

**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“**

**EFECTO AGUDO DE VARDENAFIL EN  
HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DRA. FLORINA ALONSO OSORIO**

**ASESOR:**

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

**COLABORADOR:**

**DR. DAVID FLORES ANGUIANO  
CARDIOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE ECOCARDIOGRAFIA.**

**MEXICO, D. F.**

**2007.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”.

---

DR. JESUS ARENAS OSUNA  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”.

---

DRA. OLGA VERA LASTRA  
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”.

---

DRA. FLORINA ALONSO OSORIO  
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA  
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”.

## INDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>16</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>19</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>20</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>22</b>

## RESUMEN

### EFFECTO AGUDO DE VARDENAFIL EN LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA.

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

**Diseño.** prospectivo, descriptivo, longitudinal, comparativo y abierto.

**Material y métodos.** Se incluyó a 10 pacientes de la consulta externa del departamento de Medicina Interna de la UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”, con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar secundaria a tromboembolia pulmonar, mayores de 16 años que aceptaron participar en el protocolo. Se excluyó a los que no aceptaron el medicamento, que no acudieron a realizarse el ecocardiograma, que tuvieran HAP severa y con Clase Funcional IV, y que la causa de HAP fuera por esclerodermia. Se realizó un ecocardiograma y determinación de Clase funcional basal y 12 horas posterior a la toma de 10mg de vardenafil dosis única.

**Análisis Estadístico.** estadística descriptiva, prueba T de Student y  $\chi^2$ .

**Resultados.** Se evaluaron 10 pacientes con HAP secundaria a Tromboembolia pulmonar, el promedio de edad fue de 54 años (rango de 42 – 76 años). Antes de la toma del vardenafil 2 (20%) pacientes tenían HAP leve y 8 (80%) moderada, el promedio de HAP fue de 39.6 mmHg, posterior a la toma de vardenafil hubo disminución de la HAP con promedio de 3 mmHg, 4 (40%) pacientes presentaron cambio en el grado de HAP, y 3 (30%) cambio en la Clase funcional de CF III a CF II. Todos los pacientes toleraron adecuadamente los 10mg de Vardenafil.

**Conclusión.** El vardenafil es útil como tratamiento de la HAP secundaria a tromboembolia pulmonar.

## Abstract

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

**Study Design.** Preliminary study, prospective, prolective, longitude, comparative and open label.

**Methods.** We enrolled 10 patients, with diagnose of secondary pulmonary arterial hypertension to pulmonary embolism, 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, PAH severity, and functional class IV, pulmonary hypertension associated with scleroderma. To realize al echocardiogram and were classified according to WHO criteria before and approximately 12 hours 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.** We assigned 10 patients with secondary PAH to pulmonary embolism, 8 women and 3 men, average the from age 54 years (range = 42 -76 years), before from Vardenafil, 2 patients (20%) least PAH, 8 (80%) moderate PAH, average from PAH 39.6 mmHg, after Vardenafil unique dose, improvement in eercise capacity observed at 3 patients (30%), and 4 patients (40%) improvement in grade from PAH. All patients tolerated vardenafil at an dose of 10 mg.

**Conclusions.** Vardenafil is useful as treatment of the secondary PAH to pulmonary embolism.

**Keywords.** Pulmonary hypertension, Vardenafil, World Health Organization.

## INTRODUCCION.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un desorden progresivo, raro, caracterizado por aumento de la presión arterial pulmonar (1), definido por el Instituto Nacional de Cardiología como: presión arterial pulmonar mas de 35 mmHg en forma basal en hombres y más de 25 mmHg en mujeres (1,9), la cual puede ser secundaria a enfermedad cardiaca, enfermedad tromboembolia pulmonar crónica, enfermedad pulmonar subyacente, u otras causas secundarias, o bien de causa primaria (1,9, 10,13).

Una de las causas principales de HAP secundaria es por tromboembolia pulmonar (TEP) crónico, desarrollado en un 0.01% de todos los pacientes, y en segundo lugar se encuentra las enfermedades de la colágena como la Esclerodermia (13). En la población general se estima 1 a 2 casos en un millón, y 2 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Se presenta en cualquier edad, no hay predominio por algún grupo étnico, y la proporción es paralela en la población general (1,10).

Se ha reportado una correlación de la hiperuricemia con la severidad de la sintomatología y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, (5) se sugieren que la elevación de ácido úrico, en pacientes con HAP, predicen mortalidad, por incremento de una clase funcional mas grave, así como menor tolerancia al ejercicio en 6 minutos (5). Se ha encontrado factores de riesgo para la hipertensión arterial pulmonar, como uso de anfetaminas, cocaína, infección por VIH, enfermedades de la colágena, hemoglobinopatias. (1)

La patogénesis de la Hipertensión arterial pulmonar es caracterizado por la obstrucción de arterial pulmonares pequeñas, asociada a lesiones plexiformes, hipertrofia medial, fibrosis concéntrica laminar de la intima, degeneración fibrinoide, y lesiones trombóticas (1,8).

