

Monoterapia con sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar grave

Sildenafil monotherapy in patients with severe pulmonary hypertension

Rodolfo Vega Candelario¹ <https://orcid.org/0000-0003-4459-8350>

¹Hospital Provincial Docente "Roberto Rodríguez Fernández". Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila. Morón, Ciego de Ávila. Cuba.

Correspondencia. Correo electrónico: rvc_50@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 a pacientes con cardiopatías adquiridas y congénitas, con hipertensión pulmonar, puede mejorar la calidad y pronóstico de vida, tanto en cardiopatías quirúrgicas como no quirúrgicas, con hipertensión pulmonar grave.

Objetivos: Analizar los resultados de la monoterapia con sildenafil en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos, con cardiopatías congénitas y adquiridas e hipertensión pulmonar grave.

Método: Estudio descriptivo en 60 pacientes que recibieron sildenafil para hipertensión arterial pulmonar grave, secundaria a cardiopatías adquiridas izquierdas, congénitas. Se observó: dosis, duración del tratamiento, tolerancia, evolución clínica y ecocardiográfica, clase funcional y tratamiento quirúrgico según resultados del cateterismo cardiaco.

Resultados: En el período entre diciembre de 2017 a diciembre de 2018 se operaron con hipertensión arterial pulmonar grave, 20 enfermos con trastornos valvulares cardíacos izquierdos, 8 congénitos y 3 tumores cardíacos primarios, con administración de sildenafil en dosis de 100 a 150 miligramos diarios. Hubo otros 29 pacientes con cardiopatías, que aunque no eran quirúrgicos, mejoraron su calidad y pronóstico de vida.

Conclusiones: Resultó útil la indicación de sildenafil, para mejorar la calidad y el pronóstico de vida, tanto en pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos con cardiopatías e hipertensión pulmonar grave.

Palabras clave: cardiopatía congénita; cardiopatía adquirida; hipertensión pulmonar; monoterapia con sildenafil; calidad de vida; pronóstico de vida.

ABSTRACT

Introduction: Treatment with phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with acquired and congenital heart disease, with pulmonary hypertension, can improve the quality and prognosis of life, both in surgical and non-surgical heart disease, with severe pulmonary hypertension.

Objectives: To analyze the results of sildenafil monotherapy in surgical and non-surgical patients, with congenital and acquired heart disease and severe pulmonary hypertension.

Method: Descriptive study in 60 patients who received sildenafil for severe pulmonary arterial hypertension, secondary to congenital left acquired heart disease. It was observed: dose, duration of treatment, tolerance, clinical and echocardiographic evolution, functional class and surgical treatment according to cardiac catheterization results.

Results: In the period between December 2017 and December 2018, 20 patients with left heart valvular disorders, 8 congenital and 3 primary cardiac tumors, with sildenafil daily administration doses of 100 to 150 milligrams, were operated with severe pulmonary arterial hypertension. There were 29 other patients with heart disease, which although they were not surgical, improved their quality and prognosis of life.

Conclusions: The prescription of sildenafil was useful to improve the quality and prognosis of life, both in surgical and non-surgical patients with heart disease and severe pulmonary hypertension.

Keywords: congenital heart disease; acquired heart disease; pulmonary hypertension; monotherapy with sildenafil, quality of life; life forecast.

Recibido: 16/04/2019

Aprobado: 18/12/2019

INTRODUCCIÓN

En 1998 les fue otorgado el premio Nobel de medicina y fisiología a *Robert Furchgott*, *Louis Ignarro* y *Ferid Murad*, por sus contribuciones al descubrimiento del modo de acción del óxido nítrico (ON), según los métodos clásicos de investigación de la fisiología y de la farmacología. Se produce en la mayoría de las células para facilitar la transmisión de señales a través de las membranas celulares. El descubrimiento de esta propiedad ha representado un nuevo principio de señalización en los sistemas biológicos y mecanismos patológicos.⁽¹⁾

