

Seguimiento de Dos Años en Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar bajo Tratamiento con Sildenafil

Sonia Meiken Franchi, Alessandra Costa Barreto, Cristina Cícero, Claudia Regina Pinheiro Castro, Zilma Verçosa de Sá Ribeiro, Antonio Augusto Lopes

Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Los efectos a largo plazo de las drogas desarrolladas para el control de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) son poco conocidos, ya que los estudios multicéntricos en general tienen una duración de 12 a 16 semanas.

Objetivo: Evaluar la evolución a dos años, en pacientes con HAP sometidos a monoterapia con sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa-5), con respecto a la capacidad funcional.

Métodos: Veinticuatro pacientes (edades entre 8 y 54 años) con HAP idiopática (HAPI, n = 9) o asociada a cardiopatías congénitas (HAP-CCg, n = 15) fueron tratados con sildenafil durante dos años, con dosis diarias que variaron de 60 a 225 mg (tres tomas), por vía oral. La capacidad física fue evaluada por la distancia caminada en el test de 6 minutos (DC6M) y por el grado de disnea al final de la caminata (escala de Borg), siendo también registrada la saturación periférica de oxígeno (SpO₂6M, oximetría de pulso).

Resultados: En los 18 pacientes que completaron dos años de seguimiento, hubo un incremento progresivo y sostenido en la DC6M, tanto en el grupo HAPI (de 239 ± 160 m a 471 ± 66 m, p = 0,0076) como en el grupo HAP-CCg (de 361 ± 144 m a 445 ± 96m, p = 0,0031), con mejora de la disnea al final de la caminata (p < 0,05 en ambos). No hubo disminución de la SpO₂6M en los grupos considerados; en particular, pacientes con HAP-CCg evolucionaron de 77 ± 20% a 79 ± 16% (p = 0,5248). Hubo 5 óbitos (tres en el grupo HAPI) y una pérdida de seguimiento en el período.

Conclusión: En dos años de seguimiento, el sildenafil demostró ser útil en el control de la condición funcional de pacientes con HAP, con mejora significativa en las dos etiologías consideradas. (Arq Bras Cardiol 2010;94(5):653-659)

Palabras clave: Inhibidores de fosfodiesterasa/análisis, hipertensión, hipertensión pulmonar, capacidad vital, vasodilatadores.

Introducción

EL tratamiento específico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se hace, actualmente, con la administración de prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de las fosfodiesterasas, aisladamente o en combinación¹⁻¹⁰. Con excepción de los antagonistas de la endotelina, desarrollados para uso oral⁵⁻⁷, estas drogas han sido utilizadas por diferentes vías de administración. En nuestro medio, sin embargo, sólo un antagonista del receptor de la endotelina (la bosentana) y un inhibidor de fosfodiesterasa-5 (el sildenafil) están disponibles comercialmente (presentación oral).

Los estudios clínicos realizados con el objetivo de probar la eficacia y la seguridad de las drogas en el tratamiento de la HAP en general han sido de corta duración, sin extenderse

más allá de 12-16 semanas en la mayoría de las veces¹⁻⁸. Así, con excepción del epoprostenol (derivado de la prostaciclina para uso por vía intravenosa), utilizado ya por más de dos décadas, los efectos a largo plazo de las así llamadas “nuevas drogas” apenas comienzan a ser conocidos. En nuestra institución, tuvimos la oportunidad de verificar los efectos del sildenafil en portadores de HAP idiopática o asociada a cardiopatías congénitas, en un estudio abierto de 12 meses de duración¹¹. Debe destacarse, sin embargo, que a la luz de los conocimientos actuales, es poco probable que un grupo de pacientes con HAP se mantenga estable por largo tiempo bajo tratamiento con monodroga, pese a que esto sea posible en situaciones particulares. De modo general, tras períodos que varían entre 6 y 24 meses a partir del inicio del tratamiento, la necesidad de combinación de drogas se torna aparente, aunque se conozca muy poco sobre el real beneficio de este tipo de estrategia¹².

