

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN 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 MEDICO NACIONAL LA RAZA

"HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR,
TRATAMIENTO A CORTO PLAZO CON TADALAFIL"

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. HERIBERTO DÍAZ SÁNCHEZ

ASESOR:

DR. JOSÉ ALFREDO ALFARO MEJIA

MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



MEXICO, D.F.,

2005

m.348398

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



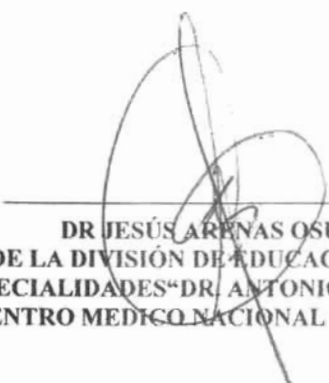
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.


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




**DR JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**



**DR RAUL ARIZA ANDRACA
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**



**DR HERIBERTO DIAZ SÁNCHEZ
RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA
UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**



INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	26
MATERIAL Y METODOS.....	27
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37
ANEXOS.....	39

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

“ POR DARME LA OPORTUNIDAD DE VIVIR Y SER LO QUE AHORA SOY. ”

A MIS PADRES:

“ POR DAR ME LA EXISTENCIA, POR SU APOYO INCONDICIONAL Y POR QUE ESTE ESFUERZO ES POR USTEDES Y PARA USTEDES. ”

A MIS MAESTROS:

“ POR DARME LA OPORTUNIDAD DE COMPARTIR SUS CONOCIMIENTOS. ”

“A TODOS LOS PACIENTES QUE CONTRIBUYERON EN EL CONOCIMIENTO Y APRENDIZAJE DE LA MEDICINA INTERNA. ”

INTRODUCCION

HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad de las pequeñas arterias pulmonares, en la cual interviene un factor vasoconstrictor (1); Esta caracterizada por una proliferación y remodelación vascular, la cual deriva en un incremento en la resistencia vascular pulmonar que condiciona falla ventricular derecha y muerte (2). La presión arterial pulmonar sistólica en personas sanas esta en rango de 18 a 30 mmHg. y la diastólica de 4 a 12 mmHg. (3), en la HAP el incremento en la resistencia vascular pulmonar puede ser de 20 veces por arriba de los valores normales (4); Se diagnostica cuando la presión arterial pulmonar media excede de 25 mmHg en reposo y 30 mmHg durante el ejercicio (3,4).

FISIOPATOLOGIA.

Aun no esta claro el mecanismo fisiopatologico de la HAP pero se han identificado 3 factores causales en el incremento de la resistencia vascular pulmonar:

1. Vasoconstricción.
2. Remodelación de la pared de los vasos pulmonares.
3. Trombosis in situ.

Se han implicado un número sustancial de moléculas en la patogénesis de la HAP, en los avances más recientes acerca de la enfermedad, se atribuye a la disfunción endotelial un rol importante. El daño crónico disminuye la producción de mediadores vasoactivos tales como el oxido nítrico y prostaciclina, prolongan la sobre expresión de vasoconstrictores como la endotelina-1 que no solo afecta el tono vascular sino también promueve la remodelación

vascular, se presenta proliferación de la adventicia limitando la elasticidad vascular, mientras que la hipertrofia del músculo liso promueve vasoconstricción, la proliferación de la íntima y la trombosis in situ que se presenta puede llegar a ocluir el lumen vascular (4).

CLASIFICACION.

En 1998 la organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó a esta entidad nosológica (4) de acuerdo a su etiología en: (Tabla 1).

TABLA 1. CLASIFICACION DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (OMS).

1. Hipertensión arterial pulmonar.
Hipertensión pulmonar primaria:
 - ❖ Esporádica
 - ❖ FamiliarHipertensión arterial pulmonar relacionada con enfermedades de la colágena vascular, shunts
Pulmonares sistémicos (Sx de Eisenmenger), hipertensión portal, infección por VIH, drogas y
toxinas, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y otras.

2. Hipertensión venosa pulmonar.
Enfermedades de aurícula y ventrículo izquierdo
Enfermedad valvular cardíaca izquierda
Compresión extrínseca de la vena central pulmonar:
 - ❖ Mediastinitis fibrosante
 - ❖ Tumoraciones adenopatías.Enfermedades venooclusivas pulmonares y otras.

3. Hipertensión pulmonar asociada con desordenes del sistema respiratorio y/o hipoxia.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Enfermedad pulmonar intersticial
Desordenes del sueño
Desordenes de hipoventilación alveolar
Exposición a grandes altitudes
Enfermedad pulmonar neonatal
Displasia capilar pulmonar y otras

4. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad embólica.
Obstrucción tromboembólica proximal de arterias pulmonares
Obstrucción distal de arterias pulmonares:
 - ❖ Embolismo pulmonar
 - ❖ Trombosis in situ
 - ❖ Enfermedad celular

 5. Hipertensión pulmonar asociada a desordenes que afectan directamente la vasculatura pulmonar.
Inflamatorias:
 - ❖ Esquistosomiasis.
 - ❖ Sarcoidosis
 - ❖ Hemangiomas capilar pulmonar y otras.
-

Sin embargo esta clasificación no incluye parámetros hemodinámicos y considerando que el diagnóstico de HAP es hemodinámico surge una clasificación de acuerdo a este perfil la cual tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. (Tabla 2).

TABLA 2. PERFIL HEMODINAMICO DE DIFERENTES TIPOS DE HIPERTENSION PULMONAR.

- I. Hipertensión pulmonar precapilar.**
Presión arterial sistólica, diastólica y media más altas de lo normal, la presión capilar pulmonar es normal, la resistencia vascular pulmonar es significativamente elevada, la presión arterial pulmonar sistólica y diastólica es significativamente más alta que la presión capilar.

- II. Hipertensión pulmonar postcapilar.**
La presión arterial sistólica, diastólica y media son más altas de lo normal, la presión capilar pulmonar elevada, resistencia vascular pulmonar es normal, la presión arterial diastólica es igual o entre 5 mmHg de la presión capilar pulmonar media.

III. Mixta.

La presión arterial sistólica, diastólica, y media son más altas de lo normal, presión capilar pulmonar elevada, la presión arterial pulmonar sistólica y diastólica es modestamente más alta que la presión capilar pulmonar.