La hipertensión pulmonar afecta a las arterias pulmonares y al lado derecho del corazón.^(2,3) Algunas formas de hipertensión pulmonar son afecciones graves que empeoran progresivamente, a veces mortales. Otras no son curables, pero el tratamiento puede ayudar a disminuir síntomas y mejorar la calidad de vida.^(4,5,6,7)

Los signos y síntomas en las etapas iniciales, podrían no ser evidentes durante meses o incluso años. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas empeoran.⁽⁸⁾

Entre los agentes terapéuticos potenciales, se encuentra el citrato de sildenafil, inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa,⁽⁹⁾ responsable de la hidrólisis intracelular del GMPc, que potencia la relajación mediada por óxido nítrico (ON) al disminuir su degradación.^(10,11,12) El GMPc está implicado en caminos de señalización intracelular y actúa como un segundo mensajero.^(13,14,15,16,17)

En diversas enfermedades como hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, envejecimiento, tabaquismo, disfunción eréctil e insuficiencia cardiaca, se han observado alteraciones de la vía del ON y del GMPc.^(18,19)

En 1980, *Robert Ferchgott* descubrió que el endotelio liberaba un factor que producía relajación del músculo liso vascular, cuando se estimula con sustancias como la acetilcolina, histamina o bradiquinina. El autor sospechó que esta sustancia era un radical semejante al ON, que elevaba los niveles de GMPc del músculo liso.^(20,21)

El sildenafil es un inhibidor preferencial de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) con una concentración inhibitoria del 50 % (CI₅₀), de 3,5 mmol/L, en tanto que para la PDE-6 es de 37 mmol/L y para la fosfodiesterasa-1 (PDE-1), de 280 mmol/L. Una dosis única de 100 mg de sildenafil, alcanza concentraciones plasmáticas de 1,2 mmol/L, suficientes para inhibir la PDE-1, aumentada en la

hipertensión arterial pulmonar (HTAP), lo cual explica en parte su efecto benéfico antiproliferativo, al incrementar el AMPc.^(22,23,24)

El sildenafil como inhibidor de la PDE-5, al disminuir la poscarga del ventrículo derecho (VD) y aumentar el inotropismo, tiene una ventaja sobre aquellos fármacos que actúan solo en los vasos sanguíneos pulmonares. Por otra parte, existe experiencia clínica de los efectos fisiológicos y estructurales favorables, al inhibir la PDE-5 en pacientes con insuficiencia cardíaca de diversa etiología, atribuible a la activación de la proteína quinasa G en los miocitos ventriculares y cuyo efecto es dosis-dependiente.^(25,26)

En 2005, el sildenafil obtuvo la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos, para el tratamiento de la HTAP. En México, el sildenafil recibió la aprobación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para la misma indicación, en 2010 y 2011 respectivamente, también en 2016.^(27,28,29)

Lewis y otros evaluaron el impacto en la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, del sildenafil, en pacientes con hipertensión arterial sistólica pulmonar (HTASP) secundaria a insuficiencia cardíaca sistólica. Luego de 12 semanas disminuyó significativamente la resistencia vascular pulmonar (RVP) en reposo y ejercicio, junto a un aumento del volumen expulsivo, lo cual se vio reflejado en mejoría clínica.⁽³⁰⁾ En pacientes con HTASP secundaria a disfunción crónica del ventrículo izquierdo, disminuyó la resistencia vascular pulmonar (RVP) en ejercicio y mejoró el consumo máximo de oxígeno luego de administración única.⁽³⁰⁾

La clasificación cuantitativa de la presión pulmonar, puede valorar la mejoría o no de los enfermos; operados o no, de la siguiente forma de acuerdo con la gravedad:

- Hipertensión pulmonar leve: presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) > 35 - 40 mmHg.
- Hipertensión pulmonar moderada: PSAP 40- 60 mmHg.
- Hipertensión arterial pulmonar grave: > 60 mmHg.^(30,31)

