.3%), otro refirió mareo leve (8.3%), uno con sensación de calor facial y mareo leve (8.3%) y otra con disminución en las cifras de tensión arterial (8.3%) de 20 mmHg de sistólica y 10 mmHg de diastólica, sin referir sintomatología. Tabla3.

Tabla 3. Disminución de HAP post vardenafil y efectos adversos.

Paciente	HAP pre Vardenafil	HAP post Vardenafil	Disminución en mmHg	Efectos adversos.
1	35 mmHg	30 mmHg	5	Mareo
2	40 mmHg	35 mmHg	5	Ninguno
G3	40 mmHg	33 mmHg	7	Ninguno
4	35 mmHg	30 mmHg	5	Ninguno
5	47 mmHg	43 mmHg	4	Rinorrea
6	94 mmHg	94 mmHg	0	Dism.TA
7	40 mmHg	36 mmHg	4	Ninguno
8	39 mmHg	29 mmHg	10	Calor facial y mareo.
9	40 mmHg	30 mmHg	10	Ninguno
10	74 mmHg	64 mmHg	10	Ninguno
11	45 mmHg	30 mmHg	15	Ninguno
12	43 mmHg	43 mmHg	0	Ninguno

Todos los efectos fueron bien tolerados y de carácter transitorio, ningún paciente requirió medicamentos ni hospitalización.

Figura 3 y 4. Efecto del vardenafil en la hipertensión arterial pulmonar.



La media de hipertensión arterial pulmonar antes de la toma de vardenafil fue de 47.67 (IC a 95%, 36.33-59) y la media posterior a la toma del mismo fue de 41.42 (IC a 95%, 29.15-53.68), con una P:0.004 (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de medias.

	N	Media	Desviación Standar	Std. media de error.
HAP pre	12	47.67	17.84	5.15
HAP post	12	41.42	19.30	5.57

	Sig	Media	Intervalo de confianza a 95%
HAP pre	.000	47.67	36.33 - 59.00
HAP post	.000	41.42	29.15 - 53.68

DISCUSION

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad de las pequeñas arterias pulmonares que ocasiona un aumento en la resistencia vascular pulmonar, falla ventricular derecha y muerte

Se presenta como una complicación en los pacientes con esclerosis sistémica progresiva su prevalencia exacta es desconocida sin embargo en reportes de series de casos de pacientes con esclerodermia es del 10 al 15%, en las autopsias más de 80% de los pacientes tienen cambios histológicos consistentes con HAP (3, 4).

Actualmente no hay un tratamiento que cure esta enfermedad por lo que en los últimos 20 años se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas para tratar la hipertensión arterial pulmonar, entre estas los análogos de prostaciclina (epoprostenol, trepostinil, beraprost e iliprost); los antagonistas de endotelina de los cuales hay 3 disponibles: el bosentan, sitaxcentan y el ambrisentan entre otros, sin embargo la mayoría de estos resultan costosos, poco accesibles, requieren de un catéter central para su administración y su toxicidad hepática es elevada (6, 8, 10).

En 1989 surgió un grupo de fármacos útiles para esta patología: Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, de estos el más estudiado es el sildenafil que ha mostrando en ensayos clínicos controlados que es eficaz y seguro a corto y largo plazo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, tanto como monoterapia como en combinación con otros medicamentos (12, 13).

Existen además otros dos medicamentos de la misma familia que aún no han sido evaluados en la HAP asociada a esclerodermia, el tadalafíl y el vardenafíl.

No hay estudios que evalúen el efecto del tratamiento con vardenafíl en la HAP.

Se han realizado estudios utilizando sildenafil para tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar de diversas etiologías con resultados favorables (14). En un ensayo clínico controlado reciente en noviembre el 2005 se evaluaron 278 pacientes con hipertensión arterial pulmonar, tratados con sildenafil como monoterapia con dosis de 20-40 y 80 mgrs, con todas las dosis de sildenafil hubo mejoría de la presión media de la arteria pulmonar con una $P=0.04$; $P=0.01$ y $P<0.001$ respectivamente, con una mejoría de la capacidad al ejercicio y de la clase funcional (16). En otro estudio se comparo el efecto de iloprost inhalado asociado con sildenafil oral, se dividió en 3 brazos uno con iloprost solo, otro con sildenafil solo y un tercer grupo con ambos, los resultados mostraron disminución de la presión arterial pulmonar en el grupo de sildenafil y en el grupo de medicamentos combinados hubo mayor disminución de la presión de la arteria

Pulmonar (18). En un estudio con 6 pacientes se evaluó la seguridad y eficacia de sildenafil con beraprost versus beraprost solo, con resultados que mostraron que la adición de sildenafil oral a beraprost es una opción segura y eficaz (19). En la clínica mayo se realizo un estudio con sildenafil como monoterapia en 13 pacientes con dosis de 25 hasta 100 mg/día cada 8hrs de acuerdo a la tolerancia, se monitorizo hemodinámicamente a los pacientes durante 48 horas reportándose que la administración de sildenafil incrementa significativamente el gasto cardiaco y disminuye la presión sistólica y media de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar con un efecto inmediato (24).

En este estudio se utilizó el vardenafil para evaluar el tratamiento a corto plazo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a esclerodermia, teniendo en cuenta que es un medicamento similar al sildenafil dado que es un inhibidor selectivo de la FDE-5 y su selectividad in vitro es 15 veces más para la PDE-6, 120 veces más para la PDE-1, más de

300

veces en relación a la PDE-11 y más de 1000 para las fosfodiesterasas 2, 3, 4, 7, 8, 9 y 10 que el sildenafil.