IV. Incremento selectivo o no selectivo del flujo sanguíneo pulmonar.

La presión arterial sistólica, diastólica y media son más altas de lo normal, flujo pulmonar incrementado resistencia vascular pulmonar es normal o levemente incrementada, presión venosa pulmonar esta modestamente incrementada o normal.

Así mismo los estudios hemodinámicos evalúan la severidad de la hipertensión pulmonar clasificándola en:

LEVE	Presión arterial pulmonar media de 25 a 30 mmHg.
MODERADA	Presión arterial pulmonar media de 31 a 55 mmHg.
SEVERA	Presión arterial pulmonar media mayor de 55 mmHg.

DIAGNOSTICO.

CLINICO.

La presentación suele ser inespecífica y lo mas frecuente es la disnea la cual varia de acuerdo al grado de hipertensión pulmonar y la causa de la misma pero suele ser progresiva que conlleva a una disminución de la tolerancia al ejercicio, otros síntomas son la ortopnea, disnea paroxística nocturna, algunos pacientes presentan cuadro de angina manifestado con dolor torácico presincope y sincopé, síntomas inespecíficos como palpitaciones y fatiga y en algunos casos se ha reportado hemoptisis.

A la exploración física se encuentra un aumento en la intensidad del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco auscultándose mejor en el ápex, elevación de la presión venosa yugular, signos de regurgitación tricuspídea, datos de falla ventricular derecha con ritmo de galope, presencia de cianosis la cual puede variar de acuerdo a la etiología causal.

AUXILIARES DEL DIAGNOSTICO.

- 1) **RADIOGRAFIA DE TORAX.** En donde se encuentra aumento de la arteria pulmonar central y aumento de trama de los vasos periféricos una calcificación lineal de la pulmonar que indica severidad, incremento del índice cardiotorácico y hallazgos propios de la causa desencadenante.
- 2) **ELECTROCARDIOGRAMA.** Principalmente útil para evaluar la repercusión de la HAP en cavidades cardiacas derechas.
- 3) **ECOCARDIOGRAMA.** Todos los pacientes con sospecha o diagnostico establecido de HAP debe realizarse una evaluación ecocardiográfica ya que se considera el método de escrutinio de elección al no ser invasivo. Tiene una sensibilidad que va del 30% al 70% y una especificidad de hasta 95% para el diagnostico de HAP (5).
- 4) **TOMOGRAFIA COMPUTADA Y GAMAGRAMA DE VENTILACION – PERFUSION.**
Los cuales también ayudan a determinar el estado cardiopulmonar secundario a la hipertensión pulmonar.

- 5) **PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR.** Principalmente utilizadas para diagnostico diferencial en la hipertensión arterial pulmonar secundaria.

- 6) **ESTUDIOS HEMODINAMICOS.** Que consiste principalmente en la cateterización de cavidades derechas del corazón estos estudios son requeridos no solo para establecer el diagnostico sino también para determinar la clasificación hemodinámica.

- 7) **OTROS ESTUDIOS.** Los cuales se seleccionan de acuerdo al paciente tales como angiografías, exámenes sanguíneos que incluyen anticuerpos contra VIH, anticuerpos antinucleares, FR, PFH, PFT, los cuales se realizaran de acuerdo a ala presentación clínica de paciente (6).

HISTORIA NATURAL Y SUPERVIVENCIA.

Antes del desarrollo de opciones terapéuticas, la hipertensión arterial pulmonar era rápidamente progresiva llevando a falla ventricular derecha y finalmente a la muerte. En 1980 se reporto una supervivencia de 2.8 años después del diagnostico, los estudios prospectivos mas recientes reportan una supervivencia actual de 68% a 70%, 40% a 56% y 22% a 38% a uno, tres y cinco años respectivamente, influyendo para un peor pronostico factores como historia de falla cardiaca derecha, clase funcional de acuerdo a la NYHA (III, IV), elevación de la presión auricular derecha, disminución del gasto cardiaco, resistencias vasculares pulmonares elevadas y saturación de oxígeno baja.

TRATAMIENTO.

El desarrollo de nuevos fármacos han llevado a la implementación de varios estudios placebo controlados en los últimos años; La pregunta es ¿cual de estos resultados son los mas relevantes? y esto a sido tema de gran discusión. A continuación mencionaremos las estrategias terapéuticas utilizadas hasta la fecha.

1. Terapia Básica

Que incluye la modificación del estilo de vida en relación a la practica de ejercicio de acuerdo a la capacidad de cada paciente, administración de oxígeno suplementario, manejo de la insuficiencia cardiaca de acuerdo a la clase funcional y evaluación de terapia de anticoagulación.

2. Terapia Vasodilatadora.

En el pasado se han utilizado varios fármacos vasodilatadores tales como hidralazina, diazoxido, bloqueadores alfa adrenergicos, agonistas beta adrenergicos pero sin buena respuesta. En la actualidad se esta utilizando a los bloqueadores de los canales de calcio considerándose que en la patogénesis de la HAP hay vasoconstricción y estos fármacos actúan induciendo la vaso-relajación relacionada con el efecto inhibitorio del influjo de calcio dentro del músculo liso de las células vasculares, estudios no controlados sugieren que la administración de altas dosis de bloqueadores de canales de calcio prolongan la supervivencia de estos pacientes. Una respuesta positiva se considera con una disminución de 10 mmHg o más en la presión arterial pulmonar media o un incremento del gasto cardiaco y/o disminución de la resistencia vascular pulmonar aproximadamente del 25%. La experiencia clínica sugiere que únicamente el 20% de los pacientes con HAP de moderada a severa responden a manejo con bloqueadores de canales de calcio además de

que requieren grandes dosis (Diltiazem 720 mg/dl. o nifedipina +300 mg/dl.), y sus efectos adversos se relacionan con el efecto inotropico negativo (6).

