

Experiencia clínica con inhibidores de la PDE-5 en hipertensión pulmonar

Luis R. Lema*

La hipertensión pulmonar es una severa enfermedad con varios orígenes. En los últimos diez años, hemos sido testigos de importantes avances en el entendimiento de la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar. Varias de esas visiones llevaron al desarrollo y aplicación clínica de nuevas terapéuticas para esta devastadora enfermedad. El óxido nítrico -un potente vasodilatador- es un jugador clave para la vasorregulación pulmonar con el GMP cíclico como su segundo mensajero. Los efectos del GMP cíclico están limitados por la degradación enzimática a través de las fosfodiesterasas. Sildenafil, un inhibidor altamente selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), demostró mejorar los parámetros hemodinámicos y la capacidad de ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar como monoterapia y/o en combinación con otros vasodilatadores. Este artículo de revisión resume la farmacología, eficacia clínica y seguridad del sildenafil y otros inhibidores de la PDE-5 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. (*Rev Insuf Cardíaca* 2007; vol II; 4: 163-167)

Introducción

La hipertensión pulmonar (HTP), es un desorden clínico que se caracteriza por un progresivo aumento de la resistencia vascular pulmonar que deriva en falla ventricular derecha e incremento de la mortalidad¹. La enfermedad ocurre como un proceso idiopático o como consecuencia de una variedad de enfermedades^{2,3}, tales como alteraciones del tejido conectivo, tromboembolismo pulmonar crónico, cardiopatías congénitas, drogas, agentes infecciosos como el HIV, etc.

Para el entendimiento fisiopatológico de la enfermedad, fueron fundamentales los trabajos de Werner Forssmann, quien en 1929 por, primera vez, introduce un catéter dentro de la arteria pulmonar insertándose a sí mismo un catéter urinario en las venas braquiales y lo guió por fluoroscopia hasta el ventrículo derecho (Figura 1).

Cournard y Richards optimizaron la técnica de Forssman, y en 1956 describieron el comportamiento hemodinámico de las arterias pulmonares ante diferentes condiciones de aporte de O₂. Por estos trabajos, los tres investigadores recibieron el premio Nobel⁴.

El descubrimiento del endotelio y sus funciones aportaron otro escalón en la comprensión fisiopatológica de la enfermedad. Básicamente, se reconocen factores que producen vasodilata-

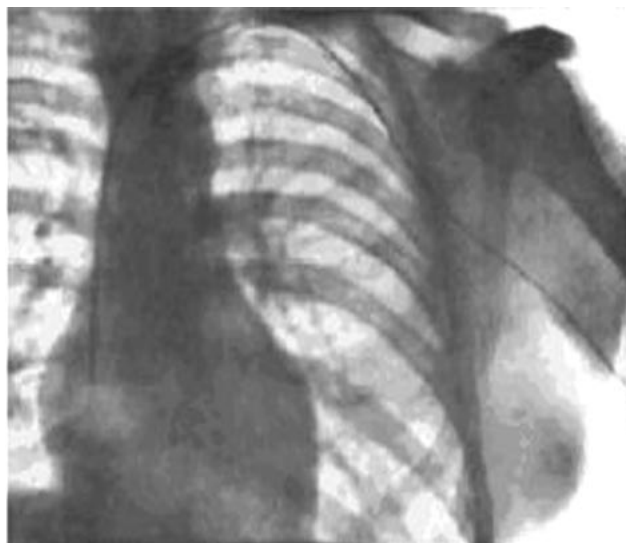


Figura 1.
a) Imagen fluoroscópica del primer cateterismo derecho.
b) Prof. Dr. Werner Forssman.



* Médico cardiólogo del Instituto Modelo de Cardiología Privado S.R.L. Ciudad de Córdoba, Córdoba. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Luis Roberto Lema.
Departamento de Hipertensión Pulmonar.
Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL.
Sagrada Familia 359.
5003 - Ciudad de Córdoba, Córdoba. República Argentina.
E-mail: investigacionescnicas@imcnet.com.ar

Trabajo recibido: 29/06/2007
Trabajo aprobado: 28/08/2007

ción, antiagregación plaquetaria y antiproliferación celular como el óxido nítrico (ON), la prostaciclina y la adenosina, y factores que producen vasoconstricción, agregación plaquetaria y proliferación celular como la endotelina y el tromboxano A⁵.

