



**RIDUNAJ**  
Repositorio Institucional  
Digital UNAJ



Universidad Nacional  
**ARTURO JAURETCHE**

Tesis de Posgrado

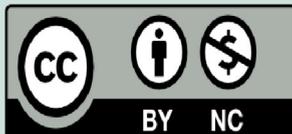
Monzón Herrera, Ramiro Manuel

# Tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

2023

*Institución: Universidad Nacional Arturo  
Jauretche*

*Carrera: Especialización en Cardiología*



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.

Atribución – no comercial 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Monzón Herrera, R. M. (2023). *Tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5* [tesis de especialización, Universidad Nacional Arturo Jauretche].

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ

<https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>

**CARRERA DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA  
UNIVERSIDAD NACIONAL ARTURO JAURETCHÉ**

**TRABAJO FINAL INTEGRADOR**

**Tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia  
cardíaca con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.**

**Ramiro Manuel Monzón Herrera**

**Año 2023**

## Índice

|   |    |
|---|----|
| Introducción .....  | 3  |
| Objetivo.....   | 5  |
| Metodología .....   | 6  |
| Desarrollo .....  | 7  |
| 1. Hipertensión pulmonar .....  | 7  |
| a. Definición: un problema histórico. ....  | 7  |
| b. Hipertensión pulmonar por enfermedad cardíaca izquierda .....  | 8  |
| c. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda .....   | 10 |
| 2. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 .....   | 12 |
| a. Farmacodinamia .....   | 12 |
| b. Farmacocinética:.....  | 14 |
| c. Aplicaciones clínicas aprobadas de los inhibidores de la FDE5 .....  | 16 |
| 3. Uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca ..... | 18 |
| Discusión .....   | 26 |
| Conclusión .....  | 29 |
| Agradecimientos .....   | 30 |
| Bibliografía .....  | 31 |
| Tablas y figuras.....   | 33 |

## Introducción

La circulación pulmonar desempeña una función primordial en el intercambio gaseoso y, en particular, en la oxigenación de la sangre venosa. Es un sistema de baja presión y baja resistencia: la presión arterial pulmonar media (PAPm) en una persona sana es de aproximadamente 12 mmHg y está en íntima relación con el gasto cardíaco y la resistencia vascular pulmonar (RVP). La hipertensión pulmonar (HP) es una condición que puede ocurrir como consecuencia de enfermedad vascular pulmonar, enfermedad pulmonar o cardíaca izquierda crónicas, embolismo pulmonar u otras etiologías. Entre los diversos grupos de HP, la asociada a enfermedades cardíacas izquierdas (ECI), fundamentalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección (FEy) disminuida o conservada, representa la forma más común de HP. La prevalencia real de esta complicación de la IC es variable, fundamentalmente porque la definición de HP en estudios epidemiológicos se basa en la ecocardiografía y emplean distintos valores de corte. La determinación invasiva de los parámetros hemodinámicos se realizó en un escaso número de estudios monocéntricos. (1–3)

Sobre la base de la propuesta del 6° Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, la HP se clasifica en distintas categorías según los mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y estrategias terapéuticas. Así pues, existen 5 grupos de HP: grupo 1, hipertensión arterial pulmonar (HAP) (que incluye las formas idiopática, hereditaria, inducida por drogas y toxinas, asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo, cardiopatías congénitas, hipertensión portal, HIV, esquistosomiasis, enfermedad veno-oclusiva pulmonar o hemangioma capilar, HP persistente del recién nacido e HAP respondedores a antagonistas de los bloqueantes cálcicos); grupo 2, HP debida a cardiopatías izquierdas; grupo 3, HP debida a enfermedades pulmonares o hipoxia; grupo 4, HP tromboembólica crónica u otras obstrucciones de las arterias pulmonares; y grupo 5, HP por mecanismos multifactoriales o no claros. Para el diagnóstico de esta patología se requiere, en primer lugar, de la sospecha clínica a partir de los síntomas y signos (relacionados fundamentalmente con la disfunción del ventrículo derecho) e historia sugestiva de HP. Ante la sospecha clínica, el ecocardiograma es útil para inferir el diagnóstico en pacientes cuyas múltiples mediciones son consistentes con la enfermedad. Si bien existe correlación entre la presión sistólica del ventrículo derecho medida por Doppler y el cateterismo cardíaco derecho, la precisión del ecocardiograma en el paciente individual no es óptima. Cuando se considera el tratamiento de la HP, la ecocardiografía por sí sola no es suficiente para tomar una decisión, y es necesario el cateterismo cardíaco derecho, que permite confirmar el diagnóstico de HP al presentar una PAPm > 20 mmHg en reposo, además de distinguir si la HP es pre o poscapilar y evaluar su gravedad hemodinámica. En los

pacientes con HP, la sobrecarga de presión (es decir, el aumento de la poscarga) provoca tensión adicional sobre el ventrículo derecho (VD), lo que conduce a la disfunción y la hipertrofia del mismo y, en algunos casos, a IC derecha. La HP causada por IC produce síntomas más graves y una peor tolerancia al ejercicio, además de un impacto negativo en la evolución. (1,2,4)

La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5), enzima que degrada el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), produce vasodilatación a través de la vía del óxido nítrico (ON)/GMPc en sitios que expresan esta enzima. Dado que la vasculatura pulmonar contiene cantidades sustanciales de FDE5, se ha investigado el posible beneficio clínico de los inhibidores de la FDE5 en la HAP. Algunos estudios sugirieron que las terapias que contribuyen a mejorar a los pacientes con HAP también podrían tener un efecto positivo en la HP secundaria a IC. (1)

## **Objetivo**

El objetivo de esta monografía es realizar una revisión bibliográfica de la evidencia disponible sobre el uso de inhibidores de la FDE5 para el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca, ya sea con fracción de eyección conservada o reducida.

## Metodología

Se efectuó una búsqueda bibliográfica de artículos originales, revisiones, registros, guías de práctica clínica y diferentes publicaciones a través de los portales de Internet de la base de datos de la biblioteca nacional de los Estados Unidos (Pubmed), Google académico así como de las principales revistas internacionales de medicina interna y cardiología. Además, se realizó una búsqueda secundaria mediante la revisión de la bibliografía de guías y revisiones, para detectar potenciales estudios relevantes que no habían sido detectados con la estrategia inicial. No se aplicaron restricciones de idioma ni de tiempo.

Como estrategia de búsqueda se utilizaron los siguientes términos:

((("HeartFailure"[Majr]) AND "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) AND "Phosphodiesterase 5 Inhibitors"[Mesh])

((("HeartFailure"[Majr]) AND "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) AND "SildenafilCitrate"[Mesh])

((("HeartFailure"[Majr]) AND "Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) AND "Tadalafil"[Mesh])

("Hypertension, Pulmonary"[Mesh]) AND "HeartFailure"[Mesh])

((("Phosphodiesterase 5 Inhibitors/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Phosphodiesterase 5 Inhibitors/pharmacology"[Mesh] )) AND "HeartFailure"[Majr])

("Phosphodiesterase 5 Inhibitors/administration and dosage"[Mesh])

("Phosphodiesterase 5 Inhibitors/adverse effects"[Mesh])

("Phosphodiesterase 5 Inhibitors/classification"[Mesh])

("Phosphodiesterase 5 Inhibitors/metabolism"[Mesh])

("Phosphodiesterase 5 Inhibitors/organization and administration"[Mesh])

("Phosphodiesterase 5 Inhibitors/pharmacokinetics"[Mesh])

("Phosphodiesterase 5 Inhibitors/pharmacology"[Mesh])

## Desarrollo

### 1. Hipertensión pulmonar

#### a. Definición: un problema histórico.

Una de las primeras aproximaciones hacia una definición de la HP data del año 1961 cuando el informe del Comité de Expertos en Cor Pulmonale Crónico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) mencionó que la PAPm normalmente no superaba los 15 mmHg con el sujeto en reposo y en posición supina, y que dicho valor se vio poco afectado por la edad y nunca superó los 20 mmHg. (5)