3. Análogos de la PG

Han sido los más ampliamente estudiados en la HAP. Estudios clínicos prospectivos han demostrado mejoría en la tolerancia al ejercicio y supervivencia, principalmente los tratados con epoprostenol intravenoso que fue el primer fármaco utilizado en la HAP iniciándose en 1980; la mejoría se demostró en el paciente con clase funcional III y IV de la NYHA el efecto agudo esta caracterizado por un incremento agudo del gasto cardiaco, disminución de la presión arterial pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar y un incremento en el aporte de oxígeno, ya que posee efectos tanto vasodilatadores como antiagregantes plaquetarios y puede influir en la remodelación vascular pulmonar a través de la estimulación de los receptores de prostacilcinas que tiene efecto antiproliferativo en las células del músculo liso vascular así mismo suprime el factor de crecimiento de tejido conectivo. Sin embargo la respuesta es variable en pacientes con HAP severa ya que el efecto benéfico no ha sido observado en tratamiento a largo plazo, otra limitación es la vía de administración que es únicamente por infusión intravenosa con uso de bomba de infusión portátil mediante un catéter insertado en la vena subclavia con el alto riesgo de trombosis y sepsis, además de alto costo (7) Por todo ello se desarrollo posteriormente treprostnil la cual se administra vía subcutánea con un sistema de minibomba y los efectos agudos son similares a los del epoprostenol, otros fármacos utilizados son el beraprost oral que ha demostrado utilidad en clase funcional II o III. Y el iloprost inhalado únicamente ha demostrado beneficio en el tratamiento agudo, la eficacia a largo plazo aun esta en debate (7).

4. Agonistas de la endotelina.

Como las endotelinas circulantes y los receptores de endotelina inducen vasoconstricción pulmonar e incremento de la resistencia vascular pulmonar y de la presión arterial pulmonar así mismo estimulan la proliferación de las células musculares lisas de los vasos. Los antagonistas de la endotelina han sido evaluados en la terapia a largo plazo. Los estudios han demostrado reducción de las resistencias vasculares pulmonares y de la presión arterial pulmonar, recientemente se ha aprobado el bosentan, 2 estudios aleatorizados doble ciego han evaluado la eficacia principalmente en HAP secundaria a esclerodermia encontrándose con mejoría significativa. de la clase funcional y mejor tolerancia al ejercicio, mediante la disminución de la presión pulmonar, disminución de las resistencias pulmonares, mejoría del gasto cardiaco. Otros fármacos que se están investigando como el sitaxsentan y ambrisentan aun no autorizados por el alto riesgo de desarrollo de hepatitis aguda, (7,8)

TERAPIAS EN INVESTIGACION.

1.- Oxido Nítrico.

Es un potente vasodilatador endógeno, derivado del endotelio que relaja directamente el músculo liso vascular pulmonar a través de la estimulación de la guanilato ciclasa incremento de la producción de GMPc (guanosin monofosfato cíclico). Desde que se asocio la HAP con un defecto en la producción de oxido nítrico y con ello la vasoconstricción se ha propuesto como terapia para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Se han demostrado beneficios con la aplicación de oxido nítrico inhalado en series pequeñas y reporte de casos en el manejo agudo; aun no se ha demostrado su eficacia como tratamiento

a largo plazo además de que la interrupción del tratamiento condiciona deterioro hemodinámico.

2. Péptido intestinal vasoactivo.

Un miembro de la superfamilia que secreta glucagon, inhibe la activación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas y actúa como un potente vasodilatador. La inhalación del péptido intestinal vasoactivo llevo a una mejoría funcional y hemodinámica en 8 pacientes con HAP.

3. Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Aun no se han realizado estudios del efecto en la HAP aunque se considera tienen un efecto protector al inicio de la HAP.

4. Terapia Quirúrgica.

Septostomía auricular ha sido realizada como tratamiento paliativo en pacientes con HAP severa sin embargo el riesgo es considerablemente alto, y solo debe ser realizado en instituciones con gran experiencia, otras técnicas quirúrgicas varían de acuerdo a la etiología tal como la endarterectomía pulmonar técnica utilizada en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y finalmente el trasplante pulmonar simple o doble que es el tratamiento de elección en HAP refractaria con un año de supervivencia de 70% a 75% y a 5 años una supervivencia de 40% a 45%.

5. Inhibidores de la Fosfodiesterasa 5

Otras estrategia de tratamiento en la HAP es la estimulación de la actividad del oxido nítrico endógeno y con ello favorecer la vasodilatación pulmonar, Esto se logra mediante el oxido nítrico dependiente de GMPc a través de la inhibición de la descomposición del GMPc por la fosfodiesterasa tipo 5. Existen varias familias de fosfodiesterasas que son enzimas que catalizan la hidrólisis de monofosfato nucleosido cíclico denominado 3,5 cGMP y cAMP los cuales han sido descritos en años recientes. Recientemente hay gran interés en el del desarrollo farmacológico de inhibidores selectivos de la isoforma 5 (Fosfodiesterasa GMPc) dando origen al sildenafil, vardenafil y tadalafil. El sildenafil fue el primer inhibidor de la fosfodiesterasa 5 descubierto en 1989, se utilizo inicialmente en el tratamiento de la disfunción eréctil considerando, que la fosfodiesterasa 5 se encuentra en altas concentraciones en células de músculo liso del cuerpo cavernosos del pene, el mecanismo de acción de este fármaco es mediante la relajación de músculo liso que ocurre posterior a la estimulación de GMPc lo cual lleva a la fosforilación de canales iónicos con la consecuencia final de reducción de concentraciones de calcio citosolico. Recientemente se ha encontrado que la fosfodiesteradsa 5 es expresada en varios tejidos tales como la vasculatura arterial incluyéndose arterias pulmonares y coronarias, vasculatura venosa, músculo esquelético, visceral, traqueobronquial y plaquetas. Se han descubierto 11 isoformas de fosfodiesterasa y la distribución diferencial de las isoformas en varios tejidos ha condicionado el desarrollo de fármacos selectivos para cada isoforma. **Cuadro 1**

Cuadro 1.**DISTRIBUCION TISULAR DE LAS ISOFORMAS DE LA FOSFODIESTERASA Y SELECTIVIDAD DEL SILDENAFIL, VARDENAFIL Y TADALAFIL. IC 50 nmol/L**

Isoforma	Distribución tisular	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
1	Músculo liso vascular, cardiomiocito, cerebro	280-281	70-180	>30000
2	M. Liso vascular, cardiomiocito, cerebro, cuerpo cavernoso	>30000	6200	>100000
3	M. Liso vascular, cardiomiocito, cerebro, Cuerpo cavernoso, plaquetas	16200	>1000	>100000
4	M. Liso vascular, cardiomiocito	7680	6100	>100000
5	M. Liso vascular, cuerpo cavernoso, M. esquelético, plaquetas	3.5	0.14	6.7
6	Retina	34-38	0.6-3.5	1260-1300
7-10	Varios	>2610	>580	>100000
11	M. esquelético, corazón, M. liso vascular	2730	162	37

En el cuadro 1 se muestra la selectividad e inhibición media máxima de los 3 fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa como se aprecia el sildenafil y vardenafil son similares únicamente requiere concentraciones mas bajas para inhibir a la fosfodiesterasa 5. El tadalafil es el tercer inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 esta caracterizado por 2 diferencias importantes:

- a) La concentración efectiva para inhibir la fosfodiesterasa 5 es más baja sobre fosfodiesterasa 6 lo cual sería importante ya que disminuye los efectos adversos oftalmológicos.
- b) Comparado con la fosfodiesterasa 11 el tadalafil es muy selectivo para fosfodiesterasa 5 por lo tanto podría ocurrir una inhibición clínicamente relevante en dichos órganos sin embargo aun no se han descrito dentro de los efectos adversos (9,10).