A fines de los '90, Voelkel y col. cambiaron la visión de la enfermedad, describiendo un comportamiento "neoplásico intravascular" basándose en los hallazgos anatomopatológicos, donde se evidenció que el crecimiento y la proliferación celular conducían a etapas avanzadas de la enfermedad⁶.

Se reconocen tres vías moleculares para la génesis de hipertensión arterial pulmonar: 1) la vía de la endotelina: la cual actúa en dos receptores con efectos antagónicos; 2) la vía del ON: cuyo segundo mensajero es el GMP cíclico, y 3) la vía de las prostaglandinas (Figura 2)^{7,8}.

Los efectos del segundo mensajero del ON son limitados por una enzima que lo degrada: la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). Las fosfodisesterasas son una familia de 11 enzimas que están ampliamente distribuidas en el organismo que actúan en la degradación del AMP o GMP cíclico⁹.

Sildenafil: mecanismo de acción y efectos cardiovasculares

Sildenafil actúa inhibiendo selectivamente la PDE-5 de alta concentración en la vasculatura pulmonar, permitiendo que la GMP quinasa continúe la producción de GMP cíclico (segundo mensajero del ON), principal mediador de la relajación del músculo liso y de notable poder antiproliferativo^{10,11}. Los efectos cardiovasculares de sildenafil se resumen en la Tabla 1.

Eficacia clínica de sildenafil en hipertensión pulmonar

La utilización de sildenafil en HTP parte de los estudios farmacodinámicos de la droga y del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad¹². Esto motivó el

Tabla 1. Efectos cardiovasculares de sildenafil.

Contractilidad cardíaca	Sin efecto
Presión arterial sistémica	Leve descenso
Frecuencia cardíaca	Sin efecto
Vasculatura pulmonar	Vasodilatación
Vasculatura coronaria	Vasodilatación
Endotelio	Mejora la disfunción
Repolarización cardíaca	Aumenta la modulación simpática
Insuficiencia cardíaca	Mejora la función del VD y el VI

VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo.

desarrollo de diferentes estudios:

- Estudios hemodinámicos.
- Estudios abiertos y reportes de casos.
- Estudios randomizados contra placebo.
- Estudios comparativos con otros vasodilatadores.
- Estudios como terapia combinada.
- Estudios comparativos con otros inhibidores de la PDE-5.

Estudios hemodinámicos

Tanto en modelos animales de HTP como en seres humanos, sildenafil demostró que la administración oral, inhalatoria, sublingual o endovenosa provocan una caída de las presiones pulmonares sin alteración significativa de las resistencias periféricas y sin alterar e incluso mejorando el gasto cardíaco¹³⁻¹⁷. Estos efectos comienzan a la hora de la administración de la droga manteniéndose entre ocho y doce horas, tanto su utilización aislada como asociada a otros vasodilatadores como ON o prostaglandinas (Figura 3).

Estudios abiertos y reportes de casos

A partir de las primeras observaciones en animales, se suceden en la literatura publicaciones de pequeños estudios abiertos o reportes de casos que objetivan una mejoría significativa en la tolerancia al esfuerzo evaluada por el *test* de la caminata de 6

