

Tratamiento combinado con prostaciclina intravenosa y sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar: descripción de 4 casos

Francisco José García Hernández^a, Celia Ocaña Medina^a, Luis Mateos Romero^b, Ángel Martínez Martínez^c, Andrés Bautista Lorite^c, Bernardo Santos Ramos^d y Julio Sánchez Román^a

^aUnidad de Colagenosis. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

^bServicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

^cServicio de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

^dServicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.



FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Se describe la experiencia con el tratamiento combinado con prostaciclina intravenosa y sildenafil oral en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave con mala respuesta a prostaciclina sola.

PACIENTES Y MÉTODO: Se asoció sildenafil al tratamiento en 4 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (primaria en dos y secundaria a colagenosis en dos) sin respuesta favorable a prostaciclina intravenosa. Se valoró la evolución clínica, la prueba de caminar durante 6 min y el ecocardiograma.

RESULTADOS: La dosis inicial de sildenafil fue 12,5 mg tres veces al día, con incremento hasta 50 mg tres veces al día en un paciente y 50 mg 4 veces al día en los otros tres. Se controlaron los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha en todos los casos. Antes de iniciar la administración de sildenafil, dos pacientes tenían disnea de clase III y dos de clase IV. Dos pacientes (antes clases III y IV, respectivamente) pasaron a clase I y los otros dos pasaron a clase II. Tras alcanzar la dosis final, la distancia caminada en 6 min aumentó (incremento medio del 55%) y la presión arterial pulmonar se redujo (porcentaje medio de reducción del 27% para la sistólica) en todos los pacientes, efecto que se mantuvo durante el seguimiento. El único efecto secundario observado fue cefalea leve.

CONCLUSIONES: Nuestra experiencia apoya la posible utilidad del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y sugiere su utilidad en tratamiento combinado para rescatar a pacientes que no responden al tratamiento inicial con prostaciclina intravenosa.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar. Prostaciclina. Sildenafil.

Combined treatment with intravenous prostacyclin and sildenafil in patients with pulmonary hypertension: report of 4 cases

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Here we report the experience obtained from a combined treatment with intravenous (i.v.) prostacyclin and oral sildenafil in patients with severe pulmonary hypertension (PHT) who had a poor response to prior treatment with prostacyclin alone.

PATIENTS AND METHOD: Sildenafil was added to the treatment in four patients with PHT (primary in two patients and secondary to collagenosis in the other two) with no adequate response to i.v. prostacyclin treatment. The clinical course, 6 minutes walking test and echocardiogram were evaluated.

RESULTS: Initial sildenafil dose was 12.5 mg three times daily, which was increased up to 50 mg three times daily in one patient and up to 50 mg four times daily in the other three. The symptoms of right heart failure were controlled in all cases. Before the start of sildenafil administration, two patients had class III dyspnea and two patients had class IV dyspnea. Two patients converted to class I (previously class III and IV), and the other two converted to class II. The distance walked within 6 minutes increased (average increase 55%) and systolic pulmonary artery pressure decreased in all patients (average reduction 27%). Effects of sildenafil were substantiated. The only side effect seen was mild headache.

CONCLUSIONS: Our experience supports the value of sildenafil in the treatment of PHT and suggests that combined treatment is useful for rescuing patients who fail to respond to initial treatment with i.v. prostacyclin.