Es importante para el desarrollo de HAP la alteración del balance entre vasoconstrictores y vasodilatadores, estudios tempranos muestran un incremento en la producción de tromboxano, y decremento de prostaciclina. Además existe disminución de la expresión de la síntesis de óxido nítrico y la endotelina-1 que son producidos por el endotelio vascular, se ha comprobado que la serotonina se encuentra elevada en pacientes con HAP (1, 8,14). Por otra parte el calcio intracelular promueve contracción de la vasculatura pulmonar, y sirve como estimulante para la hipertrofia de células musculares lisas, Yuan y colaboradores encontraron que en HAP las células musculares lisas tienen menos RNAm para canales de potasio, con resultado de incremento de calcio intracelular comparado con grupos controles, con lo que existe una disfunción de los canales de potasio por voltaje, con mayor vasoconstricción y proliferación de las células musculares lisas (3). La expresión de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), se encuentra elevada, lo que contribuye a remodelamiento vascular de arterias pulmonares distales, por lo que administrando IECA, disminuye las lesiones neointimas, el rol de la ECA en la patogénesis de HAP es todavía incierto (1,3).

El diagnóstico en muchos de los casos es retardado porque los síntomas se superponen con otras enfermedades más comunes, la disnea es uno de los síntomas iniciales en un 60%. Es menos común los síntomas como fatiga (19%), dolor de pecho, presíncope ó síncope (13%), edema periférico y palpitaciones (1, 9,13). Si la enfermedad evoluciona a insuficiencia cardiaca derecha, se encuentra incremento del componente pulmonar (P2), galope (S3 o S4), la insuficiencia ventricular derecha también incrementa la presión venosa yugular, con ondas grandes a y v, a lo largo conlleva a Hepatomegalia, ascitis, edema periférico, intolerancia al ejercicio (9).



Los exámenes de laboratorio son inespecíficos, se solicitan glucosa, ácido úrico, así como anticuerpos antinucleares (ANA), que se encuentra hasta en un 40% de los pacientes con HAP, en títulos bajos 1:180 (1,5, 9). En la radiografía de tórax se observa dilatación de cavidades derechas, y otros datos que dependerán de la causas de HAP (1,9). El ECG comúnmente revela desviación del eje hacia la derecha (79%), prominencia de onda P, en cara inferior, onda R altas y onda S en V1, e hipertrofia de ventrículo derecho (87%), sin embargo tiene una sensibilidad de 55% con especificidad de 70% (1,9). El Ecocardiograma transtoracico, estudio no invasivo para determinar HAP y seguimiento de esta, valora funcionamiento de ventrículo derecho, así como medidas, rendimiento cardiaco, y regurgitación tricúspidea (9,10). Tiene una sensibilidad de 30 a 70% y una especificidad de hasta 95% para el diagnóstico de HAP. (16). Mediante el ecocardiograma podemos clasificar a la hipertensión arterial pulmonar, según el grado de afectación (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de acuerdo a la medición de la presión arterial pulmonar.

- a. HAP leve: Presión sistólica de la arteria pulmonar de 25 a 30 mmHg.
- b. HAP moderada: Presión arterial media de 31 a 55 mmHg.
- c. HAS severa: Presión arterial media mayor de 55 mmHg.

La prueba de ejercicio es útil para determinar el grado de afección clínica, valora la disminución de la tolerancia al ejercicio y consumo máximo de oxígeno durante 6 minutos, además es un factor pronóstico, así como útil para valorar respuesta a tratamiento (1, 15,16). Es cuantificado con la clasificación de World Health Organization (WHO) (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación funcional de hipertensión arterial pulmonar.

Clase	Descripción
I.	Pacientes sin limitación de su actividad física usual, y cuya actividad física ordinaria no causa incremento de la disnea, fatiga, dolor de pecho o presíncope.
II.	Actividad física con limitación mínima. La actividad física normal es causa de incremento de la disnea, fatiga, dolor de pecho o presíncope.
III.	Marcada limitación de la actividad física, la actividad física mínima es causa de incremento de la disnea, dolor de pecho, fatiga y presíncope.
IV.	Pacientes con insuficiencia ventricular derecha, disnea y/o fatiga y síntomas son acentuados con actividad física mínima. <sup>(9-10)</sup>

La centrigrafía pulmonar ventilación/perfusión, es mas seguro para diferenciar la HAP de otras enfermedades <sup>(9)</sup>. La tomografía computada nos es útil ante la sospecha de enfermedad parenquimatosa pulmonar, o fibrosis mediastinal, además detecta defectos de recanalización, y estenosis, la sensibilidad de TAC en espiral para detectar un embolismo pulmonar es mayor al 85% a 90%. Sin embargo es menor comparado con la angiografía la cual tiene especificidad por arriba del 90% <sup>(9)</sup>.