Tras una epidemia de casos de HP en la década de 1960 en Alemania, Austria y Suiza, debido al estimulante anoréxico Aminorex, la OMS organizó el 1° Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar en octubre de 1973 en Ginebra, Suiza. Definió a la HP como PAPm  $\geq$  25 mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho en reposo y en posición supina. El informe reconoció que este límite superior de PAPm se tomó de forma empírica y un tanto arbitraria. (6,7)

Esta definición se mantuvo sin cambios durante las reuniones posteriores del Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar desde 1998 hasta el 2013, en principio para evitar un excesivo diagnóstico y tratamiento de la HP. Así pues, cuarenta y cinco años después de aquella primera definición, el 6° Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar tuvo lugar en Niza y reunió a 124 expertos en 13 grupos de trabajo diferentes para revisar los avances clínicos y científicos pertinentes para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la HP, revisar los genes recientemente descubiertos asociados con la HP hereditaria e idiopática, recomendar una actualización de la clasificación clínica e implementar la estratificación de riesgo en el algoritmo de tratamiento de la HP. La revisión llevada a cabo de todos los estudios disponibles sobre la hemodinamia pulmonar en individuos sanos indicaba que la PAPm normal es  $14 \pm 3,3$  mmHg y estableció como límite superior de la normalidad 20 mmHg (> percentil 97,5). Las principales preocupaciones con respecto a la inclusión dentro de la definición de HP de personas con PAPm entre 21 y 24 mmHg (valorada anteriormente como “HP limítrofe”) fueron el riesgo de diagnóstico de HP en personas sanas y la falta de datos de que el tratamiento de esta población sería seguro o beneficioso. Sin embargo, los estudios publicados en los últimos años sugieren que las personas con PAPm de 21 a 24 mmHg tienen un mayor riesgo de resultados desfavorables y tienden a progresar a “HP manifiesta” (PAPm  $\geq$  25 mm Hg) más a menudo que los pacientes con PAPm de no más de 20 mmHg durante un seguimiento de 2 a 3 años. (7–12)

Por otra parte, la RVP y la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar o presión del capilar pulmonar (PCP) también han adquirido un nuevo papel en la clasificación de la HP. Ahora, toda HP (PAP > 20 mmHg) se subclasificará, según la RVP y PCP, como HP precapilar, HP poscapilar aislada o HP precapilar y poscapilar combinadas. (Ver Tabla 1)

#### **b. Hipertensión pulmonar por enfermedad cardíaca izquierda**

La HP debida a enfermedad cardíaca izquierda se clasifica como del grupo 2 de la OMS y se define como una PAPm > 20 mmHg y una PCP > 15 mmHg durante el cateterismo cardíaco derecho. El grupo 2 es el tipo más común de HP y puede deberse a disfunción sistólica o diastólica ventricular izquierda (lo más frecuente), enfermedad valvular, obstrucción congénita o adquirida de los tractos de entrada o salida del corazón izquierdo y cardiomiopatía congénita o estenosis de las venas pulmonares congénita o adquirida. Se desconoce la verdadera prevalencia de HP en pacientes con enfermedades cardíacas izquierdas. Los estudios epidemiológicos se han basado en la ecocardiografía para estimar la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs). Sin embargo, este método puede tanto sobreestimar como subestimar la PAPs verdadera. De este modo, de los diferentes informes de prevalencia, se estima que entre el 40% y el 75% de los pacientes con IC y FEy reducida y entre el 36% y el 83% los pacientes con IC y FEy conservada padecen HP. Cuando está presente, la HP generalmente se asocia con una peor tolerancia al ejercicio, una mayor carga de síntomas y un mal pronóstico en comparación con los pacientes con cardiopatía izquierda sin HP. (13–17)

La HP del grupo 2 se puede clasificar en 2 subtipos principales: HP poscapilar aislada e HP precapilar y poscapilar combinadas. La HP poscapilar aislada se caracteriza por PCP elevada (>15 mmHg), mientras que en la HP precapilar aislada la PCP es normal ( $\leq 15$  mmHg). El cateterismo cardíaco derecho ayuda a definir el subtipo de HP del grupo 2 al definir la RVP, el gradiente de presión transpulmonar (GPT) y el gradiente de presión diastólica (GPD). La RVP se calcula restando la PCP de la PAPm, dividido por el gasto cardíaco ( $[PAPm - PCP] / \text{gasto cardíaco}$ ). Cuando la RVP es < 3 unidades de Wood (UW), se considera que la HP es poscapilar aislada, lo que refleja una presión auricular izquierda (AI) elevada sin vasculopatía pulmonar intrínseca. En cambio, si la RVP es  $\geq 3$  UW, se considera que las presiones pulmonares elevadas tienen afectación precapilar y poscapilar combinada, que no puede explicarse solamente por una presión de llenado izquierda elevada y puede implicar una enfermedad vascular pulmonar. En conclusión, el 6º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar propuso las siguientes definiciones hemodinámicas en HP secundaria a cardiopatía izquierda: HP poscapilar aislada (PAPm > 20 mmHg, PCP > 15

mmHg y RVP < 3 WU) e HP precapilar y poscapilar combinadas (PAPm > 20 mmHg, PCP > 15 mmHg y RVP ≥ 3 WU). (Ver Figura 1) (13,14,17)

El parámetro hemodinámico más importante para la clasificación de los pacientes es una PCP medida con precisión. La sobreestimación de las presiones de llenado del corazón izquierdo puede impedir que los pacientes reciban terapia dirigida para la HP del grupo 1 de la OMS, mientras que la subestimación de las presiones de llenado puede conducir a la prescripción inadecuada de vasodilatadores pulmonares. Por ello, el cateterismo debe realizarse en condiciones clínicas estables. A su vez, es fundamental que el transductor esté correctamente nivelado en la línea torácica media con el paciente en posición supina, a media distancia entre el esternón anterior y la superficie de la cama. Esto representa el nivel de la AI. Además, debe calibrarse “a cero” la presión atmosférica. La PCP se debe determinar al final de la espiración normal (no es necesario realizar pausa de apnea) y se debe registrar como la media de 3 mediciones. Si la PCP está elevada pero su precisión está en duda, se debe considerar tomar una muestra de sangre con el balón inflado en la posición de enclavamiento para confirmar que se mide la verdadera PCP, ya que la muestra debería tener la misma saturación que la sangre sistémica. (1,14,18)

Las medidas hemodinámicas como el GPD y el GPT pueden ayudar a diferenciar la HP precapilar de la poscapilar y ofrecer información pronóstica. Sin embargo, estos parámetros están influenciados por el tratamiento de la IC y el estado de hidratación del paciente. El GPD se calcula restando la presión diastólica de la arteria pulmonar (PAPd) de la PCP: un GPD bajo (< 7 mmHg) sugiere HP poscapilar aislada, y cuando está elevado (≥ 7 mmHg) es consistente con HP pre y poscapilar combinadas. GPT es la diferencia entre PCP y PAPm: un GPT ≤ 12 mmHg sugiere HP poscapilar aislada y un GPT > 12 mmHg sugiere HP pre y poscapilar combinadas. Cabe destacar que no se recomendó el uso de GPD y GPT para definir HP pre y poscapilar combinadas en el 6° Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar. (13)

De manera similar, la prevalencia reportada de HP pre y poscapilar combinadas es variable. En un análisis retrospectivo de 463 pacientes con IC y FEy reducida sometidos a un cateterismo cardíaco derecho, *Miller WL. et al* documentaron prevalencia del 55%, utilizando criterios de RVP.(19) Por otro lado, *Vanderpool RR. et al* en otro estudio retrospectivo con 2.587 pacientes que tenían IC y FEy conservada, observaron una prevalencia de HP pre y poscapilar combinadas que varió del 8,8% al 3,5% (utilizando un GPD > 7 mmHg o una RVP > 3 UW como criterios hemodinámicos).(20) En otro estudio, que fusionó datos retrospectivos y prospectivos, *Gerges M. et al* encontraron una tasa de HP pre y poscapilar combinadas de 22,6% para IC y FEy conservada y 18,8% para IC y FEy

reducida, usando un GPD  $> 7$  mmHg.(21) Para un punto de corte de GPD similar, *Adir Y. et al* observaron una tasa de HP pre y poscapilar combinada más alta (38%) en IC y FEy conservada en comparación con IC y FEy reducida (17%).(22) En general, estos datos sugieren que la HP pre y poscapilar combinadas es más frecuente en la IC y FEy conservada.