El presente estudio tuvo por objetivo mostrar la evolución de pacientes con HAP seguidos en nuestra institución durante dos años, bajo tratamiento con monodroga, con sildenafil - algunos de ellos con el tratamiento iniciado antes del estudio multicéntrico que validó el empleo del fármaco para esta

Correspondencia: Antonio Augusto Lopes •

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: aablopes@usp.br

Artículo recibido el 14/04/09; revisado recibido el 03/09/09; aceptado el 25/09/09.

finalidad. La meta primaria fue verificar la posible mejora en la capacidad física, evaluada a partir del test de caminata de 6 minutos, complementado por la observación del grado de disnea y del comportamiento de la saturación periférica de oxígeno. En segundo plano se llevaron a cabo mediciones no invasivas adicionales (ecocardiográficas).

Métodos

Pacientes

Fueron incluidos pacientes portadores de HAP idiopática (HAPI) o asociada a cardiopatías congénitas (HAP-CCg) en seguimiento ambulatorio. Los pacientes fueron incluidos consecutivamente, a partir de presentar una presión arterial pulmonar media superior a 30 mmHg durante el cateterismo cardíaco previo, y de encontrarse clínicamente estables (clase funcional II o III, de acuerdo a la *New York Heart Association*). Se admitieron pacientes en clase funcional IV que no estuviesen bajo tratamiento hospitalario (en general, períodos de síntomas de clase IV). No fueron incluidos individuos con edades o problemas para deambular, incompatibles con la realización del test de caminata. Para la inclusión se consideró imperativo el examen de retina con la constatación de ausencia de alteraciones significativas. Se admitieron pacientes bajo anticoagulación oral crónica, pero ningún otro tratamiento específico para hipertensión pulmonar. Todos los pacientes o responsables - en el caso de niños y adolescentes - firmaron el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por la Comisión de Ética en Investigación del Instituto del Corazón (SDC n.º. 2072/02/079) y por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas (CAPPesq n.º. 851/02).

Diseño del estudio

El estudio fue prospectivo, longitudinal, con evaluaciones realizadas en la fase pretratamiento y en los períodos de 72 horas, 3, 6, 12 y 24 meses tras el inicio del tratamiento. Siendo la meta primaria la ganancia en términos de distancia caminada durante 6 minutos, para los pacientes que no completaron el estudio, se consideró el valor de su última medición.

Administración del sildenafil

El sildenafil fue administrado siempre por vía oral. Antes de la publicación del estudio SUPER-1⁸, la dosis inicial administrada en adultos fue de 225 mg diarios en tres tomas (75 mg cada 8 horas). Pacientes con peso inferior a 40 kg utilizaron dosis de 2-3 mg/kg/día en tres tomas, con control de la presión arterial sistémica para que no se admitiesen reducciones superiores al 10%. Luego de la publicación del estudio SUPER-1, la dosis inicial para adultos fue de 60 mg diarios en tres tomas (20 mg cada 8 horas), ajustada a 120 o 240 mg diarios (dosis máxima) en caso de ausencia de respuesta a la dosis inicial, pero con control de la presión arterial sistémica.

Seguridad

El inicio del tratamiento siempre se dio en ambiente hospitalario, y se realizó una evaluación completa de los

pacientes luego de 72 horas (síntomas, presión arterial sistémica, desempeño durante la caminata y examen ecocardiográfico). Durante el transcurso del estudio, además de las consultas trimestrales establecidas, se aconsejó a los pacientes dirigirse a la institución, disponible en tiempo completo, en caso de aparición de cualquier alteración que pudiese suscitar alguna duda. La evaluación oftalmológica fue considerada obligatoria para todos los pacientes.

