

Sildenafil e inhibidores de fosfodiesterasa en hipertensión pulmonar

María de Jesús R Rosas Romero,¹ Ricardo Campos Cerdá,² Jaime Eduardo Morales Blanhir³

RESUMEN. La hipertensión pulmonar (PH) es una patología de la circulación pulmonar. El prototipo de esta enfermedad es la hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH) que sirve de modelo en investigaciones dirigidas al diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. El endotelio vascular pulmonar tiene un papel importante en la enfermedad, los cambios en el mismo originan alteraciones de diferentes moléculas reguladoras del tono vascular, especialmente la disminución en la producción o respuesta al óxido nítrico.

Los esquemas de tratamiento de la PH están dirigidos a disminuir la presión pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, así como mejorar la calidad de vida y sobrevida. En pacientes con una respuesta positiva en el test de reactividad vascular pulmonar (TRVP), los antagonistas de canales de calcio son efectivos en un 30% en el largo plazo. En la clínica preocupa el porcentaje tan alto de pacientes que no tienen respuesta en el TRVP, de tal manera que se han evaluado otras drogas con resultados favorables como el óxido nítrico, análogos de prostacilina (ej. epoprostenol, iloprost), e inhibidores de endotelina 1 (bosentan). En forma reciente se inició la evaluación de los inhibidores de fosfodiesterasa 5 por sus efectos sobre el óxido nítrico a nivel vascular pulmonar.

Sildenafil, vardenafil y tadalafil, efectivos en el tratamiento de la disfunción eréctil, tienen efectos vasodilatadores pulmonares selectivos por medio de incrementar los niveles de óxido nítrico inhibiendo la fosfodiesterasa 5 del endotelio pulmonar. El tratamiento a largo plazo con sildenafil en IPAH, e PH secundaria a enfermedades de la colágena y por enfermedad tromboembólica crónica mostró resultados favorables tanto en calidad de vida como en incremento de sobrevida. Se encuentra en evaluación la efectividad del tratamiento a largo plazo de los diferentes inhibidores de fosfodiesterasa 5 en PH asociada a otras patologías.

Palabras clave: Sildenafil, tadalafil, vardenafil, hipertensión pulmonar.

ABSTRACT. Pulmonary hypertension (PH) is a pathology of pulmonary circulation. Its prototype, idiopathic pulmonary hypertension (IPAH), is model of investigations directed to early diagnosis and treatment. The vascular pulmonary endothelium has a predominant role in the disease, its different changes modify the pulmonary vascular tone, specifically decreased in production or response to nitric oxide.

Treatment of pulmonary hypertension, is directed to decrease pulmonary pressure and vascular pulmonary resistance, increase survival and modify quality of life. Patients with response in the vascular pulmonary reactivity test during right side cardiac catheterism, long-term treatment with calcium channel antagonist drugs are effective in 30% of the cases. In the clinical spectrum, the high percent of patients without response during the test begins research of other candidates. Different drugs with vascular properties, like nitric oxide, prostacyclin analogs (ej. Epoprostenol, iloprost), and endothelin 1 inhibitors (bosentan) showed important results. Recently begins the phosphodiesterase 5 inhibitors evaluation because of their effects on pulmonary vascular response.

Sildenafil, vardenafil and tadalafil are effective in the treatment of erectile dysfunction; they have pulmonary vasodilatory effects by increasing nitric oxide levels and inhibition of endothelial phosphodiesterase 5. Long-term treatment with sildenafil in IPAH or PH associated to collagen vascular disease, or chronic thromboembolic disease showed favorable results in quality of life and survival. The effectiveness of the phosphodiesterase 5 inhibitors in different types of PH is under investigation.

Key words: Sildenafil, tadalafil, vardenafil, pulmonary hypertension.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) se define como una presión arterial pulmonar media (mPAP) mayor de 25 mmHg en reposo o mayor de 30 mmHg durante el ejercicio.¹ La hipertensión pulmonar idiopática (IPAH) es el prototipo de esta enfermedad, es una patología poco frecuente, con incidencia de 1-2 casos por millón de habitantes/año, con mayor presencia en mujeres a razón

¹ Co-Investigador en Cardioneumología.

² Residente de Cardioneumología.

³ Profesor Titular del Curso de Cardioneumología.

Departamento de Neumología, INCMNSZ.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir

Dpto. Neumología, INCMNSZ. Vasco de Quiroga Núm. 15, Tlalpan 14000, México, D.F. México.

1.7:1, y edad media al momento del diagnóstico de 36 años. La patogenia de la PAH es compleja, se considera la vasoconstricción de las arteriolas pulmonares como característica y consta de tres elementos que en combinación, incrementan la resistencia vascular pulmonar: a) cambios histopatológicos de la pared vascular (fibrosis de la íntima e hipertrofia de músculo liso), b) vasoconstricción y c) trombosis *in situ*.^{2,3}

Los principales cambios fisiopatológicos incluyen disfunción del endotelio vascular por incremento en la producción de mediadores vasoconstrictores como tromboxano, endotelina 1, expresión de 5-lipooxigenasa, así como disminución en la producción de prostaciclina por reducción de la sintasa de prostaciclina y disminución del óxido nítrico (NO) por reducción en la sintasa NO en las arterias pulmonares. Todos estos cambios favorecen los factores vasoconstrictores, dando como resultado el incremento de la resistencia vascular pulmonar.⁴

El abordaje de la PAH se orienta a determinar la causa directa de la enfermedad, así como la estratificación de la misma, y la estrategia de tratamiento a utilizar. Para este último punto, es necesario realizar el test de reactividad vascular pulmonar (TRVP) con vasodilatadores de acción corta para identificar los posibles respondedores. La respuesta obtenida en esta prueba con agentes endovenosos (adenosina, epoprostenol) o agentes inhalados (óxido nítrico, iloprost), se considera un predictor de respuesta a largo plazo.^{2,5}

Los primeros fármacos vasodilatadores empleados en el tratamiento de la PAH a largo plazo fueron los bloqueadores de los canales de calcio a dosis mayores a las utilizadas en la hipertensión arterial sistémica (nifedipina 300 mg/día, diltiazem 720 mg/día); su efecto es disminuir la presión arterial pulmonar, mejorar la sintomatología, la tolerancia al ejercicio y la sobrevida cuando se comparan con placebo. Menos del 30% de los pacientes responden al tratamiento con antagonistas de los canales de calcio y tienen la desventaja de la aparición de efectos secundarios, especialmente hipotensión arterial sistémica.⁶

Al demostrarse la disminución en la producción y respuesta de la prostaciclina en la PAH, su efecto vasodilatador a nivel pulmonar y la respuesta al tratamiento a largo plazo, se desarrollaron los análogos de prostaciclina administrados por vía endovenosa (epoprostenol) o inhalada (iloprost). El papel de la endotelina 1 en la enfermedad orientó hacia el desarrollo de inhibidores de ésta (bosentan), con buenos resultados como monoterapia o cuando se emplea en forma concomitante a otros vasodilatadores.^{5,7,8}

Por el efecto observado con la administración de NO en PAH sobre la respuesta vascular pulmonar se propuso la utilización de inhibidores de fosfodiesterasa 5, debido

a que incrementan los niveles de NO a nivel vascular promoviendo vasodilatación. Debido al efecto observado de sildenafilo en el tratamiento a largo plazo en PAH, se inició la evaluación de otros inhibidores de fosfodiesterasa 5 para el tratamiento.^{5,9-14}

ENDOTELIO VASCULAR PULMONAR

En la actualidad, diferentes estudios demuestran la importancia de las anormalidades en la función de las células del endotelio vascular pulmonar y su influencia en el desarrollo de PAH en humanos. Las células endoteliales regulan el tono vascular pulmonar, por medio del equilibrio de los sistemas contrarreguladores del tono vascular, manteniendo un estado de relajación; la disfunción de estos sistemas es la causa más común de la PAH.¹⁵

El endotelio tiene un papel central como mediador de la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia. El NO y la endotelina producidos por células endoteliales son factores clave en la regulación del tono vascular pulmonar. En ratas y lechones con hipoxia crónica se demostró reducción en la producción de NO, en forma concomitante, los niveles de endotelina se encontraron elevados. La utilización de NO inhalado atenua la respuesta vasoconstrictora y el remodelado vascular, los antagonistas de los receptores de endotelina reducen la vasoconstricción inducida por hipoxia.¹⁶⁻¹⁹

En la PAH existe disminución en la expresión de la sintasa de NO endotelial, y tiene correlación inversa con la severidad de la enfermedad y las lesiones morfológicas. Se encuentra bajo investigación si esta reducción es la causa o el resultado de la enfermedad, sin embargo, es clara la presencia de disfunción endotelial en la PAH.²⁰

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico fue descrito en 1998 por Robert Furchtgott, Ferid Murad y Lois Ignarro, como factor relajante del endotelio, su descubrimiento les otorgó el Premio Nobel y se le llamó la molécula de la década.²¹