Key words: Pulmonary hypertension. Prostacyclin. Sildenafil.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define por un valor de presión arterial pulmonar (PAP) media mayor de 25 mmHg en reposo o 30 mmHg en esfuerzo¹⁻⁴. El mal pronóstico inicial de la HAP se ha modificado favorablemente con la demostración del efecto beneficioso (hemodinámico y sobre la supervivencia) del tratamiento a largo plazo con prostaciclina intravenosa (i.v.) en infusión continua^{5,6}. Con posterioridad se han comunicado también buenos resultados con otros medicamentos que tienen la gran ventaja de evitar las complicaciones derivadas de la necesidad de disponer de un acceso vascular permanente (iloprost inhalado, treprostinil subcutáneo, bosentan oral), aunque con ellos no se ha demostrado aún un incremento en la supervivencia⁷⁻¹³. El sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, es otro nuevo fármaco del que se posee una limitada pero alentadora experiencia en el tratamiento de la HAP¹⁴⁻¹⁹. Para los pacientes que no responden satisfactoriamente al tratamiento con prostaciclina i.v., comienzan a desarrollarse nuevos protocolos terapéuticos basados en asociaciones de todos estos fármacos. Describimos nuestra experiencia con el tratamiento combinado (prostaciclina i.v. y sildenafil oral) en pacientes con HAP grave, con mala respuesta al tratamiento previo con prostaciclina i.v. sola, seguidos por una unidad especializada en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Pacientes y método

Se trató con sildenafil a 4 mujeres diagnosticadas de HAP grave con respuesta insuficiente (empeoramiento tras una mejoría inicial incompleta, tanto funcional como hemodinámica) al tratamiento previo con prostaciclina i.v. a dosis altas (por encima de 20 ng/kg/min de epoprostenol). La paciente 1, de 31 años, sufría HAP primaria diagnosticada en septiembre de 2000. Tres años antes se había sometido a tratamiento anorexígeno durante una semana. Estaba diagnosticada además de hipotiroidismo y de anemia perniciosa. La HAP de los casos 2 y 3 era secundaria a conectivopatía. La paciente 2, de 46 años y diagnosticada en julio de 1998, estaba afectada de una conectivopatía de superposición (lupus-polimiositis) con síndrome antifosfolípido y enfermedad tromboembólica pulmonar crónica y además, junto a datos histológicos de arterio-

Correspondencia: Dr. J. Sánchez Román.
Pza. de San Martín, 3 F. 2.º. 41003 Sevilla. España.
Correo electrónico: sanchezroman@nacom.es

Recibido el 3-1-2003; aceptado para su publicación el 28-5-2003.

TABLA 1

Medidas hemodinámicas y resultado del test vasodilatador con prostaciclina en el momento del diagnóstico de la enfermedad

Caso	Edad (años)	HAP (tipo)	PAP (mmHg)		PAS (mmHg)		GC (l/min)		PCP	PAD	RVP (din s cm ⁻⁵)	
			Basal	Test	Basal	Test	Basal	Test			Basal	Test
1	31	Primaria	73	70 (-4%)	88	76 (-14%)	1,8	2,5 (+28%)	7	10	2.930	198 (-32%)
2	46	LES/PM	67	71 (+6%)	96	83 (-15%)	4,1	5,7 (+28%)	21	18	967	707 (-27%)
3	58	ES	26	26 (=)	65	50 (-23%)	2,4	3,7 (+35%)	3	10	757	607 (-20%)
4	48	Primaria	48	47 (+2%)	90	85 (-6%)	5,5	6,2 (+13%)	10	3	626	555 (-11%)

HAP: hipertensión arterial pulmonar; LES: lupus eritematoso sistémico; PM: polimiositis; ES: esclerosis sistémica; PAP: presión arterial pulmonar media; PAS: presión arterial sistémica media; GC: gasto cardíaco; PCP: presión capilar pulmonar enclavada; PAD: presión media en aurícula derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar.

patía pulmonar grave similares a los encontrados en la HAP primaria, presentaba lesiones de trombosis recanalizada de pequeñas arterias pulmonares (aunque las arterias pulmonares principales y sus ramas estaban libres de trombos en el estudio angiográfico). La HAP de la paciente 3, de 58 años y diagnosticada en 1999, era secundaria a esclerodermia. Se había sometido 11 años antes a recambio valvular por estenosis mitral (con función valvular normal en el momento del diagnóstico de la HAP). La paciente 4 no tenía otros procesos asociados. Todas dieron su consentimiento informado a la introducción de la nueva medicación. La dosis de prostaciclina y el tratamiento anticoagulante se mantuvieron estables en todo momento. El resto del tratamiento asociado (diuréticos, digital) se modificó durante el seguimiento según criterio clínico. Se valoraron la evolución clínica, la distancia recorrida en 6 min y la cifra de PAP sistólica medida por ecocardiografía antes de comenzar el tratamiento y, posteriormente, con la periodicidad que se precisó en cada caso. También se vigiló y anotó la aparición de efectos secundarios.