Medidas de eficacia terapéutica

Distancia caminada en 6 minutos (DC6M) y grado de disnea

La variable fue evaluada a partir del test previamente estandarizado¹³, realizado por un observador ajeno al seguimiento clínico y sin acceso a la secuencia de mediciones de los pacientes. La frecuencia cardíaca y la saturación periférica de oxígeno (oximetría de pulso) fueron evaluadas en condición de reposo y al final del ejercicio. El observador no acompañó al paciente lado a lado durante la caminata. Al final del ejercicio, el grado de disnea fue evaluado subjetivamente por el observador, y se atribuyó un score de acuerdo con la escala propuesta por Borg¹⁴, constituida por valores que varían de 0 a 10, aplicados en relación directa a la intensidad de la disnea.

Mediciones ecocardiográficas

A través de la ecocardiografía-Doppler, se realizaron mediciones de presión arterial pulmonar sistólica (basadas en el flujo de regurgitación tricuspídeo), diastólica y media (basadas en el flujo de regurgitación a través de la válvula pulmonar). Con el Doppler posicionado en la vía de salida del ventrículo derecho, se registró el flujo pulmonar sistólico, y se obtuvo la correspondiente integral velocidad-tiempo (VTI). Todas las mediciones fueron realizadas por un observador único e independiente.

Análisis estadístico

Las variables comprendidas en el estudio fueron probadas inicialmente en cuanto a su adherencia a la distribución normal (Gaussiana), y los resultados se expresaron en promedio y desviación-estándar, o en mediana y límites. La comparación entre los datos obtenidos al final del período de seguimiento y los respectivos valores pretratamiento se realizó mediante el test *t* de Student para observaciones apareadas (variables con distribución normal), o mediante el test de Wilcoxon (cuando la adherencia a la normalidad no fuera satisfactoria). En ambas situaciones, se utilizaron test a dos colas. El nivel de significancia adoptado en todos los procedimientos fue de 0,05.

Resultados

Fueron incluidos 24 pacientes portadores de HAP (20 de sexo femenino), con edades entre 8 y 54 años (mediana 25 años) y presión arterial pulmonar media de 65 ± 19 mmHg. Nueve de ellos eran portadores de HAPI (esporádica o familiar) y en los demás, se asociaban a cardiopatías congénitas

(HAP-CCg). Conforme los datos de la Tabla 1, el número de individuos en clase funcional II, III y IV (*New York Heart Association*) fue 12, 7 y 5, respectivamente. La DC6M en la condición pretratamiento fue 298 ± 155 metros (0-546 metros). En el grupo HAP-CCg, la saturación periférica de oxígeno en reposo fue $85 \pm 16\%$ (41%-97%). Los pacientes numerados de 1 a 12 en la Tabla 1 iniciaron el tratamiento antes de la publicación del estudio SUPER-1⁸, por lo tanto, con dosis de sildenafil de 225 mg diarios en tres tomas.

Durante el seguimiento hubo 5 óbitos, a los 10, 14, 3, 11 y 12 meses de tratamiento (respectivamente, pacientes n.º. 4, 10, 21, 22 y 23, Tabla 1) y una pérdida de contacto (paciente n.º. 24). En estos pacientes, la ganancia en términos de DC6M, en la última evaluación con relación al basal, fue de 389, 54, 77, 132, 96 y 168 metros, respectivamente. Entre los óbitos, había dos adolescentes (casos n.º. 21 y 23); el primero experimentó un corto período de mejora, partiendo de síntomas de clase IV. Entre los adultos, uno había sido incluido en el programa de trasplante pulmonar (caso n.º. 22); los otros dos sufrieron

un rápido deterioro (casos n.º. 4 y 10), uno de ellos tras una mejora significativa en la DC6M (n.º 4).

Resumiendo, sólo en el seguimiento de los 5 pacientes, inicialmente en clase funcional IV, hubo dos óbitos (un adolescente), una inclusión en el programa de trasplante y dos evoluciones hacia mejoría clínica (casos n.º. 5 y 7).

Dieciocho pacientes completaron dos años de tratamiento, incluyendo dos individuos puestos en lista de trasplante (casos n.º 11 y 19) que se mantuvieron estables en ese período.