Los resultados de este estudio son favorables a corto plazo para el control de la hipertensión pulmonar secundaria a esclerodermia, como monoterapia y monodosis con pocos efectos adversos y adecuadamente tolerados.

Es un fármaco prometedor ya que a diferencia del sildenafil en el que se utilizan dosis altas y hasta 3 veces al día, con éste hay resultados satisfactorios con una dosis única en 24 horas lo que disminuiría el costo y lo hace mas accesible a la población en general.

Son necesarios más estudios para demostrar su efectividad a largo plazo en un mayor número de pacientes y en hipertensión pulmonar de otras etiologías.

CONCLUSIONES

La hipertensión arterial pulmonar es frecuente en pacientes con esclerodermia, puede ser asintomática cuando es leve y conforme progresa LA manifestación principal es la disnea. En este estudio el vardenafil demostró ser útil como tratamiento a corto plazo de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a esclerodermia en pacientes adecuadamente seleccionados, principalmente aquellos con afección cutánea limitada y con manifestaciones de vasculopatía (fenómeno de Raynaud) que orientan a pensar en la afección de la vasculatura pulmonar.

La presión en la arteria pulmonar medida mediante ecografía transtorácica posterior a la toma de 10mg de vardenafil dosis única disminuye hasta 15 mmHg.

La media de la presión arterial pulmonar antes de la toma de vardenafil fue de 47.7 (IC a 95%; 36.33-59) y la media posterior a la toma de 10mg de vardenafil 12 horas después fue de 41.42 (IC a 95%; 29.15- 53.68), P: 0.004.

Los efectos adversos fueron pocos y adecuadamente tolerados, se presentaron en el 33.3% de los casos y consistieron en mareo, rinorrea, sensación de calor facial y disminución leve de la tensión arterial.

El vardenafil no es efectivo para disminuir la presión de la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a esclerodermia con fibrosis pulmonar bilateral y difusa, sin embargo mejora el gasto cardíaco y de este modo su calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Nazzarene-Galié, Manes-A, and Branzi-A. Evaluation of pulmonary arterial hypertension. *Circulation*.2005;8:575-81.
2. - Jason-X, Yuan-J, Lewis- J. et al. Pathogenesis of pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*.2005;111:534-38.
3. - Christopher-P. and Carol-M. Pulmonary Hypertension in systemic sclerosis . *Rheum Dis Clin N Am*.2003;29:335-49.
4. - Cossio-M, Menon-Y, Wilson-W. at al. Life-threatening complications of systemic sclerosis. *Crit Care Clin*.2002;18:819-39.
5. - Farber-Harrison, Loscalzo-J. Mechanisms of Disease: Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*.2004;351:1655-65.
6. - Marc-Humbert, Olivier-Sitbon, and Gerald-Simoneau. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*.2004;351:1425-36.
- 7.- Marso-S, Griffin-B y Topol-E. *Cardiología*. Primera edición, Cleveland Ohio: MARBAN 2002: .227-31.
8. - Kasem-Sirithanakul; Kamal-K. Pulmonary Arterial Hypertension: Newer Treatments are improving outcomes. *The Journal of Family Practice*.2004;53:959-68.
9. - Chateterjee- K, De Marco-T, Alpert J. Pulmonary Hypertension. Hemodynamic Diagnosis and Management. *Arch Intern Med*. 2002;162-1925-33.
10. - Wallace-J. Update in Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 2003;139:499-504.

11. - Lewis-J, Badesch-D, Barts-R. Et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*.2002;346:896-903.
12. - Reffelmann-T, Kloner-R. Therapeutic Potential of Phosphodiesterase 5 inhibition for Cardiovascular Disease. *Circulation*:2003;15:239-44.
13. - Rybalkin-S, Yan-Ch, Bornfeldt-E, Beavo-J. Cyclic GMP Phosphodiesterases and Regulation of Smooth Muscle Function. *Cir Res* 2003;93:280-91.
14. - Mehta-S. Sildenafil For Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2003;123:989-91.
15. - Sulica-R, Fuster-V, Poon-M. Sildenafil in scleroderma-related Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*.2002;4: 226-s.
16. - Nazzareno-Galie, Hossein-A, Ghofrani-M, et al.Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hipertensión. *N Engl J Med*.2005;353:2148-57.
17. - Michelakis-E, Tymchak-W, Noga-M , et al. Oral Sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial Hipertensión.*Cirulation*.2002;105:2398-2403.
18. - Ardeschi- H, Wiedemann-R, Rose-F , et al. Combination Therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*.2002;136:515-22.
- 19.- Daisuke-Ikeda, Ichizo-Tsujimo, Hiroshi-Ohira, et al. Addition of Oral Sildenafil to Beraprost Os a Safe and Effective Therapeutic for patients with Pulmonary Hipertensión. *J Cardiovasc Pharmacol*.2005;45:286-90.
20. - Michelakis-E, Tymchak-W, Noga-M , et al. Lon term treatment with oral sildenafil is safe and improve functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension.*Circulation*.2003;108:2066-69.

- 21.- Allanoire-Y, Borderie-D, Meune-C, et al. Increase plasma soluble CD40 ligand concentrations in systemic sclerosis and association with pulmonary arterial hypertension and digital ulcers. *Ann Rheum Dis.*2005;64:481-83.
22. - Stiebellehner-L, Petkov-V, Vonbank-K. Long Term Treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;123:1293-95.
23. - Wilkens-H, Gruth-A, Koing-J. et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.*2001;104:1218-22.
24. - Bhatia-S, Franztz-R, Severson-C, et al. Immediate and long term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.*2002;105:2398-403.