Es un gas radical libre, diatómico, incoloro, con comportamiento hidrofóbico, que difunde a través de la membrana celular, el NO se une a su receptor guanil ciclase, mismo que cataliza la conversión del guanosin 5' trifosfato (GTP) a guanosin 3'-5' monofosfato cíclico (cGMP). Éste a su vez activa la proteíncinasa dependiente de cGMP que fosforila diversas proteínas involucradas en la regulación del calcio intracelular, produce una reducción de este último, y finalmente, relajación del músculo liso con vasodilatación. La síntesis del NO se regula por la sintasa de NO (NOS) a través de una serie de reacciones redox empleando como sustrato L-arginina y varios

cofactores, entre los que se ha identificado flavin adenin dinucleótido, flavin mononucleótido, grupo hem, tetrahidrobiopterina (BH4) y calcio/calmodulina.²²

El NO es un mediador bioactivo, el producto de más bajo peso molecular en cualquier célula secretora humana. Se disuelve en fluidos celulares, puede atravesar fácilmente las membranas por difusión, es altamente reactivo y extremadamente lóbil, se produce por células del endotelio vascular, músculo liso, músculo cardíaco y otro tipo de células. El NO se produce por un grupo de enzimas denominadas NOS. Hay tres isoformas de esta enzima; expresadas en neuronas (nNOS) y células epiteliales (eNOS) ambos calcio-dependientes, mientras que la tercera (iNO), no es calcio-dependiente, se expresa por macrófagos y otras células, después de la inducción de citocinas.

La NOS convierte L-arginina a L- cirtulina en presencia de oxígeno y varios cofactores. El inconveniente de la producción excesiva de NO es su acelerado metabolismo por una familia de especies reactivas de nitrógeno (RNS) potencialmente dañinos, incluyendo peroxi-nitrito (ONOO-) y dióxido de nitrógeno (NO₂), especialmente en presencia de oxidantes fagocito-generados. La formación de tales especies reactivas es la principal razón por la que NO puede contribuir en muchos casos como etiología de la enfermedad inflamatoria pulmonar.²³

El efecto biológico del NO es similar a prostaciclina: relaja el músculo liso vascular; difiere de ella, ya que sus efectos son mediados por incremento en los niveles de guanosin-monofosfato cíclico. La liberación del NO ocurre en respuesta a diferentes estímulos, entre los que se encuentran la trombina, bradicinina, estrés de la pared vascular por modificación del flujo. Además, cuenta con propiedades antitrombóticas por medio de inhibición de la activación plaquetaria en la superficie endotelial. También inhibe el crecimiento de las células de músculo liso vascular inducido por remodelado vascular, secundario a lesión.²⁴

El NO se utiliza durante el TRVP por sus efectos sobre la vasculatura pulmonar. Se une a la hemoglobina y se inactiva por esta misma. La inhalación de NO tiene efectos selectivos en la vasculatura pulmonar sin afectar la circulación sistémica. El uso de NO en el TRVP en pacientes con IPAH se ha observado que reduce en forma aguda la presión pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares, similar a lo observado por adenosina endovenosa, también predice la respuesta al tratamiento con antagonistas de los canales de calcio. La diferencia principal de NO con adenosina y epoprostenol es que tiene poco efecto sobre el gasto cardíaco. Se administra por medio de un dispositivo facial de 20-40 ppm.^{25,26}

El NO a dosis bajas (5 ppm) no interfiere con el intercambio gaseoso, reduce la presión pulmonar y la resistencia vascular tanto en reposo como en ejercicio. Sin embargo, a dosis mayores causa mayor hipoxemia por

desequilibrio de la ventilación/perfusión (V/Q) inhibiendo la vasoconstricción pulmonar hipódrica al aumentar la perfusión en áreas pulmonares mal ventiladas. La administración conjunta de NO y oxígeno mejoran significativamente la hemodinámica pulmonar y la oxigenación pero no se recomienda su uso en forma crónica por cuestiones económicas, técnicas y porque no hay evidencia de reducción a largo plazo en la hipertensión pulmonar^{27,28}

Channick et al, reportaron la posibilidad de administrar NO por medio de cánula nasal a largo plazo. Koh y Snell, utilizaron NO como tratamiento durante más de 12 semanas en IPAH, como puente para el trasplante pulmonar. Actualmente, su utilización en pacientes ambulatorios es limitado y no existen datos de sobrevida en pacientes con IPAH.²⁹⁻³²

Durante intervenciones quirúrgicas se emplea NO para la reducción de la PAH asociada. Existen cuatro indicaciones quirúrgicas donde el NO disminuye la resistencia vascular pulmonar y mejora la oxigenación: en el estado posquirúrgico de niños con enfermedad cardíaca congénita, endarterectomía pulmonar, trasplante cardíaco y trasplante pulmonar.^{33,34}

En México, el tratamiento a largo plazo con NO inhalado por medio de cánula nasal no se encuentra disponible, por factores como la necesidad de dispositivo adicional para su administración y alto costo. Sin embargo, se emplea en pacientes pediátricos y en estados perioperatorios para el control de la hipertensión pulmonar posquirúrgica.

INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

Las fosfodiesterasas son una familia de enzimas que inactivan adenosin monofosfato cíclico y guanosin monofosfato cíclico, los segundos mensajeros de la prostaciclina y NO. Tienen diferente distribución en el organismo, y diferente afinidad de sustratos; la fosfodiesterasa 5 (PDE5) está distribuida en el tejido pulmonar, por lo tanto su inhibición incrementará el efecto de prostaciclina y NO sobre los efectos vasculares pulmonares. Sildenafil, tadalafilo y vardenafil forman parte de estos medicamentos que inhiben preferencialmente la PDE5. Estos medicamentos fueron inicialmente desarrollados para el tratamiento de disfunción eréctil, ahora se han observado también sus efectos hemodinámicos en sujetos sanos y en pacientes con hipertensión pulmonar.³⁴⁻³⁶

SILDENAFIL

Historia

Sildenafil fue sintetizado en la década de los 80. En un principio se estudió su aplicación en hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica; posteriormente se

demostraron sus efectos sobre la PDE5 a nivel del cuerpo cavernoso con incremento de la función eréctil. El citrato de sildenafilo por vía oral se patentó en 1996 y en marzo de 1998 fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos para disfunción eréctil.

Farmacodinamia

El sildenafilo es un inhibidor selectivo de PDE5, esta última se encuentra en altas concentraciones en la vasculatura pulmonar. La inhibición de PDE5 incrementa los efectos vasodilatadores del NO en la PAH y previene la degradación de monofosfato de cGMP, esto promueve la relajación vascular del músculo liso e incrementa el flujo sanguíneo.³⁷

La fórmula química del citrato de sildenafilo es 1-[[(3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1*H*pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-yl)-4-etoxifenil]sulfoni]-4-citrato de metil piperazina. Es un polvo blanco cristalino con una solubilidad en agua de 3.5 mg/mL y un peso molecular de 666.7 (Figura 1).

Estudios *in vitro* demostraron que el sildenafilo tiene alta selectividad para PDE5 de aproximadamente 4,000 veces en comparación con fosfodiesterasa 3 (PDE3), esta última involucrada en el control de la contractilidad cardíaca.³⁸

Sildenafil tiene variados efectos farmacológicos en los diferentes sistemas:

Hematológicos: La inhibición de PDE5 por sildenafil incrementa la actividad antiagregante de las plaquetas secundarias a NO y la inhibición en la formación de trombo.³⁹

Hemodinámicos: Produce vasodilatación arterial-venosa *in vivo*, con disminución de la presión arterial en posición supina hasta 8 mmHg aproximadamente 1-2 h después de su administración, con desaparición de dicho efecto aproximado a las 8 h. Produce disminución

de la presión arterial pulmonar (mPAP), la presión auricular derecha (RAP), la resistencia vascular pulmonar (PVR). En voluntarios jóvenes, puede producir disminución del gasto cardíaco (CO) e índice cardíaco (CI) secundario a los cambios hemodinámicos vasculares, efecto que puede ser equilibrado; no así en el paciente anciano o con factores de riesgo. En pacientes con PAH, al reducir la PVR y la poscarga, incrementa el CO y mejora la función ventricular.^{11,40} Su efecto sobre la circulación pulmonar es secundario a la expresión de la PDE5 a nivel pulmonar. Cuando se administra por vía oral, tiene un efecto vasodilatador pulmonar potente y selectivo con eficacia similar al NO inhalado en la reducción de la mPAP y PVR.¹¹

Pulmonares: A dosis mayores de 225 mg/día, incrementa los cortocircuitos intrapulmonares, lo que resulta en hipoxemia.^{41,42}

Respuesta eréctil: Produce incremento de los niveles de NO en el cuerpo cavernoso, con relajación de músculo liso e incremento del flujo sanguíneo e incremento de la respuesta eréctil.⁴³

Visión: Produce alteraciones en la discriminación de colores (azul/verde), ya que existe leve efecto inhibitorio sobre fosfodiesterasa 6 (PDE6), que está involucrada en la fototransducción a nivel de la retina.⁴⁴

Farmacocinética

Absorción y distribución: El sildenafil cuenta con rápida absorción, alcanza una concentración plasmática máxima a los 60 minutos, con una biodisponibilidad del 40%, y se retrasa por los alimentos ricos en grasas hasta en 1 hora. Sildenafil y su metabolito principal N-desmetil sildenafil se unen a proteínas plasmáticas en 96%, cuentan con volumen de distribución de 105 L.⁴⁵

Metabolismo y excreción: Su metabolismo se lleva a cabo a nivel hepático a través del CP450 en sus dos isoformas C3A4 principalmente y en menor medida C2C9. El metabolito N-desmetil sildenafil tiene un perfil de actividad similar al compuesto original, y con una potencia *in vivo* aproximadamente del 50%, las concentraciones plasmáticas alcanzadas por el metabolito es aproximadamente el 40% de las observadas con sildenafil, por lo que cuenta con el 20% del efecto farmacológico del compuesto base.