En décadas pasadas la enfermedad progresaba rápidamente a insuficiencia cardiaca derecha y muerte en una media de 2 a 8 años, desde el diagnóstico. Apartir de la introducción de nuevas alternativas terapéuticas como epoprostenol, y prostaciclina la sobrevida ha mejorado, por progresión mas lenta, pero no se detiene, existen nuevas terapéuticas prometedoras incluyendo análogos de prostaciclina, antagonistas de receptor de endotelina 1, e inhibidores de fosfodiesterasa 5, para mejorar la función clínica y medidas hemodinámicas y prolongar la sobrevida <sup>(1,10)</sup>. Estudios realizados con Sildenafil comparado con placebo, durante 12 semanas, tomando como punto principal la disminución de la Presión Arterial Pulmonar, y segundo punto la mejoría de

la clase funcional, han determinado una reducción de más de un 20% las cifras de Presión Arterial Pulmonar, e incremento de los metros caminados en 6 minutos, en todos los grupos con tratamiento con Sildenafil, a dosis de 20, 40 y 80 mg comparado con grupo placebo. Hasta el momento no existen estudios con Vardenafil para el tratamiento de HAP. (1,7)

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE 5), actúan por competencia con el sustrato GMPC, la inhibición de la PDE-5 incrementa los niveles de óxido nítrico lo cual produce vasodilatación pulmonar. (3,4). Dentro de estos, el Sildenafil fue el primero en evaluar su utilidad en HAP, en estudios realizados doble ciego, controlados, y aleatorizados de pacientes con HAP sintomática, (idiopática o asociada con enfermedad del tejido conectivo, o enfermedad congénita), con seguimiento por 12 semanas, determinando los cambios en base a cambios en tolerancia al ejercicio, basado en la distancia recorrida en 6 minutos, y determinando los cambios en la clase funcional según la WHO, se determinó que la tolerancia de el ejercicio en 6 min incremento en pacientes tratados con Sildenafil, fue de 45m, 46m y 50 m en 6 min respectivamente (6,7,12).

El Vardenafil es 20 veces más potente que Sildenafil para inhibir la PDE-5. (4). Inhibe selectivamente a la PDE 5, el efecto inhibitor es más selectivo que otros inhibidores de la fosfodiesterasa, eliminado predominantemente por metabolismo hepático. Su absorción es rápida, máxima concentración en plasma de 20 a 30 min. (2). Metabolizado predominantemente en hígado (11). La vida media es de 4 a 5 hrs. los metabolitos inactivos se excreta por heces en un 91 a 95% y por orina solo de 2 a 6%. (11, 12). En pacientes que presentan condiciones predisponentes al priapismo (tales como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia) deben ser tratados con precaución. Se requiere ajuste de la dosis si se administra concomitantemente medicamentos alfa-bloqueadores, eritromicina, ketoconazol o itraconazol (12).

Los efectos colaterales son cefalea, rubor facial, dispepsia, náusea, vértigo, rinitis, edema facial, reacción de fotosensibilidad, dolor de espalda, hipertensión, alteraciones de las pruebas de funcionalidad hepática, incremento del GGT. Incremento de la creatinquinasa, mialgia, somnolencia, disnea, alteraciones visuales, lagrimeo, priapismo (incluyendo erecciones prolongadas y dolorosas) reacción anafiláctica, angina de pecho, hipotensión, isquemia miocárdica, hipotensión postural, síncope, hipertonía, epistaxis, glaucoma (11). Pacientes con prolongación del intervalo QT, pacientes con historia de infarto al miocardio 6 meses previos a la toma del medicamento, esta contraindicado debido a que dosis desde 10mgs incrementa el riesgo de angina, pacientes con ecocardiograma de stres con positividad para angina (11, 13)

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la respuesta en los valores de hipertensión arterial pulmonar y clase funcional a corto plazo de la administración vardenafil oral en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a tromboembolia pulmonar, en pacientes mayores de 16 años, que acuden a consulta externa del departamento de medicina interna de la UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## MATERIAL Y METODOS

**DISEÑO DEL ESTUDIO.** Estudio piloto, prospectivo, protectivo, longitudinal, 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.

Durante el periodo de septiembre a noviembre 2006 se incluyeron 10 pacientes de la consulta externa con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar secundaria a tromboembolia pulmonar, en 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 ingresar al estudio, que no acudieron a sus citas programadas, que tenían HAP severa y/o Clase funcional IV, HAP secundario a esclerodermia, diagnostico de angina estable y/o evento cerebro vascular 6 meses previos.