Aunque el diagnóstico de HP por ECI se define hemodinámicamente, un cateterismo cardíaco derecho puede no ser suficiente para hacer una distinción clara entre HP del grupo 1 y del grupo 2, especialmente cuando los factores de riesgo o las comorbilidades se superponen. Identificar a la cardiopatía izquierda como la causa de la HP es especialmente difícil en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEy conservada. Los datos de la historia clínica que favorecen la HP del grupo 2 por sobre el grupo 1 incluyen la edad avanzada, la enfermedad cardíaca estructural documentada, la exposición a toxinas cardíacas o síntomas que son relativamente específicos de IC, como la ortopnea o la disnea paroxística nocturna. La presencia de comorbilidades como la obesidad, la hipertensión arterial, la fibrilación auricular, la diabetes, la enfermedad coronaria, la enfermedad renal y el síndrome metabólico también aumentan la probabilidad de HP por IC con FEy conservada por sobre HP del grupo 1. (14)

### **c. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda**

La fisiopatología de la HP secundaria a ECI es compleja y se cree que es el resultado de los efectos de la presión hidrostática en el remodelado vascular pulmonar. La circulación pulmonar normal es un sistema de baja presión y baja resistencia, con una gran distensibilidad de su lecho vascular. Estas condiciones permiten la adaptación a los cambios del flujo sanguíneo y el mantenimiento de un GPD en valores de 5 a 7 mmHg sin afectar demasiado las presiones pulmonares. Sin embargo, las patologías del corazón izquierdo, como la IC o la enfermedad valvular izquierda, pueden conducir a un aumento en la presión y el volumen de la AI. La remodelación de la AI, demostrada por el aumento del tamaño, el deterioro de la contractilidad y la fibrosis intersticial, provoca rigidez de la AI y reducción de su distensibilidad. Como resultado, aumenta el volumen y la presión de la AI, la cual deja de actuar como una barrera entre la presión ventricular izquierda elevada y la vasculatura pulmonar. Así, se produce una transmisión de presión pasiva al árbol vascular pulmonar que da como resultado HP poscapilar aislada. En principio, estos cambios son reversibles (HP reactiva). Pero, los cambios persistentes en la presión de la AI pueden conducir a anomalías estructurales en la vasculatura pulmonar con fibrosis de la íntima, hipertrofia medial, engrosamiento de la adventicia, microtrombos y, más raramente, necrosis fibrinoide, lo que resulta en una disminución de la respuesta vasodilatadora,

vasoconstricción pulmonar y RVP elevada, llevando así al desarrollo de HP pre y poscapilar combinadas. Además, a medida que la circulación pulmonar se vuelve menos distensible, se acompaña de disfunción endotelial que genera una reducción en la producción de óxido nítrico (ON) - con acción vasodilatadora - y un aumento en los niveles de endotelina-1 - con acción vasoconstrictora - dando como resultado una vasoconstricción arteriolar con aumento de la RVP. (13,15,23–26)

También existe una remodelación vascular, generada por los estímulos inflamatorios y quizás una predisposición genética, que conducen a cambios en la estructura de la pared vascular. Se caracteriza por engrosamiento de la matriz extracelular, depósito de colágeno, infiltración de leucocitos e hipertrofia íntima/media arteriolar, que en conjunto determinan la reducción del lecho vascular pulmonar y el aumento de la resistencia pulmonar de pequeños vasos. Aunque estas anomalías pueden verse como una respuesta maladaptativa, se piensa que sirven como una “estrategias de protección” contra el edema pulmonar agudo resultante del aumento de la presión en la AI. (25)

A medida que aumenta la PAPm se produce hipertrofia del VD para compensar el incremento de la poscarga. Esta hipertrofia altera la perfusión subendocárdica del VD y, con el tiempo, el VD se dilata y finalmente progresa a disfunción ventricular derecha, con disminución de la fracción de eyección y de la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo, lo que presagia un mal pronóstico. (7,27)

## 2. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

### a. Farmacodinamia

El descubrimiento a fines de la década de 1980 del óxido nítrico (ON) como factor de relajación derivado del endotelio fue la clave para comprender la vía de la 3' 5' monofosfato de guanosina cíclica (GMPc). El ON se sintetiza principalmente en las células endoteliales vasculares a partir de la oxidación del nitrógeno terminal de la L-arginina, una reacción catalizada por la enzima óxido nítrico sintasa (ONS) que utiliza NADPH y O<sub>2</sub> como sustratos. Luego, el ON difunde hacia las células musculares lisas para activar a la guanilciclase soluble (GCs), la cual genera el GMPc a partir de trifosfato de guanosina (GTP). El GMPc formado es un segundo mensajero intracelular que ejerce su acción en canales controlados por nucleótidos cíclicos y, principalmente, a través de la proteína quinasa dependiente de GMPc (PKG) que, a su vez, activa diversas proteínas, dando como resultado una variedad de acciones biológicas. Así, el aumento del GMPc celular ejerce efectos relajantes y antiproliferativos sobre las células musculares lisas y los miofibroblastos a través de la activación de canales de K<sup>+</sup> regulados por el GMPc, la inhibición de los canales permeables al Ca<sup>+2</sup> (p ej., canal de Ca<sup>+2</sup> dependiente de voltaje tipo L), y la atenuación de cascadas de señalización intracelulares específicas relacionadas con la proliferación celular, el crecimiento y la migración. En el pulmón, la activación de la vía GMPc-PKG provoca la relajación del músculo liso, inhibe la proliferación de músculo liso bronquial y las células musculares lisas vasculares, y tiene un efecto antiproliferativo (y puede inducir apoptosis) en células del músculo liso vascular pulmonar y las células endoteliales. (Ver Figura N°2)(2,28)

La importancia de GMPc para la señalización del ON ha llevado a la investigación de las enzimas catabólicas que la controlan. Los efectos del GMPc son finalizados por la enzima fosfodiesterasa (FDE) al romper su enlace fosfodiéster: hidroliza los nucleótidos cíclicos 3'-5' a sus 5' monofosfatos análogos. Las FDE son miembros de la familia de 21 genes de fosfodiesterasas que se han agrupado en 11 isoenzimas primarias diferentes (con un total de 48 isoformas) según la afinidad del sustrato, la selectividad y los mecanismos de regulación. De las 11 isoformas de FDE, las FDE4, 7 y 8 hidrolizan selectivamente a la 3' 5' monofosfato de adenosina cíclica (AMPc), las FDE5, 6 y 9 hidrolizan selectivamente GMPc y las FDE1, 2, 3, 10 y 11 hidrolizan tanto GMPc como AMPc. El subtipo FDE5 es generado por un gen específico, FDE5A, ubicado en el cromosoma 4q 25–27, con tres variantes alternativas de corte y empalme, FDE5A1, 5A2, 5A3, que difieren en los extremos 5' del ARNm y amino-terminal (N-terminal). Las tres isoformas de FDE5 humanas comparten todas las características funcionales conocidas, como el sitio de fosforilación, los sitios de

unión alostéricos de GMPc y el dominio catalítico. La FDE5 se identificó por primera vez como una proteína de unión a GMPc en el tejido pulmonar, y sólo más tarde se reveló que tenía actividad hidrolítica para el GMPc. Desde entonces, se ha demostrado que juega un papel clave en el tono del músculo liso vascular, particularmente en el sistema venoso del cuerpo cavernoso y la vasculatura pulmonar. La expresión y la actividad de esta enzima también están bien documentadas en el cerebelo, el estómago, el intestino delgado y grueso, la vejiga y las plaquetas. Además, la FDE5 se ha estudiado mejor debido a la existencia de inhibidores altamente selectivos, y sigue siendo la única de la familia de FDE para la cual los inhibidores dirigidos están aprobados por la FDA para tratar una enfermedad clínica crónica, como la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar. (2,28–31)

