

Sildenafil como sustituto de prostaciclina subcutánea en la hipertensión pulmonar

L. Cea-Calvo, P. Escribano Subías, R. Tello de Menesses, M.A. Gómez Sánchez, J.F. Delgado Jiménez y C. Sáenz de la Calzada

Unidad de Hipertensión Pulmonar, Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La prostaciclina subcutánea (treprostinil) es efectiva a corto plazo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. El efecto adverso descrito con más frecuencia es el dolor sobre la zona de infusión, que en raras ocasiones obliga a suspender el tratamiento. El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5 con efecto vasodilatador pulmonar. Describimos el cambio de treprostinil por sildenafil en una paciente con hipertensión pulmonar asociada a lupus eritematoso, a quien se le retiró el treprostinil debido a dolor abdominal incontrolable.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Treprostinil. Sildenafil.

Sildenafil as a Substitute for Subcutaneous Prostacyclin in Pulmonary Hypertension

Subcutaneous prostacyclin (treprostinil) is an effective short-term treatment for pulmonary hypertension. The most frequently described adverse effect-pain in the area of injection-rarely requires that treatment be withdrawn. Sildenafil is a selective fosfodiesterase-5 inhibitor with pulmonary vasodilating effects. We describe the use of sildenafil as a substitute for treprostinil in a patient with pulmonary hypertension associated with lupus erythematosus. Treatment with treprostinil was discontinued due to uncontrollable abdominal pain.

Key words: Pulmonary hypertension. Treprostinil. Sildenafil.

Introducción

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTP) con prostaciclina en sus distintas modalidades (intravenosa, subcutánea, inhalada y oral) es eficaz en términos de mejoría clínica y funcional, aunque sólo la prostaciclina intravenosa (epoprostenol) ha mostrado mejoría de la supervivencia¹. El treprostinil es un análogo estable de la prostaciclina de administración continua subcutánea. El efecto adverso descrito con más frecuencia con este fármaco es el dolor sobre la zona de punción, que, aunque en general es controlable, en ocasiones obliga a retirar el fármaco².

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) con efecto vasodilatador pulmonar, que ha mostrado eficacia para disminuir las presiones pulmonares en monoterapia o combinado con prostaciclina u óxido nítrico³⁻⁵. Presentamos el caso de una paciente con HTP grave asociada a lupus eritemato-

so sistémico (LES), en quien el treprostinil se sustituyó por sildenafil debido a dolor abdominal incapacitante sobre la zona de punción.

Caso clínico

Una mujer de 25 años con LES fue diagnosticada de HTP, sin respuesta al test de vasoreactividad con epoprostenol. Tras comenzar tratamiento con prostaciclina inhalada, la paciente sufrió síncope de repetición con el esfuerzo. Por dicho motivo, en enero de 2002 comenzó tratamiento con prostaciclina subcutánea (treprostinil) en infusión continua hasta 15 ng/kg/min, manteniendo entonces estabilidad clínica (clase II de la New York Heart Association [NYHA], 460 m caminados en el test de 6 min). Sin embargo, con el ascenso de la dosis de treprostinil desarrolló dolor abdominal intenso sobre la zona de punción, que no pudo controlarse con fármacos tópicos ni orales (antiinflamatorios y gabapentina).

Se comenzó tratamiento con sildenafil bajo uso compasivo (de conformidad con la paciente y autorizado por las autoridades sanitarias) en dosis de 25 mg cada 12 h, manteniendo inicialmente la misma dosis de prostaciclina subcutánea. Cada 4 días se disminuyó la dosis de prostaciclina subcutánea y se aumentó la de sildenafil hasta una dosis estable de 25 mg cada 6 h (tabla I). El dolor abdominal desapareció al retirar la prostaciclina subcutánea, y la paciente se mantuvo estable (clase II de la NYHA, 475 m caminados en la prueba de 6 min tres meses después) con sildenafil en monoterapia. En

Correspondencia: Dra. P. Escribano Subías.
Unidad de Hipertensión Pulmonar, Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: med022585@saludalia.com

Recibido: 4-2-2003; aceptado para su publicación: 18-2-2003.

