

Hipertensión pulmonar: eficacia clínica del sildenafil en clases funcionales II-III

Isabel Otero González, Marina Blanco Aparicio, Ana Souto Alonso, Inés Raposo Sonnenfeld y Héctor Vereá Hernando

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

OBJETIVO: Valorar la eficacia del tratamiento con sildenafil en monoterapia en pacientes con hipertensión pulmonar (HP).

PACIENTES Y MÉTODOS: Se ha realizado un estudio observacional de 11 pacientes con HP en clases funcionales II y III, a quienes se administró tratamiento con sildenafil (150 mg/día). Siete presentaban HP tromboembólica crónica y no quirúrgica y 4, hipertensión arterial pulmonar. Para valorar la respuesta analizamos a los 3, 6 y 12 meses los siguientes parámetros: tolerancia al esfuerzo mediante el test de la marcha de 6 min, cambio de clase funcional y ecocardiograma para valorar la presión sistólica en la arteria pulmonar.

RESULTADOS: Encontramos una mejoría significativa de la tolerancia al esfuerzo, con un incremento de la distancia caminada en 6 min, a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento (+20, +67 y +95 m, respectivamente). Todos los pacientes mejoraron de clase funcional. El seguimiento ecocardiográfico no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los valores basal y a los 6 y 12 meses de tratamiento de la presión sistólica en la arteria pulmonar. No observamos efectos adversos significativos, aun cuando se retiró el tratamiento con sildenafil en un paciente por cefalea persistente.

CONCLUSIONES: Los hallazgos de este estudio confirman que el sildenafil es un fármaco eficaz para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar y la HP tromboembólica crónica y no quirúrgica, tanto a corto como a medio-largo plazo, con buena tolerancia y escasos efectos secundarios.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y no quirúrgica. Sildenafil. Eficacia.

Clinical Efficacy of Sildenafil in Patients With Pulmonary Hypertension in Functional Class II or III

OBJECTIVE: To assess the efficacy of treatment with sildenafil monotherapy in patients with pulmonary hypertension.

PATIENTS AND METHODS: An observational study was undertaken in 11 patients with pulmonary hypertension in functional class II or III who received treatment with sildenafil (150 mg/day). Seven of the patients had inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and 4 had pulmonary arterial hypertension. To assess treatment response, the following parameters were assessed during follow-up at 3, 6, and 12 months: exercise tolerance in the 6-minute walk test, change in functional class, and systolic pulmonary arterial pressure measured by echocardiography.

RESULTS: We observed a significant improvement in exercise tolerance, as shown by increased 6-minute walk distance after 3, 6, and 12 months of treatment (increases of 20, 67, and 95 m, respectively). All patients showed an improvement in functional class. The results of echocardiography did not reveal statistically significant differences in systolic pulmonary arterial pressure between baseline and 6 or 12 months of treatment. No significant adverse effects were observed, although sildenafil treatment was suspended in 1 patient due to persistent headache.

CONCLUSIONS: The results of this study confirm that sildenafil is an effective drug for the management of pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension both in the short term and medium to long term, and that the drug is well tolerated and shows few side effects.

Key words: Pulmonary hypertension. Inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Sildenafil. Clinical efficacy.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) se define como el aumento de la presión media en la arteria pulmonar (PmAP) superior a 25 mmHg en reposo o a 30 mmHg en ejercicio, en ausencia de enfermedad del corazón iz-

quierdo¹. La Organización Mundial de la Salud la clasifica en 5 grupos, de una manera descriptiva, teniendo en cuenta su mecanismo de producción¹. En el grupo I –hipertensión arterial pulmonar (HAP)– incluye procesos de diferente etiología, pero que comparten alteraciones fisiopatológicas comunes: HAP idiopática, formas familiares, relacionadas con fármacos o toxinas, colagenosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades de depósito, hemoglobinopatías, hipertensión portopulmonar, cortocircuitos congénitos izquierda-derecha, enfermedad venooclusiva, hemangiomatosis capilar pulmonar e hipertensión persistente del

Correspondencia: Dra. I. Otero González.
Servicio de Neumología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: iotero@canalejo.org

Recibido: 6-2-2006; aceptado para su publicación: 7-11-2006.

recién nacido. En el grupo IV figura la HP debida a fenómenos trombóticos, ya sea por afectación de arterias proximales o periféricas –HP tromboembólica crónica (HPTC)–. En los pacientes con afectación de ramas periféricas se ha observado un incremento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares y unos hallazgos patológicos similares a los de la HAP idiopática. En este grupo, no está indicada la tromboendarterectomía y se debe ofrecer un tratamiento similar al de los pacientes con HAP².