La inhibición de las isoenzimas FDE5 da como resultado la acumulación intracelular de GMPc, que activa la proteína quinasa dependiente de GMPc con la subsiguiente fosforilación de proteínas sustrato específicas. Como segundo mensajero, el GMPc juega un papel central en la transducción de señales y la regulación de una serie de respuestas fisiológicas, entre las cuales es importante señalar las siguientes:

- Relajación del músculo liso: los efectos de la vía ON/GMPc sobre el músculo liso están mediados por PKG. Existen varios sustratos fisiológicos específicos para la PKG en el músculo liso, incluida la subunidad reguladora de la miosina fosfatasa que se une a la miosina, los canales de  $K^+$  activados por calcio y el sustrato de quinasa GMPc asociado al receptor I de inositol 1,4,5-trifosfato. La fosforilación de estos sustratos genera una reducción de la concentración de  $Ca^{+2}$  intracelular o a una disminución de la sensibilidad al  $Ca^{+2}$  y, por lo tanto, disminuye el tono del músculo liso.
- Agregación plaquetaria: el ON liberado por el endotelio es un potente inhibidor de la función plaquetaria y sus acciones están mediadas por PKG. Se ha demostrado que las plaquetas expresan varias FDE, siendo la FDE5 un importante regulador de la función plaquetaria.
- Función cardíaca: en el miocardio, la producción de ON afecta la función y el estado de fosforilación de varias proteínas que están involucradas en el acoplamiento excito-contráctil, por ejemplo, el canal de  $Ca^{+2}$  tipo L, la troponina I y el fosfolamban, e inhibe tanto el consumo de oxígeno como el efecto inotrópico mediado por receptores beta-adrenérgicos. (28)

Las FDE pueden regularse diferencialmente en condiciones crónicas y, por lo tanto, contribuir a la fisiopatología de la enfermedad. En el caso de la FDE5, se observa sobre-expresión e incremento de su actividad en enfermedades como la hipertensión arterial pulmonar y la insuficiencia cardíaca congestiva, y probablemente esto pueda contribuir a su progresión. (29)

De los inhibidores de la FDE5 orales, el sildenafil fue el primero descubierto en 1989 y sobre el que hay mayor experiencia y datos más sólidos que confirman su actividad, seguridad y tolerancia. La incorporación de vardenafil, tadalafil y avanafil al mercado ha aumentado el número de inhibidores de la PDE5 aprobados. Cada uno de estos agentes tiene un mecanismo de acción similar pero diferencias clínicas y farmacológicas. Aunque la estructura de tadalafil es diferente de la de sildenafil, vardenafil y avanafil, los cuatro inhibidores de la FDE5 tienen sistemas de doble anillo que contienen nitrógeno heterocíclico. La estructura del anillo central es similar a la del GMPc y así compite con la FDE5 por el mismo sitio catalítico. (31,32)

#### **b. Farmacocinética:**

Sildenafil, vardenafil, tadalafil y avanafil, los inhibidores de la FDE5 comercializados, tiene diferentes perfiles de biodisponibilidad, inicio de acción y farmacocinética. Las vidas medias plasmáticas de sildenafil y vardenafil son similares, alrededor de 4 hs, la de avanafil es más corta, alrededor de 3 hs, mientras que la de tadalafil es más larga, 17,5 hs. La acción del sildenafil y el vardenafil puede durar hasta 12 hs; el tadalafil se mantiene hasta 36 hs, mientras que el avanafil tiene un período de eficacia más corto, con una duración máxima de acción de 6 hs. Estos inhibidores de la FDE5 alcanzan la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) con diferentes tiempos: valores de  $T_{max}$  de 120 min para tadalafil, de 60 min para sildenafil y vardenafil, y de 30 a 45 min para avanafil después de su administración (lo que indica una rápida difusión en el torrente sanguíneo cuando se absorbe por vía oral). Sin embargo, debido a las diferencias en la absorción gastrointestinal con las comidas, estos fármacos tienen diferencias en la  $T_{max}$  según la ingesta de alimentos, lo que puede provocar un inicio tardío del efecto o una reducción de la eficacia. El sildenafil, cuando se toma con una comida rica en grasas, tiene una reducción en la concentración máxima ( $C_{max}$ ) de aproximadamente un 29%, con retraso de  $T_{max}$  que puede ser de hasta 1 hs. Esta reducción puede ocasionar el fracaso del tratamiento en algunos pacientes. Por lo tanto, a los pacientes que toman sildenafil se les debe indicar que lo hagan 1 a 2 hs después de comer o con una comida baja en grasas. Algo similar ocurre con vardenafil: administrarlo después de comer una comida rica en grasas puede reducir la  $C_{max}$  en un 18% y retrasar la  $T_{max}$  en 1 hs; sin embargo, con una comida moderada en grasas no parece

haber un efecto clínicamente significativo sobre la absorción gastrointestinal. El tadalafil, debido a su vida media y absorción más largas, no se ve afectado por alimentos ricos en grasas. Por último, estos fármacos también difieren en la concentración inhibitoria del 50% ( $IC_{50}$ ): sildenafil 4 nmol/l, vardenafil 0,1–0,4 nmol/l, tadalafil 2 nmol/l y avanafil 4,3–5,2 nmol/l. (30–32)

Estos fármacos están muy unidos a las proteínas plasmáticas (96%) y son metabolizados por el citocromo P3A (CYP3A) hepático (la ruta principal) y por el citocromo P2C9 (en menor medida). Los metabolitos son excretados predominantemente con las heces (73-88%) y en menor grado en la orina. La eliminación del fármaco se reduce en los ancianos (>65 años), lo que conduce a un aumento de los valores en el “área bajo la curva”. Generalmente no es necesario ajustar las dosis ante alteración de la función renal y hepática, excepto si existe un daño hepático o renal grave. La administración concomitante de inductores del CYP3A causará una disminución sustancial de los niveles en el plasma del inhibidor de la FDE5. En cambio, el suministro de inhibidores del CYP3A (p. ej., los inhibidores de las proteasas usados en la terapia contra el HIV, la eritromicina y la cimetidina) impide el metabolismo de los inhibidores de la FDE5, lo que prolonga la vida media y los niveles sanguíneos de este grupo farmacológico. Dado su mecanismo de acción (potenciación de la señalización del GMPc), los inhibidores de la FDE5 aumentan los efectos hipotensores de los nitratos vasodilatadores, y pueden inducir hipotensión arterial severa. Así, la administración a pacientes que reciben nitratos orgánicos está contraindicada (dentro de las 24 horas posteriores a la toma de sildenafil y vardenafil y dentro de las 48 horas posteriores a la toma de tadalafil). También existe una advertencia sobre el uso de inhibidores de la FDE5 con bloqueantes alfa adrenérgicos, debido a la posibilidad de hipotensión ortostática. En el caso de medicamentos antihipertensivos, pueden asociarse sin inconvenientes dado que producen disminuciones adicionales pequeñas y clínicamente insignificantes en la presión arterial. Debido a que los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores, deben evitarse en pacientes con obstrucción en la tracto de salida del ventrículo izquierdo o válvula aórtica e hipotensión preexistente, ya que pueden precipitar hipotensión arterial. Debido a que no hay datos disponibles sobre el uso de estos fármacos en pacientes con infarto de miocardio o accidente cerebro vascular reciente, deben evitarse en esos casos. Además, se ha notificado que pueden prolongar el intervalo QT. Sin embargo, en estudios farmacológicos clínicos controlados de dosis estándar y altas no se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la electrofisiología cardíaca o la prolongación del intervalo QT que sugiera un mayor riesgo cardíaco. Sólo el vardenafil tiene una advertencia de uso para pacientes con prolongación

congénita del intervalo QT y para pacientes que usan antiarrítmicos de clase Ia y III. (2,30,33,34)

