

**Correspondencia**

Dr. Pablo Curbelo  
Dublín 2149  
Montevideo - Uruguay  
e-mail: curbelop@gmail.com

Recibido: 09/10/08 - Aceptado: 25/11/08

# Sildenafil en hipertensión arterial pulmonar

**Autores** Pablo Curbelo<sup>1</sup>, Enrique Meerovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prof Adjunto Instituto de Neumología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

<sup>2</sup>Prof Agregado Instituto de Neumología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

**Resumen.** Los estudios que determinaron la aprobación de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar han evaluado su efecto en el corto plazo (12 semanas). Pocos trabajos han mostrado los efectos de sildenafil en el mediano y largo plazo. El presente estudio describe la evolución de un grupo de pacientes tratados con sildenafil por un plazo medio de 39 semanas.

**Palabras clave** > hipertensión pulmonar, sildenafil, tratamiento

## **Abstract. Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension**

The use of sildenafil for pulmonary arterial hypertension treatment was approved on the basis of short course time studies (12 weeks). Few studies have showed medium or long time benefits with this drug. The present paper presents the results of a medium course treatment with sildenafil in a group of patients.

**Keywords:** pulmonary hypertension, sildenafil, treatment

## Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) incluye un grupo de afecciones de mal pronóstico y alta mortalidad. La sobrevida con la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) luego del diagnóstico es en promedio de 2,8 años<sup>1</sup>.

La evolución de la hipertensión pulmonar de otras etiologías es variable, pero implica generalmente mal pronóstico.

Recientemente se ha aprobado el uso de un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, el citrato de sildenafil, para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar<sup>2</sup>.

El arsenal terapéutico actual incluye el uso de otros fármacos como prostaciclina con distintas vías de administración y antagonistas de receptores de la endotelina 1. Estos últimos fármacos son costosos y no exentos de efectos colaterales. En nuestro medio se encuentran disponibles, además de sildenafil, una prostaciclina inhalatoria, el iloprost, que se administra en nebulizaciones (6-9/día).

El presente trabajo muestra la experiencia terapéutica con sildenafil en un grupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

## Objetivos

Describir la evolución de pacientes con HAP tratados en forma prolongada con sildenafil oral.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo analítico de pacientes con diagnóstico ecocardiográfico de HAP, en tratamiento con sildenafil. El período analizado incluye desde el inicio del tratamiento hasta el último control en tratamiento en monoterapia con sildenafil y previo a que el paciente se haga refractario al mismo.

Se incluyeron 6 pacientes con HAP reclutados en forma consecutiva desde enero de 2005 a enero de 2007, en un centro terciario de la ciudad de Montevideo. Todos ellos eran de sexo femenino, edad promedio 32 años (10-73), 3 con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), 2 con HAP

asociada a enfermedad del tejido conectivo y 1 con HAP asociada Eisenmenger.

Todos los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante excepto una paciente de 10 años (contraindicado por la alta frecuencia de eventos traumáticos a esa edad) y también recibieron diuréticos. Los pacientes con enfermedad del tejido conectivo recibieron corticoides asociados a ciclofosfamida i/v en un caso y a azatioprina en el otro.

Se valoraron la clase funcional de disnea según NYHA, los valores de presión sistólica arterial pulmonar (PsAP) estimada por ecodoppler cardíaco y la distancia recorrida (DR) en 6 minutos al diagnóstico y post tratamiento. Todos los pacientes contaron con diagnóstico ecocardiográfico de HP realizado en dos oportunidades por técnicos independientes, así como con test de marcha en 6 minutos al momento del inicio del tratamiento y en el momento del presente análisis.

Se realizó estudio hemodinámico y test de vasorreactividad pulmonar en 4/6 pacientes.

La dosis de sildenafil fue de 75 mg v/o día dividida en tres dosis. Se eligió dicha dosis por no contar con tabletas de 20 mg en nuestro medio. El tiempo medio de tratamiento con sildenafil fue de 39 semanas (18-70).

Se definió refractariedad al tratamiento con sildenafil por el deterioro de la clase funcional y la disminución de la tolerancia al ejercicio en la distancia recorrida en 6 minutos.

Se registraron efectos adversos vinculados a sildenafil (trastornos visuales, mareos, hipotensión arterial y cefalea).

El análisis estadístico se hizo con test pareado de wilcoxon para las variables DR en 6 minutos y PsAP.

## Resultados

La clase funcional, PSP ecocardiográfica, tolerancia al ejercicio en el test de marcha en 6 minutos y tiempo de tratamiento con sildenafil se muestran en la tabla 1.