La eliminación es menor en ancianos, antecedente de insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve-moderada, uso concomitante de inhibidores de la isoenzima C3A4 (ketoconazol, eritromicina, cimetidina) y antiácidos (hidróxido de magnesio y aluminio). Presenta una vida media aproximada de 4 horas y su eliminación se realiza en un 80% heces y 13% orina. Vida media de eliminación de 3 a 5 h (Figura 2).⁴⁶

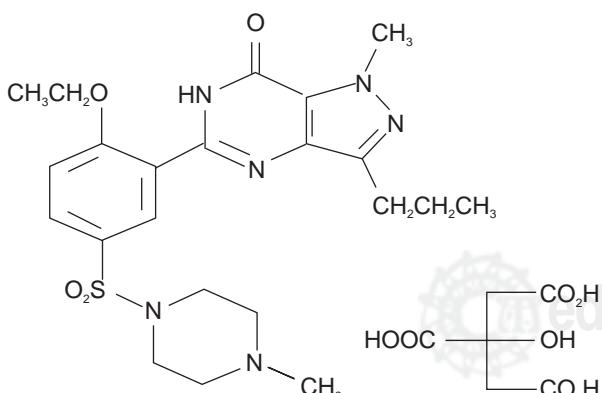


Figura 1. Fórmula molecular de sildenafil.

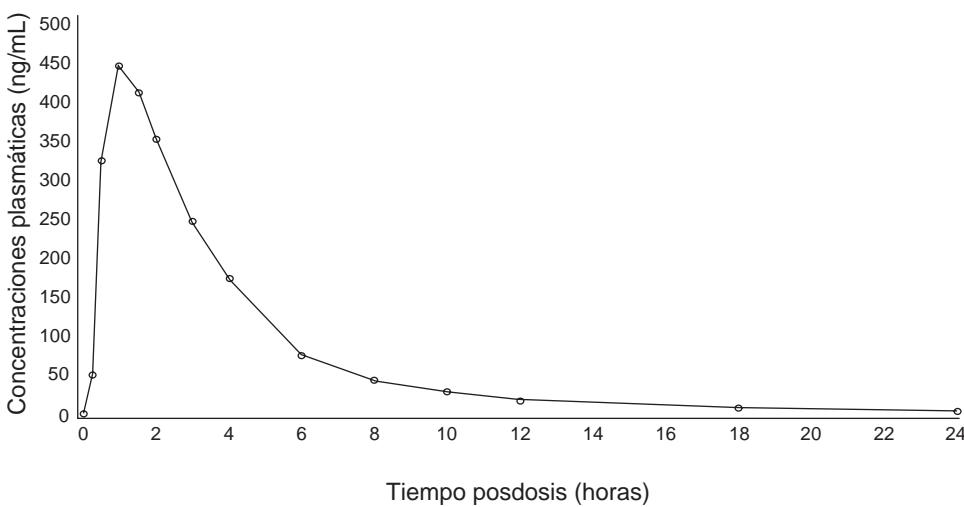


Figura 2. Concentraciones plasmáticas medias de sildenafil en voluntarios sanos. Adaptado de Umrani et al, Indian J Physiol Pharmacol 1999.

Poblaciones especiales

Paciente geriátrico. Este grupo de pacientes observan menor velocidad de eliminación, con concentraciones plasmáticas aproximadamente 40% mayores que voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia renal. Cuando existe disminución de la depuración de creatinina < 30 mL/min se reduce la eliminación renal de la droga, con incremento en la concentración máxima de la misma.

Insuficiencia hepática. Existe reducción del metabolismo de la droga en pacientes con insuficiencia hepática con escala de Child-Pugh estadio A y B.⁴⁷

Perfil de seguridad

Contraindicaciones. Al igual que con otros inhibidores de la PDE5, el citrato de sildenafil es seguro y efectivo en personas con trastornos cardiovasculares que no reciben nitritos, como en los que se emplean regímenes con múltiples drogas para el manejo de la hipertensión, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, otros agentes empleados para los trastornos cardiovasculares y en los diabéticos. La efectividad del sildenafil en pacientes que lo reciben por hasta cinco años ha sido demostrada, con eficacia y seguridad continua, sin indicios de pérdida de efectividad o de taquifilaxia.⁴⁸

Sildenafil está contraindicado en:

- Pacientes en tratamiento con nitritos, nitratos y NO (trinitrato de glicérido, nitroprusiato de sodio, amilnitrito).
- Factores de alto riesgo cardiovascular
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal
- Hipotensión arterial
- Antecedente de enfermedad vascular cerebral o enfermedad coronaria
- Enfermedades degenerativas hereditarias de la retina

Sildenafil incrementa la probabilidad de hipotensión arterial durante el uso concomitante con nitratos, esto debido al efecto sobre su acción sobre la vía NO/cGMP, y su utilización en pacientes con estos medicamentos está contraindicado. En pacientes con edad > 65 años, insuficiencia hepática, falla renal (depuración de creatinina < 30 mL/min) o la utilización de medicamentos inductores del citocromo P450 3A4, los niveles plasmáticos de sildenafil son de 3-8 veces mayores en comparación con voluntarios sanos. A pesar de que los niveles a las 24 h de su administración son menores a la concentración máxima del mismo, este comportamiento se desconoce cuando se utilizan de forma concomitante con nitratos. Similar a cualquier medicamento, debe observarse la posibilidad de hipersensibilidad de los componentes del mismo.⁴⁹

Precauciones

Cuando se utiliza en el tratamiento de la disfunción erétil, debe de tomarse en cuenta el estado cardiovascular del paciente. En el caso de PAH, debe evaluarse la función miocárdica (ventricular izquierda, valvular aórtica y mitral), ante la posibilidad de desencadenar deterioro en la función cardiaca asociado a la reducción del CO y resistencias vasculares sistémicas (SVR). En pacientes con limitada reserva funcional cardiovascular, deben tomarse precauciones, como la actividad física, sexual y aquellos eventos asociados con vasodilatación sistémica (exposición laboral y recreativa a cambios de temperatura). En pacientes con disfunción autonómica, no existe hasta el momento recomendaciones para su utilización, por lo que podrá utilizarse de acuerdo al juicio del clínico.

Actualmente, no existen ensayos clínicos del uso de sildenafil en presencia de las siguientes patologías:⁵⁰

- a) Infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral o arritmias letales en los 6 meses previos
- b) Hipotensión arterial en reposo asintomática (presión arterial < 90/60 mmHg) o hipertensión arterial (> 170/110 mmHg)
- c) Angina inestable
- d) Retinitis pigmentosa

Interacciones farmacológicas

Deben monitorearse los niveles séricos de fármacos inducidores de citocromo P450, ya que pueden disminuir sus niveles séricos cuando se utilizan de forma concomitante con sildenafil, así como el incremento de los niveles de este último. La utilización de antirretrovirales (ritonavir), concomitante con sildenafil, incrementa 11 veces los niveles de este último.

La utilización concomitante de sildenafil y bloqueadores alfa incrementa el efecto vasodilatador de los bloqueadores adrenérgicos en forma aditiva, esto a pesar de mantenerse en control de la tensión arterial de forma crónica. Efecto similar debe observarse cuando se utiliza con otro grupo de antihipertensivos, y en tal caso, deberá emplearse la dosis mínima recomendada. El uso de sildenafil en pacientes con administración crónica de amlodipino disminuye adicionalmente 8 mmHg la tensión arterial.

Los efectos sobre la función plaquetaria de los inhibidores de fosfodiesterasa aparentemente no incrementó el riesgo de sangrado en pacientes con úlcera péptica activa. Tampoco incrementó el tiempo de sangrado cuando se empleó en combinación con ácido acetilsalicílico. Sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado incrementar el efecto antiagregante plaquetario del nitroprusíato de sodio durante su empleo concomitante. Su combinación con heparina tiene un efecto aditivo en el incremento del tiempo de sangrado en modelos animales.^{51,52}

Cuadro 1. Efectos hemodinámicos durante la respuesta aguda a sildenafil.