TABLA I
Sustitución de treprostínil por sildenafil

	Dosis de treprostínil (ng/kg/min)	Dosis de sildenafil
Basal	15	25 mg/12h
Día 4	11,25	25 mg/8 h
Día 8	7,5	25 mg/6 h
Día 12	3,75	25 mg/6 h
Día 16	0	25 mg/6 h

La tabla muestra la modificación de las dosis de ambos fármacos durante el cambio de tratamiento hasta la retirada de la prostaciclina subcutánea (treprostínil).

el seguimiento, la dosis de sildenafil se aumentó hasta 50 mg cada 8 h (la dosis de 50 mg cada 6 h no fue tolerada por cefalea). La paciente permaneció estable y 9 meses después del cambio se encontraba en clase I de la NYHA y caminaba 510 m en la prueba de 6 min. No se objetivaron efectos adversos relevantes.

Discusión

La prostaciclina subcutánea es un tratamiento eficaz para la HTP en términos de mejoría clínica a corto plazo (tres meses)², y ha recibido aprobación reciente para el tratamiento de esta enfermedad. El dolor sobre la zona de punción es el efecto adverso más frecuente (85%), y aunque suele controlarse bien con medidas tópicas u orales (paracetamol, antiinflamatorios, gabapentina o esteroides), en ocasiones (8% en un estudio doble ciego) requiere la retirada del fármaco.

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la PDE-5. En el lecho pulmonar la reducción de la producción de óxido nítrico y de la actividad de la guanosina cíclica 3'5'-monofosfato (cGMP) contribuye al desarrollo de HTP⁶. El óxido nítrico se produce en el endotelio vascular, tiene una vida media muy corta y ejerce un potente efecto vasodilatador pulmonar mediante la activación de la guanilatociclasa, que genera cGMP. El cGMP es degradado por las fosfodiesterasas, de las que se conocen 11 tipos. La PDE-5 inactiva selectivamente el cGMP y tiene una amplia presencia en los cuerpos cavernosos del pene y en el lecho vascular pulmonar. La inhibición selectiva de la PDE-5 con sildenafil induce vasodilatación dependiente del óxido nítrico, de forma preferente sobre estos territorios, de ahí su eficacia en el tratamiento de la disfunción eréctil y su potencial efecto beneficioso en la HTP.

De manera experimental se ha comprobado que la administración de sildenafil oral produce vasodilatación y disminución de la presión pulmonar tanto en mo-

noterapia^{4,5} como en combinación con óxido nítrico^{3,4} y con la prostaciclina inhalada⁵. Aunque la experiencia clínica es muy escasa, en la bibliografía se recogen casos de pacientes con HTP tratados con sildenafil, en los que se describe una evolución favorable desde el punto de vista clínico en seguimientos de tres meses⁷⁻⁹. Las dosis utilizadas de forma empírica han sido muy variables.

En el caso aquí presentado, el dolor no controlable producido por la infusión de treprostínil obligó a retirar el fármaco. El sildenafil en monoterapia no sólo fue eficaz para evitar el deterioro previsible al retirar el treprostínil, sino que además la evolución de la paciente ha sido favorable a corto y medio plazo (9 meses). Según nuestro conocimiento, no se ha descrito previamente ningún paciente en el que se haya realizado cambio de prostaciclina a sildenafil en monoterapia.

Por tanto, y aunque la experiencia aún es muy corta, el sildenafil puede ser útil en el tratamiento de la HTP. Su eficacia clínica en monoterapia y asociado a prostaciclina, y la búsqueda de la dosis óptima se están evaluando en la actualidad en ensayos multicéntricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica Hipertensión arterial pulmonar. Documento de consenso. Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 2002.
2. Simonneau G, Barst R, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge R, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostínil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
3. Lepore J, Maroo A, Pereira N, Ginns L, Dec GW, Zapol W, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:677-80.
4. 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.
5. Ghofrani HA, Wiedeman R, Rose F, Olchewski H, Schermuly RT, Weissman N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
6. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-21.
7. Prasad S, Wilkinson J, Gatzolius M. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342.
8. Schumacher Y, Zdebek A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001;15:1747-8.
9. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, Yamashita K, Yokoyama T, Tran Q, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:398-402.