Independientemente de cuál sea la causa de la HP, el resultado final es la proliferación y remodelación del endotelio vascular, que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y a la muerte³.

El principal mecanismo patogénico implicado en el desarrollo de la HP es la disfunción de las células endoteliales, que lleva a una disminución de la producción de vasodilatadores endógenos (prostaciclina y óxido nítrico) y a un aumento de la síntesis de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1 y el tromboxano A₂^{3,4} (fig. 1). Estos hallazgos han dado lugar a la aparición de medicamentos con un potente efecto vasodilatador y antiproliferativo, como los análogos de la prostaciclina (epoprostenol⁵, iloprost⁶ y treprostinil⁷). Más recientemente se han introducido en el mercado los antagonistas selectivos o no selectivos de los receptores de la endotelina (bosentán⁸ y sitaxsentán⁹). Su introducción en el tratamiento de la HAP ha supuesto una importante mejora en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, pero algunos de estos fármacos tienen dificultades de administración, potenciales efectos secundarios y, en general, un coste elevado.

Desde el punto de vista terapéutico, la vía del óxido nítrico ha sido menos explorada. A través de esta vía actúa el sildenafil, un fármaco con una potente acción vasodilatadora pulmonar¹⁰, que inhibe la fosfodiesterasa-5 e impide la degradación del guanosinmonofosfato cíclico, incrementando la actividad del óxido nítrico endógeno. Es un fármaco de fácil administración, bien tolerado y con una buena relación coste-eficacia, de la que disponemos de una incipiente información en ensayos controlados^{11,12}.

El objetivo de esta publicación es describir las características clínico-funcionales de nuestros pacientes con HAP y HPTC en clases funcionales II-III, así como su respuesta al tratamiento con sildenafil en monoterapia. Dichos pacientes fueron estudiados en una consulta hospitalaria de HP, es decir, sin los sesgos y la selección que implican la inclusión en un ensayo clínico¹³.

Pacientes y métodos

Desde enero de 2003 a septiembre de 2005 atendimos en nuestra consulta a 30 pacientes con HP. Once pacientes que estaban en clases funcionales II-III fueron seleccionados de forma consecutiva para su tratamiento con sildenafil. El fármaco se prescribió en uso compasivo, tras el visto bueno del Ministerio de Sanidad y Consumo. El protocolo de estudio contemplaba evaluación clínica, analítica de sangre incluyendo hematimetría, serologías, autoinmunidad y estudio de hipercoagulabilidad. Las técnicas de imagen utilizadas fueron la radiografía de tórax, la gammagrafía pulmonar de ventilación-

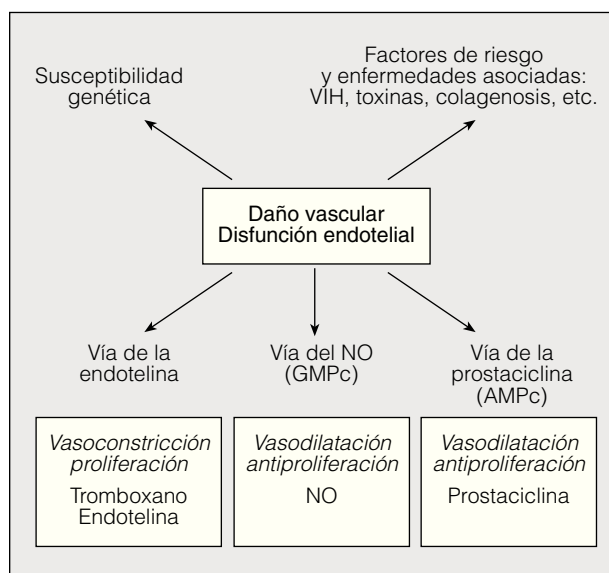


Fig. 1. Mecanismos patogénicos implicados en la hipertensión arterial pulmonar. AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; GMPC: guanosinmonofosfato cíclico; NO: óxido nítrico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

perfusión, la tomografía axial computarizada de alta resolución, la angiografía axial computarizada y angiorresonancia magnética nuclear de tórax, y según criterio clínico, arteriografía pulmonar. Se realizó asimismo un estudio de función respiratoria completo que incluyó un test de la marcha de 6 min (TM6M). En la valoración cardiográfica se efectuaron en todos los casos electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico y cateterismo cardíaco.