Autor	No. pacientes	Dosis (mg)	mPAP	PVR	CI	PAOP	AP	SaO ₂
Ghofrani et al ¹¹	30	12.5, 50	↓	↓	↑	↓	ns	ns
Michelakis et al ¹⁴	13	75	↓	↓	↑	↓	-	-
Leuchte et al ⁵³	10	50, 100	↓	↓	↑	-	-	↑
Ghofrani et al ⁵⁴	8	50	↓	↓	↑	↓	ns	↑
Mikhaila et al ⁵⁵	10	25, 50, 100	↓	↓	↑	-	↓	-
Preston et al ⁵⁶	20	50	↓↓	↓↓	↑	↓	-	-
Ghofrani et al ⁵⁷	60	50	↓↓	↓↓	↑	↓	ns	↑
Ghofrani et al ⁵⁸	12	50	↓	↓	↑	↓	-	-

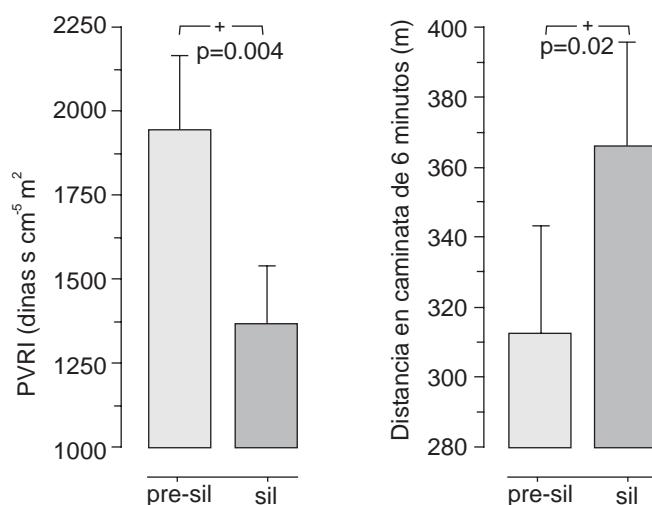
mPAP, presión media de la arteria pulmonar; PVR, resistencia vascular pulmonar; CI, índice cardiaco; PAOP, presión de oclusión pulmonar; AP, presión arterial; SaO₂, saturación arterial de oxígeno

APLICACIÓN CLÍNICA

Test de Reactividad Vascular Pulmonar

La administración oral y endovenosa de sildenafil durante el cateterismo cardíaco derecho produce disminución en la mPAP, PVR e incremento del índice cardíaco (IC). También produce decremento de la tensión arterial sistémica, y leve incremento en la saturación arterial de O₂; estos dos últimos efectos en forma dosis-dependiente, aun ante la presencia de neumopatía crónica^{11,14,53-58} (*Cuadro 1, Figura 3*).

Michelakis et al, estudiaron la respuesta aguda del sildenafil en pacientes con PAH severa. En 13 pacientes con clase funcional III-IV, edad promedio 45 años, se de-



NO, óxido nítrico; PAH, hipertensión arterial pulmonar; PVR, resistencia vascular pulmonar

Figura 3. Modificaciones en la PVR durante la administración de NO, iloprost inhalado y sildenafil en pacientes con PAH. Adaptado de Ghofrani et al, Ann Int Med 2002.

terminaron niveles séricos de cGMP al inicio y después de la administración de NO inhalado (80 ppm), sildenafil (75 mg) y la combinación de ambos. La reducción en la PVR fue similar en NO y sildenafil (19% vs 27%), mientras que la combinación fue más efectiva en la reducción de la PVR que NO (32%, $p < 0.003$); efecto similar observado con los niveles de cGMP. Sildenafil y la combinación de NO-sildenafil incrementaron el índice cardiaco (IC, 17.4% y 17.5% respectivamente), no así NO; sildenafil disminuyó la presión de oclusión pulmonar (PAOP), efecto contrario observado con NO. No se observaron alteraciones en la tensión arterial de ambos grupos¹⁴ (*Figura 4*).

Ghofrani et al, durante el estudio de iloprost y sildenafil en pacientes con PAH severa; incluyó 30 pacientes, 10 con IPAH, 6 con síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, esclerodactilia, afección esofágica, telangiectasias), 13 pacientes con enfermedad tromboembólica crónica (CTED) no candidatos a tratamiento quirúrgico y un paciente con aplasia de la arteria pulmonar. Se administró iloprost inhalado 2.8 µg, sildenafil 12.5 mg, 50 mg y la combinación iloprost-sildenafil con ambas dosis. Sildenafil e iloprost disminuyeron la PVR, sin disminuir la tensión arterial o la oxigenación arterial. Dicho efecto fue mayor con sildenafil 50 mg/iloprost 2.8 µg con disminución del 44% en la PVR en comparación sildenafil 12.5 mg/iloprost 2.8 µg y cada uno de ellos por separado¹¹ (*Figura 5*).

Tratamiento a largo plazo

En IPAH y PAH asociada a otras enfermedades, el tratamiento con sildenafil a largo plazo relaja la pared vascular, disminuye la PVR, mPAP, la poscarga del ventrículo derecho, la RAP, y mejora los síntomas relacionados con falla cardíaca derecha^{13,55,56,58-63} (*Cuadro 2*).

El grupo de estudio para la PAH, evaluó el efecto de diferentes dosis de sildenafil sobre el control de la misma. Ingresaron al estudio 278 pacientes con PAH (IPAH, PAH asociada a enfermedades de la colágena y a cortocircuitos sistémico-pulmonares), principalmente clase

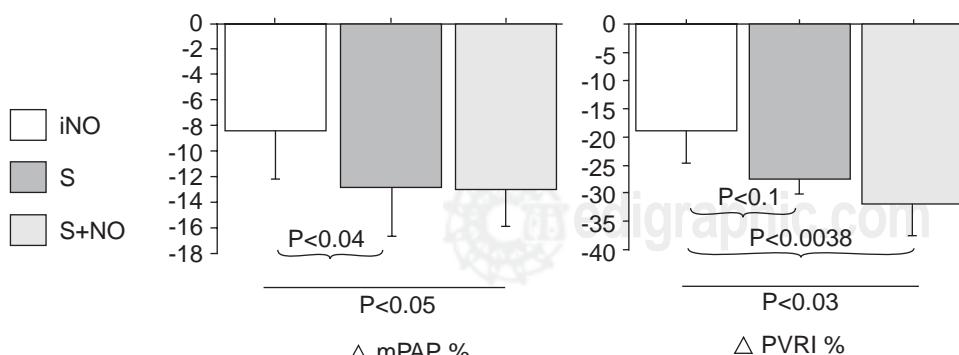
funcional II y III de la OMS, se utilizaron 20 mg, 40 mg y 80 mg en tres dosis al día; se evaluó la respuesta a las 12 semanas de tratamiento. El objetivo principal fue determinar la modificación en la distancia durante la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), así como determinar los cambios en la mPAP y la modificación en la clase funcional de la OMS.

Después de 12 semanas de tratamiento, incrementó la distancia en 6MWT en 45 m (13%), 46 m (13.3%) y 50 m (14.7%) con la dosis de 20 mg, 40 mg y 80 mg respectivamente ($P < 0.001$) (*Figura 6*). Además, se demostró decremento en la mPAP y mejoría en la clase funcional de forma significativa. Los efectos secundarios más frecuentes fueron diarrea, dispepsia y eritema. En 222 pacientes que completaron tratamiento a 12 meses como monoterapia, incrementó la distancia en 51 m.⁹

El tratamiento combinado con sildenafil se evaluó en pacientes con PAH y mala respuesta al tratamiento vasodilatador establecido. En todos los casos, existió mejoría en los parámetros hemodinámicos, capacidad al ejercicio y sintomatología.^{36,41,64,65} (*Cuadro 3*).