La clase funcional al momento del reclutamiento mostró tres pacientes en disnea clase funcional II de la New York Heart Association (NYHA) y tres en clase III. La clase funcional de disnea mejoró en 4 pacientes luego del tratamiento y no cambio en los restantes (mejoría de dos niveles en la clase funcional en 2 y de un nivel en 2).

Los valores de PsAP por ecodoppler cardíaco mostraron mejoría en todos los casos.

La presión sistólica pulmonar (PsAP) promedio estimada por ecodoppler cardíaco fue de 97.2 (DS =31.1) y 65.7 (DS 25.5) al diagnóstico y luego del tratamiento respectivamente, mejoría estadísticamente significativa ( $p=0.028$ ).

El cateterismo cardíaco derecho se realizó al diagnóstico en 4 pacientes; en 3 pacientes con HAPI mostró una presión media de la arteria pulmonar (PmAP) de 79/60/ 52 mmHg respectiva-

**Tabla 1.** Distribución de pacientes según hallazgos clínicos, clase funcional, PSP, tolerancia al ejercicio, y tratamiento con sildenafil.

	Edad	Etiología	Clase funcional NYHA (diagnóstico)	Clase funcional NYHA (evolución)	PSP pret mmHg	PSP post mmHg	DR 6' (m)	DR 6' (m)	Sildenafil (dosis/ mg)	Sildenafil (tiempo/ semanas)
Caso 1	21	HPI	III*	I	145	98	400	450	75	40
Caso 2	31	HPI	III*	II	90	60	395	432	75	50
Caso 3	34	HPI	III	I	85	43	480	570	75	18
Caso 4	10	CIA	II	II	100	95	390	395	75	70
Caso 5	73	AR	II	II	51	38	335	441	75	26
Caso 6	26	LES	II	I	112	60	500	508	75	28

\*Pacientes que en la evolución se hacen refractarios a sildenafil. Se comienza terapia combinada (sildenafil+ iloprost)  
Artritis reumatoidea (AR) Lupus eritematoso sistémico(LES)

mente (todos con test de vasorreactividad pulmonar (TVRP) con iloprost inhalado negativo). La hemodinamia en la paciente con HAP asociada a Eisenmenger mostró una PmAP de 57 mmHg y TVRP negativo.

La DR promedio en 6 minutos fue de 416 m (DS=61.8) y 466 m (DS= 62) al diagnóstico y luego del tratamiento respectivamente (+ 50 m), mejoría estadísticamente significativa ( $p=0.028$ ).

En la evolución, dos de tres pacientes con HAPI en clase III al diagnóstico se hicieron refractarios a la monoterapia con sildenafil luego de 40 y 50 semanas de tratamiento respectivamente y continuaron con terapia combinada de sildenafil e iloprost inhalatorio.

Los efectos adversos fueron leves y transitorios e incluyeron visión borrosa en 1 caso e hipotensión arterial sistémica en 1 caso.

## Discusión

El efecto vasodilatador del óxido nítrico depende de la acción del GMPc sobre el músculo liso vascular. El óxido nítrico activa la guanilato ciclasa que aumenta la producción de GMPc. El GMPc produce vasodilatación de acción corta, dada su rápida degradación por la fosfodiesterasa.

Sildenafil es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa 5, que promueve vasodilatación arterial pulmonar a través del aumento del GMPc. Su uso ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Su aprobación fue dada luego de los resultados del estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo SUPER 1<sup>2</sup>. En este estudio se incluyeron 278 pacientes con HPI asociada a conectivopatía o asociada a cardiopatía con shunt sistémico pulmonar, la gran mayoría en clase II-III, que recibieron placebo o sildenafil (20, 40 u 80 mg) v/o tres veces por día durante 12 semanas. Todas las dosis lograron mejoría significativa de la DR en 6 minutos, mejoraron la PmAP medida por hemodinamia y la clase funcional de disnea. La dosis de sildenafil diaria aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) es de 20 mg cada 8 hs.

Si bien el efecto beneficioso de sildenafil fue demostrado en pacientes con HP del grupo I de la clasificación propuesta por la OMS, su uso se ha extendido a otros grupos y/o etiologías de HP<sup>2,4,5,6</sup>. Recientemente se ha reportado el uso en HP se-

cundaria a enfermedad tromboembólica no quirúrgica<sup>7</sup>.

Una limitante de nuestro estudio es que no todos los pacientes tuvieron confirmación diagnóstica con cateterismo derecho.

El ecodoppler transesofágico, si bien continúa siendo el método de screening de elección, tiene limitaciones en el diagnóstico. En varios estudios se ha reportado la discordancia de los hallazgos del ecodoppler con los valores hemodinámicos, sobretodo en pacientes con valores de PSP < 50 o > 100 mmHg. En casos de HP leve se ha constatado sobreestimación de la PSP por el ecodoppler. Por otro lado en pacientes con severo compromiso del ventrículo derecho se ha constatado subestimación de la PSP por ecodoppler<sup>8, 9, 10</sup>.