La Tabla 2 muestra los parámetros de evaluación funcional correspondientes a los pacientes que completaron el estudio. A los dos años, en relación con la condición pretratamiento, se observó un incremento significativo en la DC6M y en el grado de disnea al final de la caminata, en los dos grupos de pacientes, aunque sin diferencia entre ellos (Figura 1). La ganancia en distancia caminada no se acompañó de reducción en la saturación periférica de oxígeno al final del ejercicio, en particular en el grupo HAP-CCg. En este grupo, el valor

Tabla 1 - Datos diagnósticos y funcionales individuales

Paciente N°	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	PMAP (mmHg)	SpO ₂ (%)	CF	DC6M (m)	Disnea (escala de Borg)*
1	F	42	CIA	61	80	II	420	5
3	F	36	CIA	63	96	II	540	4
9	F	29	CIA	50	97	II	462	3
10†	F	54	DSAV	43	96	III	366	5
12	F	25	CIA	65	95	II	462	4
13	M	11	PCA	83	96	II	546	3
14	F	17	DASV	90	62	III	84	6
15	F	9	PCA	60	96	II	388	3
16	F	17	CIV	98	92	II	367	3
17	F	9	CIV	53	88	II	327	4
18	F	8	CIA	103	85	II	286	3
19	F	34	CIAcorr	88	97	III	315	3
20	F	40	CIA	65	83	III	131,5	4
23†	F	13	DVSVD + CIV	90	41	III	366	5
24‡	F	19	DSAV	63	79	II	273	4
2	F	53	HAPI	51	96	III	200	5
4†	F	25	HAPI	54	98	IV	0	5
5	F	37	HAPI	80	94	IV	328,5	5
6	M	46	HAPI	39	96	II	379,5	4
7	M	15	HAPI	62	98	IV	0	4
8	F	18	HAPI	50	98	II	406	3
11	M	33	HAPI	43	91	IV	120	6
21†	F	10	HAPI	50	94	IV	217	5
22†	F	25	HAPI	48	83	III	162	5

*Discomfort respiratorio al final de la caminata de 6 minutos (Referencia n. 14). CF - clase funcional; CIA - comunicación interauricular; CIAcorr - comunicación interauricular corregida; CIV - comunicación interventricular; DC6M - distancia caminada en 6 minutos; DSAV - defecto septal auriculoventricular; DVSVD - doble vía de salida del ventrículo derecho; HAPI - hipertensión arterial pulmonar idiopática; PCA - persistencia del canal arterial; PMAP - presión media arterial pulmonar durante el cateterismo cardiaco; SpO₂ - saturación periférica de oxígeno. † Evolución a óbito durante el seguimiento; ‡ Pérdida de seguimiento.