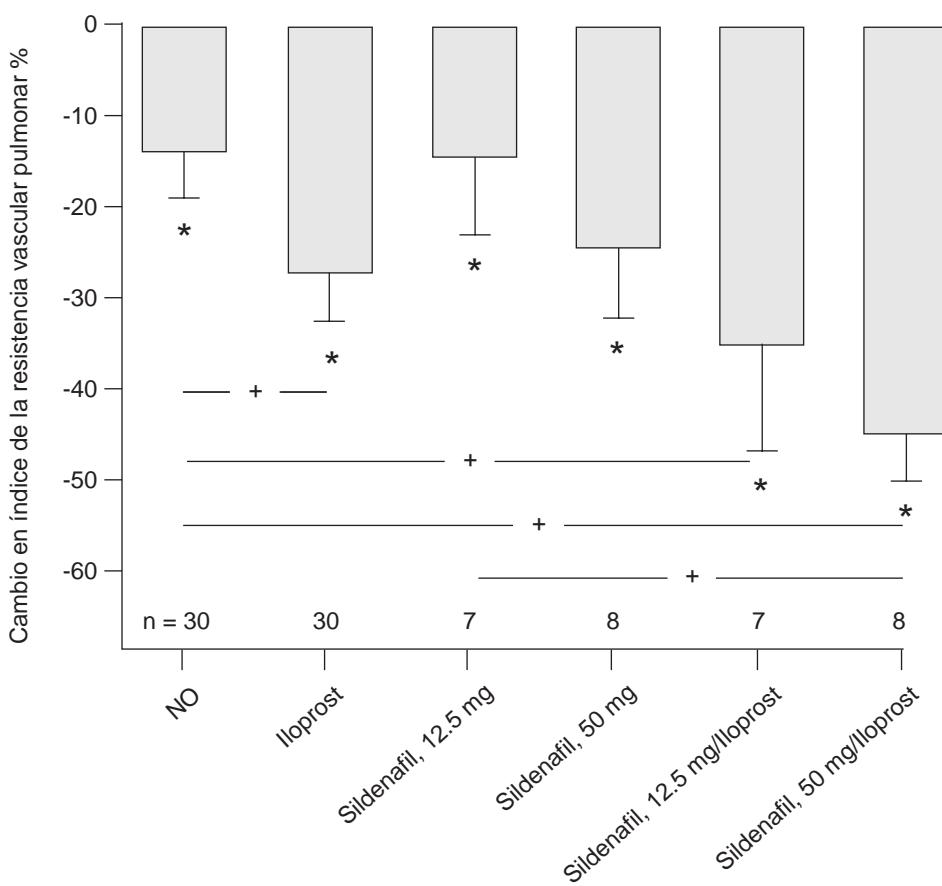
La hipertensión portopulmonar (PPH) es una complicación poco frecuente de la hipertensión portal (HP), asociada a insuficiencia hepática, el tratamiento actual se basa en opciones que han mostrado también ser útiles en el tratamiento de IPAH. Se han empleado diferentes esquemas de tratamiento, dentro de los que se incluyen NO, epoprostenol, iloprost, con resultados favorables. El tratamiento de PPH con sildenafil, ha sido reportado en diferentes series de casos, con resultados favorables. Se encuentran en evaluación sus efectos sobre la hemodinamia portal, ya que en un caso incrementó la presión portal y el estado hiperdinámico de la enfermedad hepática.⁶²

Reichenberger et al, reportaron una serie de 12 casos, de PPH severa, por hepatitis crónica por alcohol, hepatitis viral crónica, hepatitis autoinmune, hepatitis por telangiectasia hemorrágica (7, 3, 3, 1 pacientes respectivamente), que recibieron tratamiento con sildenafil oral (150 mg/día). Todos los pacientes se encontraron



iNO, óxido nítrico inhalado; NO, óxido nítrico; mPAP, presión media de la arteria pulmonar; PVRI, índice de la resistencia vascular pulmonar; S, sildenafil

Figura 4. Sildenafil e iNO disminuyen de forma significativa la mPAP y PVRI, efecto que se pronuncia con la combinación de ambos sobre la PVRI. Adaptado de Michelakis et al, *Circulation* 2002.



PAH, hipertensión arterial pulmonar; PVR, índice de la resistencia vascular pulmonar

Figura 5. Efecto de sildenafil a nivel vascular pulmonar y desempeño durante la caminata de 6 minutos en pacientes con PAH y fibrosis pulmonar. Adaptado de Ghofrani et al, Am J Resp Crit Care Med 2003.

Cuadro 2. Cambios hemodinámicos y clínicos durante el tratamiento con sildenafil a largo plazo.

Autor	No. pacientes	Tiempo	Dosis (mg/día)	mPAP	PVR	CI	6MWT	Síntomas
Mikhaila et al ⁵⁵	10	12	100	↓	↓	↑	↑	-
Preston et al ⁵⁶	9	12	100	↓	↓	↑	↑	↓
Ghofrani et al ⁵⁸	12	24	150	↓	↓	↑	↑	
Makisalo et al ⁶⁰	1	12	150	↓	↓	↑	-	-
Chua et al ⁶¹	1	12	150	↓	↓	↑	↑	↓
Wang et al ⁶²	1	12	150	↓	↓	↑	↑	-
García et al ¹²	4	8	150	↓	↓	↑	-	-
Reichenberger et al ⁶³	12	54	50	↓	↓	↑	↑	↓

mPAP, presión media de la arteria pulmonar; PVR, resistencia vascular pulmonar; CI, índice cardíaco; 6MWT, caminata de 6 minutos.

ban en clase funcional III y IV de la OMS, con deterioro en la capacidad funcional y desempeño en la 6MWT. Seis pacientes, ya se encontraban en tratamiento con análogos de prostaciclina inhalada (ilo prost o treprostil), pero necesitaban ajuste del tratamiento. Durante el tratamiento con sildenafil, se observó incremento en el desempeño en la 6MWT a los 3 y 12 meses (initial 312 m, 397 m y 497 m respectivamente). La respuesta al tratamiento con sildenafil fue similar en los pacien-

tes con sildenafil y sildenafil-análogo prostaciclina⁶³ (Cuadro 4).

Hasta el momento, el tratamiento vasodilatador con sildenafil, se ha propuesto en pacientes con PAH severa, clase funcional III y IV de la OMS, con determinación y vigilancia hemodinámica. En pacientes con clase funcional II o menores debe reconsiderarse su utilización, especialmente si existe respuesta a vasodilatadores en la prueba de reactividad vascular pulmonar.⁶⁶

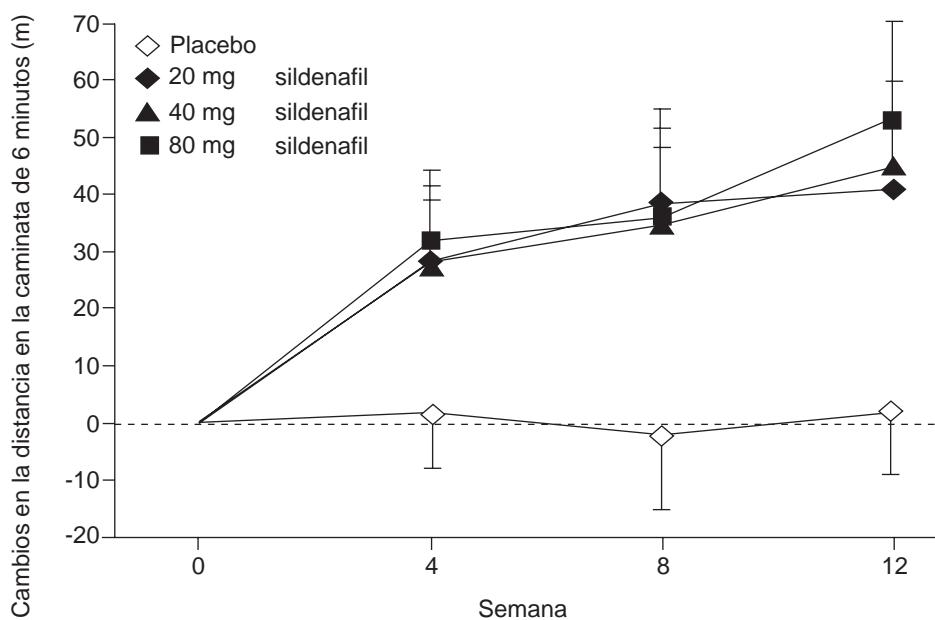


Figura 6. Efecto de sildenafil en la prueba de caminata de 6 minutos en comparación con placebo. Sildenafil incrementó la capacidad al ejercicio después de 12 semanas en comparación con placebo ($P < 0.001$). Adaptado de Galiè et al, N Engl J Med 2005.

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento combinado con sildenafil en pacientes con PAH.

Autor	No.*	Tratamiento previo	Tiempo	Dosis mg/día	mPAP	PVR	CI	6MWT	Síntomas
Jiménez et al ⁶⁵	11	EP, IL, TP	24	150	↓	↓	↑	↑	↓
Abrams et al ³⁶	1	EP	12	100	↓	↓	↑	↑	—
Kataoka et al ⁶⁴	1	EP	12	225	↓	↓	↑	—	↓
Stiebellehner et al ⁴¹	3	EP, IL	20	200, 75	↓	↓	—	↑	—

mPAP, presión media de la arteria pulmonar; PVR, resistencia vascular pulmonar; CI, índice cardíaco; 6MWT, caminata de 6 minutos.

* No., número de pacientes; EP, epoprostenol; IL, iloprost; TP, treprostil.

Cuadro 4. Cambios hemodinámicos producidos por sildenafil en pacientes con hipertensión portopulmonar. Adaptado de Reichenberger et al, Eur Resp J 2006.