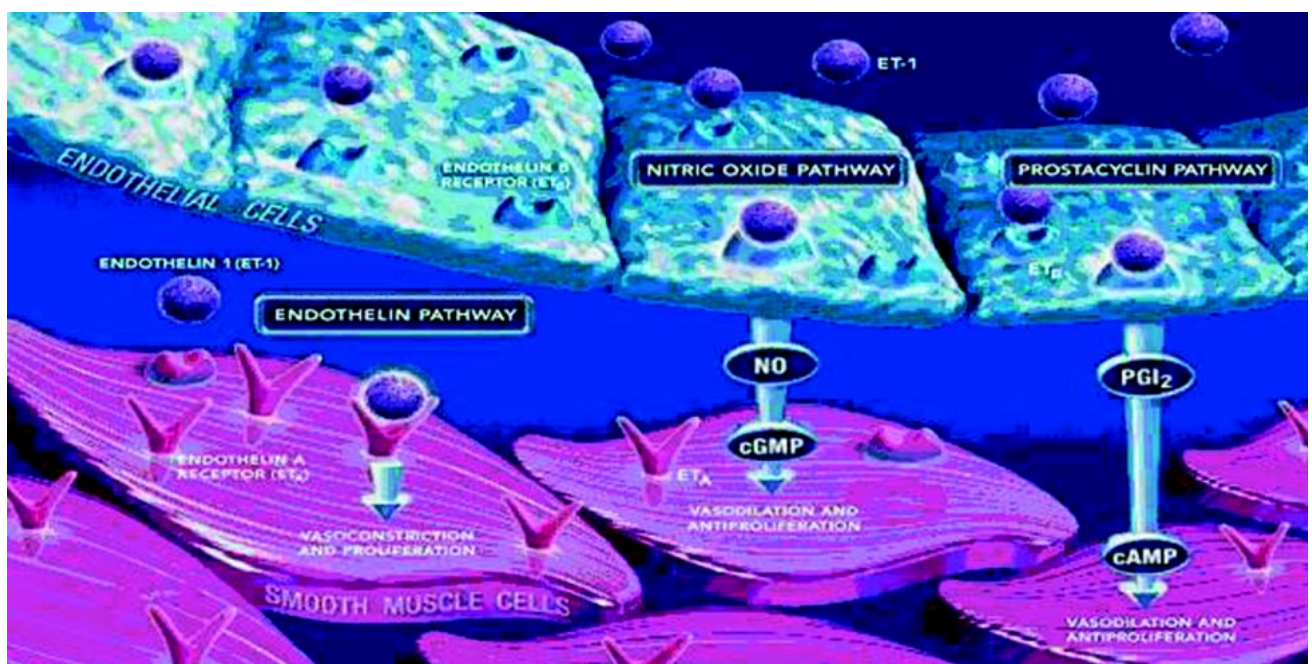


Figura 2. Vías productoras de hipertensión pulmonar. Adaptado de Peacock AJ et al⁷.

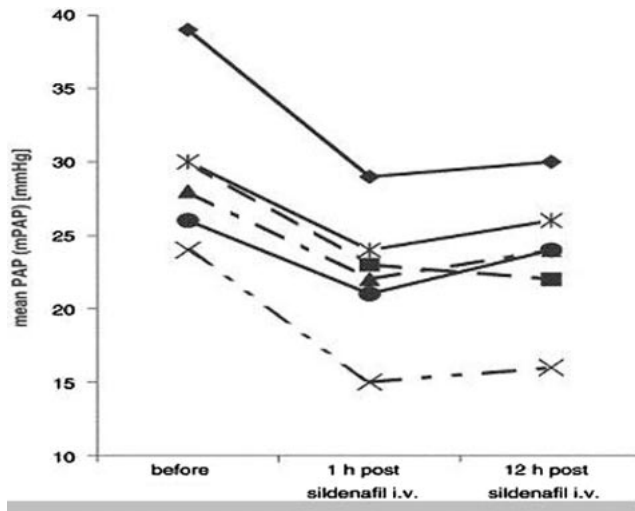


Figura 3. Cambios de la presión media pulmonar con sildenafil¹⁷.

minutos, en la clase funcional (CF) de los pacientes y en la calidad de vida de los mismos¹⁸⁻²¹. En el año 2002, el departamento de HTP de nuestra institución presentó en el Congreso de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) nuestra primera experiencia clínica con el uso de sildenafil en 6 pacientes con HTP severa, comparado con 5 pacientes con tratamiento convencional, evaluando los efectos de la droga con Doppler cardíaco, *test* de la caminata de 6 minutos y *test* de calidad de vida a los tres meses de administrada la droga. Los resultados, como se pueden observar en la Figura 4, muestran una significativa mejoría de los parámetros evaluados en los pacientes que recibieron sildenafil²².

Estudios randomizados contra placebo

De todos los estudios clínicos randomizados contra placebo, por el número de pacientes incluidos, el estudio *Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension* (SUPER 1) fue el más importante; incluso luego de su publicación, motivó la aprobación de la *Food and Drug Association* (FDA) para el uso de sildenafil en HTP. Este estudio enroló 278 pacientes randomizados a placebo o a sildenafil 20, 40 u 80 mg tres veces al día. El 75% de los pacientes fueron mujeres y la edad media fue de 49 años. El 38% ingresó en CF II y el 58% en CF III (NYHA). La presión media pulmonar basal fue de 53 mm Hg y la distancia media en el *test* de la caminata basal fue 344 metros (m). Luego de 12 semanas de tratamiento, los pacientes incrementaron significativamente la distancia en 45 m, 46 m y 50 m para las dosis de 20, 40 y 80 mg tres veces al día, respectivamente (Figura 5). Adicionalmente, un 35% de los pacientes asignados a sildenafil mejoró su CF basal comparado con el 7% en el grupo placebo²³.