El cateterismo cardíaco se realizó en situación basal, a todos los pacientes, determinando la presión sistólica en la arteria pulmonar (PsAP), la presión diastólica en la arteria pulmonar, la PmAP, la presión capilar pulmonar, la presión en la aurícula derecha, el gasto cardíaco, las resistencias vasculares pulmonares y la saturación de oxígeno sistémica y pulmonar.

En todos los casos se realizó el test de vasodilatación aguda con prostaciclina, que hasta julio de 2004 se consideró positivo si se constataba un descenso de más del 20% de la PmAP¹⁴. Desde esa fecha, siguiendo el criterio del consenso internacional¹⁵, consideramos que hay respuesta cuando se produce un descenso de al menos 10 mmHg en la PmAP, quedando ésta en valores de 40 mmHg o inferiores, y sin deterioro del rendimiento cardíaco.

Todos los pacientes estaban anticoagulados con acenocumarol, 4 seguían tratamiento con digital y 7 con furosemida. Los pacientes con HPTC no se consideraron subsidiarios de tromboendarterectomía por no presentar trombos centrales. A un paciente con HPTC se le indicó oxigenoterapia crónica domiciliaria. El tratamiento con sildenafil fue en monoterapia, sin añadir otros vasodilatadores. Se inició durante una breve hospitalización para el seguimiento clínico de la presión arterial y pulsioximetría, comenzando con una dosis de 25 mg cada 8 h, que se incrementaba a 50 mg cada 8 h en las siguientes 48 a 72 h. Cada 3 meses se realizó una reevaluación clínica, analítica y del TM6M. Cada 6 meses se realizó ecocardiograma.

Para el análisis estadístico utilizamos el programa Prism versión 3.0. Todos los datos se presentan como medianas (percentiles 25-75). Para valorar las diferencias antes y después del tratamiento utilizamos el test de Wilcoxon. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

Resultados

Características basales

De los 11 pacientes tratados, 2 presentaban HAP idiopática, uno HAP asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo, otro HAP asociada a infección por el VIH y 7 HPTC con afectación de arterias periféricas y no subsidiarios de cirugía. Un paciente con HPTC estaba diagnosticado de esferocitosis hereditaria, motivo por el que se le había practicado una esplenectomía 35 años antes. En el resto de los pacientes no se detectó ningún otro factor procoagulante en el estudio de hipercoagulabilidad realizado (tabla I). Cinco eran mujeres y 6 varones. La edad mediana (percentiles 25-75) fue de 58 años (41,5-70,5). La edad mediana de los pacientes con HAP no tromboembólica fue de 25,5 años (12-47), inferior a la del grupo de pacientes con HPTC, en quienes fue de 64 años (59-72).

Antes de iniciar el tratamiento 5 pacientes estaban en clase funcional II y 6 en clase III. La tolerancia al esfuerzo se determinó por la distancia caminada en el TM6M. En situación basal los pacientes caminaban una mediana de 390 m (300-460).

La magnitud de la hipertensión, calculada por ecocardiograma transtorácico, fue grave, con una mediana de presión sistólica de 83 mmHg (71-114,5). Los datos hemodinámicos fueron los siguientes: PsAP de 80 mmHg (45-99); PmAP de 47 mmHg (33-55); índice cardíaco de 3 l/s/m² (1,5-3,5), resistencias vasculares pulmonares de 936 din-s/cm⁵ (480-1.423). En ningún caso el test de vasodilatación aguda fue positivo.

Respuesta al tratamiento

Tras el diagnóstico y la prescripción del sildenafil, se siguió a los 11 pacientes en consulta durante un mínimo de 3 meses. En 9 el seguimiento superó los 6 meses y en 7 fue de un año. Dos pacientes se mantuvieron en tratamiento más de 2 años.