El interés de los efectos inhibitorios de las fosfodiesterasas sobre la vasculatura pulmonar recientemente ha emergido como un área potencial de aplicación en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en donde se ha visto involucró de las isoformas 1,3,4 y 5 de la fosfodiesterasa (10).

En relación a ello se han desarrollado una serie de estudios utilizando el sildenafil para tratamiento de la hipertensión pulmonar mostrando resultados positivos (11). Uno de ellos reporta un caso de una paciente con HAP secundario a esclerodermia sin respuesta a epoprostenol por lo que se adiciono el sildenafil (100 mg/ día) en base a su diferente mecanismo de acción mejoro las condiciones clínicas y hemodinámicas con un efecto acumulativo probablemente relacionado con incremento simultaneo de GMP c y AMP considerándose una alternativa sola o como terapia conjunta en el tratamiento de la HAP (12), en otro estudio en donde se comparo el efecto de iloprost inhalado asociado con sildenafil oral, el estudio se dividió en 3 brazos de investigación, uno en donde se administro iloprost solo, el segundo sildenafil solo y finalmente combinación de ambos encontrándose que había una disminución de la presión de la arteria pulmonar con la

administración de sildenafil solo; pero con la combinación de ambos medicamentos se encontró mayor disminución de la presión de la arteria pulmonar por lo que se sugiere como una buena alternativa de tratamiento (13,14). Así mismo se han realizado estudios evaluando el uso del sildenafil como monoterapia; en la Clínica Mayo se administro a 13 pacientes dosis de 25 hasta 100 mg/día con intervalo de 8 hrs. de acuerdo a la tolerancia del paciente, se monitorizo hemodinamicamente durante 48 hrs. reportándose que la administración del sildenafil incrementa significativamente el gasto cardiaco y una disminución de la presión sistólica y media de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar demostrándose un efecto vasodilatador inmediato en los pacientes con HAP (15).

Otros estudios han evaluado la seguridad y mejoría en la capacidad funcional y hemodinámica en pacientes con HAP a largo plazo con la administración de sildenafil oral, dicho medicamento se administro durante 3 meses a dosis de 50 mg VO cada 8 hrs. adicionado a su tratamiento, se estudiaron 5 pacientes concluyéndose que el sildenafil es seguro como terapia a largo plazo así como efectivo aunque aun falta estudios con una muestra mucho mayor (16).

Como ya se describió el uso de inhibidores de fosfodiesterasa 5 resulta ser un vasodilatador específico pulmonar; mejora el pronostico de los pacientes con HAP severa, es seguro y efectivo; demostrado en estudios en donde se administro sildenafil a 13 pacientes reportándose disminución de la resistencia vascular pulmonar similar al uso de oxido nítrico inhalado, incremento del índice cardiaco y disminución de la presión capilar pulmonar (17).

TADALAFIL

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS.

Tadalafil es un inhibidor reversible y selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Como ya se comentó en general la inhibición de la PDE5 ocasiona un aumento de los niveles de GMPc el resultado es la relajación del músculo liso. En estudios *in Vitro* se ha demostrado que la PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, músculo liso vascular y de las vísceras, músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebro, el efecto del tadalafil es más selectivo sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad es 10,000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE1, PDE2 y PDE4, es también 10,000 veces más potente para PDE5 que para PDE3 esta última involucrada en la contractilidad cardíaca, es 700 veces más potente para PDE5 que para PDE6, enzima que se encuentra en la retina y se encarga de la fototransducción.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS.

ABSORCION.

Tadalafil se absorbe rápidamente por vía oral, la concentración plasmática máxima media se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta después de la administración por vía oral. Ni la velocidad ni el grado de absorción del tadalafil se ven influidos por la ingesta de alimentos, por lo que puede tomarse con o sin los mismos. La hora de la dosificación (mañana o tarde) no tuvo efectos clínicos relevantes ni en la velocidad ni en el grado de absorción.

DISTRIBUCION.

El volumen de distribución medio es aproximadamente 63 litros; A concentraciones terapéuticas el 94% de tadalafil se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Esta unión no se afecta por deterioro de la función renal.

METABOLISMO.

Tadalafil se metaboliza principalmente en la isoforma 3A4 del citocromo P450. El metabolito principal es el glucurónido de metilcatecol. Este metabolito es al menos 13 mil veces menos selectivo que tadalafil para PDE5, por consiguiente no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones observadas.

ELIMINACION.

El aclaramiento promedio de tadalafil es de 2.5 l/hr. y la semivida plasmática es de 17.5 hrs. en individuos sanos. Se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos principalmente en las heces (61% de la dosis administrada) y en menor cantidad en la orina (36% de la dosis).

FARMACOCINETICA EN GRUPOS ESPECIALES.

ANCIANOS:

La farmacocinética de tadalafil en pacientes sanos es lineal con respecto al tiempo y dosis. En pacientes mayores de 65 años se ha observado una reducción en la depuración de tadalafil; este efecto de la edad no es significativo y no requiere ajustar la dosis.

INSUFICIENCIA RENAL:

En pacientes con depuración de creatinina de mas de 31 ml/min. La exposición de tadalafil fue superior a la observada en voluntarios sanos. Sin embargo en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de menos de 30 ml/min.) No se ha estudiado.

INSUFICIENCIA HEPATICA:

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada la exposición a tadalafil es comparable a la observada en individuos sanos, por lo que no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

DIABETES:

La exposición a tadalafil en pacientes diabéticos fue aproximadamente un 19 % inferior observada en individuos sanos por lo que tampoco se requiere ajuste en la dosis.