El objetivo de este trabajo, es analizar los resultados de la monoterapia con sildenafil en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos, con cardiopatías congénitas y adquiridas e hipertensión pulmonar grave.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal. El universo estuvo integrado por 500 pacientes estudiados en la Sala de Cardiología del Hospital Provincial Docente "Capitán Roberto Rodríguez Fernández" de Morón, Ciego de Ávila, Cuba, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018. El grupo de estudio estuvo constituido por 60 enfermos que clínicamente tenían capacidad funcional III-IV (según la *New York Heart Association*) y en el ecocardiograma dópler con Equipo *Filips i33*, una presión arterial pulmonar mayor de 60 mmHg. En los quirúrgicos se añade el cateterismo cardíaco. Los pacientes recibieron tratamiento con dosis de 25 mg diarios de sildenafil y se aumentó según la respuesta y tolerancia. La dosis llegó a 150 mg en casos necesarios. Se observaron las reacciones adversas durante el tratamiento.

Fueron incluidos los pacientes portadores de cardiopatías congénitas o adquiridas, con hipertensión pulmonar grave, que su capacidad funcional fuera III-IV y presión arterial pulmonar mayor de 60 mmHg. Fueron excluidos aquellos en los que no fue posible recolectar toda la información de las historias clínicas.

Las variables estudiadas fueron: edad, tipo de lesión estructural (según evaluación clínica, electrocardiográfica, ecocardiográfica y cateterismo cardiaco en los quirúrgicos), clase funcional (grado III-IV según NYHA), reacciones adversas, evolución de la clase funcional (según la NYHA), fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y presión en sistólica de la arteria pulmonar (PSAP).

Se utilizan la media y la desviación estándar para resumir las variables cuantitativas y se calcularon frecuencias para las cualitativas. La información se presenta en forma de tablas y gráficos.

La información obtenida se utilizó de forma confidencial, solo para el análisis grupal y bajo ninguna circunstancia se divulga información personal de los pacientes.

RESULTADOS

Tabla 1 - Distribución de los pacientes estudiados, según grupos etarios

| Grupo etarios | n | % |
|---------------|----|------|
| 20 – 30 | 5 | 8,3 |
| 31 – 40 | 8 | 13,3 |
| 41 – 50 | 16 | 26,7 |
| 51 – 60 | 18 | 30 |
| > 60 | 13 | 21,7 |
| Total | 60 | 100 |

Prevalcieron los enfermos menores de 60 años (78,3 %) y entre 41 - 50 años.