Se realizo historia clínica completa, se determino la causa de HAP, tratamientos utilizados y respuesta a estos, solicitando firma de consentimiento informado.

A los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se les realizo un ecocardiograma transtoracico basal en modo M, bidimensional (2D) y doppler 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 doppler continuo, cifra a la que se le agregaron 10mmHg si la aurícula derecha era de tamaño normal ó 14 mmHg si se encontró dilatada, posterior a esto se efectuó prueba de esfuerzo por 6 minutos, para determinar la

Clase Funcional de cada paciente, así como determinación de niveles sericos de ácido úrico.

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

A todos los pacientes se les administro una tableta de vardenafil 10mg dosis única vía oral y 12 horas posteriores se realizó nuevo ecocardiograma y prueba de esfuerzo por 6 minutos de control para medición de la presión arterial pulmonar y para determinar la clase funcional.

### **Análisis de los datos.**

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

## RESULTADOS

Ingresaron al estudio 10 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado, de los cuales 7 eran mujeres (70%) y 3 (30%) hombres, como ya conocemos esta patología es mas frecuente en el sexo femenino, la edad vario de 42 a 76 años con una media de 54años, 8 pacientes (80%) se encontraban con HAP moderada, y solo 2 (20%) con HAP leve, los pacientes con HAP severa fueron excluidos del estudio, la Clase funcional se encontraba en el paciente numero 3 CF I, en 4 (1, 4, 9 y 10) CF II, y en 5 (pacientes 2, 5, 6, 7, 8) CF III. Las cifras de acido úrico solo en paciente numero 1 y 10 con valores por arriba de niveles normales, el resto de pacientes con cifras normales. Se efectuó la administración de 10 mg de Vardenafil a cada uno de los pacientes con realización de nuevo ecocardiograma transtoracico para evaluar la presión arterial pulmonar, y prueba de esfuerzo por 6 minutos a fin de determinar la mejoría de la clase funcional y grado de HAP posterior al tratamiento, de los 10 pacientes ninguno presento efectos adversos.

Dentro de los resultados que encontramos, en cuanto ala disminución de la Presión Arterial Pulmonar, en 8 (80%) de los pacientes hubo disminución de la Presión, en promedio de 3.1 mmHg, de estos el paciente 1 y 10 de HAP leve, quedaron sin HAP, el paciente 3 y 4 de HAP moderada al termino del estudio quedaron con HAP leve, de 10 (100%), 4 (40%) de los pacientes presentaron mejoría significativa, con cambio en el grado de HAP, con 95% IC, una Desviación estándar de 0.42-0.70, ( IC 1.9-3.1).

La Clase funcional en los pacientes 5, 6 y 7 (30%) mejoro de Clase III a Clase II, con 95% IC, (1.9-2.5).



## DISCUSION

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un desorden progresivo, raro, caracterizado por aumento de la presión arterial pulmonar (1). Una de las causas principales de HAP secundaria es por tromboembolia pulmonar (TEP) crónico, desarrollado en un 0.01% de todos los pacientes, y en segundo lugar se encuentra las enfermedades de la colágena como la Esclerodermia (13).

Se ha reportado una correlación de la hiperuricemia con la severidad de la sintomatología y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, (5) se sugieren que la elevación de ácido úrico, en pacientes con HAP, predicen mortalidad, por incremento de una clase funcional mas grave, así como menor tolerancia al ejercicio en 6 minutos (5).

El diagnóstico en muchos de los casos es retardado porque los síntomas se superponen con otras enfermedades más comunes, la disnea es uno de los síntomas iniciales en un 60%. Es menos común los síntomas como fatiga (19%), dolor de pecho, presíncope ó síncope (13%), edema periférico y palpitaciones (1, 9,13).

El Ecocardiograma transtoracico, estudio no invasivo para determinar HAP y seguimiento de esta, valora funcionamiento de ventrículo derecho, así como medidas, rendimiento cardíaco, y regurgitación tricúspidea (9,10). Mediante el ecocardiograma podemos clasificar a la hipertensión arterial pulmonar, según el grado de afectación

La prueba de ejercicio es útil para determinar el grado de afección clínica, valora la disminución de la tolerancia al ejercicio y consumo máximo de oxígeno durante 6 minutos, además es un factor pronóstico, así como útil para valorar respuesta a tratamiento (1, 15,16).

Apartir de la introducción de nuevas alternativas terapéuticas como epoprostenol, y prostaciclina la sobrevida ha mejorado, por progresión mas lenta, pero no se detiene, existen nuevas terapéuticas prometedoras incluyendo análogos de prostaciclina, antagonistas de receptor de endotelina 1, e inhibidores de fosfodiesterasa 5, para mejorar la función clínica y medidas hemodinámicas y prolongar la sobrevida (1,10).