CONTRAINDICACIONES:

Como ya se comento tadalafil dentro de sus características y alta selectividad tiene menor riesgo de efectos adversos, así mismo se consideran sus ventajas en base a su farmacocinética y farmacodinamia utilizado en el tratamiento de la disfunción eréctil con una sola dosis de 10 mg la eficacia puede durar hasta 24 hrs. después de su administración oral iniciando su efecto a los 30 minutos. Además de que se trata de un fármaco seguro sin limitaciones de uso en pacientes con daño renal, hepático o portadores de diabetes, no requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos. Habrá que mencionar se también las precauciones con el uso de este fármaco que en estudios clínicos reportados en la literatura

se ha encontrado efecto hipotensor con el uso concomitante con nitritos por los efectos propios que tiene los inhibidores de fosfodiesterasa5 (vaso dilatación) por lo que no deberá administrarse en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico, En los estudios clínicos no se han incluido pacientes con enfermedades cardiovasculares por lo que aun no esta recomendado su uso en:

- Paciente con infarto agudo del miocardio dentro de los 90 días previos.
- Pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico.
- Paciente con angina inestable o producida por la actividad sexual.
- Pacientes con ICC correspondientes a la clase II o más graves de la NYHA en los últimos 6 meses.
- Pacientes con arritmias incontroladas hipotensión (T/A menos de 90/50 mmHg) hipotensión no controlada.
- Pacientes que hubieran sufrido un EVC en los 6 meses previos
- No debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad al tadalafil.

SEGURIDAD:

Tadalafil no ocasiona alteraciones en la espermatogenesis, ni sobre testosterona libre, testosterona total, hormona luteinizante y hormona foliculo estimulante.

En los siguientes grupos de pacientes hay información limitada sobre la seguridad:

- Pacientes con depuración de creatinina de menos de 30 ml/min.
- Insuficiencia hepática severa (Clasificación Child – Pugh grado C)
- No esta indicado en mujeres y no se ha determinado su seguridad en mujeres embarazadas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Por lo anterior deberá realizarse una historia clínica detallada especialmente en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular o uso de nitratos. Cabe mencionar que no se han establecido los efectos a largo plazo de la dosificación diaria por lo que se desaconseja el empleo diario del medicamento.

Se debe tener precaución de su uso con fármacos que inhiban el citocromo CY 450 tales como ketoconazol, que aumenta el efecto de tadalafí. Algunos inhibidores de proteasas como Ritonavir y Saquinavir y otros inhibidores del CYP3A4 como itraconazol, eritromicina, claritromicina pueden condicionan incremento de las concentraciones plasmáticas del tadalafil, otros inductores del CYP3A4 como la rifampicina, fenobarbital, fenitoina y carbamacepina disminuyen la concentraciones plasmáticas de tadalafí.

No existe ningún efecto sobre fármacos antihipertensivos, ni anticoagulantes orales, o sobre las concentraciones de alcohol. Además en los estudios en animales no se ha reportado teratogenicidad o fetotoxicidad.

EFECOS SECUNDARIOS:

Finalmente las reacciones adversas reportadas se clasifican en: Cuadro 2. Y 3.

Cuadro 2. REACCIONES ADVERSAS MUY FRECUENTES (MAS DE 1/10)

Reacción adversa	Tadalafil 10-20 mg. % N = 724	Placebo % N = 379
Cefalea.	14.5	5.5
Dispepsia.	12.3	1.8
Lumbalgia.	6.5	4.2
Mialgia.	5.7	1.8
Congestión nasal.	4.3	3.2
Rubefacción.	4.1	1.6

Cuadro 3. REACCIONES ADVERSAS FRECUENTES (MAS 1/100, MENOS 1/10)

Órgano o Sistema afectado	Reacción adversa	Tadalafil 10-20 mg. % N = 1561	Placebo % N = 758
Sistema Cardiovascular.	Rubicundez.	4	1
Aparato Digestivo.	Dispepsia.	7	1
Músculo esquelético y del tejido conectivo.	Dolor de espalda.	4	3
	Mialgia.	4	1
Sistema Nervioso.	Cefalea.	11	4
	Mareo.	2	1
Sistema Respiratorio.	Congestión Nasal.	4	2
Órganos de Los Sentidos.	Hiperemia Conjuntival.	0.3	0
	Sensación descrita como dolor ocular.	0.3	0
	Edema Palpebral.	0.3	0

Reacciones adversas poco frecuentes fueron adema palpebral, sensación descrita como dolor de ojos o hiperemia conjuntival. Los acontecimientos adversos fueron transitorios generalmente de leves a moderados.

En la sobredosis hasta de 500 mg de medicamentos se presentaron los mismos efectos adversos ya comentados y no requirió de ningún manejo de soporte adicional (18).

OBJETIVOS.

A.- OBJETIVO GENERAL.

1.- Evaluar la repuesta aguda de la administración de tadalafíl oral en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes mayores de 16 años que acude a la consulta externa del departamento de medicina interna de la UMAE Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano de Seguro Social.

B.- OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1.- Determinar el efecto del tadalafíl en la HAP.
- 2.- Determinar la disminución máxima, media y mínima, en mmHg de la HAP posterior a la ingesta de tadalafíl.
- 3.- Determinar la disminución de la HAP en relación a sexo, edad y tiempo de evolución de la HAP.
- 4.- Determinar si a $>$ HAP ó $<$ HAP se presenta una $>$ ó $<$ disminución de esta para ambas condiciones posterior a la ingesta de tadalafíl.
- 5.- Determinar los principales efectos secundarios posteriores a la ingesta de tadalafíl.

MATERIAL Y METODO.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Cuasi experimental en la Consulta Externa del Departamento de Medicina Interna y del Departamento de Cardiología de la UMAE Especialidades “Antonio Fraga Mouret” Centro Médico 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 CD. De México y parte de los estados de México y de Hidalgo. Los pacientes son referidos a esta unidad de sus Hospitales Generales de Zona correspondientes.

Se le realizo a cada paciente con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar que acudió a la consulta externa del departamento de medicina interna de la UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Medico “La Raza”.

- Una historia clínica completa.
- Se reviso el expediente clínico para determinar patología que condicione desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, tratamiento establecido y respuesta al mismo.
- Una vez que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio, se lleno una hoja de consentimiento informado.
- Se tomo una Telerradiografía de tórax.
- Un electrocardiograma a cada paciente.
- Una prueba de función respiratoria.
- Se evaluó el grado de disnea, antes y después de la toma de tadalafil.
- Se tomo gasometría arterial, antes y después de la toma de tadalafil.