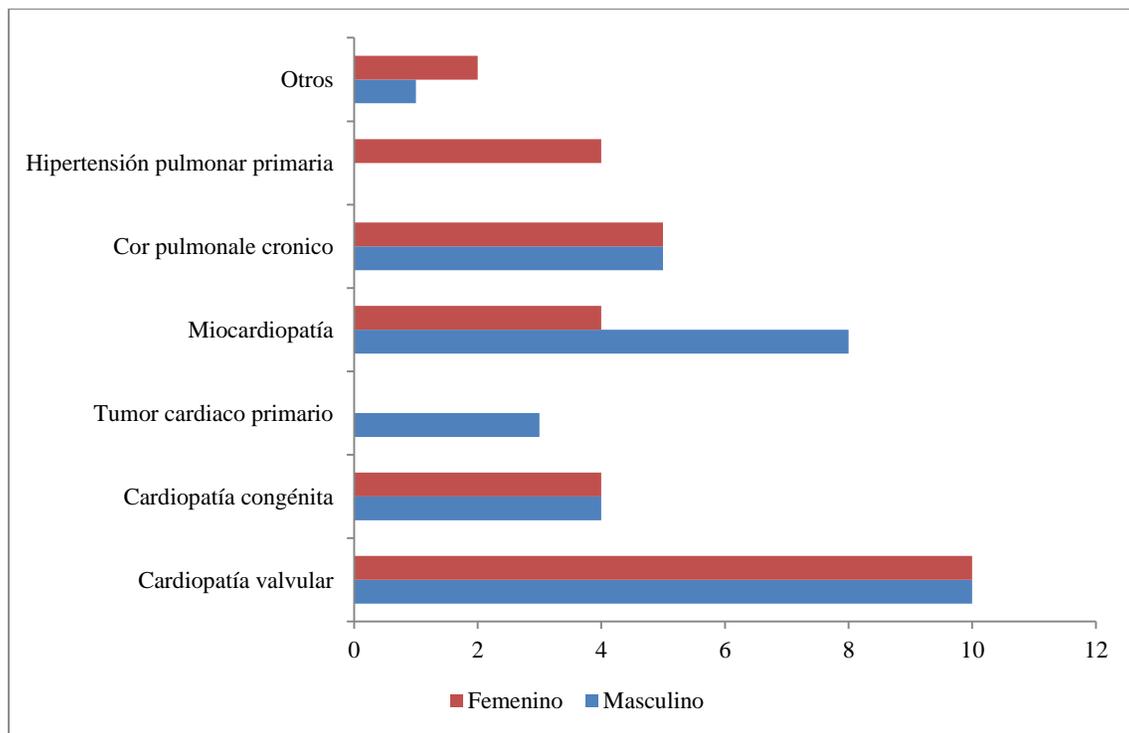


Fig. 1 – Distribución por grupos de enfermedades, de acuerdo al sexo.

Los grupos de pacientes, masculinos y femeninos, fueron aproximadamente similares.

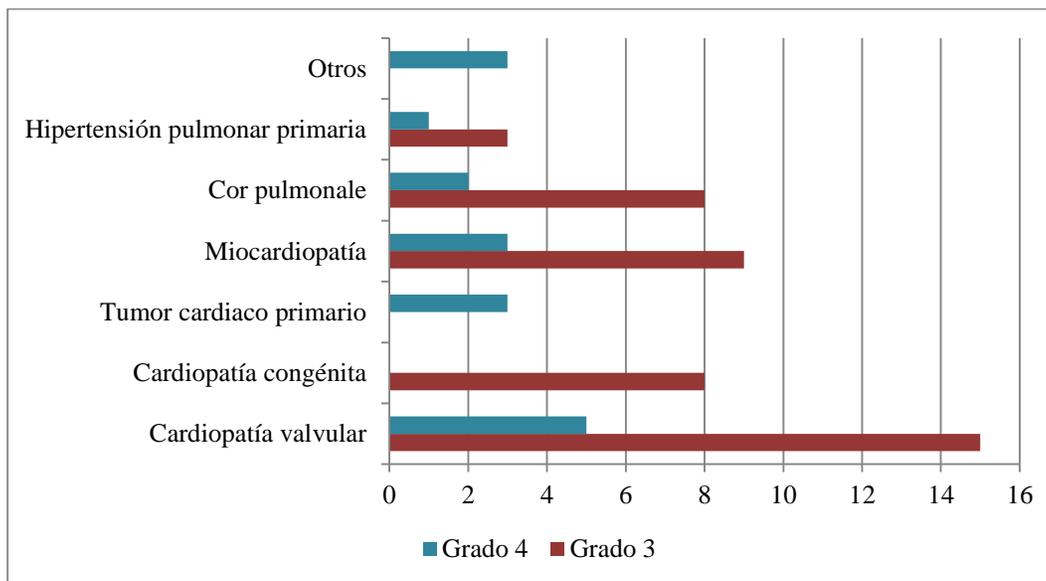


Fig. 2 - Clase funcional de los pacientes por grupos de enfermedades al inicio del tratamiento.

Según la clasificación de NYHA todos fueron de la clase funcional III-IV, prevaleció la IV. En la mayoría de los enfermos se utilizó como dosis estable entre 100 y 150 mg de sildenafil diario, dividido en 2 o 3 subdosis.