Resultados*Respuesta al tratamiento previo con prostaciclina*

Se realizó un test vasodilatador con prostaciclina a todas las pacientes durante el estudio diagnóstico inicial (tabla 1) y en todos los casos se comprobó una reducción de la resistencia vascular pulmonar –porcentaje medio de reducción del 22,5%– y aumento del gasto cardíaco –porcentaje medio de aumento del 26%–, pero sin modificación importante de las cifras de PAP. En dos pacientes se ensayó la administración de antagonistas del calcio sin respuesta favorable y con aparición de síntomas de intolerancia. Todas recibieron tratamiento prolongado con prostaciclina i.v. (tiempo medio de tratamiento de 24 meses) con respuesta funcional y hemodinámica inicialmente favorable pero que resultó inconstante. Los datos más relevantes sobre la evolución de la disnea, la distancia caminada en 6 min y la PAP, así como la dosis de prostaciclina al iniciar el tratamiento con sildenafil, se resumen en la tabla 2.

Tratamiento con sildenafil

Se asoció sildenafil al tratamiento con prostaciclina por aumento progresivo de la PAP, progresión de la disnea, persistencia de síntomas de insuficiencia cardíaca derecha y/o angina (caso 1) a pesar del incremento paralelo de la dosis de prostaciclina hasta la aparición de síntomas de intolerancia. La dosis inicial de

sildenafil fue de 12,5 mg tres veces al día, con un incremento progresivo según la tolerancia y evolución. La dosis final alcanzada (en un tiempo medio de 52 días; límites entre 30 y 90) fue de 50 mg tres veces al día en la paciente 2, y 50 mg 4 veces al día en los casos 1, 3 y 4). La clase funcional de las pacientes en el momento de iniciar el tratamiento con sildenafil era III en los casos 1 y 4, y IV en el 2 y el 3. Tras alcanzar la dosis final en cada paciente, la disnea se redujo a clase I en las pacientes 1 y 2, y a clase II en la 3 y la 4. Los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha se controlaron, con las modificaciones requeridas en cada caso del tratamiento asociado (restricción hídrica, diuréticos, digitales). La distancia caminada en 6 min aumentó (porcentaje medio de aumento del 55%) y la PAP se redujo en todas las pacientes (porcentaje medio de reducción del 27% para la sistólica). Todos estos datos se resumen en la tabla 3. Tras un período de seguimiento medio de 184 días (extremos entre 148 y 237) desde el inicio del tratamiento con sildenafil, las pacientes mantienen su clase funcional, y las modificaciones posteriores en las presiones en arteria pulmonar y en la distancia recorrida en 6 min son pequeñas.

Todas las pacientes presentaban algún dato de disfunción tiroidea. La paciente 1 padecía hipotiroidismo (tiroiditis autoinmune) que estaba bien controlado con levotiroxina al inicio del tratamiento con sildenafil. Las otras tres pacientes tenían anticuerpos antitiroideos elevados pero con niveles hormonales normales en el momento del diagnóstico de la HAP. La paciente 2 perdió 10 kg de peso en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con sildenafil y desarrolló exoftalmos bilateral. La mejoría clínica fue evidente poco tiempo después de comenzar el tratamiento con sildenafil (desde su situación inicial de disnea de reposo, 10 días después podía caminar 420 m en 6 min). Una semana más tarde se comprobó la elevación de las cifras de tiroxina con disminución llamativa de las concentraciones de tiroglobulina y persistencia de la positividad de los anticuerpos antitiroideos, y en la gammagrafía tiroidea se detectó un bocio hipercaptante difuso. Se estableció el diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow y se inició tratamiento antitiroideo (tras alcanzar una capacidad funcional óptima), con buena respuesta. La paciente 3 ingresó con síntomas de insuficiencia cardíaca derecha refractarios al tratamiento convencional, con función ventri-