- Se realizo un ecocardiograma basal para medición de la presión arterial pulmonar, antes de la toma de tadalafil.
- Se administro tadalafil 20 mg. dosis única
- Se realizo nuevo ecocardiograma a las 12 hrs. para medición de presión arterial pulmonar.

ANALISIS DE LOS DATOS.

A. Pruebas estadísticas .:

1.-Estadística Descriptiva. Gráficos y Tablas.

2.-Estadística Analítica. Prueba de T de Student de una cola.

B. Paquetes estadísticos utilizados.

SPSS versión 12 para Windows.

RESULTADOS.

De el 01 de marzo a el 01 de Septiembre del 2005 incluimos en este estudio a 8 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar secundaria a diversas patologías. Las características básicas de estos se describen en las tablas 1 y 2. Cuatro pacientes tenían antecedente de tromboembolia pulmonar, 2 diagnosticó de EPOC, 1 de esclerodermia y otro de Granulomatosis de Wegener. De las 5 pacientes que participaron, la más joven de 23 años fue la que presentó HAP severa cuantificada en 120 mmHg. Solamente dos pacientes presentaron ICC CF NYHA II, el tratamiento de todos los pacientes excluyó nitritos y vasodilatadores y fue en relación a HAS, DM2, ICC EPOC y patologías de base.

Tabla 1. Características básicas de los pacientes (n = 8)

No	Edad	Sexo	Patologías de base	Tratamiento
1	23	F	TEP, ICC CF NYHA II, SAAF Irio.	Acenocumarina, digoxina, furosemide, espironolactona, ranitidina, verapamilo.
2	37	M	LES MCA renal, TEP, dislipidemia, HAS	Aziatropina, prednisona, asa, pravastatina, enalapril, prazocina, verapamilo, ranitidina.
3	50	F	LES, SAAF 2rio. HAS, ICC CF NYHA II, TEP, TVP.	Ciclofosfamida, acenocumarina, ranitidina, propafenona, furosemide, espironolactona, digoxina, prednisona, colocación de filtro en vena cava inferior.
4	51	F	TVP, TEP, HAS	Acenocumarina, ranitidina, captopril.
5	53	M	Granulomatosis de Wegener, cardiopatía isquémica.	Ciclofosfamida, prednisona, ranitidina, AINES.
6	59	F	Esclerodermia, S.Sojren, Hipotiroidismo.	Ciclofosfamida, prednisona, D penicilamina, pentoxifilina, ranitidina, hipromelosa, levotiroxina, Oxígeno suplementario

7	64	F	EPOC, HAS, ICC CF NYHA II, Dislipidemia.	Captopril, digoxina, furosemie, asa, verapamilo, ranitidina, pravastatina,
8	77	M	EPOC Bronquítico Crónico, Osteoartrosis, ICC CF NYHA II, DM, HAS.	Oxígeno intradomiciliario, espironolactona, furosemide, digoxina, glibenclamida.

Las características radiográficas en general, todos los pacientes presentaron cardiomegalia G I y GII, así como aumento de la trama vascular bilateral y prominencia del cono de la arteria pulmonar, las características electrocardiográficas descartaron isquemia, lesión o necrosis, solo mostraron datos de crecimiento de cavidades ventriculares cardiacas y en un paciente se observaron datos que fundamentaron el diagnostico de TEP. Los reportes de los laboratorios sanguíneos estuvieron todos dentro de parámetros normales, solo en una paciente se encontró trombocitopenia de 89 mil, que era secundaria a hiperesplenismo.

Tabla 2

Tabla 2. Características básales de los pacientes. (n = 8)

No.	Rx. Tórax.	ECG.	Espirometría	Disnea	Laboratorio.
1	Cardiomegalia GI, Botón aortico prominente, Infiltrado pulmonar insterticial.	Hipertrofia de ventrículo derecho, S1,Q3,T3., p pulmonar.	Patrón mixto degrado severo, que causa hipoxemia del mismo grado.	leve	Albúmina 2.2, INR 3.08 resto normal.
2	Cardiomegalia GII, aumento de trama vascular.	Sin datos de lesión isquemia o necrosis.	Restricción de grado mínimo.	leve	Albúmina 2.4, resto normal.
3	Cardiomegalia GII aumento de cono de	Normal.	Patrón mixto de grado moderado	Moderada	INR 3.6, 89mil plaquetas, albúmina 3.9

	pulmonar y trama vascular.		secundario a cardiomegalia		resto normal.
4	Cardiomegalia GI aumento de cono de pulmonar.	De características normales.	Normal.	leve	Albumina 3.7 resto normal.
5	Cardiomegalia GI.	Sin datos de lesión isquemia o necrosis.	Restricción de grado mínimo.	leve	Normales.
6	Cardiomegalia GI patrón reticular bilateral.	Normal.	Restricción de grado moderado, que causa hipoxemia severa.	Moderada	Normales.
7	Cardiomegalia GIII, aumento de trama vascular bilateral, infiltrado macro y micronodular.	Datos de sobre carga ventricular sistólica izquierda, crecimiento de ventrículos.	Patrón mixto de grado severo que causa hipoxemia del mismo grado.	Moderada	Albúmina 3.7 resto normal.
8	Cardiomegalia GI, datos de aortoesclerosis	BCRIHH	Patrón mixto de grado moderado, que causa hipoxemia moderada.	leve	Albúmina de 3.7 resto normal.

Los resultados de las pruebas de función respiratorias realizadas antes de la ingesta de tadalafil reportaron en general, datos de obstrucción y restricción de moderado a severo que causaba hipoxemia de la misma magnitud, solo una paciente reporto espirometría de características normales y 2 pacientes con restricción de grado mínimo. Tabla 2. Posterior a la ingesta de 20 mg de tadalafil, no se observo ningún cambio significativo en los valores de la gasometría previa, ni tampoco en la escala de disnea reportada por los pacientes antes de la toma de tadalafil.

