

Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar

E. García Martínez^a, I. Ibarra de la Rosa^a, J.L. Pérez Navero^a, I. Tejero Mateo^b, J.F. Expósito Montes^c y J. Suárez de Lezo y Cruz Conde^b

^aDepartamento de Pediatría. Servicio de Críticos y Urgencias de Pediatría. Unidades de Cardiología Infantil. Hospitales ^bUniversitario Reina Sofía (Córdoba) y ^cCiudad de Jaén. España.

La hipertensión pulmonar (HTP) es una entidad poco frecuente, de difícil tratamiento y con un pronóstico infuasto. Entre los múltiples tratamientos actuales, se ha propuesto el uso de sildenafil, un inhibidor selectivo de la isoenzima 5 de la fosfodiesterasa, en el tratamiento de la HTP primaria y secundaria. Se presenta la experiencia en una lactante, afectada de HTP secundaria a estenosis mitral y ductus arterioso persistente, que en el postoperatorio de una comisurotomía mitral en cuidados intensivos, desarrolló un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva, con persistencia de HTP grave a pesar de la corrección quirúrgica. Tras el fracaso de las terapias convencionales fue tratada con sildenafil. La evolución clínica fue satisfactoria, permitiendo la extubación y la retirada de los fármacos vasoactivos; las cifras de presión pulmonar y de presión de aurícula izquierda descendieron, consiguiendo dar de alta hospitalaria a la paciente, que en la actualidad sigue tratamiento ambulatorio con sildenafil oral con una aceptable situación hemodinámica. Se discuten las alternativas al tratamiento convencional de la HTP, incidiendo particularmente en la experiencia en pediatría.

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar. Estenosis mitral. Ductus arterioso persistente. Tratamiento. Sildenafil.

SILDENAFIL IN THE TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

Pulmonary hypertension (PHT) is a rare entity that is difficult to treat. Prognosis is poor. Sildenafil, a selective inhibitor of type 5 phosphodiesterase, has been proposed among the many treatments available for primary and secondary pulmonary hypertension. We report our experience with an infant with pulmonary hypertension due to congenital mitral stenosis and persistent ductus arteriosus, who developed congestive cardiac failure with persistent PHT despite surgical correction. Conventional treatment was unsuccessful and the patient was treated with

sildenafil. The clinical course was satisfactory, allowing extubation and withdrawal of vasoactive drugs; pulmonary and left atrial pressure decreased and the patient was discharged. She is currently being treated on an outpatient basis with oral sildenafil and shows satisfactory hemodynamic status. We review alternatives to conventional treatments for pulmonary hypertension with special reference to pediatrics.

Key words:

Pulmonary hypertension. Mitral stenosis. Persistent ductus arteriosus. Treatment. Sildenafil.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) en pediatría es una enfermedad poco frecuente. Puede ser primaria, con un pronóstico muy desfavorable en la evolución de los pacientes que la presentan¹. En las formas secundarias a cardiopatías con hiperflujo pulmonar u obstrucción del corazón izquierdo, el pronóstico depende de la corrección quirúrgica del defecto primario. En ocasiones, la HTP secundaria se convierte en una situación irreversible, a pesar de la cirugía correctora. En ambos casos, sólo los pacientes que responden a la prueba vasodilatadora lo harán también con el tratamiento con antagonistas del calcio²; el óxido nítrico inhalado (NOi) y las prostaciclina pueden ser eficaces en pacientes no respondedores, utilizadas como puente o incluso como alternativas al trasplante pulmonar.

En la búsqueda de nuevas estrategias para tratar la HTP se ha propuesto el uso de sildenafil como vasodilatador pulmonar selectivo, de administración oral^{3,4}. Sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa (PDE) tipo 5, que incrementa las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima, cuerpos cavernosos y pulmón^{5,6}.

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez Navero.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: ucip@hrs.sas.junta-andalucia.es

Recibido en diciembre de 2002.

Aceptado para su publicación en marzo de 2003.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Lactante de 4 meses de edad con desnutrición y retraso ponderal diagnosticada mediante ecocardiografía de estenosis mitral, ductus arterioso persistente e HTP. Se practicó cateterismo diagnóstico-terapéutico con cierre percutáneo del *ductus* mediante dispositivo de Amplatz, apreciándose descenso importante de presiones pulmonares (80 a 60 mmHg para la presión sistólica de arteria pulmonar, 48 a 35 mmHg para la presión media de arteria pulmonar y de 24 a 14 mmHg para la presión capilar pulmonar [PCP]). En principio no se consideró oportuna la realización de la prueba vasodilatadora durante éste. La evolución fue favorable, y pudo ser dada de alta a su domicilio.