Tabla 2 - Evaluación funcional antes y durante el tratamiento con sildenafil

		Sildenafil						Valor p*
		Pretratamiento	72h	3m	6m	1a	2a	
DC6M (m)	HAPI	239 ± 160	345 ± 145	422 ± 135	450 ± 122	482 ± 60	471 ± 66	0,0076
	HAP-CCg	361 ± 144	406 ± 153	429 ± 118	444 ± 117	458 ± 92	445 ± 96	0,0031
FC (lpm)	HAPI	75 ± 17	76 ± 10	77 ± 6	78 ± 10	74 ± 11	74 ± 7	0,9247
	HAP-CCg	89 ± 15	85 ± 13	83 ± 17	83 ± 13	81 ± 12	84 ± 15	0,0769
SpO ₂ (%)	HAPI	96 ± 3	96 ± 1	97 ± 1	95 ± 2	96 ± 2	96 ± 2	0,0809
	HAP-CCg	89 ± 10	91 ± 9	91 ± 12	90 ± 11	92 ± 6	91 ± 5	0,1683
FC6M (lpm)	HAPI	96 ± 25	109 ± 22	101 ± 1	121 ± 25	101 ± 31	110 ± 23	0,374
	HAP-CCg	116 ± 21	114 ± 17	117 ± 20	120 ± 19	114 ± 22	115 ± 21	0,7678
SpO ₂ 6M (%)	HAPI	90 ± 10	90 ± 10	92 ± 7	91 ± 7	90 ± 7	90 ± 7	0,9425
	HAP-CCg	77 ± 20	83 ± 18	81 ± 17	84 ± 12	78 ± 19	79 ± 16	0,5248
** Disnea	HAPI	3-6 (4,5)	3-6 (4,5)	3-5 (3)	3-5 (3)	3-5 (3)	3-4 (3)	0,0431
	HAP-CCg	3-6 (3,5)	3-6 (3)	3-5 (3)	2-4 (3)	3-4 (3)	1-4 (3)	0,0357
PSAP (mmHg)	HAPI	120 ± 42	113 ± 30	117 ± 23	105 ± 30	100 ± 15	106 ± 24	0,4242
	HAP-CCg	116 ± 24	113 ± 27	125 ± 27	127 ± 22	116 ± 24	113 ± 13	0,7584
PDAP (mmHg)	HAPI	31 ± 10	29 ± 6	35 ± 8	36 ± 10	29 ± 10	24 ± 9	0,4657
	HAP-CCg	41 ± 8	38 ± 10	44 ± 9	49 ± 8	41 ± 13	42 ± 9	0,7848
PMAP (mmHg)	HAPI	51 ± 11	43 ± 11	50 ± 11	47 ± 15	48 ± 14	60 ± 11	0,1619
	HAP-CCg	71 ± 23	71 ± 35	66 ± 24	66 ± 20	64 ± 15	64 ± 18	0,448
FP-VTI (m)	HAPI	0,11 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,04	0,19 ± 0,05	0,18 ± 0,04	0,19 ± 0,02	0,0008
	HAP-CCg	0,13 ± 0,05	0,18 ± 0,07	0,18 ± 0,07	0,20 ± 0,06	0,22 ± 0,09	0,17 ± 0,08	0,7454

* Comparación entre valores obtenidos en dos años de tratamiento y aquellos registrados en condición de pretratamiento. ** Discomfort respiratorio al final de la caminata de 6 minutos, conforme a escala de Borg¹⁴. h - hora; m - mes; a - año; DC6M - distancia caminada en 6 minutos; FC - frecuencia cardíaca registrada en reposo; FC6M - frecuencia cardíaca registrada al final de la caminata de 6 minutos; FP-VTI - integral velocidad-tiempo como estimación ecocardiográfica del flujo pulmonar; HAP-CCg - hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas; HAPI - hipertensión arterial pulmonar idiopática; PDAP - presión diastólica en arteria pulmonar; PMAP - presión media en arteria pulmonar; PSAP - presión sistólica en arteria pulmonar; SpO₂ - saturación periférica de oxígeno en reposo; SpO₂6M - saturación de oxígeno a los 6 minutos de caminata. Con una excepción (disnea, valores mínimo, máximo y mediano), todos los resultados están representados como promedio y desviación-estándar.

más alto de la saturación de oxígeno después de la caminata, observado a los 6 meses, coincidió con la única estimación de flujo pulmonar (variable VTI, ecocardiografía-Doppler) significativamente superior a la condición basal (Figura 2).

Las presiones pulmonares no se alteraron significativamente en el transcurso del tratamiento. A los dos años, la variable VTI (pulmonar) mostró un valor aumentado, comparativamente al período pretratamiento, sólo en el grupo HAPI (Tabla 2).

Efectos adversos

No hubo efectos adversos suficientemente significativos como para justificar la suspensión del tratamiento o la alteración en la dosis de sildenafil. En particular, no hubo alteración significativa en la presión arterial sistémica. Síntomas como alteraciones visuales, cefalea, náuseas, *flush* y dolores musculares, si se presentaron, fueron discretos, cediendo espontáneamente o con medicación sintomática. Ninguno de los óbitos puede ser relacionado directamente al uso de sildenafil. Todos ocurrieron en pacientes con síntomas de clase III o IV (tres portadores de HAP idiopática), luego del período de mejoría funcional.