Los eventos adversos de los inhibidores de la FDE5 son bastante similares y la mayoría son el resultado de la acción vasodilatadora de estos agentes sobre distintos lechos vasculares o por relajación de músculo liso. La cefalea (16%) y el rubor (10%) son los efectos secundarios más frecuentes. Los pacientes que toman sildenafil o vardenafil pueden notar un tinte azul-verdoso pasajero de la visión debido a la inhibición de la FDE6 retiniana, que está involucrada en la fototransducción: produce un deterioro en la discriminación de color azul-verde y conduce a la visión azul que informan algunos pacientes. Este efecto adverso está relacionado con la dosis. El tadalafil, un inhibidor débil de la FDE6, presenta menos del 0,1 % de anomalías en la visión del color. Otros efectos adversos incluyen síntomas similares a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (4-12%), congestión de los senos paranasales (1-10%), mareos (2-3%), epistaxis, pérdida de visión o audición (no con sildenafil), insomnio, disnea y priapismo. (2,31,32)

### **c. Aplicaciones clínicas aprobadas de los inhibidores de la FDE5**

El primer objetivo clínico de la inhibición de la FDE5 fue la angina de pecho, en vista de la actividad y expresión específica de la isoenzima en las células del músculo liso y las plaquetas, donde la inhibición de la FDE5 reduce la agregación. Así, el sildenafil se propuso para el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria. Aunque estudios iniciales demostraron sólo beneficios marginales debido al poco impacto cardiovascular, revelaron efectos secundarios en sujetos masculinos, como la mejora de la erección del pene. Posteriormente, estudios adicionales para esta aplicación específica llevaron, en 1998, a la aprobación de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Más tarde, la FDA desarrolló y aprobó otros inhibidores de la FDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil: tadalafil (2003), vardenafil (2003) y avanafil (2012). (31)

Debido a la alta expresión de FDE5 en la vasculatura pulmonar, varias líneas de investigación comenzaron a estudiar el efecto de la inhibición de la FDE5 en el endotelio vascular pulmonar y el epitelio de las vías respiratorias en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). La regulación al alza de la FDE5 se ha documentado en la HAP y se ha demostrado que la inhibición de FDE5 mejora parámetros hemodinámicos y clínicos. Por ello, el sildenafil en 2005 y, posteriormente, el tadalafil fueron aprobados por la FDA y se convirtieron en terapia de primera línea para la HAP primaria o secundaria a otras enfermedades del tejido conjuntivo. (31)

Además de las 2 indicaciones previas, los inhibidores de la FDE5 también están aprobados para el tratamiento de la obstrucción prostática benigna sintomática. (28)

### 3. Uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca

Los inhibidores de la FDE5 han sido evaluados en distintos estudios aleatorizados en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca. El primer ensayo clínico de sildenafil en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar secundaria fue el de *Lewis GD. et al* en el año 2007, que valoró si el sildenafil reducía la resistencia vascular pulmonar y mejoraba la capacidad de ejercicio. Se trató de un estudio de un solo centro, doble ciego y controlado con placebo. Fueron aleatorizados 34 pacientes que tenían IC crónica en clase funcional II a IV de la New York Heart Association a pesar de la terapia estándar para la insuficiencia cardíaca, FEy < 40% e HP secundaria (definida como PAPm > 25 mmHg medida en forma invasiva), a 12 semanas de tratamiento con sildenafil (dosis inicial de 25 mg 3 veces al día por vía oral, titulada cada 2 semanas hasta alcanzar dosis de 75 mg 3 veces al día por vía oral según tolerancia) o placebo. No se produjeron muertes durante el estudio y 2 pacientes de cada grupo se retiraron del ensayo. Como resultados, el tratamiento con sildenafil mejoró la capacidad de ejercicio medida por el VO<sub>2</sub> máximo (aumentó de 12,2±0,7 a 13,9±1,0 ml/kg/min en el grupo de sildenafil y sin cambios en el grupo de placebo: 10.2±0.8 ml/kg/min; P = 0,02), la distancia en la caminata de 6 minutos (62 m frente al valor inicial; P = 0,004) y la calidad de vida (según el score Minnesota Living With Heart Failure) y actuó como vasodilatador pulmonar selectivo en reposo (disminución en la RVP en reposo de 20,6%; P = 0,02 y en RVP/RVS de 16,6%; P = 0,01 en comparación con los valores basales) y durante el ejercicio (reducción de la RVP 23,6%; P = 0,008 frente al valor inicial y la RVP/RVP 15,7%; P = 0,015, y aumento del gasto cardíaco máximo durante el ejercicio 38,10%; P = 0,004 y volumen sistólico 12±4%; P = 0.03). El fármaco fue bien tolerado y dio lugar a menos ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca en comparación con el tratamiento con placebo (2 frente a 7; P = 0,046). (35)

La mejora en la capacidad de ejercicio (VO<sub>2</sub> máximo) observada con el tratamiento con sildenafil en este estudio se atribuyó al aumento del gasto cardíaco. Una de las explicaciones propuestas fue que el sildenafil mejoró la función sistólica del ventrículo derecho al disminuir la RVP y mejoró el gasto cardíaco al aumentar el llenado del VI. Sin embargo, no pudieron confirmar un cambio en el volumen telediastólico del VI durante el tratamiento con sildenafil. Los resultados de este estudio deben considerarse una prueba piloto debido al pequeño tamaño de la muestra. (35)

En el 2011 *Guazzi M. et al* efectuaron un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con 44 pacientes con insuficiencia cardíaca con FEy ≥ 50% (signos

y síntomas de insuficiencia cardíaca y disfunción diastólica) y PAP sistólica > 40 mmHg (medida por ecocardiografía), en ritmo sinusal y sin hospitalización en los 6 meses anteriores al inicio del estudio, que fueron reclutados entre pacientes con hipertensión arterial, disnea de nueva aparición y capacidad física limitada. Fueron asignados aleatoriamente a placebo o sildenafil (50 mg tres veces al día) y seguidos por 12 meses. Ningún paciente del grupo de sildenafil se perdió durante el seguimiento, y en el grupo placebo 2 pacientes fueron retirados a los 7 y 9 meses por fibrilación auricular persistente. En pacientes que recibieron sildenafil, a los 6 meses se registró una disminución sustancial de las PAP sistólica, diastólica y media medidas de forma invasiva; los cambios a los 6 y 12 meses en la PAPm promediaron  $-16,7 \pm 3,1$  ( $-42 \pm 13\%$ ) y  $-18,2 \pm 2,4$  mmHg, respectivamente, y fueron significativamente diferentes de los del grupo de placebo ( $+1,0 \pm 0,7$  y  $+2,8 \pm 1,1$  mmHg, respectivamente). Con sildenafil, la resistencia arteriolar pulmonar disminuyó en un  $69,0 \pm 18,0\%$  y la PCP media se redujo en un  $15,7 \pm 3,1\%$ . No se produjeron cambios significativos en todas estas variables con placebo en los mismos períodos. Además, el sildenafil redujo significativamente la presión de la aurícula derecha (en un  $54,0 \pm 7,2\%$  a los 6 meses y en un  $59,0 \pm 7,8\%$  a los 12 meses), la presión telediastólica del ventrículo derecho (en un  $48,0 \pm 9,0\%$  y un  $55,0 \pm 10,0\%$ ) y la dimensión máxima del eje corto (en un  $10,0 \pm 3,0\%$  y  $12 \pm 2,0\%$ ). En el mismo intervalo de tiempo (a los 6 meses y 12 meses), también hubo en el grupo de sildenafil un aumento significativo en la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo – TAPSE ( $69,0 \pm 19,0\%$  y  $68 \pm 18,0\%$  respectivamente) y en la tasa media de eyección sistólica del ventrículo derecho ( $17.0 \pm 8.3\%$  y  $16.0 \pm 8.0\%$  respectivamente). (36)

A diferencia de *Lewis GD. et al* (35), en este estudio se evaluaron pacientes con FEy conservada, y se pudo documentar que, en esta población, la inhibición de la degradación de GMPc con el sildenafil en la IC congestiva promueve una vasodilatación pulmonar activa sostenida, con una reducción de la PAPm y una mejora de la hemodinamia del ventrículo derecho. Estos cambios difieren significativamente de los del grupo placebo, en el que aumentó la resistencia arteriolar pulmonar en el transcurso del estudio y con una PCP sin cambios, lo que puede sugerir que se está produciendo una remodelación real en lugar de una simple vasoconstricción.