Reingresó 20 días después con aspecto de enfermedad grave tras sufrir un episodio de cianosis y dificultad respiratoria, coincidiendo con la inserción de una sonda nasogástrica para alimentación enteral. La reevaluación ecocardiográfica no ofreció nuevos datos de interés, por lo que se practicó estudio hemodinámico en el que se demostró la existencia de una estenosis mitral grave (gradiente de 18 mmHg) con HTP importante (PCP de 20 mmHg y presión de la arteria pulmonar [PAP] de 95/48 mmHg) con picos suprasistémicos, que respondieron a la prueba de hiperoxia, consiguiendo un descenso de 10 mmHg en los valores medios de presión (16%).

Dada la situación de la paciente, permaneció en ventilación mecánica con sedoanalgesia y apoyo inotrópico. Se indicó tratamiento con losartán y amlodipino, sin resultados satisfactorios. Las crisis de HTP fueron cada vez más frecuentes y graves, por lo que se decidió tratamiento quirúrgico de la estenosis mitral. Se realizó comisurotomía mitral con buen resultado funcional (gradiente transmitral de 5 mmHg sin insuficiencia valvular), pero con grave HTP residual que precisó NOi para conseguir la salida de la bomba de extracorpórea.

Pese al tratamiento con NOi, sedación a altas dosis, hiperventilación moderada, antagonistas del calcio e inodilatadores (milrinona), la paciente continuó con frecuentes crisis de HTP, constatados por incrementos en la presión sistólica de ventrículo derecho medidas mediante catéter alojado en éste (por imposibilidad técnica para mantener el catéter en la arteria pulmonar).

Dada la evolución tórpida del cuadro y la imposibilidad de aplicación de otros tratamientos por vía inhalada como el epoprostenol, al quinto día de la corrección quirúrgica se introdujo sildenafil oral en dosis de 2 mg/kg cada 6 h previo consentimiento informado y autorización para el uso compasivo del fármaco. Con ello se consiguió un significativo descenso en la presión sistólica del ventrículo derecho desde aproximadamente 70 a 64 mmHg; el número de crisis de HTP que precisaron sedación adicional se redujo de forma importante, pudiendo retirarse el NOi al segundo día de la administración de sildenafil; igualmente, mejoraron de manera significativa los pará-

TABLA 1. Valores medios de presión arterial media (PAM), presión de aurícula izquierda (PAI), presión sistólica de ventrículo derecho (PSVD) y del índice de oxigenación (IO) antes y después de la introducción del tratamiento con sildenafil

	Antes	Después	p
PAM (mmHg)	66,59	66,55	No significativo
PAI (mmHg)	18,41	16,20	< 0,001
PSVD (mmHg)	69,58	63,88	< 0,001
IO	1,51	2,68	< 0,001

Para el cálculo de medias se utilizaron los valores de los períodos comprendidos entre los días 0 y 5 (antes) y los días 6 y 11 (después) del postoperatorio de la comisurotomía valvular realizada a la paciente.

metros de oxigenación (cociente presión parcial arterial de oxígeno [PaO₂]/fracción inspirada de oxígeno [FiO₂] 1,51 ± 0,37 frente a 2,67 ± 0,37 antes y después del tratamiento, respectivamente; p < 0,0001; tabla 1), siendo posible entonces el destete del respirador. También se produjo una reducción significativa de los valores de presión de la aurícula izquierda (tabla 1) (p < 0,001). La presión arterial sistémica no se modificó durante el tratamiento (tabla 1).

Los efectos beneficiosos se hicieron más evidentes tras duplicar la dosis de sildenafil, con presiones sistólicas de ventrículo derecho de 60 mmHg. Sin embargo, por presentar episodio de hipotensión leve, se decidió reducir de nuevo la dosis a la mitad. La evolución fue satisfactoria, permitiendo el alta hospitalaria de la paciente, con una buena función biventricular y presión pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía de 80 mmHg.

DISCUSIÓN

La HTP se define como el aumento de la presión media de la arteria pulmonar por encima de 25 mmHg en reposo y de 30 mmHg durante el ejercicio⁷. Su desarrollo requiere una predisposición genética, en el caso de la HTP primaria (gen *BMRP2*, que conduce a una alteración de la apoptosis), factores facilitantes (mujeres, gestación) y factores desencadenantes (anorexígenos, aceite tóxico, virus de la inmunodeficiencia humana, colagenosis o incremento del flujo pulmonar entre otras causas). El proceso patogénico tiene lugar en el vaso pulmonar a tres niveles: en la luz vascular, donde se produce una diátesis pre-trombótica; en el endotelio, en el que tiene lugar un desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico [NO] y prostaciclina) y vasoconstrictoras (tromboxano A₂ endotelina-1) a favor de estas últimas; y en las células musculares, donde la alteración de los canales iónicos produce un aumento del calcio intracelular. Todo ello conduce a un incremento en la proliferación celular y del tono vascular^{7,8}.