Clase funcional. Los 9 pacientes que superaron los 6 meses de tratamiento mejoraron de clase funcional, manteniendo esta situación los 7 que alcanzaron un año

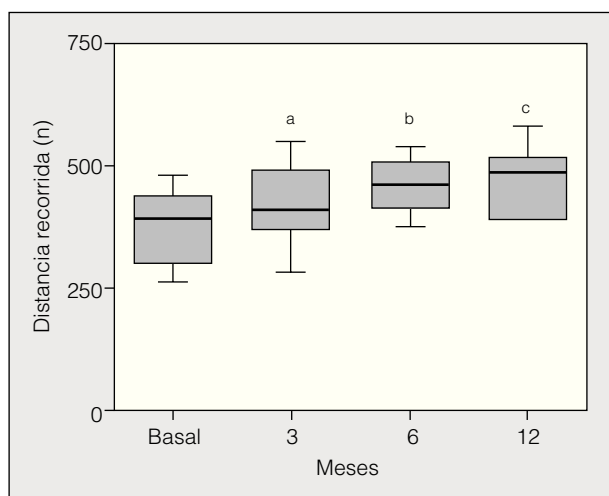


Fig. 2. Mejoría en el test de la marcha de 6 min. ^ap = 0,002. ^bp = 0,007; ^cp = 0,015.

de tratamiento. De los 2 pacientes que llevaban 3 meses de tratamiento, uno mejoró de clase III a clase II y el otro se mantenía estable.

Respuesta al esfuerzo. Observamos una mejoría constante a lo largo del período de seguimiento (fig. 2). A los 3 meses de tratamiento la mediana de la distancia caminada fue de 410 m (284-510) (p = 0,002), con un incremento de 20 m con respecto al basal. A los 6 meses la mejoría fue de 67 m (p = 0,007), y a los 12, de 95 m (p = 0,015) (fig. 2).

Evolución hemodinámica. Realizamos seguimiento ecocardiográfico a los 6 y 12 meses (fig. 3). La PsAP mediana estimada fue, respectivamente, de 80 mmHg (65-105) y 67,5 mmHg (53-102); es decir, se observó una tendencia al descenso, pero sin alcanzar la significación estadística (p = 0,21 y p = 0,06, respectivamente).

Tolerancia y efectos indeseables. Ningún paciente presentó efectos secundarios graves. Uno refirió congestión nasal, que desapareció a las pocas semanas de tratamiento. En otro caso el tratamiento se interrumpió

TABLA I
Características basales de los pacientes tratados con sildenafil

Paciente	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	PmAP (mmHg)	PsAP (mmHg)	PsAP eco (mmHg)	NYHA	TM6M (m)
1	Mujer	15	HAPI	54	90	114	III	390
2	Mujer	12	HAPI	55	75	82	III	380
3	Varón	36	HP-VIH	55	85	67	II	440
4	Varón	60	HPTC	44	85	109	II	480
5	Varón	58	HPTC	56	108	115	II	480
6	Mujer	55	HPTC	48	115	129	III	300
7	Varón	64	HPTC	47	80	83	II	432
8	Mujer	47	HP-EMTC	35	45	74	III	300
9	Varón	71	HPTC	37	60	67	III	285
10	Mujer	70	HPTC	34	52	68	III	265
11	Varón	73	HPTC	70	70	106	II	410

HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HP-EMTC: hipertensión pulmonar asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HP-VIH: hipertensión pulmonar asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; NYHA: clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association; PsAP: presión sistólica en arteria pulmonar medida por cateterismo cardíaco derecho; PsAP eco: presión sistólica en arteria pulmonar medida por ecocardiograma transtorácico; TM6M: test de la marcha de 6 min.

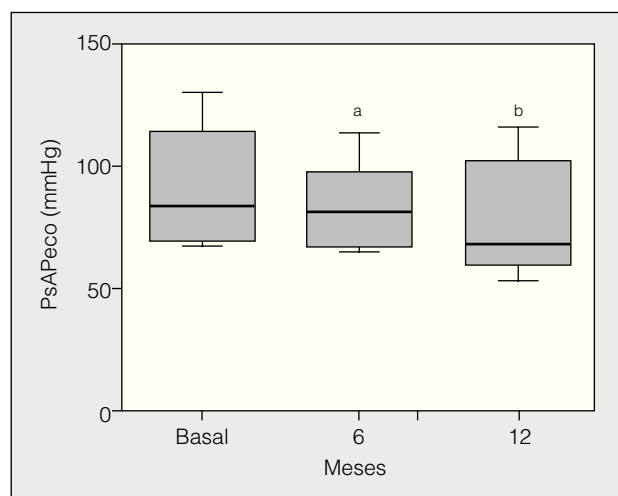


Fig. 3. Variación en la presión sistólica en arteria pulmonar, medida por ecocardiograma. ^ap = 0,2128. ^bp = 0,0625.

al cuarto mes por cefalea persistente. Se trataba de una paciente diagnosticada de HPTC con una PmAP de 56 mmHg, que tras la retirada del sildenafil se mantuvo estable y sin deterioro clínico.