El tratamiento convencional incluye uso de anticoagulantes, diuréticos, digoxina, oxígeno, calcio antagonistas, vasodilatadores. (3)

Dentro de los inhibidores de la fosfodiesterasa, el Sildenafil fue el primero en evaluar su utilidad en HAP, en estudios realizados doble ciego, controlados, y aleatorizados de pacientes con HAP sintomática, (idiopática o asociada con enfermedad del tejido conectivo, o enfermedad congénita), con seguimiento por 12 semanas, determinando los cambios en base a cambios en tolerancia al ejercicio, basado en la distancia recorrida en 6 minutos, y determinando los cambios en la clase funcional según la WHO, se determino que la tolerancia de el ejercicio en 6 min. incremento en pacientes tratados con Sildenafil. (6 7, 12).

El Vardenafil es 20 veces más potente que Sildenafil para inhibir la PDE-5 (4). Inhibe selectivamente a la PDE 5, el efecto inhibidor es más selectivo que otros inhibidores de la fosfodiesterasa, eliminado predominantemente por metabolismo hepático. Su absorción es rápida, máxima concentración en plasma de 20 a 30 min. (2). Hasta el momento no existen estudios con Vardenafil para el tratamiento de HAP. (1,7)

En este estudio se utilizó el vardenafil para evaluar el tratamiento a corto plazo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a tromboembolia pulmonar, excluyendo a aquellos que la Clase Funcional y el grado de HAP se encuentra en etapa avanzada.

Los resultados de este estudio son favorables a corto plazo para el control de la hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolia pulmonar, 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, por otra parte existen estudios en los cuales se menciona que los niveles sericos de ácido úrico incrementa la severidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, en el estudio realizado, encontramos solo 2 pacientes con elevación de ácido úrico, los cuales se encuentran con afección leve, sin embargo la población de estudio es pequeña para este resultado, por lo que se deberá de efectuar un estudio dirigido a pacientes con insuficiencia cardiaca, a fin de evaluar esta relación.

## CONCLUSIONES

La hipertensión arterial pulmonar es frecuente en pacientes con tromboembolia pulmonar, generalmente asintomática, y conforme progresa el pronóstico es malo, con pocas posibilidades de tratamiento.

En este estudio el vardenafil demostró ser útil como tratamiento a corto plazo de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a tromboembolia pulmonar, en pacientes adecuadamente seleccionados. De los 10 pacientes ingresados al estudio, en 8 encontramos disminución de las cifras de presión arterial pulmonar en un promedio de 3mmHg, 4 de los 10 presentó cambio en el grado de HAP, por lo que consideramos que con estudios posteriores con seguimiento a 4 a 6 semanas de tratamiento se encontrarán mayores beneficios, por otra parte también existe mejoría de la clase funcional, en este estudio encontramos mejoría en 3 de 10 de los pacientes.

Los efectos adversos en los 10 pacientes ingresados al estudio fueron nulos, como es sabido los efectos secundarios se presentan con uso prolongado del fármaco y a dosis mayores, por lo que fue bien tolerado.

En cuanto a los valores de ácido úrico, consideramos que no hay evidencia en relación a la gravedad de la clase funcional con los niveles séricos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Runo - J, Loyd - J. Primary pulmonary hypertension, *The Lancet*. 2003; (361): 1533-42.
- 2) Galié - N, Ghofrani - H, Torbicki - A, Barst - T, Rubin L. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension, *N Engl J Med*. 2005; (353): 2148-57.
- 3) McLaughlin - V, Rich - S. Pulmonary Hypertension. *Cardiology* 2004; (29): 575-634.
- 4) Corbin - J, Beasley - A, Blount - M, Sharron - B, Vardenafil: structural basis for higher potency over sildenafil in inhibiting cGMP-specific phosphodiesterase-5 (PDE-5), *Neurochemistry International* 2004; (45): 859-563.
- 5) Bendayan - D, Shitrit - D, Ygla - M, Huerta - M, Fink - G. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* 2003; (97): 130-33.
- 6) Brindis - R, Kloner - R, Sildenafil in Patients with Cardiovascular Disease. *Am J Cardiology* 2003; (92): 26-36.
- 7) Chockalingam - A, Gnanavelu - G, Venjatesan - S, Elangovan – S. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension., *Journal of Cardiology* 2005; (99): 91-95.
- 8) Machado - R, Nerkar - M, Dweik - R, Hammel - J, Janocha – A. Nitric Oxide and Pulmonary Arterial Pressures in Pulmonary Hypertension. *Biology Medicine* 2004; (37): 1010-1018.
- 9) Bart - R, McGoon - M, Torbicki - A, Sitbon - O, Krowka - M. Diagnosis and Differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Cardiology* 2004; (12): 40-47.
- 10) Flattery - M, Pinson - J, Savage - L, Salyer - J., Richond - V. Living with pulmonary artery hypertension: Patients experiences. *Heart e lung* 2004; (34): 99-110.
- 11) Sarazan – R, Crumb – W, Beasley – C, Emmick J, Ferguson – K. Absence of clinically important HERG channel blockade by three compounds that inhibit phosphodiesterase 5- Sildenafil, Tadalafil and Vardenafil. *Journal of Pharmacology* 2004; (502): 163-167.
- 12) Corbin - J, Beasley - A, Sharron - B, Francis - S. High lung PDE5: A strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochemical and Biophysical* 2005; (334): 935-38.