Estudios comparativos con otros vasodilatadores

Se realizaron estudios comparativos con ON, epoprostenol, iloprost y bosentan.

Cinco estudios compararon sildenafil con ON y demostraron que sildenafil es comparable o incluso obtuvo una mayor re-

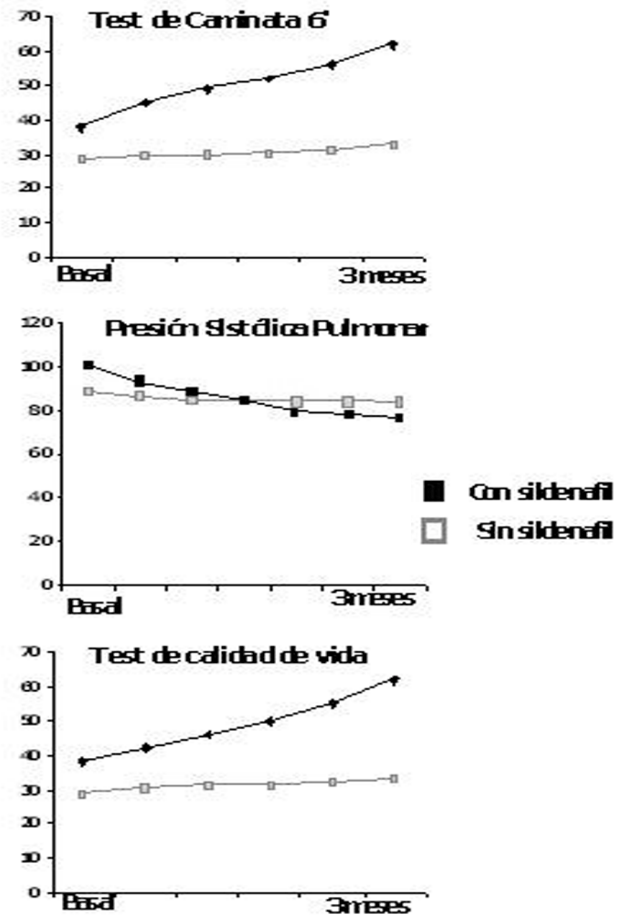


Figura 4. Mejoría de las variables evaluadas con sildenafil.

ducción de la presión media pulmonar en relación al ON con un incremento mayor en el gasto cardíaco²⁴⁻²⁸.

Un solo estudio comparó sildenafil con epoprostenol endovenoso (EV). El porcentaje de cambios en el índice de resistencia vascular pulmonar no fue significativo, igualmente se evidenció una mayor tendencia con el epoprostenol, pero mostrando una menor selectividad pulmonar con respecto a sildena-

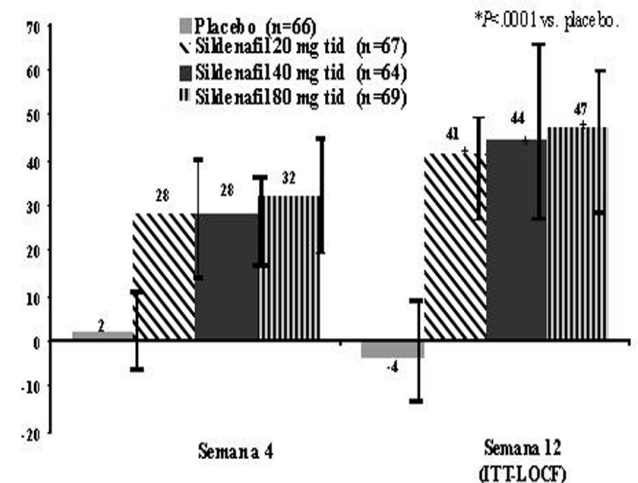


Figura 5. Estudio SUPER 1: mejoría en el *test* de la caminata desde la semana 4²³.

fil y un incremento del *shunt* de un 17%, lo que se traduce en una reducción de la presión parcial de O₂ de un 15%, mientras que sildenafil la incrementa en un 14%²⁹.