Discusión

En los últimos años los avances en el conocimiento de la patogenia de la HP han permitido el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas y un cambio radical en el pronóstico de esta enfermedad. Los esquemas terapéuticos de las guías internacionales recomiendan los antagonistas del calcio en los pacientes que responden al test de vasodilatación aguda. En caso contrario, se aconsejan los prostanoideos, antagonistas de la endotelina o el sildenafil según la situación clínica del paciente, la vía de administración, los posibles efectos secundarios, el coste y la disponibilidad del fármaco^{3,15}. Pese a que las normativas no establecen indicaciones específicas para pacientes en clase funcional II, es muy probable, tal como estiman Badesch et al¹⁵, que el tratamiento precoz detenga los mecanismos patógenos y esto se traduzca en un pronóstico y una supervivencia mejores, aun cuando en la actualidad no pueda recomendarse ningún fármaco específicamente en este grupo. Por otra parte, hay que considerar que la asignación de un determinado paciente a las clases funcionales II o III es subjetiva y en ocasiones variable, y que la elección terapéutica se ve influida por las dificultades de administración del fármaco y sus posibles efectos secundarios. Basándonos en estas premisas decidimos iniciar tratamiento en nuestros pacientes en clase funcional II, que representan el 45% de la serie.

En 2002, cuando empezamos a tratar a pacientes con sildenafil, solamente el epoprostenol estaba autorizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Este fármaco requiere para su administración un catéter central y se reserva para pacientes en clase funcional avanzada^{5,14}. Ninguno de nuestros pacientes estaba en clase funcional IV, por lo que decidimos optar por una medicación por vía oral, siguiendo los esquemas de las normativas internacionales.

La elección del sildenafil como tratamiento de primera línea vino determinada porque las experiencias preliminares con este fármaco, tanto en el laboratorio de hemodinámica¹⁶ como en casos aislados a corto y medio plazo¹⁷, auguraban los buenos resultados que posteriormente se confirmaron en ensayos clínicos.

En los últimos años se ha acumulado una importante experiencia con las fórmulas terapéuticas que permiten una administración sencilla de fármacos vasodilatadores como el iloprost nebulizado o el bosentán oral. En este sentido, el sildenafil es un nuevo fármaco con eficacia similar al bosentán, como demuestran Wilkins et al¹¹ en el único estudio realizado hasta la fecha en que se compararon 2 fármacos para el tratamiento de la HAP. Estos hallazgos, unidos a la facilidad de administración, a los escasos efectos secundarios y al bajo coste, contribuyeron a que eligiéramos esta opción terapéutica.

El sildenafil ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la HAP en clases funcionales II y III en un número importante de estudios, en los que se ha constatado que mejora las variables hemodinámicas, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida^{11,12,18-21}, si bien, como ocurre con otros fármacos, en la actualidad no se dispone de datos sobre su impacto en la supervivencia. Nosotros hemos observado una mejoría clínica significativa en la tolerancia al esfuerzo, a corto y medio plazo, después de la introducción del fármaco. De esta forma, confirmamos los hallazgos de ensayos clínicos en pacientes procedentes de la práctica clínica diaria, no sujetos a las exigencias de selección de los grandes estudios multinacionales. Evidentemente, no disponemos de grupo control, por motivos éticos y porque el manejo de los pacientes se enfocó de forma práctica, siendo ellos sus propios controles.

La HPTC con afectación de ramas periféricas es una entidad en la que recientemente se ha incorporado el tratamiento con vasodilatadores, bien como puente a la cirugía²² o como tratamiento de base en los casos no quirúrgicos^{23,24}. El tratamiento con bosentán y sildenafil demuestra una importante mejoría clínica, con aumento de la tolerancia al esfuerzo y sin repercusiones negativas en el intercambio gaseoso, tal como hemos podido comprobar que ocurría de forma mantenida en nuestros pacientes.