Tabla 2 - Valores de la HTAP, clase funcional y FEVI al inicio del tratamiento

| Enfermedades | HTAP en grado III | HTAP en grado IV (mm Hg) | FEVI (%) |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------------|----------|
| Operados de cardiopatías valvulares | 66,4 ± 5 | 68,6 ± 4 | 45,6 |
| Operados de cardiopatías congénitas | 62,1 ± 2 | - | 52,2 |
| Tumores Cardiacos Primarios | - | 67,4 ± 3 | 54,2 |
| Miocardiopatías | 64,4 ± 4 | 65,2 ± 4 | 50,1 |
| Corazón pulmonar Crónico | 63,5 ± 3 | 65,2 ± 2 | 48,4 |
| Hipertensión Pulmonar Primaria | 61,1 ± 1 | 62,2 ± 2 | 52,3 |
| Otros | - | 67,5 ± 6 | 45,4 % |

Se observaron los valores de las presiones arteriales sistólicas pulmonares por encima de 60 mmHg al inicio de la monoterapia con sildenafil. Con un promedio de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por debajo del nivel normal (Normal: 55 - 65 %) y la capacidad funcional de III - IV (Según NYHA).

Tabla 3 - Clase funcional de los pacientes por grupos de enfermedad al año de monoterapia con sildenafil (Según NYHA), fracción de eyección (FEVI) y presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP).

| Tipos de enfermedades | Grado I | Grado II | Grado III | FEVI | HTAP- (PSAP) mmHg |
|--|---------|----------|-----------|------|----------------------|
| Cardiopatías valvulares de corazón izquierdo | 19 | 0 | 1 | 58,6 | 38 |
| Cardiopatías congénitas operadas | 8 | 0 | 0 | 56,8 | 36,8 |
| Tumores cardiacos primarios | 3 | 0 | 0 | 62,8 | 25,2 |
| Miocardopatías | 10 | 2 | 0 | 55,2 | 52,1 |
| Corazón pulmonar crónico | 6 | 3 | 1 | 54,5 | 54 |
| Hipertensión pulmonar primaria | 2 | 2 | 0 | 61,2 | 40,2 |
| Otros | 0 | 1 | 2 | 53,8 | 56,2 |

Al año de monoterapia con sildenafil, la presión en la arteria pulmonar disminuyó, la FEVI aumentó de forma significativa, mejoró la calidad y el pronóstico de vida de los enfermos, con clase funcional grado I en la mayoría (según NYHA).

Mejoró el estado hemodinámico, con mejor funcionamiento del ventrículo derecho, mayor oxigenación de la sangre por mejor flujo pulmonar.

Las reacciones adversas fueron ligeras y ocasionales: cefalea, sudoración escasa, mareos, hipotensión ligera, dispepsia. Desaparecieron en días, independientemente de la dosis y su incremento progresivo.

DISCUSIÓN

En la investigación presentada se operaron por cirugía cardiovascular 31 (51,7 %) de los enfermos que padecían hipertensión pulmonar grave por cardiopatías quirúrgicas mientras otros estudios no reflejaron

pacientes quirúrgicos. Prevalcieron las edades en las cuales los pacientes son, social, laboral y económicamente útiles, es decir, entre 20 y 60 años. En todos mejoró su capacidad funcional, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, disminuyó la presión sistólica de la arteria pulmonar y mejoró la calidad de vida.

El sildenafil es un compuesto activo por vía oral con gran selectividad por la fosfodiesterasa-5 (PDE-5). Cinco estudios aleatorizados, controlados, en pacientes con HTAP, tratados con sildenafil han reportado mejoría en síntomas, capacidad para el ejercicio y hemodinámica.^(23,24,25,26,27) En estos no se incluyeron enfermos con HTAP grave, multicausal. Prevalció la clase funcional IV, quirúrgicos y no quirúrgicos, primarias y secundarias.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, con sildenafil usado en la hipertensión arterial pulmonar (SUPER, por sus siglas en inglés) que incluyó a 278 pacientes con HTAP idiopática, asociada a enfermedad del tejido conectivo y cardiopatías congénitas en clase funcional II-III (NYHA/WHO), se comparó la terapia con sildenafil 20, 40 y 80 mg por vía oral cada 8 h, frente a placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron de leve a moderada intensidad (rubicundez, dispepsia y diarrea) pero no incluyó hipertensión pulmonar grave, ni dosis de 100 a 150 mg de sildenafil como monoterapia.