Discusión

El presente estudio mostró mejoría funcional significativa en portadores de HAP, mediante monoterapia con sildenafil durante dos años de tratamiento. La mejoría, caracterizada a partir del test de caminata de 6 minutos, estuvo acompañada de una reducción significativa en el grado de disnea al final del ejercicio, sin que existiera ningún perjuicio en términos de saturación periférica de oxígeno en los dos grupos de pacientes considerados. Además, específicamente en el grupo HAP idiopática, hubo un incremento progresivo en el flujo pulmonar (equivalente al débito cardíaco) a lo largo del tratamiento.

A pesar de los grandes avances, en las últimas décadas, en términos de medicamentos específicos para el control de pacientes con HAP, es necesario destacar dos aspectos. En primer lugar, las ganancias en términos de distancia caminada (test de 6 minutos) rondan los 40-50 metros en la mayoría de los estudios clínicos de 12-16 semanas de duración¹⁵. En segundo lugar, en términos de drogas de utilización por vía oral, es poco probable que pacientes bajo tratamiento con monodrogas se mantengan estables por largo tiempo^{9,10,16}.

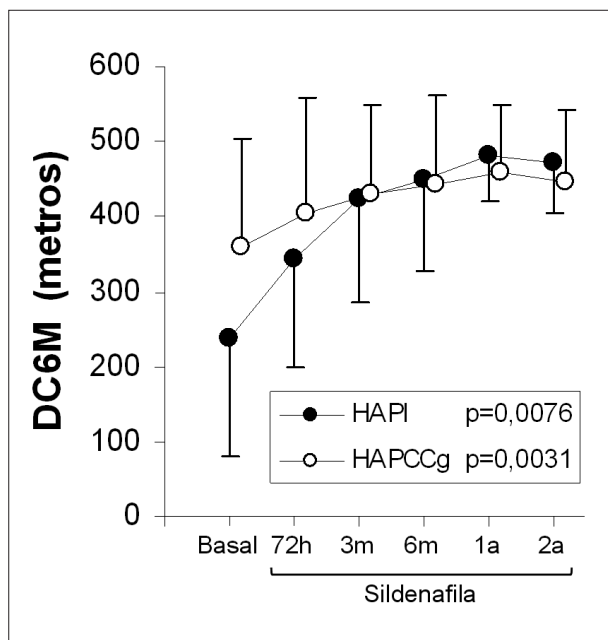


Fig. 1 - Evolución de la distancia caminada durante el teste de 6 minutos (DC6M, promedio y desviación-estándar), a lo largo de dos años de tratamiento con sildenafil, en portadores de hipertensión arterial pulmonar idiopática esporádica o familiar (HAPI, n = 6) o asociada a cardiopatías congénitas (HAP-CCg, n = 12). Los valores de "p" presentados corresponden al final del seguimiento comparativamente a la condición basal.