Para la evaluación a lo largo del seguimiento hemos valorado la mejoría en la clase funcional, la tolerancia al esfuerzo con el TM6M y la PsAP medida por ecocardiografía transtorácica. En ese sentido, pese a que demostramos una mejoría mantenida y significativa en la tolerancia al esfuerzo, sólo encontramos una tendencia a la disminución de los cambios hemodinámicos en los estudios ecocardiográficos seriados, pero sin que alcanzara la significación estadística, aspecto este que ya han señalado otros autores²⁵. El test de la marcha es reproducible, seguro y de fácil realización, y además tiene implicaciones pronósticas como factor independiente²⁶, por lo que complementa los resultados de la ecografía y permite evitar la realización de un método invasivo como el cateterismo derecho. Precisamente, no realizamos cateterismo cardíaco derecho porque, fuera de un ensayo clínico, no creemos que deba utilizarse como

medida de seguimiento, sino que debe reservarse para situaciones especiales como cambios terapéuticos por deterioro clínico, inclusión en lista de trasplante, etc. En cuanto a otros parámetros, la clasificación en clase funcional parece poco objetiva y está sujeta a las interpretaciones del paciente y del observador.

También se ha propuesto para el seguimiento la resonancia magnética cardiovascular, todavía con experiencia incipiente, ya que informa del lecho arterial y permite medir la masa del ventrículo derecho. Sin embargo, vemos dificultades para su incorporación a la práctica asistencial. También debemos mencionar el papel potencial de marcadores biológicos como el péptido natriurético cerebral, que, a la vista de su eficacia, debería incluirse en el futuro inmediato para el seguimiento habitual²⁷.

En cuanto a la dosis de sildenafil, en todos los casos administramos 150 mg al día basándonos en propuestas de sólida experiencia^{11,19,20,21,23}. No obstante, a la luz de los resultados del estudio SUPER¹², hay fundamento para plantear si en los pacientes con afectación menor una dosis inferior (60 mg/día) podría ser igualmente eficaz. Aunque la tolerancia al fármaco con dosis de 150 mg al día ha sido buena y sólo en un caso lo retiramos por cefalea persistente, el empleo de una cantidad inferior redundará en una tolerancia mejor y en la reducción de los costes.

En conclusión, aunque nuestra experiencia es muy limitada, los resultados del presente estudio apoyan que el sildenafil es un fármaco eficaz para el manejo de la HAP y la HPTC, tanto a corto como a medio-largo plazo, con buena tolerancia y escasos efectos secundarios. Queda por conocer el impacto que estos nuevos tratamientos puedan tener en la supervivencia, así como las ventajas de su uso combinado, sobre todo en pacientes con respuesta insuficiente en monoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Rubin LJ. Introduction. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:7S-10S.
- Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simmoneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:63S-71S.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425-36.
- Caraballo Fonseca JC, Martínez Blanco CD, Sánchez de León R. Disfunción endotelial en la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:389-92.
- Higenbottam T, Wheelton D, Wells F, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol. *Lancet*. 1984;1:1046-7.
- 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.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich R, Bourge RC, et al. for the Treprostinil study group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.
- 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;346:896-903.
- Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. STRIDE-1 study group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:441-7.
- Reffelman T, Kloner RA. Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;239:239-44.
- Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya W, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1292-7.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) study group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1-10.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. ESC guidelines. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2004;25:2243-78.
- Badesch D, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:S35-S62.
- 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 inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002;105:2398-403.
- Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2000;343:1342.
- 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 inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002;105:2398-403.
- Mikhail GW, Prasad SK, Li W, Rogers P, Chester AH, Bayne S, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and mid-term effects. *Eur Heart J*. 2004;25:431-6.
- Humpl T, Reyes T, Holtby HH, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension. Twelve-month clinical trial of a single-drug, open label, pilot study. *Circulation*. 2005;111:3274-80.
- Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. A randomized, placebo-controlled, double blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1149-53.
- Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003;123:338-43.
- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedermann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1139-41.
- Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128:2363-7.
- Galie N, Alan L, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1380-6.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
- Leuchte HH, Holzappel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long term follow up of primary pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005;128:2368-74.