TABLA 2

Situación de los pacientes en el momento del diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar y antes de iniciar tratamiento con sildenafil

Caso	Características al inicio del tratamiento				Características al inicio de sildenafil					
	Disnea	ICD	PAPs (mmHg)	P6 (m)	Disnea	ICD	PAPs (mmHg)	P6 (m)	DPG12 (mg/kg/min)	TPG12 (meses)
1	III	Sí	95	405	III	Sí	110	465	23,5	19
2	III	No	99	500	IV	Sí	91	25	23,2	42
3	IV	Sí	51	350	IV	Sí	80	285	27,3	31
4	IV	No	60	35	III	No	70	325	20	4
M	–	–	76	322	–	–	88	275	23,5	24

M: valor medio; ICD: síntomas de insuficiencia cardíaca derecha; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; P6: prueba de caminar 6 min; DPG12: dosis de prostaciclina; TPG12: tiempo de tratamiento con prostaciclina.

TABLA 3

Evolución de la capacidad funcional y presión arterial pulmonar con sildenafil

Caso	Disnea inicial	Disnea final	P6 inicial (m)	P6 con dosis estable (m)	P6 final (m)	PAPs inicial (mmHg)	PAPs con dosis estable	PAPs final (mmHg)
1	III	I	465	515 (+50)	540	110	80 (-31%)	80
2	IV	I	25	450 (+425)	490	91	65 (-51%)	60
3	IV	II	285	350 (+65)	325	80	52 (-46%)	60
4	III	II	325	395 (+70)	360	70	60 (-24%)	60
M	–	–	275	427 (+152)	429	88	64 (-27%)	65

M: valor medio; P6: prueba de caminar 6 min; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica.

cular izquierda conservada, hipotensión arterial y oliguria por bajo gasto cardíaco. La sintomatología se resolvió paralelamente al aumento de la dosis de sildenafil y con potenciación del tratamiento diurético hasta donde se requirió. Durante el ingreso se comprobó alteración de los valores de las tiotropina (descenso de tiroxina y elevación de tiotropina) y se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina, también en este caso tras obtener una mejoría funcional notable.

Efectos secundarios

La tolerancia al tratamiento con sildenafil fue excelente en todos los casos. No se modificó la presión arterial sistémica ni la frecuencia cardíaca. El único efecto secundario observado fue cefalea, siempre leve y transitoria, que no obligó a suspender ni reducir la dosis de sildenafil.

Discusión

Muchos conceptos relativos a la HAP han experimentado cambios importantes en los últimos años. Antes de la introducción de la prostaciclina, el tiempo medio de supervivencia tras el diagnóstico era de 2,5 años¹. La clasificación de la HAP se ha revisado recientemente y las formas asociadas a enfermedades sistémicas autoinmunes se consideran actualmente secundarias³. En ambas formas de HAP está bien establecida la indicación del tratamiento con prostaciclina, sobre todo en los pacientes que no responden (cuya PAP no se reduce en el test vasodilatador aunque pueda observarse un descenso aislado de la resistencia vascular pulmonar, de alrededor del 20%, en los llamados «respondedores de resistencia»). A pesar de las nuevas expectativas establecidas tras la introducción de los prostanoideos en el arsenal terapéutico de la HAP, algunos pacientes no responden al tratamiento de forma satisfactoria y plantean un serio problema de actuación. Las experiencias comunicadas con iloprost inhalado⁷⁻¹⁰, treprostinil subcutáneo¹¹ y bosentan oral^{12,13} demuestran mejorar la clase funcional y la capacidad de ejercicio tras unos meses de tratamiento. No obstante, se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo y su impacto en la supervivencia.

Hay pocas comunicaciones sobre la utilidad del sildenafil en el tratamiento de la HAP, y se limitan a su capacidad vasodilatadora aguda, solo o asociado a iloprost inhalado, o a la descripción de su utilización en casos aislados, siempre como tratamiento único¹⁴⁻¹⁹.