Un año después, en el 2012, *Guazzi M. et al* reclutaron a 32 pacientes pero esta vez con insuficiencia cardíaca con FEy < 45%, estables, en clase III-IV de la New York Heart Association, HP de leve a moderada (PAP media entre 25 y 35 mmHg medida por cateterismo derecho) y que presentaban patrón de respiración oscilatoria durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (una anomalía ventilatoria que ocurre en el 20% de los pacientes con insuficiencia cardíaca posiblemente secundaria a vasoconstricción pulmonar). Fue un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 1 año de duración.

Los pacientes se aleatorizaron para recibir placebo (n = 16) o sildenafil (n = 16) a la dosis de 50 mg tres veces al día. Se evaluaron las variables derivadas de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la hemodinamia pulmonar a los 6 y 12 meses. El sildenafil revirtió el patrón respiratorio oscilante durante el ejercicio en el 87% de los pacientes a los 6 meses y en el 93% al año, respectivamente (P<0,01). Los pacientes que recibieron sildenafil mostraron una disminución significativa en PAPm ( $34\pm 6\%$  y  $31\pm 7\%$  a los 6 y 12 meses; P<0,01), PCP ( $34\pm 5\%$  y  $34\pm 5\%$  a los 6 y 12 meses; P<0,01), gradiente transpulmonar ( $40\pm 6\%$  y  $35\pm 4\%$ ; P<0,01), RVP ( $25\pm 6\%$  y  $24\pm 6\%$ ; P<0,01) y RVP/RVS ( $17\pm 3\%$  y  $22\pm 4\%$  a los 6 y 12 meses; P<0,01), indicando un efecto selectivo sobre el tono vasomotor pulmonar. Este efecto fue acompañado por una mejora en el rendimiento funcional (VO<sub>2</sub> pico; de 9,6 a 12,4 y 13,2 ml/min/kg; P<0,01) y la eficiencia de la ventilación del ejercicio (pendiente de ventilación a producción de CO<sub>2</sub>; de 41,1 a 32,7 y 31,5; P<0,01). No hubo cambios significativos de la frecuencia cardíaca en reposo, la presión arterial media y la RVS. (37)

Este estudio demostró que la actividad farmacológica de la inhibición de la FDE5 se ejerce principalmente en la microcirculación pulmonar, con una mejoría de la PAPm, RVP y PCP con el uso de sildenafil, ahora en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEy < 45%. Como principales limitaciones, se pueden nombrar: 1) la población del ensayo presentó una baja tasa de hospitalización, posiblemente debido a que fueron monitoreados rigurosamente durante el seguimiento (cada mes) y, por lo tanto, puede diferir sustancialmente de la población con insuficiencia cardíaca con un grado comparable de disfunción ventricular izquierda e HP por enfermedad cardíaca izquierda de la comunidad; 2) no se incluyeron mujeres, ya que todas las pruebas disponibles hasta ese momento sobre el uso de la inhibición crónica de la FDE5 en la insuficiencia cardíaca se habían obtenido en varones; 3) el reducido tamaño muestral que impide evaluar eventos clínicos.

En el 2015, *Hoendermis ES. et al* realizaron un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de un solo centro, donde incluyeron 52 pacientes con HP (PAP > 25 mmHg y PCP > 15 mmHg medidas en forma invasiva por cateterismo derecho), con FEy ≥ 45% y en clase funcional II-IV de la New York Heart Association. Los pacientes fueron aleatorizados a sildenafil (dosis inicial de 20 mg 3 veces al día, titulando a las 2 semanas a dosis de 60 mg tres veces al día según tolerancia) o placebo. El punto final primario fue el cambio en la PAP media después de 12 semanas. Los puntos finales secundarios fueron el cambio en la PCP media, el gasto cardíaco y el VO<sub>2</sub> pico medidos mediante pruebas de ejercicio cardiopulmonar. Usando las definiciones GPT > 12 mmHg, GPD ≥ 7 mmHg y RVP >240 dinas/s/cm<sup>-5</sup>, 52, 12 y 35%, respectivamente, de los pacientes tenían un componente precapilar de hipertensión pulmonar. Como resultado, el cambio en la PAPm fue de -2,4 mmHg (IC del 95%, -4,5 a -0,3) en los pacientes que recibieron

sildenafil, frente a  $-4,7$  mmHg (IC del 95%,  $-7,1$  a  $-2,3$ ) en los pacientes que recibieron placebo ( $P=0,14$ ). El sildenafil tampoco tuvo un efecto favorable sobre la PCP (la PCP media se redujo en  $3,5$  mmHg - IC del 95%,  $-5,2$  a  $-1,8$  - en el grupo de placebo, en comparación con  $0,5$  mmHg - IC del 95%,  $-1,9$  a  $1,0$  - en el grupo de sildenafil;  $P = 0,008$ ), el gasto cardíaco (el cambio medio en el gasto cardíaco fue de  $-0,4$  l/min - IC del 95 %,  $-0,9$  a  $0,1$  - en el grupo sildenafil y de  $-0,2$  L/min - IC del 95 %,  $-0,5$  a  $0,1$ - en el grupo placebo;  $P = 0,37$ ) y el  $VO_2$  máximo (el cambio medio en el  $VO_2$  máximo en el grupo sildenafil fue de  $0,2$  ml/min/kg - IC del 95%,  $-0,9$  a  $1,4$  y de  $0,7$  ml/min/kg - IC del 95 %,  $-0,3$  a  $1,6$  - en el grupo placebo;  $P=0,51$ ). Durante el seguimiento, un paciente que recibió sildenafil murió por insuficiencia cardíaca (4%) y un paciente que recibió placebo murió por isquemia intestinal (4%). (20)

Los resultados de este estudio, a diferencia de los obtenidos por *Guazzi M. et al* (36), no respaldan el uso de sildenafil en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEy preservada e HP poscapilar predominantemente aislada. Además, el tratamiento con sildenafil no mejoró otras variables hemodinámicas invasivas ni la capacidad de ejercicio. Una explicación para los hallazgos aparentemente contradictorios con el estudio de *Guazzi M.; et al* puede estar relacionado con las diferencias en las características de las poblaciones de estudio: los pacientes incluidos en este estudio se pueden considerar como el paciente típico con insuficiencia cardíaca y FEy preservada, es decir, generalmente pacientes de edad avanzada, mujeres y con antecedentes de hipertensión y fibrilación auricular; mientras que los pacientes incluidos en el primer estudio de *Guazzi M. et al* eran más a menudo hombres, estaban en ritmo sinusal y tenían menos comorbilidades. Además, los pacientes del estudio de *Guazzi M. et al* tenían presiones arteriales sistémicas, presión auricular derecha y RVP más altas. Otra diferencia se presenta en las variables hemodinámicas, ya que en este estudio se incluyeron tanto a pacientes con hipertensión pulmonar poscapilar aislada como a pacientes con hipertensión pulmonar poscapilar y precapilar combinadas. No obstante, además de las limitaciones de un estudio de un solo centro, la principal limitación del estudio fue, una vez más, el número relativamente pequeño de pacientes en cada grupo de tratamiento. (38)