El caso que se presenta en nuestro trabajo se trataría, en un principio, de una HTP secundaria. El tratamiento

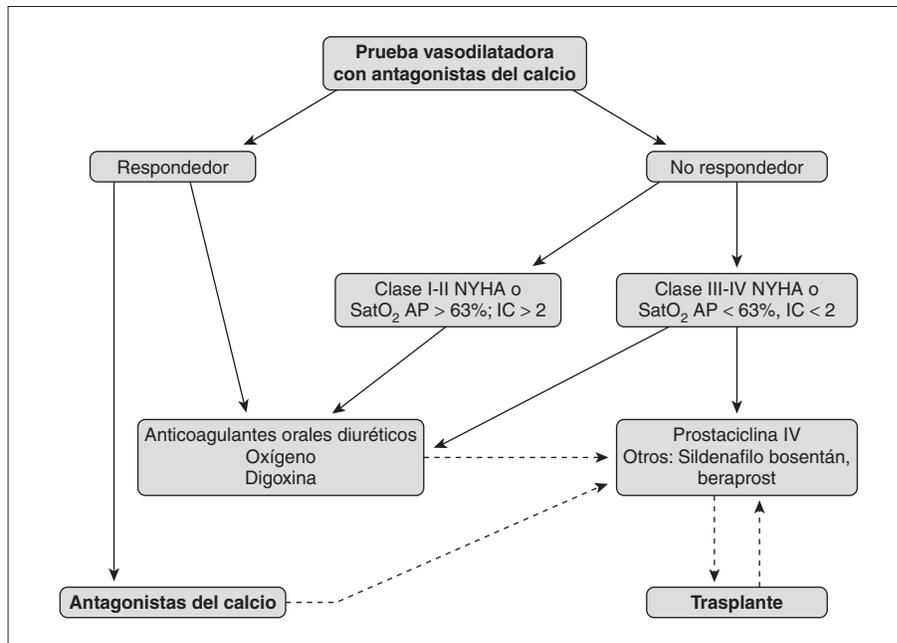


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP). Modificado del documento de consenso sobre HTP de la Sociedad Española de Cardiología y la SEPAR⁷. NYHA: New York Heart Association; SatO₂ AP: saturación de oxígeno en arteria pulmonar; IC: índice cardíaco.

de la HTP estaría supeditado, en primer lugar, a la corrección quirúrgica del defecto cardíaco. Una vez realizada ésta, las presiones en el circuito pulmonar deben normalizarse. La indicación de corrección de la cardiopatía origen de la HTP depende de su propia naturaleza (posibilidades reales de corrección de ésta) y de la magnitud del hiperflujo pulmonar generado. Cuando el cociente entre el flujo pulmonar y el sistémico es superior a dos, existe riesgo de que la HTP secundaria se convierta en fija, sin que se consiga su resolución, a pesar de la corrección de la cardiopatía. En esta situación, el tratamiento es sólo farmacológico. En nuestra paciente, dada la limitación en la corrección quirúrgica del defecto mitral por su corta edad, se optó, en primer lugar, por el cierre del *ductus* que disminuye el hiperflujo pulmonar. Sin embargo, la escasa mejoría clínica obligó posteriormente a realizar comisurotomía mitral, a pesar del riesgo de insuficiencia valvular posterior. No obstante, precisó mantener después tratamiento médico para la HTP.

El tratamiento convencional se basa en anticoagulación oral, digital y diuréticos si existe insuficiencia cardíaca y oxigenoterapia cuando se produce hipoxemia grave. El uso de vasodilatadores se ve limitado por su escasa especificidad sobre el territorio vascular pulmonar. Está probada la eficacia de los antagonistas de calcio en los casos que responden a la prueba aguda vasodilatadora. La prostaciclina intravenosa, además de su acción vasodilatadora inmediata, ha demostrado tener un efecto remodelador y restaurador de la función endotelial del vaso pulmonar⁷.

Con el mejor conocimiento de la patogénesis de la HTP, están surgiendo nuevos tratamientos dirigidos específicamente a tratar las alteraciones básicas de la enfermedad. De esta forma, en la actualidad se dispone de análogos

de la prostaciclina por diferentes vías, antagonistas de la endotelina-1 y liberadores y potenciadores del NO endógeno (entre los que se encuentra el sildenafil). La figura 1 indica las alternativas terapéuticas disponibles, estando de acuerdo al consenso del grupo español de HTP⁷.