- 13) Preston – I, Klinger – J, Houtches – J, Nelson – D, Farber – HW, Hill – N. Acute and chronic, effects of Sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005: 1-10.
- 14) Boyce - P, Waxman - A, Pulmonary Hypertension: Work in progress. *J Nucl Cardiol* 2003; (10):413-423.
- 15) Wonisch - M, Fruhwald - F, Maier - R, Watzinger - N, Hold - R, Continuous haemodynamic monitoring during exercise in patients with pulmonary hypertension. *Journal of Cardiology* 2005; (101): 415-420.
- 16) Stiebellehner - L, Petkov - V, Vonbak - K. Long Term Treatment with oral sildenafil in addition to continues IV epoprotenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; (123): 1293-95.
- 17) Wartier - D, Pulmonary Arterial Hypertension. *Anesthesiology* 2003; (99): 1415-32.

## ANEXOS.

**Tabla 1. Características básicas (%).**

<b>Característica</b>	<b>N=1</b>	<b>%</b>
Casos	10°	100
Genero	Femenino: 7 Masculino:3	70 30
Grado de HAP		
Leve de 25- 30 mmHg	2	20
Moderada de 31-55 mmHg	8	80
Severa: más de 55 mmHg	0	0
Clase funcional		
I	1	10
II	4	40
III	5	50
IV	0	0
Nivel de ácido úrico		
Normal	8	80
Elevado	2	20

**Tabla 2. Características básicas (individuales).**

<b>Paciente</b>	<b>Edad</b>	<b>Género</b>	<b>CF</b>	<b>HAP mmHg.</b>	<b>Grado de HAP</b>
1	42	Masculino	II	28	Leve
2	45	Femenino	III	50	Moderada
3	46	Femenino	I	33	Moderada
4	49	Femenino	II	33	Moderada
5	52	Masculino	III	53	Moderada
6	59	Femenino	III	38	Moderada
7	62	Femenino	III	55	Moderada
8	65	Femenino	III	32	Moderada
9	76	Femenino	II	46	Moderada
10	45	Masculino	II	28	Leve

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

<b>Paciente</b>	<b>HAP pre Vardenafil</b>	<b>HAP post Vardenafil</b>	<b>Disminución en mmHg</b>	<b>Efectos adversos.</b>
1	28 mmHg	24 mmHg	4	Ninguno
2	50 mmHg	50 mmHg	0	Ninguno
3	33 mmHg	30 mmHg	3	Ninguno
4	33 mmHg	33 mmHg	0	Ninguno
5	53 mmHg	50 mmHg	3	Ninguno
6	38 mmHg	34 mmHg	4	Ninguno
7	55 mmHg	50 mmHg	5	Ninguno
8	32 mmHg	30 mmHg	2	Ninguno
9	46 mmHg	40 mmHg	6	Ninguno
10	28 mmHg	24 mmHg	4	Ninguno



**Tabla 4. Grado de HAP pre y post-wardenafil**

<b>Paciente</b>	<b>HAP pre-Vardenafil</b>	<b>HAP post-Vardenafil</b>
1	HAP leve	Sin HAP
2	HAP moderada	HAP moderada
3	HAP moderada	HAP leve
4	HAP moderada	HAP moderada
5	HAP moderada	HAP moderada
6	HAP moderada	HAP moderada
7	HAP moderada	HAP moderada
8	HAP moderada	HAP leve
9	HAP moderada	HAP moderada
10	HAP leve	Sin HAP

**Tabla 5. Clase funcional pre y posterior a Vardenafil.**

<b>Paciente</b>	<b>CF pre Vardenafil</b>	<b>CF post Vardenafil</b>	<b>Mejoría de CF</b>
1	II	II	NO
2	III	III	NO
3	I	I	NO
4	II	II	NO
5	III	II	SI
6	III	II	SI
7	III	III	NO
8	III	II	SI
9	II	II	NO
10	II	II	NO

**Tabla 6 y 7. Tabla de frecuencias (Clase Funcional).**

**Statistics**

		Clase funcional pretratamiento	clase funcional postratamiento
N	Valid	10	10
	Missing	0	0

**Clase funcional pretratamiento**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	normal	1	10,0	10,0	10,0
	limitaciòn fisica minima moderada limitaciòn fisica	4	40,0	40,0	50,0
		5	50,0	50,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