Finalmente, en el año 2017 *Liu LCY. et al* aleatorizaron a 52 pacientes con insuficiencia cardíaca con  $\geq 45\%$  y clase funcional II-IV de la New York Heart Association e hipertensión pulmonar ( $PAPm > 25$  mmHg y PCP media  $> 15$  mmHg por cateterismo cardíaco derecho) a recibir sildenafil (dosis inicial de 20 mg 3 veces por día y titulando a 60 mg 3 veces al día luego de 2 semanas) o placebo durante 12 semanas. Tanto al inicio del estudio como a las 12 semanas, los pacientes se sometieron a un cateterismo cardíaco derecho, una ecocardiografía, un examen físico, evaluaciones de laboratorio y una prueba

de capacidad de ejercicio, y completaron el Cuestionario de Kansas City para evaluar los síntomas, la clase funcional y la calidad de vida informados por el paciente. Así, se evaluaron los efectos del sildenafil sobre la estructura y función cardíacas, las pruebas de ejercicio cardiopulmonar, los parámetros de laboratorio y las medidas de calidad de vida relacionadas con la salud. Como resultados, el sildenafil redujo la frecuencia cardíaca máxima en 8 lpm (IC del 95% -14,97 a -1,03) y presión arterial sistólica máxima en 13,8 mmHg (IC del 95 % -22,04 a -5,47) y presión arterial diastólica máxima en 7,3 mmHg (IC del 95% -13,60 a -1,07) (ambos  $P < 0,05$  frente a placebo). La pendiente de producción de dióxido de carbono/ventilación por minuto ( $VE/VCO_2$ ) se mantuvo sin cambios en el grupo de sildenafil (0,3, IC del 95 % -1,37-1,98), mientras que se redujo en el grupo del placebo (-7,6, IC del 95 % -12,97 a - 2,25;  $P=0,002$ ). En ambos grupos, la función renal mejoró y la concentración del péptido natriurético cerebral N-terminal se redujo por igual. Los niveles de hemoglobina y hemoglobina glicosilada disminuyeron ligeramente en el grupo de sildenafil ( $P < 0,05$  frente a placebo). Todos los dominios del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City mejoraron durante el tratamiento, pero no se encontraron diferencias entre el sildenafil y el placebo. (39)

En este estudio no se observó ningún efecto del sildenafil sobre la PAPm, la PCP media, el gasto cardíaco y el  $VO_2$  máximo, lo que pone en dudas la utilidad del sildenafil para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca con FEy conservada e HP concomitante. Tampoco se observó un efecto del tratamiento sobre las estructuras o funciones cardíacas. Todo esto contrasta con el estudio de *Guazzi M. et al* (36), que había demostrado efectos beneficiosos tras 1 año de tratamiento con sildenafil en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEy conservada e HP. Para entender la diferencia, la explicación puede estar, una vez más, en las características de las poblaciones de estudio: mientras que en este estudio se incluyeron pacientes típicos con insuficiencia cardíaca y FEy preservada con síntomas graves y mal pronóstico, *Guazzi M. et al* incluyó hombres en ritmo sinusal con menos comorbilidades y mejor pronóstico, pero con disfunción sistólica del ventrículo derecho y falla del VD y mayor resistencia vascular pulmonar. No obstante, el tamaño de la muestra tampoco permite extraer conclusiones definitivas.

*Sánchez Palacios GM. et al* (40) realizaron una revisión sistemática de los 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) comentados, que cumplían con sus criterios de inclusión: comparar un inhibidor de la FDE5 versus control con placebo en pacientes con HP (PAPm > 25 mmHg, y con RVP informada) comprobada por cateterismo cardíaco derecho y secundaria a IC (con FEy disminuida o preservada). Entre los cinco ECA, dos estudios se realizaron en IC con FEy disminuida (*Lewis GD. et al* y *Guazzi M. et al* 2012) y los otros tres estudios incluyeron pacientes con FEy conservada (*Guazzi M. et al* 2011, *Hoendermis ES.*

*et al* y *Liu LCY. et al*). Así, incluyeron un total de 162 pacientes, de los cuales 81 recibieron sildenafil tres veces al día en diferentes dosis y 81 formaron parte del grupo de control. Los pacientes fueron seguidos durante al menos 12 semanas (en 3 estudios) y hasta un año (alcanzado sólo en dos estudios). Los estudios de *Hoendermis ES. et al* y *Liu LCY. et al* tenían los mismos pacientes, pero los parámetros hemodinámicos se informaron en un primer estudio y los resultados secundarios que incluyeron la estructura y función cardíacas, las pruebas de ejercicio cardiopulmonar y las medidas de calidad de vida se informaron en el segundo estudio. Los resultados primarios de interés fueron:

- Hemodinamia pulmonar: en los estudios de *Lewis GD. et al*, *Guazzi M. et al* 2011 y 2012, la RVP media era  $> 3$  UW, mientras que en *Hoendermis ES. et al* y *Liu LCY. et al* (con la misma población) tenían una RVP media de 2,25 UW, aunque había un subconjunto de pacientes con RVP  $> 3$  UW. Dentro de los tres artículos con una RVP elevada, el sildenafil disminuyó la RVP y la relación RVP/RVS en los tres estudios. Ninguno de los tres estudios mostró que el sildenafil tuviera un impacto en la presión arterial media o la frecuencia cardíaca. En *Hoendermis ES. et al* y *Liu LCY. et al* únicos estudios con RVP  $< 3$  UW, se observó que el sildenafil no tuvo cambios en RVP, PAP o gasto cardíaco y, de hecho, PCP disminuyó en el grupo de placebo. Este estudio tenía un subgrupo con pacientes con una RVP elevada, que constituía el 35% de la población del estudio (ocho pacientes en el brazo de tratamiento). Se informaron resultados separados para este grupo muy pequeño: el sildenafil no redujo la PAP después de 12 semanas de tratamiento.
- Prueba de esfuerzo y caminata de 6 minutos: el sildenafil aumentó el  $VO_2$  pico en los dos estudios con IC y FEy reducida, en los que la RVP estaba elevada al inicio del estudio. Uno de estos estudios (*Lewis GD. et al*) también mostró un aumento del gasto cardíaco y en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos, mientras que el otro (*Guazzi M. et al* 2012) mostró una disminución en la pendiente  $VE/VCO_2$ . En los estudios con una RVP  $< 3$  UW, el sildenafil no cambió el  $VO_2$  máximo ni la pendiente de  $VE/VCO_2$ , pero sí hubo una disminución significativa en la frecuencia cardíaca máxima y en la presión arterial sistólica y diastólica en los pacientes que recibieron sildenafil.
- Calidad de vida: todos los estudios evaluaron la calidad de vida con diferentes cuestionarios y herramientas: dos estudios utilizaron el Cuestionario de Insuficiencia Cardíaca Crónica, un estudio usó el cuestionario Minnesota Living With Heart Failure y otro el cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City. En los tres estudios de pacientes con HP y RVP elevada, el sildenafil mejoró las medidas de calidad de vida,

mientras que en el único estudio con pacientes con HP y RVP < 3 UW hubo una mejoría en ambos grupos pero ninguna diferencia entre sildenafil y placebo.