Los prostanoideos dan lugar a vasodilatación, antiagregación plaquetaria y posible reversión del remodelado vascular, si bien su mecanismo preciso de acción no está completamente establecido^{1,6}. El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5

utilizado inicialmente para la disfunción eréctil. Esta enzima también está presente en concentración elevada en el pulmón¹⁶⁻¹⁹. El endotelio vascular produce óxido nítrico, que difunde al músculo liso vascular, donde activa la enzima guanilato ciclasa para la producción de GMP cíclico. El resultado final es vasodilatación por relajación muscular. La fosfodiesterasa 5 inactiva el GMP cíclico, de modo que la inhibición de esta enzima por el sildenafil prolonga la acción de GMP cíclico²⁰. Es plausible pensar que la acción de los prostanoideos puede potenciarse con la administración conjunta de sildenafil, circunstancia que se ha demostrado, mediante una prueba vasodilatadora aguda, en varios estudios^{15,17}. El presente trabajo, si bien se refiere a una muestra muy reducida y sin referencia a un grupo control, es, junto al de Stiebellehner et al²¹ (aparecido tras el envío del manuscrito para su publicación), el primero en que se evalúa la respuesta al tratamiento combinado, de forma prolongada, con prostanoideos i.v. y sildenafil, una opción a tener en cuenta en los pacientes con HAP con mala respuesta a los prostanoideos solos.

La respuesta al tratamiento fue claramente favorable en las 4 pacientes en las que se ensayó, con importante mejoría tanto clínica como hemodinámica. En las pacientes 1 y 2, la respuesta fue muy temprana, a dosis de 25 mg tres veces al día. Sin embargo, se aumentó la dosis hasta 50 mg 4 y 3 veces al día, respectivamente, con el fin de potenciar al máximo la respuesta vasodilatadora, dada la buena tolerancia. Las pacientes 3 y 4 precisaron una dosis más elevada antes de que se constatará la mejoría (50 mg 4 veces al día), pero su situación clínica era la más complicada. Es posible que en los casos 2 y 3 tuviera un papel en el deterioro clínico el trastorno no controlado de la función tiroidea, pero hay que resaltar que la mejoría se produjo en ambas pacientes antes de iniciar el tratamiento de su trastorno hormonal.

La experiencia descrita apoya la posible utilidad del sildenafil en el tratamiento de la HAP y abre un camino interesante al tratamiento combinado con fármacos con diferente mecanismo de acción en pacientes que no responden al tratamiento inicial o para reducir los costes que de él se derivan.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
- Barberá JA. Hipertensión pulmonar: criterios actuales de diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 2002;118:590-6.
- Rich S, editor. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998; 1998, September 6-10; Evian, France. Co-sponsored by The World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>

- Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velázquez Martín MT, Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:194-210.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoyer MM, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000;132:435-43.
- Schenk P, Petkov V, Madl C, Kramer L, Kneussl M, Ziesche R, et al. Aerosolized iloprost therapy could not replace long-term iv epoprostenol (prostacyclin) administration in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2001;119:296-300.
- Machherndl S, Kneussl M, Baumgartner H, Schneider B, Petkov V, Schenk P, et al. Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost. *Eur Respir J* 2001;17:8-13.
- Galie N, Manes A, Branzi A. Medical therapy of pulmonary hypertension. The prostacyclins. *Clin Chest Med* 2001;22:529-37.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al, 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.
- Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342.
- Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Creemers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
- Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
- Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, Yamashita K, Yokoyama T, Tran QK, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:398-402.
- Michalakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.
- Wheeler W, Hayes S, Nguyen N, Cilla AM, Rybowicz J, Jones CC, et al. Sildenafil – a possible treatment for acute pulmonary hypertension during cardiac surgery. *BUMC proceedings* 2002; 15:13-5.
- Stiebellehner L, Petkov V, Vombank K, Funk G, Schenk P, Ziesche R, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;123:1293-5.