El NO es uno de los más importantes moduladores del tono microvascular. Liberado desde el endotelio vascular, actúa como molécula señal del sistema nervioso, estimulando la síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y GMPc en las células musculares, induciendo su relajación. Su efecto es antagonizado por las PDE, encargadas de la degradación del AMPc y GMPc. De los once tipos de PDE descritos sólo algunos tendrían influencia sobre el sistema cardiovascular y respiratorio. La PDE-3 inactiva el AMPc, siendo inhibida por milrinona, amrinona y teofilina, que inducen así un incremento en la contractilidad cardíaca y relajación vascular y de la vía aérea; la PDE-5, muy abundante en músculo liso del tejido pulmonar y los cuerpos cavernosos y en plaquetas^{6,9}, inactiva el GMPc, y es inhibida por zaprinast, E4021, DMPPO, dipiridamol y sildenafil.

Se ha descrito recientemente la eficacia del sildenafil. Atz y Wessel demostraron que la administración de sildenafil por vía enteral minimiza el efecto rebote que se produce tras la retirada del NO¹⁰. En modelos animales, la administración de sildenafil contrarrestó la HTP inducida¹¹⁻¹³. También estudios experimentales en seres humanos, con HTP de base o inducida en voluntarios sanos, demuestran que sildenafil puede mejorar su control¹⁴.

Michelakis et al¹⁵ compararon, en adultos enfermos, el uso de NOi y sildenafil oral, y obtuvieron un incremento similar de las cifras de GMPc con ambos tratamientos. Hubo además un incremento del gasto cardíaco cuando

se administraba sildenafil; en ningún caso se produjo descenso significativo de las cifras de presión arterial sistémica. La combinación de ambos tratamientos se siguió de un mayor incremento de las concentraciones de GMPc, probablemente porque el uso concomitante de inhibidores de PDE-5 con NOi en lugar de vasodilatadores sistémicos potencia la selectividad local de éste⁵. Existen además numerosos trabajos sobre el sinergismo positivo de sildenafil con prostaciclina inhalada; comparando ambos tratamientos, las prostaciclina inhalada parecen tener un efecto mayor, mientras que la acción de sildenafil sería más prolongada^{15,16}.

Los datos de nuestra paciente concuerdan con los obtenidos en adultos afectados de HTP. La evolución clínica fue favorable con un descenso de las presiones pulmonares tras la introducción del sildenafil en el tratamiento. Es difícil determinar si esa evolución favorable puede atribuirse sólo a sildenafil o si se trata de la recuperación funcional postoperatoria. No obstante, el aumento de las presiones pulmonares que se produjo tras disminuir la dosis de sildenafil a la mitad, parece apoyar su efecto beneficioso sobre la HTP. Estos hallazgos son similares a los de Abrams³ y a los de Sayin¹⁷, que comunicaron casos aislados de pacientes pediátricos tratados con sildenafil, en quienes se produjo una mejoría de la sintomatología y de los hallazgos ecocardiográficos, aunque no se obtuvieron datos hemodinámicos demostrativos. En cualquier caso, la evidencia de su utilidad en adultos plantea la necesidad de ensayos clínicos que pongan de manifiesto la eficacia del sildenafil como alternativa al tratamiento convencional de la HTP en la infancia, probablemente en la línea de los estudios con modelos animales que demuestran un descenso de las presiones pulmonares y incremento del gasto cardíaco con la aplicación de sildenafil intravenoso¹⁸.

En resumen, sildenafil se perfila como una herramienta específica que podría ser útil en el tratamiento de la HTP a todas las edades, con escasos efectos secundarios y posibilidad de combinación con otros fármacos que actúan sobre el endotelio del lecho vascular pulmonar. Su biodisponibilidad oral lo convierte en una nueva alternativa terapéutica muy atractiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barst RJ, Rubin LJ, Mc Goon. Survival in primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
2. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111-7.
3. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee G. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E2.
4. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension; comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.
5. Bigatello LM, Hess D, Dennehy KC, Medoff BD, Hurford WE. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 2000;92:1827-9.
6. Lodato RF. Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy? *Am J Res Crit Care Med* 2001;163:312-3.
7. Hipertensión arterial pulmonar: Documento de consenso. Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Meditex, 2002.
8. Rubin LJ. Therapy of pulmonary hypertension: Targeting mechanism with selective treatment delivery. *Crit Care Med* 2001;29:1086.
9. 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.
10. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999;91:307-10.
11. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424.
12. Weimann J, Ullrich R, Hromi J, Fujino Y, Clark MW, Bloch KD, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2000;92:1702-12.
13. Ichinose F, Erana-García J, Hiromi BA, Raveh Y, Jones R, Krim L, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2001;29:1000-5.
14. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled nitric oxide for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
15. Michelakis 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 nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.
16. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104: 1218.
17. Sayin T, Zenci M. Sildenafil in primary pulmonary hypertension—is there a subset of patient who respond favourably? *Can J Cardiol* 2002;18:676-8.
18. Sheckerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 1098-102.