Doce horas posteriores a la toma de tadalafil se observó disminución de la HAP en todos los pacientes, la cual fue en promedio de 11.25. mmHg; Figura 1 y 2. Considerando que los valores normales de la presión arterial pulmonar fueron menos de 35 mmHg; 3 de los pacientes con HAP leve en el ecocardiograma previo a la toma de tadalafil, se reportaron con valores normales de la presión arterial pulmonar en el ecocardiograma de control; antes de la toma de tadalafil, 2 pacientes con HAP moderada, 2 con HAP severa y 1 con HAP severa se reportaron posterior a la ingesta de tadalafil con HAP leve, moderada y severa respectivamente en este último paciente por elevación importante de la HAP cuantificada en 120 mmHg; Estableciéndose en este estudio una diferencia significativa en la disminución de la HAP. Figura 1 y 2.

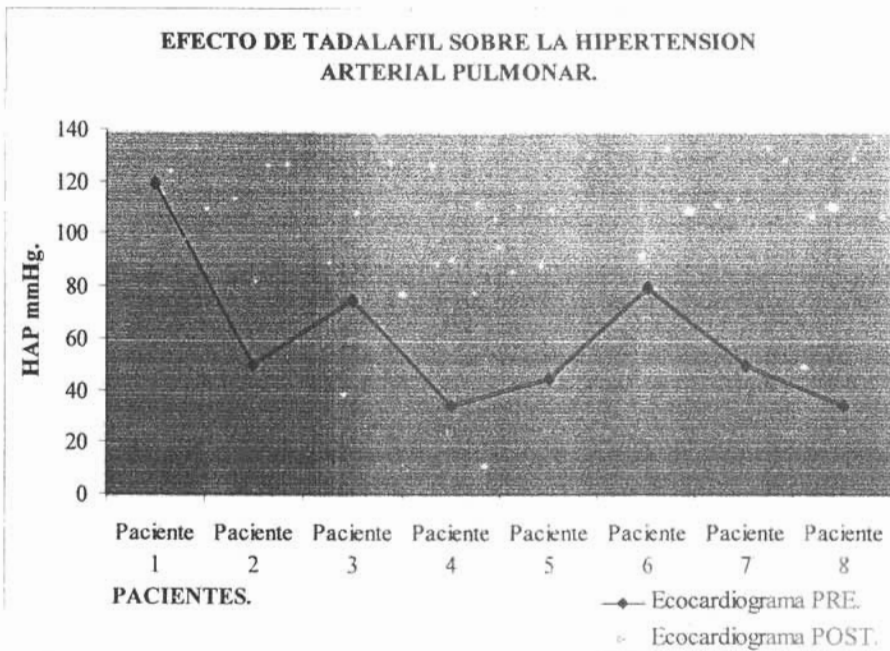


Figura 1. Disminución de la HAP en todos los pacientes.

EFECTO DE TADALAFIL SOBRE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.

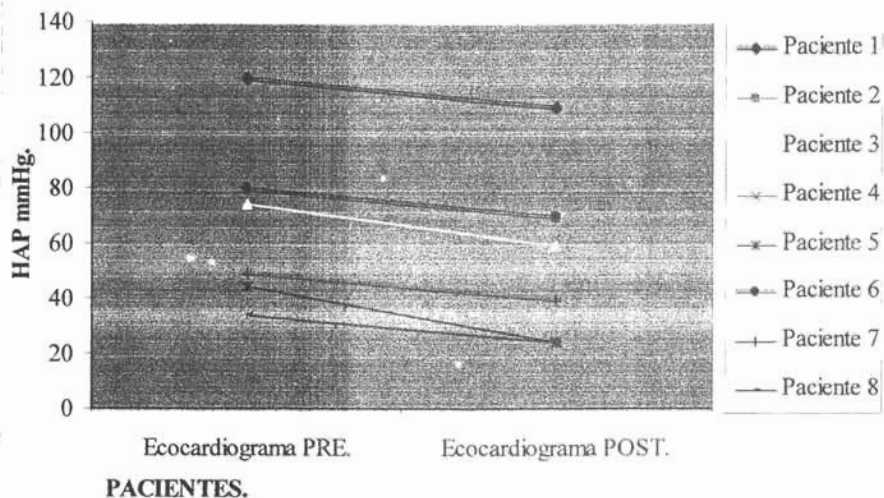


Figura 2. Disminución de la HAP posterior ala toma de 20mg de tadalafil.

Los efectos secundarios en los 3 pacientes con HAP severa, fueron manifestados por cefalea de moderada a severa, astenia, adinamia, dolor de cara posterior de tórax, piernas y muslos, dolor ocular y congestión nasal, los 2 pacientes con HAP moderada reportaron congestión nasal y nausea leve y en los 3 pacientes con HAP leve los efectos secundarios fueron mínimos manifestados por sensación de cuerpo extraño ocular, mareo leve y erección peneana. Tabla 3.

Tabal 3. Efecto de tadalafil sobre Hipertensión Arterial pulmonar (HAP) y efectos secundarios.

Pacientes	Ecocardiograma PRE	Ecocardiograma POST	Efectos secundarios
1	HAP Severa = 120 mmHg.	HAP Severa = 110 mmHg. Disminución =10 mmHg.	Mialgias dolor ocular, cefalea leve, dolor muscular de tórax, muslos, piernas.
2	HAP Moderada = 50 mmHg.	HAP leve = 40 mmHg Disminución = 10 mmHg.	Congestión de fosa nasal derecha leve.
3	HAP Severa = 75 mmHg.	HAP Moderada = 60 mmHg. Disminución de = 15 mmHg.	Cefalea, astenia adinamia, mialgias en piernas, muslos.
4	HAP Leve = 35 mmHg.	Presión pulmonar de 25 mmHg. Disminución de = 10 mmHg.	Sensación de cuerpo extraño ocular.
5	HAP leve = 45 mmHg.	Presión pulmonar de 30 mmHg. Disminución de 15 mmHg.	Mareo leve.
6	HAP severa = 80 mmHg.	HAP moderada = 70 mmHg. Disminución de 10 mmHg.	Nausea leve, congestión nasal.
7	HAP moderada = 50 mmHg.	HAP Leve = 40 mmHg. Disminución de 10 mmHg.	Cefalea moderada.
8	HAP Leve 35 mmHg.	Presión Arterial pulmonar de 25mmhg Disminución de 10 mmHg.	Erección peneana.

DISCUSIÓN.

La hipertensión arterial pulmonar es una entidad patológica grave, progresiva y a largo plazo fatal, ocasionando en el paciente, limitación del ejercicio y una inexorable progresión a falla ventricular derecha y finalmente la muerte, con una media de supervivencia en la década de los 80 de 2.8 años después del diagnóstico; la cual persiste con un pronóstico precario a pesar de las opciones terapéuticas disponibles hoy en día.