La era moderna del tratamiento específico para la HTAP comienza a finales de la década de los noventa. Se han logrado avances significativos, pero sin tener en cuenta los cardiopatas con hipertensión pulmonar grave (PSAP > 60 mmHg).⁽²⁵⁾

Las guías para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, publicadas en 2009, recomiendan sildenafil y tadalafil (nivel de evidencia I-A y I-B, respectivamente) en pacientes con HTAP (grupo I) en clase funcional II y III (NYHA/WHO).⁽²⁶⁾ Siempre en terapia combinada de prostanoides con sildenafil.

En el contexto del quinto simposio mundial de hipertensión pulmonar celebrado en 2013, se planteó que los prostanoides parenterales deben ser la terapia de inicio, debido a que estos fármacos mejoran el pronóstico a corto plazo,^(27,28) siempre en terapia combinada.⁽²⁹⁾

Al revisar la utilidad de los prostanoides en la hipertensión pulmonar grave, son caros, con reacciones adversas graves. En pacientes con hipertensión pulmonar grave, pueden haber respuestas paradójicas.⁽³²⁾ Otros hipotensores pulmonares provocan adicción, como el selexipag, bosentán, ambrisentan, sitaxsentán, macitentan; selectivos a receptores de la endotelina A y B,^(33,34,35,36) o también el

epoprostenol.⁽²¹⁾ Presentan las mismas dificultades que los prostanoideos. No sucedió así con sildenafil, en las dosis utilizadas en la investigación.

En enfermos con hipertensión pulmonar grave, multicausal, quirúrgicos y no quirúrgicos, primarios y secundarios, con la terapéutica con sildenafil, a dosis de 100 a 150 miligramos diarios, dividido en dos o tres subdosis, mejoró el estado hemodinámico, la capacidad funcional, la fracción de eyección ventricular izquierda, disminuyó resistencia vascular pulmonar y la presión sistólica de la arteria pulmonar, desapareció la disfunción sistodiastólica del ventrículo derecho, hubo mejor oxigenación sanguínea, mejor calidad de vida y pronóstico, con ligeras y ocasionales reacciones adversas. La monoterapia con sildenafil puede ser una terapéutica barata, eficaz, con reacciones adversas ligeras y ocasionales, a dosis de 100- 150 mg, en pacientes con hipertensión pulmonar grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med.* 2006 Nov [acceso: 10/01/2019];355(19):2003-11. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa063904>
2. Miguel E, Beltrán Gámez J, Sandoval Z y Pulido T. Inhibidores de fosfodiesterasa-5 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Arch. Cardiol. Méx.* 2015 [acceso: 15/05/2019]; 85(3):215-24. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/acm/v85n3/v85n3a7.pdf>
3. Monserrat L, Penas Lado M, Castro Beiras A. Esperanzas y experiencias en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar severa. *Rev. Esp. Cardiología.* Marzo 2003; [acceso: 12/01/2019]; 56(3): 228-29. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-13043947>
4. Calderón Colmenero J, Sandoval Zárate J, Beltrán Gámez M. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger. *Archivos de Cardiología de México.* 2015 [acceso: 01/02/2019]; 85(1) :32-49. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-pdf-S1405994014001918>