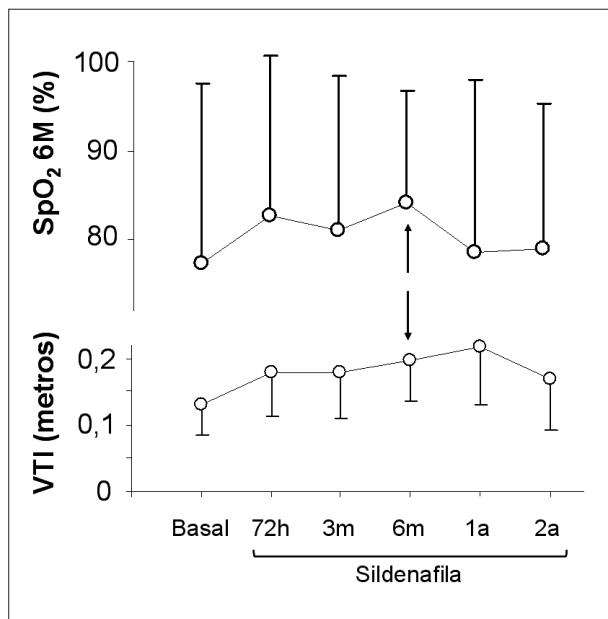


Fig. 2 - Evolución de la saturación periférica de oxígeno al final de la caminata de 6 minutos (SpO2 6M, promedio y desviación-estándar) comparativamente a la magnitud del flujo pulmonar estimada por ecocardiograma-Doppler, a través de la integral velocidad-tiempo en la vía de salida del ventrículo derecho (VTI, promedio y desviación-estándar) en 12 pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas tratados con sildenafil. El mayor valor de SpO2 6M, a los 6 meses de tratamiento ($p = 0,0271$ versus basal), coincide con el único valor de VTI significativamente aumentado en relación con la condición pretratamiento ($p = 0,0041$).

Por otro lado, la sustitución y la adición de medicamentos, prácticas que se han adoptado frente al fracaso del tratamiento inicial o al empeoramiento clínico tras un período de mejoría, conducen a una serie de interrogantes, para los que las respuestas aún no son claras¹². Las ventajas reales de la sustitución en relación con la adición y viceversa, las posibles interacciones entre las drogas, la combinación de efectos colaterales, el costo de los tratamientos más complejos y lo que se espera de ellos a largo plazo, constituyen sólo algunos de los problemas no resueltos. A pesar de ello, en el caso de que la disponibilidad de medicamentos, en nuestro medio, estuviese plenamente regularizada durante el período de estudio, es posible que algunos pacientes hubiesen sido orientados hacia cambios en la estrategia terapéutica durante su evolución. Sin embargo, la mortalidad anual observada, del 10,4%, puede ser considerada no elevada, si se compara con otros relatos¹⁷, sobre todo si se tuviese en cuenta que 17 entre los 24 pacientes caminaban menos de 380 metros (DC6M) antes del tratamiento - tres de ellos por debajo de la marca crítica de los 112 metros. Debe destacarse que, de acuerdo a un metaanálisis recientemente publicado, el tratamiento actualmente propuesto para HAP ha demostrado ser útil en la recuperación funcional de los pacientes, no en la mejora substancial de la sobrevida a mediano y largo plazo¹⁵.

Algunos factores pueden haber contribuido a la relativa estabilidad clínica observada en 18 pacientes. En primer lugar, la utilización de dosis iniciales altas de sildenafil en 10 de ellos, y el aumento de la dosis en otros. La dosis de 225 mg diarios fue administrada en cuatro pacientes clase funcional IV, tres de ellos que evolucionaron hacia la estabilización (un caso puesto en lista de espera para trasplante). Los resultados del estudio SUPER-1⁸ dan soporte a la iniciativa de aumentar, en caso necesario, la dosis diaria de sildenafil, a partir de los 60 mg iniciales recomendados (tres tomas de 20 mg). No obstante, no existe estudios controlados que comprueben la superioridad de la utilización inicial de dosis más altas. Hoy, decisiones en este sentido deben tomarse en carácter individual. En segundo lugar, hay que recordar la posibilidad de acción del sildenafil en otros ámbitos más allá de la circulación pulmonar, lo que contribuye a la estabilización clínica. En este sentido, se ha pensado en la inhibición de la fosfodiesterasa-5 en el miocardio, como posible efecto adicional benéfico de la droga en pacientes con HAP¹⁸.

El análisis de la Figura 1 podría dar la impresión de que los pacientes con HAPI, por haber iniciado en un plano funcional inferior, con relación a los portadores de cardiopatías congénitas, presentaron una respuesta al tratamiento más marcada que estos últimos. Un análisis más cuidadoso, sin embargo, no permite esta conclusión. Por un lado, 6 de los 9 portadores de HAPI iniciaron el tratamiento utilizando 225 mg diarios de sildenafil, lo mismo que ocurrió en sólo cuatro de los 15 individuos con HAP-CCg. Además, la Figura 1 muestra sólo la evolución de los pacientes que concluyeron dos años de seguimiento. Debe destacarse que hubo tres óbitos en el grupo de 9 pacientes con HAPI, pero sólo dos entre los 15 portadores de HAP-CCg. De esta manera, el estudio no permite sacar conclusiones respecto de la superioridad de respuesta en uno u otro grupo.