**clase funcional postratamiento**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	normal	1	10,0	10,0	10,0
	Limitaciòn minima de actividad fisica	7	70,0	70,0	80,0
	Moderada limitaciòn fisica	2	20,0	20,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Clase funcional pretratamiento	10	2.40	.699	.221
clase funcional postratamiento	10	2.10	.568	.180

### One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	DF	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Clase funcional pretratamiento	10.854	9	.000	2.400	1.90	2.90
clase funcional postratamiento	11.699	9	.000	2.100	1.69	2.51

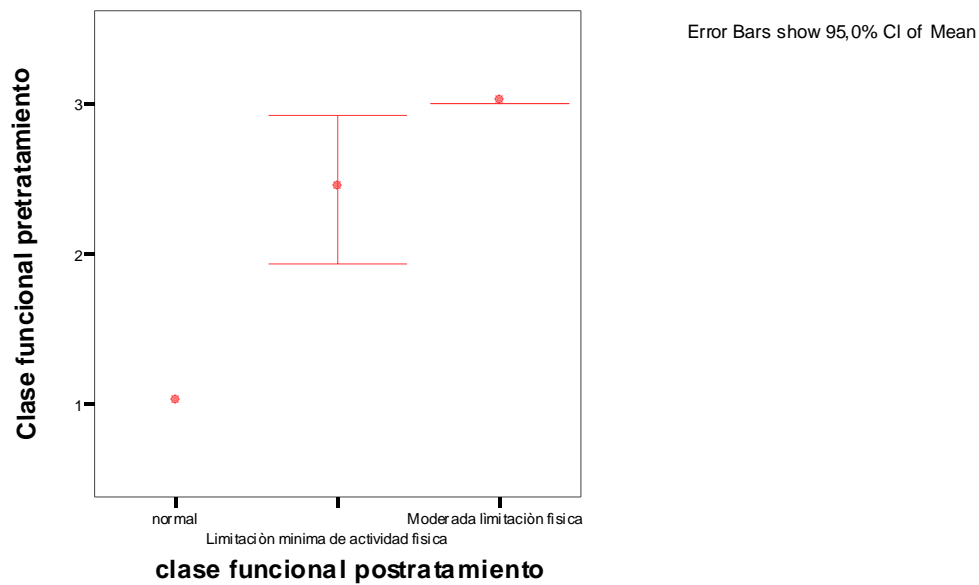
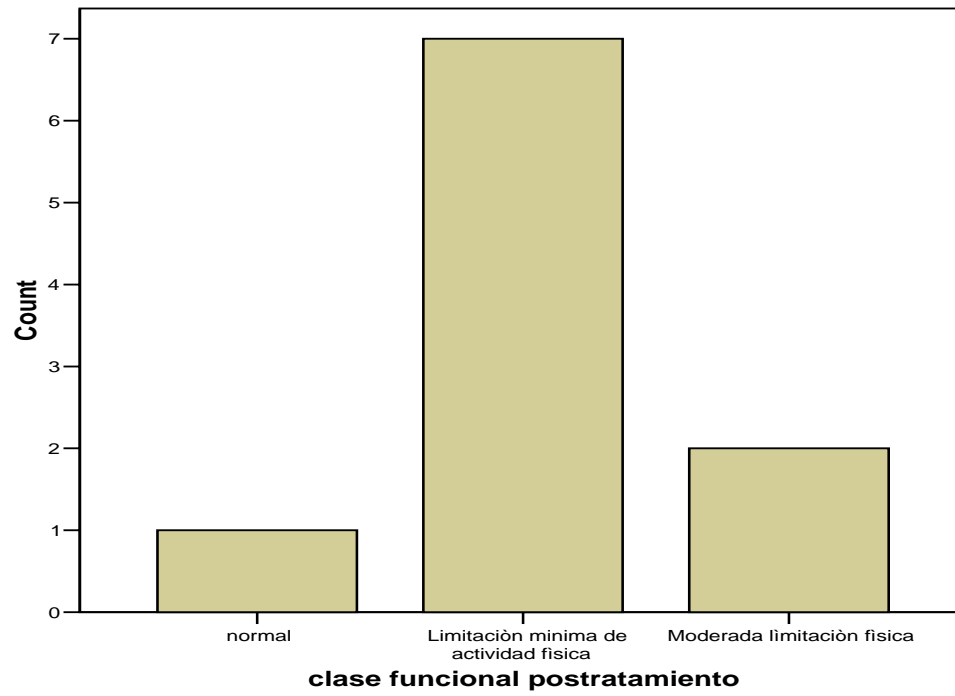
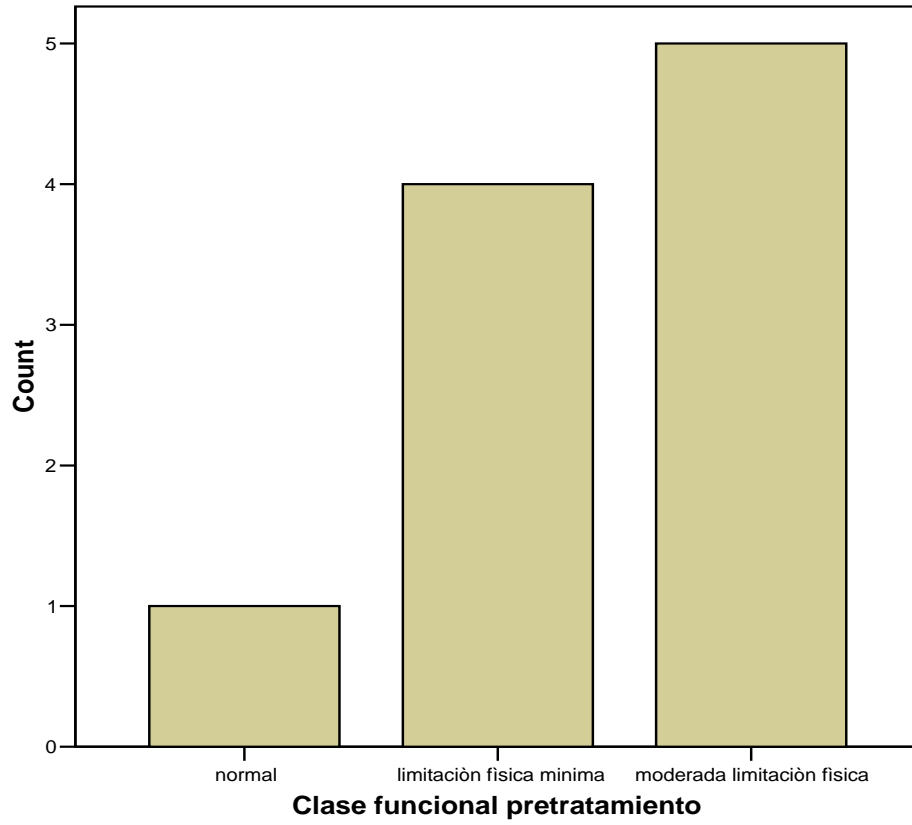