Nuestro estudio no incluye pacientes con hipertensión pulmonar leve (PSP < 50).

Nuestro trabajo analiza la respuesta a sildenafil de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAPI, asociada a enfermedad del tejido conectivo y asociada a Eisenmenger. La clase funcional de disnea según NYHA mejoró en 4/6 pacientes y se mantuvo igual en el resto.

La DR mejoró en forma significativa, en promedio + 50 m. ( $p=0.028$ ) (gráfico 1).

En nuestro estudio los 2 de 3 pacientes en clase III inicial, respondieron transitoriamente y se hicieron refractarios a monoterapia con sildenafil en la evolución. El estudio SUPER que dio lugar a la aprobación por la FDA de Sildenafil para el tratamiento de la HAP, incluyó pacientes en su mayoría clase funcional II-III.

La respuesta al sildenafil en la HAPI ha sido comprobada en varios estudios. En nuestro estudio los 3 pacientes con HAPI mejoraron la clase

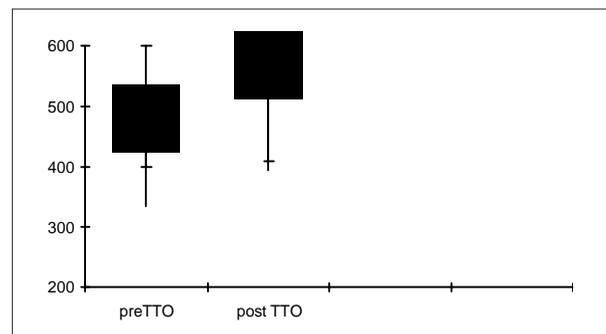


Gráfico 1. Distribución según distancia recorrida (mts) en 6 minutos pre y post tratamiento con sildenafil ( $p=0.028$ ).

funcional de la NYHA, los valores de PSP y la DR en 6 minutos. La paciente con Eisenmenger mantuvo la clase funcional y mostró mejoría no significativa de la PSP y de la DR en 6 minutos. Los 2 pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo mejoraron la DR en 6 minutos.

En el caso de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, la evolución con el tratamiento podría ser explicada en parte por la respuesta al uso de inmunosupresores como ha sido reportado en casos aislados<sup>8</sup>. En nuestro estudio los 2 pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo recibieron inicialmente ciclofosfamida o azatioprina asociados a corticoides. La ciclofosfamida se utilizó en forma concomitante a sildenafil por corto tiempo (media de 8 semanas), por lo que relativizamos su efecto terapéutico sobre la HAP.

## Conclusiones

El tratamiento con Sildenafil mostró efecto beneficioso en los pacientes con HAP en clase funcional II-III de la NYHA. La PSP y la tolerancia al ejercicio valorada con la DR en 6 minutos mostraron mejoría significativa luego de un tiempo medio de tratamiento de 39 semanas. El efecto beneficioso fue transitorio en dos pacientes en clase funcional III al inicio del tratamiento.

La respuesta a sildenafil ha sido evaluada generalmente en estudios conducidos a corto plazo (12 semanas en su mayoría). Nuestro trabajo con un tiempo promedio de tratamiento más prolongado muestra refractariedad en la evolución en pacientes en clase funcional III, lo que habría que corroborar con mayor número de pacientes.

Queda abierto el interrogante acerca de si la refractariedad al tratamiento se vincula significativamente a la clase funcional al momento del inicio terapéutico.

Esto permitiría ajustar la indicación de sildenafil según la clase funcional de los pacientes.

## Referencias

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
2. Galie N, Ghofrani H A, Torbicki A, *et al.* Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension, *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
3. Galie N, Manes A, Farahani KV, *et al.* Pulmonary arterial hypertension associates to connective tissue diseases. *Lupus* 2005; 14: 713-7.
4. Badesch D, Burguess G, Parpia T, *et al.* Sildenafil improves exercise ability and hemodynamics in patients with pulmonary artery hypertension associated with connective tissue disease. *ACR/ARP Annual Scientific Meeting*, November 2005, San Diego CA, Abstract 693.
5. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, *et al.* Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 563 -7.
6. Derchi G, Forni GL. Therapeutic approaches to pulmonary hypertension in hemoglobinopathies: efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 471-5.
7. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, *et al.* Sildenafil por long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-41.
8. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8: 1445-9.
9. Penning S, Robinson KD, Major CA, *et al.* A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 84: 1568-70.
10. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, *et al.* Echocardiographic assessment of pulmonary Hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735-40.
11. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert G. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases – associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182-189.