El manejo de pacientes en clase funcional avanzada o IV constituye un problema relevante en países/áreas, donde no se dispone de todo el arsenal terapéutico para HAP. Cuando el elenco de recursos terapéuticos es amplio, la recomendación recae sobre el uso de prostanoides por vía intravenosa¹⁹, preferentemente el epoprostenol (alternativamente la iloprost o el treprostínil), con eventual intento de transición a medicamentos orales, en caso de que exista una mejoría clínica manifiesta. En ausencia de estos recursos para uso parenteral, la situación es dramática para los pacientes en clase IV que ya se encuentran en tratamiento (por ejemplo, con combinación de drogas de uso oral), y a quienes no les resta alternativa más allá de la septostomía auricular con catéter balón^{20,21} y/o el trasplante pulmonar^{22,23}. La situación puede ser diferente con pacientes que se presentan para cuidados médicos en clase III avanzada o clase IV, sin tratamiento previo (con el incremento de la información sobre la enfermedad, esta situación es cada vez menos frecuente). Eventualmente, algunos de estos pacientes pueden experimentar una mejoría clínica con la combinación de drogas orales tras un corto período (semanas) de administración de una de ellas (no existe evidencia actual para recomendar el inicio del tratamiento con dos drogas) o, en carácter más excepcional, con monoterapia. Esta evolución fue observada en tres de los 5 casos inicialmente en clase IV en el presente estudio, y nos conduce al concepto de que la posibilidad de éxito temporario con drogas de administración oral no está fuera de propósito en pacientes en esta categoría funcional, sobre todo aquellos sin tratamiento previo.

En conclusión, en las condiciones en que se llevó a cabo el estudio, la monoterapia con sildenafil demostró ser útil para el control de la HAP, tanto en pacientes con la forma

idiopática, como en aquellos con cardiopatías congénitas asociadas, seguidos durante dos años, en una época de disponibilidad irregular de drogas en nuestro medio. Los pacientes presentaron mejoría funcional significativa, basándonos en el test de caminata de 6 minutos, y mortalidad considerada no elevada. El estudio no permite concluir si tales resultados hubieran sido alcanzados si todos los pacientes hubiesen comenzado el tratamiento con la dosis de sildenafil recomendada a partir del estudio SUPER-1⁸. No obstante, algunos de los datos observados, permiten especular que ciertos pacientes, aún con limitación funcional importante, pueden beneficiarse con el tratamiento oral iniciado con dosis altas de sildenafil. Este hecho, sin embargo, sólo podrá ser comprobado mediante futuros estudios controlados.

Agradecimientos

A la Sra. Roseli Polo, por la asistencia técnica en la preparación del manuscrito.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. 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.
2. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 322-9.
3. Galie N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1496-502.
4. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostínil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 800-4.
5. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1258.
6. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 441-7.
7. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 529-35.
8. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2006; 354:2400-1.
9. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 158-64.
10. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 29: 469-75.
11. Barreto AC, Franchi SM, Castro CR, Lopes AA. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38: 185-95.
12. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. *Eur Respir J.* 2004; 24: 339-40.
13. ATS Committee on Proficiency Standards For Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 111-7.
14. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982; 14: 377-81.
15. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J.* 2007; 153: 1037-47.

16. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 1257-63.
17. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005; 25: 942.
18. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation.* 2007; 116: 238-48.
19. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131: 1917-28.
20. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery JL, Dartevielle P, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S):735-80S.
21. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007; 153: 779-84.
22. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacsi PJ, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report-2002. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 950-70.
23. Hertz MI, Mohacsi PJ, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Deng MC, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the Twentieth Annual Reports-2003. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 610-5.