Tres estudios evaluaron los efectos de sildenafil versus iloprost inhalatorio, mostrando una mayor reducción de las resistencias pulmonares y una mayor selectividad vascular pulmonar con iloprost^{30,31}.

Un solo estudio comparó sildenafil con el inhibidor no selectivo de la endotelina, bosentan, sin objetivar diferencias en la mejoría de los parámetros hemodinámicos y de CF, pero con una significativa mejoría del *test* de calidad de vida a favor de sildenafil³².

Estudios como terapia combinada

Dos estudios a largo plazo evaluaron el efecto de la terapia combinada con sildenafil y otros vasodilatadores. El de mejor diseño es el publicado por Ghofrani y col.³¹, demostrando que la terapia combinada con iloprost inhalatorio significativamente reduce la presión pulmonar e incrementa el gasto cardíaco, comparado con el iloprost solo. A sí mismo significativamente, hubo un incremento de la distancia recorrida en el *test* de la caminata en el grupo con terapia combinada. Actualmente, se encuentran en evaluación numerosos estudios para avalar la terapia combinada.

Estudios comparativos con otros inhibidores de la PDE-5

El primer estudio comparó los efectos hemodinámicos de los 3 inhibidores de la PDE-5. Este estudio prospectivo y randomizado mostró que sildenafil, tadalafil y vardenafil disminuyen la presión media de la arteria pulmonar e incrementan el índice cardíaco. De las tres drogas, sildenafil fue el de mayor porcentaje de reducción de las presiones. El pico del efecto vasodilatador fue más rápido con vardenafil (40-45 minutos), seguido por sildenafil (60 minutos) y tadalafil (75-90 minutos). Sildenafil mejoró significativamente la oxigenación en relación a los otros dos, sugiriendo un efecto benéfico en la relación ventilación/perfusión³³. Un pequeño estudio recientemente publicado valoró el efecto de tadalafil en 12 pacientes que previamente habían respondido satisfactoriamente a sildenafil, demostrando un efecto sostenido y comparable con tadalafil³⁴.

Seguridad de sildenafil

Los eventos adversos reportados reflejan la actividad inhibitoria de la PDE-5 en varios tejidos. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados son: dolor dorsal (fundamentalmente con tadalafil), cefaleas, bloqueo nasal, intolerancia gástrica y *flushing* facial. Eventos adversos serios que motivaron la discontinuación de sildenafil se reportaron infrecuentemente e incluyeron: edema periférico, hipotensión arterial severa y disturbios visuales, fundamentalmente, alteración en la visión de los colores.

Conclusión

En los últimos años, fuimos testigos de notables avances en el conocimiento fisiopatológico y en la terapéutica de la HTP. Los inhibidores de la PDE-5, fundamentalmente sildenafil por su relación costo-beneficio, se convirtieron en la primera opción tera-

péutica para todas las clases funcionales, ya sea como monoterapia o en terapia combinada. A futuro, la expectativa está centrada en los estudios a largo plazo con *end points* duros como mortalidad.

Summary

Clinical experience with PDE-5 inhibitors

Pulmonary hypertension is a serious disease of various origins. In the last ten years we have witnessed tremendous advancements in our understanding of the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. Several of these new insights have led to the development and clinical application of novel treatments for this devastating disease. Nitric oxide-a potent vasodilator- is a key player of pulmonary vasoregulation with cGMP as a second messenger. The effects of cGMP are limited by enzymatic degradation through phosphodiesterases (PDEs). Sildenafil a highly selective inhibitor of PDEs 5 improved pulmonary hemodynamics and exercise capacity for patients with pulmonary arterial hypertension as monotherapy and/or in combination with other vasodilators. This review article summarizes the pharmacology, clinical efficacy and safety of sildenafil and others PDEs5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension.

Resumo

Experiência clínica com inibidores da PDE-5

A hipertensão pulmonar é uma doença severa com várias origens. Nos últimos dez anos fomos testemunhas de tremendos avances em nosso entendimento das patogêneses da hipertensão arterial pulmonar. Várias dessas visões levaram ao desenvolvimento e aplicação clínica de novas terapêuticas para esta devastadora doença.