	Basal	3 meses	p	12 meses	p
mPAP, mmHg	55 ± 11	46 ± 10	0.01	51 ± 7	ns
PVR, dinas s m ⁻⁵	1,070 ± 597	698 ± 358	0.02	797 ± 323	0.09
CI, L/min	2.2 ± 0.8	2.8 ± 1.0	0.01	2.5 ± 0.6	ns
6MWT, m	312 ± 111	397 ± 99	0.001	407 ± 97	0.0001

mPAP, presión media de la arteria pulmonar; PVR, resistencia vascular pulmonar; CI, índice cardíaco; 6MWT, caminata de 6 minutos; ns, no significativo

Hipertensión pulmonar y falla ventricular izquierda

Existen diferentes patologías del ventrículo izquierdo asociadas al desarrollo de PAH, clasificadas como tales en el 3er Simposium Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, en Venecia, Italia. Por otro lado, durante los estados posquirúrgicos de corazón, especialmente donde se utiliza bomba de circulación extracorpórea, el desarrollo de

PAH se refleja, especialmente en pacientes con PAH preexistente. Entre los mecanismos asociados se encuentran: hipoxemia transitoria, cambios hemodinámicos posreperfusión y la actividad inflamatoria asociada a la circulación extracorpórea.⁶⁷

En los pacientes con falla ventricular izquierda, el funcionamiento ventricular derecho tiene importantes repercusiones sobre la capacidad del ejercicio y el estado

funcional; el ventrículo derecho se relaciona íntimamente con la respuesta vascular pulmonar y PAH, el tratamiento de la misma en pacientes con falla ventricular izquierda se relaciona con mejoría en el pronóstico y la sobrevida de los pacientes. Se han empleado diferentes esquemas de vasodilatadores pulmonares (milrinona, nitroglicerina, nitroprusiato, isoproterenol), sin embargo, los efectos secundarios sobre la circulación sistémica (vasodilatación sistémica e hipotensión arterial), han limitado su utilización, ya que afectan el desempeño ventricular izquierdo.⁶⁸

En pacientes con falla cardiaca izquierda, la inhalación de NO incrementa la capacidad al ejercicio, la utilización de NO endovenoso disminuye la PVR, incrementa el CI, sin tener efectos sobre la tensión arterial. En pacientes con PAH, sildenafil produce vasodilatación pulmonar, sin efectos deletéreos sobre la tensión arterial y sobre el funcionamiento ventricular izquierdo; efectos mediados por NO a nivel vascular pulmonar. Lepore et al, reportaron 11 pacientes con falla ventricular izquierda secundaria a enfermedad coronaria o miocardiopatía dilatada, observaron la respuesta a NO inhalado (80 ppm), sildenafil (50 mg) y la combinación de ambos. Sildenafil disminuyó la mPAP y PVR en 12.5%, SVR 13.6%, PAOP 12.7% e incrementó el CI en 14.5%, la combinación disminuyó la RVP 50.4%, SVR 24.3%, e incrementó el IC en 30.4%; efectos mayores a los observados en los grupos individuales. No se demostró deterioro en el funcionamiento ventricular en los tres grupos.⁶⁹

El tratamiento de la PAH posquirúrgica con NO ha mostrado resultados favorables, tanto durante el periodo transquirúrgico como en el posquirúrgico, el uso de sildenafil en este grupo de pacientes aún no se ha determinado. Trachte et al, utilizaron sildenafil (25-50 mg) como terapia adjunta en 8 pacientes con PAH posquirúrgica para facilitar el retiro de vasodilatadores endovenosos (milrinona, nitroglicerina, y nitroprusiato de sodio) e inhalados (NO). Después de la primera dosis de sildenafil, se observó disminución de la mPAP y PVR en 22% y 44% a los 60 minutos, no se demostraron efectos sobre el IC, presión arterial media y SVR. Posteriormente se emplearon dosis subsecuentes sin efectos deletéreos sistémicos, con el retiro progresivo de vasodilatadores sistémicos.⁷⁰

Stocker et al, utilizaron sildenafil endovenoso en 15 niños con PAH posquirúrgica, después de cierre de defectos septales auriculares o ventriculares, 7 pacientes recibieron NO inhalado (20 ppm) y posteriormente se agregó sildenafil endovenoso (0.35 mg/kg/min). Los 8 pacientes restantes recibieron inicialmente sildenafil y posteriormente se agregó NO inhalado. En los pacientes que recibieron inicialmente NO inhalado, la reducción del índice de resistencia vascular pulmonar (PVRI) fue de 0.5 U y posterior al

uso de sildenafil disminuyó 0.45 U adicionales. Por otro lado, la utilización inicial de sildenafil disminuyó la PRVI 0.49 U, posterior NO disminuyó 0.2 U adicionales. Sin embargo, la utilización de sildenafil disminuyó la tensión arterial, SVR, PaO₂ y el gradiente A-a O₂.⁷¹

Otras patologías

Fenómeno de Raynaud. En 2005, Roland et al en un estudio doble ciego, comparado con placebo, durante la administración de sildenafil demostraron disminución en la frecuencia de agudización del fenómeno de Raynaud, reducción en la duración del ataque aproximadamente en 50%, así como incrementar en 4 veces la velocidad media del flujo sanguíneo capilar. Estos efectos se demostraron en pacientes con formas primarias y secundarias del fenómeno.⁷²

Disfunción eréctil (DE). Este inhibidor de la PDE5 es selectivo para el músculo liso del cuerpo cavernoso y facilita la función eréctil. Su eficacia, seguridad y resultados clínicos han sido estudiados ampliamente para un amplio espectro de etiologías y gravedades de la DE. Más de veinte millones de hombres han sido tratados en el mundo con esta droga, con resultados excelentes, incluso en grupos de pacientes difíciles de tratar como los diabéticos sin buen control glucémico, los que presentan lesiones de la médula espinal y los sometidos a prostatectomía radical.⁷³

OTROS INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

Vardenafil y tadalafil son nuevos inhibidores de PDE5 en el tratamiento de la disfunción eréctil, al igual que sildenafil, tienen efectos sistémicos que incluyen vasodilatación pulmonar y sistémica.

TADALAFIL

Inhibidor de PDE5, aprobado en 2003 por la FDA para el tratamiento de la disfunción eréctil, con la siguiente fórmula química: (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6] pirido[3,4-b]indole-1,4-diona (*Figura 7*).

Peso molecular de 389.4 g/mol; tiene efectos farmacológicos similares a sildenafil a nivel hemodinámico, pulmonar, hematológico y en cuerpo cavernoso.^{74,75}

Absorción por vía oral, con unión a proteínas del 94%, lo que incrementa su vida media en comparación con sildenafil (17.5 h). Cuenta con metabolismo hepático y renal. Una dosis de 20 mg es similar a 100 mg de sildenafil. Los efectos secundarios más frecuentes son: cefalea, distensión abdominal, dolor de espalda, eritema facial, y congestión nasal, con duración menor de 12 horas.

Poblaciones especiales

En pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca produjo pequeños cambios no significativos en la presión arterial. Los cambios de la presión arterial previo al uso de nitratos no tuvo afección significativa en la misma, la utilización concomitante con nitroglicerina sublingual e isosorbide redujo la presión sistólica al incorporarse en comparación con placebo.

En sujetos mayores de 55 años, sin enfermedad coronaria, tadalafil concomitante con nitroglicerina sublingual redujo la tensión arterial al incorporarse. La frecuencia de

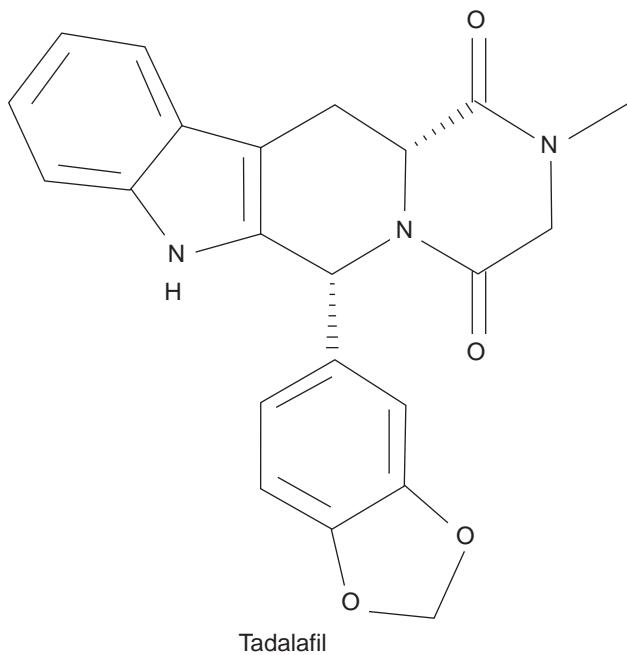
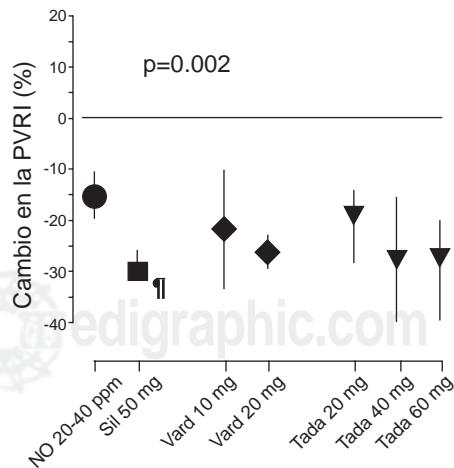
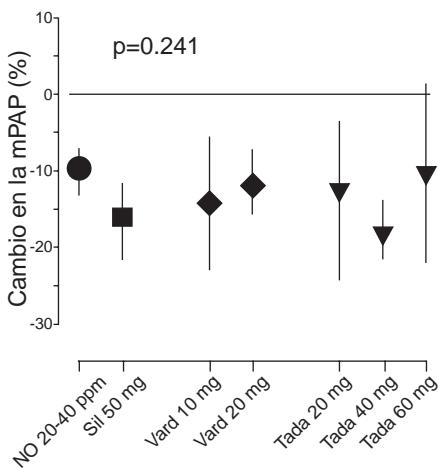


Figura 7. Fórmula molecular de tadalafil.



infarto al miocardio, y enfermedad vascular cerebral, y la mortalidad de origen cardiovascular no incrementó durante el tratamiento con tadalafil.⁷⁶

Aplicación clínica

Ghofrani et al, demostraron sus efectos hemodinámicos después de administración aguda por vía oral (20 mg y 60 mg) en 60 pacientes con hipertensión pulmonar. Redujo la mPAP después de 75-90 minutos de su administración; redujo el índice PVR/SVR, además demostró mayor selectividad sobre la circulación pulmonar en comparación con otros inhibidores de PDE5⁵⁸ (*Figura 8*).