Figura 1 y 2. Grafica de barras de Clase funcional pre y postratamiento.



**Tabla 8 y 9. Tabla de frecuencias (grado de HAP).**

**Statistics**

		grado de HAP pretratamiento	grado de HAP postratamiento
		o	o
N	Valid	10	10
	Missing	0	0

**grado de HAP pretratamiento**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	HAP leve 25-30 mmhg	2	20,0	20,0	20,0
	HAP moderada 31-55 mmHg	8	80,0	80,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

**grado de HAP postratamiento**

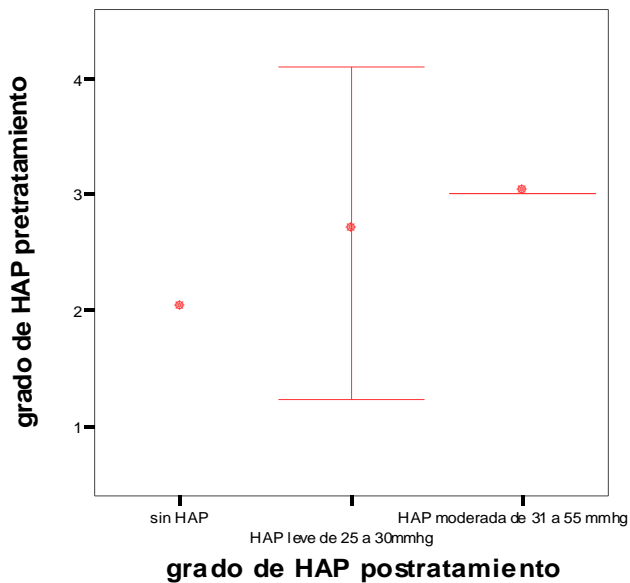
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	sin HAP	1	10,0	10,0	10,0
	HAP leve de 25 a 30mmhg	3	30,0	30,0	40,0
	HAP moderada de 31 a 55 mmhg	6	60,0	60,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Grado de HAP pretratamiento	10	2.80	.422	.133
Grado de HAP postratamiento	10	2.50	.707	.224

### One-Sample Test

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
grado de HAP pretratamiento	21.000	9	.000	2.800	2.50	3.10
grado de HAP postratamiento	11.180	9	.000	2.500	1.99	3.01



Error Bars show 95,0% CI of Mean

**Figura 3 y 4. Grafica de barras (Grado de HAP pre y postratamiento).**