O óxido nítrico- um potente vasodilatador- é um jogador chave para a vaso regularização pulmonar com o GMP cíclico como seu segundo mensageiro. Os efeitos do GMP cíclico estão limitados pela degradação enzimática através das fosfodiesterases (FDE). O sildenafil um inibidor altamente seletivo de FDE-5 demonstrou melhorar os parâmetros hemodinâmicos e a capacidade de exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar como monoterapia e/ou em combinação com outros vasodilatadores. Este artigo de revisão resume a farmacologia, eficácia clínica e segurança do sildenafil e outros inibidores da FDE-5 para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Referencias bibliográficas

1. Simonneau G, Galic N, Rubin L, et al. Clinical Classification of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43 (Suppl):5S,12S.
2. Thomson JR, Machado DR, Panciuolo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR II a receptor members of the TGF B Family. J Med Genet 2000;37:741-745.
3. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. Am Resp Crit Care Med 1995;152:93-97.
4. Adams W and Veith I. Eds. Pulmonary Circulation. New York, Grune

- & Stratton Inc. 1959.
5. Rubin LJ, Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
 6. Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tuder RM. Primary pulmonary hypertension. Between inflammation and cancer. *Chest* 1998;114:225S-230S.
 7. Peacock AJ et al, eds. *Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment*. 2nd ed. Arnold; 2004.
 8. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis [Chapter 37]. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005:959-987.
 9. Spieker LE, Noll G, Ruschitzka FT, and Lüscher TF. Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure: a new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1493-1505.
 10. Kass DA, Takimoto E, Nagayama T, Champion HC. Phosphodiesterase regulation of nitric oxide signaling. *Cardiovasc Res* 2007;75:303-14.
 11. Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension with sildenafil: from pathophysiology to clinical evidence. *Journal of cardiothoracic and vascular Anesthesia* 2006;20:722-735.
 12. Sastry BK, Narasimhan C, Krishina Reddy N, Soma Regin B. Clinical efficacy of sildenafil in Primary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:7:1149-1153.
 13. Lodato R. Viagra for impotence pulmonary therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;2:312-313.
 14. Braner DA, Fineman JR, Chang R, Soifer SJ. Sildenafil, is a pulmonary hypertension in lambs. *Am J Physiol* 1993;264:H252-H258.
 15. Kleinsasser A, Loeckinger A, Hoermann C, Puehringer F, Mutz N, Bartsch G, Lindner KH. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:339-343.
 16. Bigatello LM, Hess D, Dennehy KC, Medoff BD, Hurford WE. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 2000;92:1827-1829.
 17. 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;99:1501-1510.
 18. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA, Sildenafil in primary pulmonary hypertension (letter). *N Engl J Med* 2000;343:1342.
 19. Kothari SS, Duggal B. Chronic oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Indian Heart J* 2002;54:404-409.
 20. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005;99:91-95.
 21. Mikhail GW, Prasad SK, Li W, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *Eur Heart J* 2004;25:431-436.
 22. Lema L, Tibaldi M, Pacheco G, Sandrin A, Serra C, y col. Sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar severa. Congreso de la Federación Argentina de Cardiología Mar del Plata 2002.
 23. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, et al, for the Sildenafil Use in Pulmonary Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:20:2148-2157.
 24. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:677-680
 25. Michelakis E, Tymchack W, Lein D et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-2403.
 26. Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, et al. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2004;125:580-586.
 27. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:398-402.
 28. Steiner MK, Preston IR, Klinger JR, et al. Pulmonary Hypertension: Inhaled nitric oxide, sildenafil and natriuretic peptides. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:245-250.
 29. Kuhn KP, Wickersham NE, Robbins IM. Acute effects of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension receiving epoprostenol. *Exp Lung Res* 2004;30:135-145.
 30. Wilkens H, Guth A, Koning J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-1222
 31. Ghofrani HA, 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.
 32. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1292-1297.
 33. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas P, et al. Differences in Hemodynamic and Oxygenation Responses to Three Different Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. A Randomized Prospective Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488-1496.
 34. Tay EL, Geok-Mui MK, Poh-Hoon MC, Yip J. Sustained benefit of tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension with prior response to sildenafil: A case series of 12 patients. *Int J Cardiol* 2007.