5. García HRA, Castro AAM, Ramos EC, Rivero SL. Eisenmenger syndrome. A case presentation. *Revista de Ciencias Médicas de la Habana* 2014[acceso: 01/02/2019];20(3): 435-440. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revciemmedhab/cmh-2014/cmh143n.pdf>
6. León Aguilar DE, Arteaga Mancera MP, Iglesias Leboreiro J, Bernárdez Zapata I. Sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en los recién nacidos. *Rev. Méx. Cardiología*. 2014[acceso: 08/02/2019];81(2):61-63. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2014/sp142d.pdf>
7. Iversen K, Jensen SA, Jensen VT, Vejlstrop GN, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2010[acceso: 08/02/2019];31(9):1124-31. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/fc8f/037fc2ba808058a30cfe5ba8a45f2baf72b9.pdf?ga=2.155685949.745037846.1567706697-1784513207.1545434283>
8. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, Middendorff R, Müller D, Schlüter KD, et al. Expresión y función de guanilato ciclasa soluble en hipertensión arterial pulmonar. *Eur Respir J*. 2008 Oct [acceso: 09/02/2019];32(4):881-91. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/32/4/881.long>
9. Fermandois CM, López BR, León SP, Lema FG. Hipertensión pulmonar y el paciente quirúrgico: Estrategias de manejo actual. *Rev. Med. Chile*. abr. 2010[acceso: 18/02/2019]; 138 (4):496503. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0034-98872010000400016>
10. Ning ZZ, Jiang X, Zhang R, Li LX, Xiang Wu B, Zhao HQ, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, openlabel, multicentre study. *Heart*. 2011 [acceso: 18/02/2019]; 97(22): 1876-81. Disponible en: <https://heart.bmj.com/content/97/22/1876>
11. Takimoto E, Belardi D, Tocchetti CG, Vahebi S, Cormaci G, Ketner EA, et al. Sildenafil inhibits beta-adrenergic-stimulated cardiac contractility in humans. *Circulation*. 2005[acceso: 20/02/2019];112(2):642-9. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.RES.0000152262.22968.72>
12. Galiè N, Hoepe M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery LJ, Barberá AJ, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009[acceso: 20/02/2019]; 62(12): 1464.e1-e58. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-13145647>

13. Takimoto E, Champion HC, Berardi D, Susan VC, Elizabeth, et al. Glutamyl Monofosfato ciclico (cGMP) catabolism by phosphodiesterase 5A regulates cardiac adrenergic stimulation by NOS3-dependent mechanism. *Circ Res.* 2005[acceso: 24/02/2019]; 96:100-9. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.RES.0000152262.22968.72>
14. Nagayama T, Hsu S, Zhang M, Koitabashi N, Bedja D, Gabrielson KL, et al. Sildenafil stops progressive chamber, cellular, and molecular remodeling and improves calcium handling and function in hearts with pre-existing advanced hypertrophy caused by pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 2009[acceso: 28/02/2019];53(2):207-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109708034086?via%3Dihub>
15. Reffelmann T, Kloner RA. Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation.* 200[acceso: 04/03/2019]3; 108(2):239-44. Available: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000081166.87607.E2>
16. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F. 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[acceso: 10/03/2019]; 44(7):1488-96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109704013622?via%3Dihub>
17. Brindis R, Kloner R. Sildenafil in Patients with Cardiovascular Disease. *American Journal of Cardiology.* 2019[acceso: 21/07/2019];92(9A):26-36.Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000146906.42375.d3>
18. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya RA. randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J.* 2006[acceso: 14/03/2019];151(4):851-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002870305008513?via%3Dihub>
19. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2005[acceso: 14/03/2019]5; 353(20):2148-57. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa050010>
20. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-Term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The SUPER-2 study. *Chest.*

2011[acceso: 16/03/2019]; 140(5):1274-83. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(11\)60595-3/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(11)60595-3/fulltext)

21. Simonneau G, Rubin L, Galie N. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 2008[acceso: 17/03/2019]; 149(8):521-30. Disponible en: <https://annals.org/aim/article-abstract/743198/addition-sildenafil-long-term-intravenous-epoprostenol-therapy-patients-pulmonary-arterial?volume=149&issue=8&page=521>

22. Nazzareno G, Marc H, Jean LV, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar y Comité de Guías de la SEC. *Rev. Esp Cardiol.* 2016 [acceso: 22/03/2019]; 69(2):102-8. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-comentarios-guia-esc-ers-2015-sobre-articulo-S0300893216000026?redirect=true>