Su utilidad en el tratamiento a largo plazo de PAH fue reportada por Affuso et al, una mujer de la tercera década de la vida y diagnóstico de IPAH, que recibió tratamiento con tadalafil (20 mg/día) durante 24 semanas, observando mejoría en la calidad de vida y tolerancia al ejercicio.⁷⁷

Maggiorini et al, evaluaron los efectos sobre la circulación pulmonar en entidades relacionadas con PAH secundaria a hipoxia. En 10 sujetos, se elevaron a una altura de 4,559 m sobre el nivel del mar, recibieron tadalafil 10 mg/día, un paciente desarrolló edema pulmonar asociado a las alturas, en comparación con placebo (7/9 pacientes) con diferencia significativa ($P = 0.007$). La presión sistólica pulmonar (sPAP) determinada por ecocardiograma transtorácico mostró menor incremento en el grupo con tadalafil en comparación con placebo (tadalafil 13 mmHg [CI, 6 a 20 mmHg], placebo 28 mmHg [CI, 20 a 36 mmHg]; $P = 0.005$).⁷⁸

VARDENAFIL

Inhibidor de la PDE5 también aprobado por la FDA en 2005 para el tratamiento de disfunción eréctil, su fórmula

NO, óxido nítrico; PAH, hipertensión arterial pulmonar; mPAP, presión media de la arteria pulmonar; PVRI, índice de la resistencia vascular pulmonar; Sil, sildenafil; Vard, vardenafil; Tada, tadalafil

Figura 8. Cambios hemodinámicos producidos por sildenafil, vardenafil y tadalafil comparado con NO en pacientes con PAH. Adaptado de Ghofrani et al, JACC 2004.

química difiere a los otros inhibidores: 4-[2-etoxy-5-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-9-metil-7-propil-3,5,6,8-tetrazabiciclo[4.3.0] nona-3,7,9-trien-2-ona (*Figura 9*).

Cuenta con peso molecular 488.6 g/mol, sus efectos farmacodinámicos son similares a otros inhibidores de PDE5. Biodisponibilidad del 15%, absorción por vía oral, con unión a proteínas del 95%, vida media de 4-5 h. Metabolismo hepático por el citocromo CYP3A4 y a nivel renal, eliminación por vía biliar. Dosis de 10 mg es similar a 50 mg de sildenafil. Sus efectos secundarios más frecuentes son: náusea, distensión abdominal, dolor de espalda, palpitaciones, visión borrosa, eritema facial y congestión nasal.^{74,75}

Durante el tratamiento por disfunción eréctil, el efecto sobre la presión arterial observado fue disminución agu-

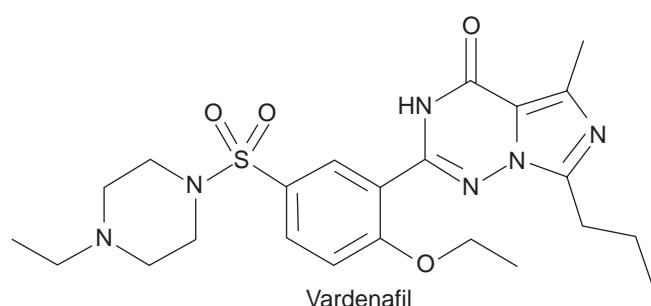


Figura 9. Fórmula química de vardenafil.

da de la tensión arterial sistólica al incorporarse durante la primera dosis únicamente.⁷⁹

Poblaciones especiales

Tiene efectos similares en pacientes mayores de 50 años, con cardiopatía isquémica, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca. Similar al sildenafil, se debe utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Aplicación clínica

Ghofrani et al, evaluó en pacientes con hipertensión pulmonar, la respuesta a vardenafil 10 y 20 mg durante la prueba de reactividad vascular pulmonar. Redujo la presión pulmonar media después de 40-45 minutos de su administración, respuesta más rápida en comparación con sildenafil y tadalafil (*Figura 8*).⁵⁸

El tratamiento a largo plazo de un paciente con PAH con vardenafil, fue descrito por Aizawa et al, quienes utilizaron vardenafil 5 mg dosis inicial en 5 pacientes (uno con IPAH, dos con CTED, un paciente con defecto septal ventricular y uno con PAH por cortocircuitos); la respuesta hemodinámica a 5 mg disminuyó en forma significante la PVR, SVR e incrementó el CO. Durante 12 semanas de tratamiento 10-15 mg, disminuyó la PVR (sin disminuir la SVR), el índice PVR/SVR, así como los niveles de péptido natriurético cerebral.⁸⁰

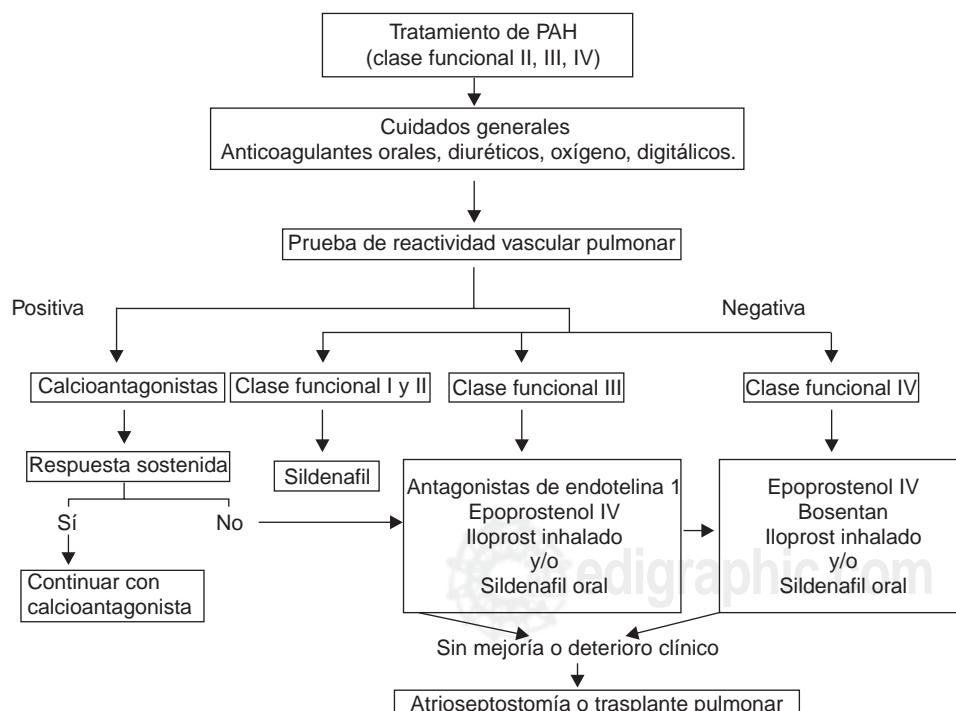


Figura 10. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Modificado de Badshah et al, *Chest* 2004.

CONCLUSIÓN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad progresiva, con mal pronóstico, que desarrolla falla ventricular derecha y posteriormente la muerte. El papel de las alteraciones endoteliales y el papel del óxido nítrico sobre la misma dirigen la investigación hacia diferentes estrategias de manejo. Aunque las opciones terapéuticas aún se encuentran bajo investigación, el tratamiento de pacientes con formas avanzadas de la enfermedad continúa siendo un reto. Los esquemas actuales cuentan con implicaciones, dentro de las que se incluyen formas complicadas de administración (óxido nítrico inhalado, epoprostenol, treprostinal), vida media corta (iloprost), y costo elevado.

Sildenafil ha demostrado, en ensayos clínicos controlados, su seguridad y eficacia cuando se emplea como tratamiento a largo plazo en pacientes con PAH. El papel de vardenafil y tadalafil sobre el tratamiento de la hipertensión pulmonar aún se encuentra bajo investigación.