Los recursos terapéuticos disponibles tales como calcio antagonistas, prostaciclina, anticoagulantes, vasodilatadores como, óxido nítrico, diazóxido, bloqueadores alfa adrenérgicos, agonista beta adrenérgicos, antagonistas de la endotelina, etc., ofrecen en algunos casos beneficio parcial a los pacientes. En el presente estudio se utilizó tadalafíl un inhibidor selectivo de fosfodiesterasa 5 con el fin de evaluar el efecto agudo en la hipertensión arterial pulmonar tomando en cuenta que su concentración media inhibitoria tiene menos efectos adversos sobre otros órganos y sistemas, posee una vía de administración adecuada, segura, fácil, efecto prolongado y costo económico accesible.

En este estudio se demuestra el efecto positivo de tadalafíl en pacientes de diversas patologías al disminuir la HAP 12 hrs. posteriores a su ingesta; 10 mmHg en 6 pacientes y 15 mmHg en 2 pacientes, cabe mencionar que solamente se realizó una medición de la HAP ecocardiográficamente y que corrobora los efectos sobre la misma, sin considerar otros parámetros.

Los efectos colaterales se observaron en todos los pacientes aunque sin repercusión hemodinámica alguna y clínicamente leves y de corta duración. Es importante señalar que fueron similares en todos los pacientes sin importar el grado de HAP.

En dos de los tres pacientes con HAP severa la reducción fue máxima siendo de 15 mmHg y en HAP leve y moderada fue en general de 10 mmHg.

En los dos pacientes con HAP moderada la disminución de la HAP se cuantificó en 10 mmHg en ambos casos.

En los tres pacientes con HAP leve esta desapareció quedando los tres pacientes con presión de la arteria pulmonar normal.

Considerando los resultados obtenidos surgen varias líneas de investigación para abordar, los efectos de tadalafil sobre la HAP, la tolerancia al ejercicio, manifestada por la calidad de vida del los pacientes, efectos hemodinámicas relacionados con el gasto cardíaco, etc. Por lo que es necesario realizar otros protocolos de estudio placebos controlados, cegados, aleatorizados con mayor número de pacientes y mayor dosis de tadalafil.

CONCLUSIONES.

Tadalafil reduce de manera aguda la HAP y puede ser una opción terapéutica eficaz, en este tipo de pacientes con diferentes enfermedades que conducen finalmente a HAP.

BIBLIOGRAFIA.

1. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Novel. **Therapeutic Perspectives in Pulmonary Arterial Hypertension.** Euro Respir J 2003; 22: 193-194
2. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. **Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension.** N Engl Med 2004; 351: 1425-1436.
3. Chatterjee K, de Marco T, Alpert J, **Pulmonary Hypertension. Hemodynamic Diagnosis and Management.** Arch Intern Med 2002; 162: 1925-1933.
4. Wallace J. **Update in Pulmonary Diseases.** Ann Intern Med 2003; 139:499-504.
5. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbak K. **Long Term Treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension.** Chest 2003; 123: 1293-1295
6. Wartier D, **Pulmonary Arterial Hypertension.** Anesthesiology 2003; 99: 1415-1432.
7. Marius M, Hoepfer, Nazzareno Galie, Simonneau, Rubin I. **New Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension.** Am J Respir Crit Care med 2002; 165: 1209-1.
8. Newman J. **Treatment of Primary Pulmonary Hypertension- The next generation.** 2002: 346; 933- 35.
9. Reffelmann T, Kloner R. **Therapeutic Potential of Phosphodiesterase 5 inhibition for Cardiovascular Disease.** Circulation 2003; 15:239-244.
10. Rybalkin S, Yan Ch, Bornfeldt E, Beavo J. **Cyclic GMP Phosphodiesterases and Regulation of Smooth Muscle Fuction.** Circ Res 2003; 93: 280-291.
11. Mehta S. **Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension.** Chest 123:989-991.
12. Sulica R, Fuster V, Poon M **Sildenafil in scleroderma-related Pulmonary Arterial Hypertension.** Chest 2002; 4:226s.

13. Wilkens H, Guth A, Konig J. et al. **Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension.** *Circulation* 2001; 104:1218-1222.
14. Ardeschir H, Wiedemann R, Rose F. et al. **Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension.** *Ann Intern Med* 2002; 136: 515.522.
15. Bhatia S, Frantz R, Severson C. et al **Immediate and long term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension.** *Circulation* 2002; 105: 2398.2403.
16. Michelakis E, Tymchak W, Noga M. et. al. **Long term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension.** *Circulation* 2003; 108: 2066-2069.
17. Michelakis E, Tymchak W, Noga M. et. al. **Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension.** *Circulation* 2002; 105: 2398-2403.
18. **Farmacologia** 2004; 1:1-21.
19. **Chronic Obstructive pulmonary Disease** *The New England Journal of medicine* 2000; 343:269.280.

XI. ANEXOS

NOMBRE:		Sexo: M F	
No. Afiliación:		Edad:	
DIAGNOSTICOS:			
Antecedentes Personales Patológicos:			
Patología	Evolución	Tratamiento	
DM2		Dieta	H.O. Insul.
HAS			
EPOC			
TEP			
OTRAS			
Rx. Tórax:			
LABS. BHC	QS	ES	PFH
Hb: leuc: Pla:	Glu: Cre: Ure:	Na: K: Cl:	Alb: TGo: TGP:
ECG: Ritmo:	Eje: FC:	P: PR:	QRS: Otro:
Espirometría:			
Disnea leve	Moderada	Severa	Paroxística Noc. Ortopnea
Gasometría Pre-Medicación		Gasometría Post-Medicación	
pH:		pH:	
PCO2		PCO2	
PO2		PO2	
HCO3		HCO3	
Def.Ba.		Def.Ba.	
Sat%		Sat%	
ECOCARDIOGRAMA MEDICACION	PRE-	ECOCARDIOGRAMA MEDICACION	POST-
V. Mitral:		V. Mitral:	
V. Aortica:		V. Aortica:	
V. Tricúspide:		V. Tricúspide:	
V.Pulmonar:		V.Pulmonar:	
Ventrículo Izq.:		Ventrículo Izq.:	
Ventrículo Der.:		Ventrículo Der.:	
Pericardio:		Pericardio:	
HAP:		HAP:	
FEVI:		FEVI:	