23. Zagolin M, Llancaqueo M. Hipertensión pulmonar: importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2015[acceso: 24/03/2019]; 26(3): 344-356. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864015000693>

24. Bigna JJ, Sime PS, Koulla Shiro S. HIV related pulmonary arterial hypertension: epidemiology in Africa, Physiopathology, and role of antiretroviral treatment. *AIDS Res Ther.* (2015) [acceso: 28/03/2019];12(1):36. Disponible en: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-015-0078-3>

25. Beltrán Gámez ME, Sandoval Zárata J, Pulido T. Inhibidores de fosfodiesterasa-5 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Arch Cardiol.* 2015[acceso: 02/04/2019];85(3):215-24. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402015000300007

26. Pugh ME, Sivarajan L, Wang L, Robbins IM, Newman JH, Hemnes AR. Causes of pulmonary hypertension in the elderly. *Chest* 2014[acceso: 15/05/2019];146(1):159-166. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215487604>

27. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Euro Heart J.*

- 2016 Jan 1 [acceso: 16/05/2019]; 37(1):67-119. Available in: <http://www.Precisdanes.thesiecardiaque.ch/Pdf/AnnEAnesth/HTA%20Pulm%20ESC.pdf>
28. Trujillo P. Cardiopatías congénitas del adulto. Rev. Urug. Cardiol. Montevideo. 2014[acceso: 17/05/2019];29(3):623-31 Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202014000300023
29. Navas P, Tenorio J, Quezada CA, Barrios E, Gordo G, Arias P, et al. Análisis molecular de BMPR2, TBX4 y KCNK3 y correlaciones genotipo-fenotipo en pacientes españoles y familias con hipertensión arterial pulmonar idiopática y hereditaria. Rev. Esp Cardiol (Engl Ed). 2016 Nov [acceso: 20/05/2019]; 69(11):1011-19. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/en-linkresolver-molecular-analysis-bmpr2-tbx4-kcnk3-S1885585716301311>
30. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso J, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary arterial hypertension. Circulation 2007[acceso: 24/05/2019]; 116(14): 1555-62. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=crpub%3dpubmed
31. Zhang YY, Xu F, Chu M, Bi L. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes ancianos críticamente enfermos. Pak J Med Sci . Enero-febrero 2017[Acceso: 25/05/2019]; 33 (1): 27-32.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368323/pdf/PJMS-33-27.pdf>
32. Carrasco Hernández L, Jara Palomares L, Abad Arranz M. Respuesta paradójica a prostanoides en paciente con hipertensión pulmonar severa. Revista Española de Neumología. Julio-Septiembre 2015[acceso: 26/08/2019]; 18(3):121-23. Disponible en: https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/revistadepatologiaspiratoria_detalle_articulo.php?aid=718
33. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S , Galiè N et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015 Dec 24[acceso: 30/03/2019]; 373(26):2522-33. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1503184?urlver=Z39.88-2003&rfrid=ori:rid:crossref.org&rfrdat=crpub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov>
34. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard DPhil LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results

from the multicenter, phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Respir Med. 2017 Oct [acceso: 15/05/2019]; 5(10):785-94. Disponible en:

[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS22132600\(17\)30305-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS22132600(17)30305-3/fulltext)

35. Humbert M, Galiè N, McLaughlin VV , Rubin LJ, Simonneau G. Una visión privilegiada del Simposio mundial sobre la hipertensión pulmonar. Lancet Respir Med . junio 2019[acceso:

27/08/2019];7(6):484-85. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(19\)30111-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(19)30111-0/fulltext)

36. Baliga RS, MacAllister RJ, Hobbs AJ. Nuevas perspectivas para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Br J Pharmacol . 2011 mayo [acceso: 30/08/2019];163(1): 125-40. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085874/pdf/bph0163-0125.pdf>

Conflictos de intereses

No se señalan conflictos de intereses.

Contribución de los autores

El autor se declara responsable de todos los contenidos publicados en el artículo.