Actualmente, sildenafil es una opción en el tratamiento de la PAH grave ya sea como terapia inicial, terapia combinada o terapia de rescate en pacientes con clase funcional II, III y IV de la OMS, al mejorar los parámetros hemodinámicos pulmonares y el desempeño durante el ejercicio. De acuerdo a los beneficios de sildenafil demostrados con anterioridad, es recomendable considerarlo como una opción en el tratamiento de pacientes con clase funcional I (*Figura 10*). Se encuentra por determinar su impacto en la supervivencia de estos pacientes.⁸¹

REFERENCIAS

- Rubin JL. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 7S-10S.
- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
- Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54: 1107-18.
- Tuder R, Cool C, Gerasi M. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32.
- Morales-Blanhir J, Santos S, de Jover L, Sala E, Parè C, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà J. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Medicine* 2004; 98: 225-34.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
- Campos CR, Rosas RMJ, Morales-Blanhir JE. Iloprost en hipertensión pulmonar: Renacimiento de un viejo conocido. *Neumol Cir Torax* 2006; 65: 132-45.
- Rubin L, Badesch D, Barst RJ, Galiè N, Black C, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. For the bosentan randomized trial of endothelin antagonist therapy study group. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
- Saldanha MBS. Nossas diretrizes em hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol* 2005; 31: 20.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewsky H, Schermuly RT, Weissmann N. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 2002; 136: 515-22.
- Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 1218-22.
- García E, Brandao A. Sildenafil for patients with portopulmonary hypertension, candidates to hepatic transplant. Thematic poster session: pulmonary hypertension. European Respiratory Congress, Glasgow England 2004.
- Michelakis E, Tymchak W, Lien D. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2002; 105: 2398-2403.
- Higenbottam TW, Laude EA. Endothelial dysfunction providing the basis for the treatment of pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114(Suppl): 72-6.
- Horstman D, Frank D, Rich G. Prolonged inhaled NO attenuates hypoxic, but not monocrotaline-induced, pulmonary vascular remodeling in rats. *Anesth Analg* 1998; 86: 74-9.
- Cargill R, Kley D, Clark R, Lipworth B. Hypoxemia and release of endotelin-1. *Thorax* 1995; 50: 1308-14.
- Peng W, Michael J, Hoidal J. ET-1 modulates KCa-channel activity and arterial tension in normoxic and hypoxic human pulmonary vasculature. *Am J Physiol* 1998; 275: L729.
- Holm P, Liska J, Franco-Cereceda A. The ETA receptor antagonist, BMS-182874, reduces acute hypoxic pulmonary hypertension in pigs *in vivo*. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 765-71.
- Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-20.
- www.nobel.se/medicine/laureats/1998
- Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: Too much, not enough. *Hepatology* 2002; 35: 478-91.
- Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 298S-312S.
- Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation* 1996; 93: 266-71.

25. Ricciardi MJ, Knigth BP, Martinez FJ, Rubenfire M. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension. A safe and effective agent for redicting response to nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1068-73.
26. Krauski R, Warner J, Wang A. Inhaled nitric oxide selectively dilates pulmonary vascular in adult patient with pulmonary hypertension, irrespective of etiology. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2204-09.
27. Roger N, Barberà JA, Roca J, Rovira I, Gómez FP, Rodríguez-Roisin R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 800-6.
28. Cockrill BA, Kacmarek RM, Fifer MA, Bigatello LM, Ginns LC, Zapol WM, Semigran MJ. Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119:128-36.
29. Channick RN, Yung GL. Long-term use of inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension. *Respir Care* 1999; 44: 212-9.
30. Koh E, Niimura J, Nakamura T. Long-term inhalation of nitric oxide for a patient with primary pulmonary hypertension. *Jpn Circ L* 1998; 62: 940-2.
31. Snell GI, Salamonsen RF, Bergin P. Inhaled nitric oxide used as a bridge to heart-lung transplantation in a patient with end-stage pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 1263-6.
32. Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy. *Heart* 1998; 79: 118-20.
33. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7: 331-6.
34. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75: 725-48.
35. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr. Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation*. 1999; 99: 168-77.
36. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: E4.
37. Buck LM. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Pediatric Pharm* 2004; 10: 2-9.
38. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-404.
39. Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings *in vitro*. *Am J Cardiol* 1999; 83(5A): 3C-12C.
40. Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gibbons RJ, Halperin JL, Hutter AM, Hochman JS, Kaul S. Use of sildenafil in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 1999; 99: 168-177.
41. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Schenk P, Ziesche R, Block LH. Long term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; 123: 1293-95.
42. Lodato RF. Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy? *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 312.
43. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8: 47-52.
44. Vobig MA, Klotz T, Staak M, Bartz-Schmidt KU, Engelmann U, Walter P. Retinal side-effects of sildenafil. *Lancet* 1999; 353: 375-78.
45. Park K, Moreland RB, Goldstein I, Atala A, Traish A. Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 612-7.
46. Cooper JD, Muirhead DC, Taylor JE, Baker PR. Development of an assay for the simultaneous determination of sildenafil and its metabolite (UK-103,320) using automated sequential trace enrichment of dialysates and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 701: 87-95.
47. Umrani DN, Goyal RK. Pharmacology of sildenafil citrate. *Indian J Physiol Pharmacol* 1999; 43: 160-4.
48. Zusman RM, Morales A, Glasser DB, Osterloh IH. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 1999; 83(5A): 35C-44C.
49. Hedelin H. A new agent against impotence. Contraindicated in reduced renal and hepatic function, in angina and with simultaneously used nitroglycerin preparations. *Lakartidningen* 1998; 95: 4558-60.
50. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, Zusman RM. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 273-82.
51. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999; 83(5A): 21C-28C.
52. Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ. Effect of sildenafil citrate on blood pressure heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medications. *J Hypertens* 2000; 18: 1865-9.
53. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 125: 580-86.
54. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmarth D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9337): 895-900.
55. Mikhaila GW, Prasada SK, Lia W, Rogers P, Chesterb AH, Baynea S, Stephensc D, Khanb M, Gibbsd JS, Evansa TW, Mitchella A, Yacoubb MH, Gatzoulisa MA. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary

- hypertension: acute and mid term effects. *Eur Heart J* 2004; 25: 431-36.
56. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, Nelson D, Farber HW, Hill NS. Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2005; 99: 1501-10.
 57. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 1139-41.
 58. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissman N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488-96.
 59. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107-12.
 60. Makisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, Hockerstedt K. Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 945-50.
 61. Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 498-500.
 62. Wang YW, Lin HC, Yang YY, Hou MC, Lee SD. Sildenafil decreased pulmonary arterial pressure but may have exacerbated portal hypertension in a patient with cirrhosis and portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol* 2006; 41: 593-7.
 63. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 563-567.
 64. Kataoka M, Satoh T, Manabe T, Anzai T, Yoshikawa T, Mitamura H, Ogawa S. Marked improvement with sildenafil in a patient with primary pulmonary hypertension unresponsive to epoprostenol. *Int Med* 2003; 43: 945-50.
 65. Jiménez López-Guarch C, Escribano-Subias P, Tello de Meneses R, Delgado-Jiménez JF, Sadia-Pérez D, Velásquez-Martín MT, Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C. Efficacy of oral sildenafil as rescue therapy in patients with severe pulmonary arterial hypertension chronically treated with prostacyclin. Long-term results. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 946-51.
 66. Humbert M, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: still waiting for evidence. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 6-7.
 67. Zhao L, Mason NA, Morrell NW. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 424-28.
 68. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 2922-2927.
 69. Lepore JJ, MarooA, Bigatello LM, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. Combined administration with inhaled nitric oxide *Chest* 2005; 127: 1647-53.
 70. Trachte AL, Lobato EB, Urdaneta F, Hess PJ, Klodell CT, Martin TD, Staples ED, Beaver TM. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 194-7.
 71. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomized trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1996-2003.
 72. Roland F, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-5.
 73. Goldenberg MM. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of male erectile dysfunction. *Clin Ther* 1998; 20: 1033-48.
 74. Prisant LM. Phosphodiesterase-5 inhibitors and their hemodynamic effects. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 345-51.
 75. Kapur V, Rodriguez J, Rastogi S, Rosario S. The effects of chronic phosphodiesterase-5 inhibitor use on different organ systems. *Int J Impot Res* 2006; 10: 1038-45.
 76. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil. *Am J Cardiol* 2003; 92(9A): 37M-46M.
 77. Affuso F, Palmieri EA, Di Conza P, Guardasole V, Fazio S. Tadalafil improves quality of life and exercise tolerance in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2006; 108: 429-31.
 78. Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, Fischler M, Bohm T, Bernheim A, Kiencke S, Bloch KE, Dehnert C, Naeije R, Lehmann T, Bartsch P, Mairbaurl H. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 497-506.
 79. Pomara G, Morelli G, Pomara S, Taddei S, Ghiadoni L, Dinelli N, Travaglini F, Dicuio M, Mondaini N, Salvetti A, Sellii C. Cardiovascular parameter changes in patients with erectile dysfunction using PDE-5 inhibitors: a study with sildenafil and vardenafil. *J Androl* 2004; 25: 625-29.
 80. Aizawa K, Hanaoka T, Kasai H, Kogashi K, Kumazaki S, Koyama J, Tsutsui H, Yazaki Y, Watanabe N, Kinoshita O, Ikeda U. Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29: 123-28.
 81. Rubin L. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 111-5.