- Seguridad: En general, el sildenafil fue bien tolerado en todos los estudios. El retiro de los estudios no difirió entre sildenafil y placebo. El estudio de *Lewis GD. et al* mostró que, en comparación con el placebo, el grupo de sildenafil tuvo menos hospitalizaciones por exacerbación de insuficiencia cardíaca. En los estudios de *Guazzi M. et al* 2011 y 2012, los pacientes del grupo de placebo tenían más probabilidades de requerir una titulación ascendente de los diuréticos mientras que en el grupo de sildenafil la reducción de la titulación de los diuréticos fue más común. Estos hallazgos corresponden justamente a los 3 estudios que tenían pacientes con RVP > 3 UW. (40)

En el 2020, *Belyalvskiy E. et al* realizaron un estudio aleatorizado, controlado y abierto, de un solo centro y con un seguimiento durante 6 meses. Incluyeron a 50 pacientes con IC estable, en clase funcional II-III de la New York Heart Association, con FEy conservada (>50%) e HP pre y poscapilar combinadas definida por ecocardiografía: presiones de llenado del VI elevadas (disfunción diastólica del VI grado II/III) y PAPs > 40 mmHg; el componente pulmonar precapilar se determinó mediante RVP > 3 UW y/o GTP >15 mmHg. Los pacientes fueron asignados al azar de forma abierta a recibir sildenafil (n = 30) o a un grupo de control (n = 20) en una proporción de 3:2. El grupo de tratamiento recibió 25 mg de sildenafil tres veces al día durante los primeros 3 meses con un aumento adicional a 50 mg tres veces al día durante otros 3 meses. Tanto los investigadores como los participantes fueron informados de la asignación del tratamiento. La edad media de los pacientes fue de 71 años y el 52% eran mujeres. Los sujetos del estudio eran principalmente obesos y presentaban múltiples comorbilidades: hipertensión arterial de larga data (70% con hipertrofia concéntrica del VI), cardiopatía isquémica, diabetes y enfermedad renal crónica. El punto final primario del estudio fue la distancia recorrida en caminata de 6 minutos, la cual mejoró en el grupo de sildenafil (+50 m, IC del 95 %, 36 a 64 m vs +18 m, IC del 95%, -6 a +41 m; P=0,014). Dentro de los puntos finales secundarios, el sildenafil mejoró la duración del ejercicio durante la prueba de bicicleta incremental (+75 s, IC del 95%, 23 a 130 m vs -3 s, IC del 95%, -39 a +33 s; P=0,021), que se acompañó de una mejora sustancial de la clase funcional de la NYHA, y disminuyó la RVP estimada con respecto a los valores iniciales (-0,65 UW, IC del 95 %, -0,76 a -0,53 vs -0.03 IC del 95%, -0.13 a +0.08 UW; P < 0,001) y la PAPs (-17.0 mmHg, IC del 95%, -20.4 a -13.5 vs +0.9 mmHg, IC del 95%, -2.7 a +4.5; P< 0,001). También el sildenafil se asoció con una mejoría de la PCP estimada por el cambio medio en el cociente E/e' mitral (-2,4, IC del 95 %, -3,3 a -1,4, vs 0,6, IC del 95 %, 0 a 1,1; P<0,0001). La disminución de la PAPm versus la

disminución de PCP generó una reducción significativa del GPT en el grupo sildenafil (-10,5 mmHg, IC 95%, - 14,1 a - 7,0;  $P < 0.001$ ), alcanzando valores que eran casi dos veces más bajos en comparación con los basales, acercándose al límite superior de los valores de referencia. Las mejoras en la hemodinámica pulmonar se lograron dentro de los primeros 3 meses de tratamiento a dosis bajas con sildenafil (75 mg por día), mientras que los 3 meses adicionales de terapia a dosis altas (150 mg por día) proporcionaron un efecto menos prominente. (41)

En este estudio se observó que el sildenafil mejoró significativamente la capacidad de ejercicio y la clase funcional de la NYHA en pacientes IC con FEy conservada e HP pre y poscapilar combinadas. Estas mejoras podrían ser el resultado de efectos beneficiosos sobre el tono vascular pulmonar, la función contráctil del VD y la reducción de la PCP. Sin embargo, la principal limitación del estudio fue que las mediciones se efectuaron por ecocardiografía transtorácica, siendo que el método de referencia recomendado para el diagnóstico es el cateterismo cardiaco derecho. Además, se trató de un estudio de un solo centro, con diseño no ciego y un número reducido de pacientes.

La Tabla 2 muestra los resultados comparativos de los estudios analizados.

## Discusión

La hipertensión pulmonar secundaria a IC, ya sea con FEy reducida o conservada, pertenece al grupo 2 de la clasificación de la OMS que corresponde a enfermedades cardíacas izquierdas, y es la forma más prevalente de hipertensión pulmonar. La fisiopatogenia que explica esta complicación parte del aumento del volumen y las presiones de llenado de la aurícula izquierda, que lleva al remodelado de la misma con aumento de su rigidez y reducción de su distensibilidad. Así, transmite la presión ventricular izquierda elevada a la vasculatura pulmonar, dando como resultado HP poscapilar aislada. En principio, estos cambios son reversibles pero, de persistir, llevan al remodelado de la vasculatura pulmonar que, en última instancia, genera HP pre y poscapilar combinadas. El desarrollo de un componente precapilar (reflejado por el aumento de la RVP) se asocia a un cuadro clínico aún más grave. El resultado final de este aumento de presiones pulmonares impacta en el ventrículo derecho que, a pesar de una hipertrofia compensadora inicial, evoluciona inexorablemente a dilatación y disfunción ventricular, con un mal pronóstico. Así pues, estos pacientes probablemente permanecerán sintomáticos a pesar del tratamiento médico estándar para la IC recomendado por las diferentes guías internacionales, con hospitalizaciones por episodios de descompensación y elevada mortalidad.

El tratamiento dirigido específicamente a la HP secundaria a IC podría retrasar la progresión de la enfermedad y potencialmente mejorar la gravedad de la misma, con lo que modificaría la historia natural de la enfermedad. En este contexto, el uso de inhibidores de la FDE5, fármacos aprobados para el tratamiento de la HAP, podrían ser beneficiosos.

Los estudios realizados con este grupo de drogas pueden dividirse, de acuerdo a las poblaciones incluidas, en dos: pacientes con IC y FEy reducida y pacientes con IC y FEy conservada. Para el primer grupo existen dos estudios (*Lewis GD. et al* y *Guazzi M. et al* 2012) que demostraron mejorar la hemodinamia pulmonar al disminuir la PAPm, la PCP, la RVP, la relación RVP/RVS y el GPT, mejorar el VO<sub>2</sub> máximo, la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos y la calidad de vida. Para el segundo grupo hay cuatro estudios (*Guazzi M. et al* 2011, *Hoendermis ES. et al*, *Liu LCY. et al* y *Belyalvskiy E. et al*), aunque en uno de ellos el diagnóstico de HP fue por ecocardiografía y en otros dos estudios fueron incluidos los mismos pacientes: en uno se informaron los parámetros hemodinámicos y en el otro los resultados secundarios, como estructura y función cardíacas, pruebas de ejercicio cardiopulmonar y medidas de calidad. Los resultados fueron heterogéneos ya que tanto *Guazzi M.; et al* 2011 como *Belyalvskiy E. et al* demostraron cambios hemodinámicos y en la calidad de vida estadísticamente significativos, mientras que *Hoendermis ES.; et al* y *Liu LCY.; et al* no encontraron diferencias hemodinámicas ni en la calidad de vida con el

sildenafil. Aunque especulativa, la explicación de estos resultados discordantes podría estar en las diferencias de las características de la población de los estudios: los pacientes incluidos en los estudios con resultados estadísticamente no significativos se pueden considerar como el paciente típico con IC y FEy conservada (edad avanzada, mujeres y con antecedentes de hipertensión y fibrilación auricular), mientras que en el estudios con resultados estadísticamente significativos era una población más seleccionada. Sin embargo, el estudio de *Belyalvskiy E. et al*, incluyó pacientes de edad avanzada, mujeres y con múltiples comorbilidades.

Más allá de que se observaron resultados beneficiosos en los pacientes con IC y FEy reducida y resultados discordantes en aquellos con IC y FEy conservada, se destaca que todos los estudios enfocan su análisis fundamentalmente en variables hemodinámicas y fisiopatológicas. Los objetivos del tratamiento de la HP secundaria a IC deberían centrarse en aliviar la sintomatología y disminuir las hospitalizaciones y la mortalidad. Ninguno de los estudios realizados hasta la actualidad tiene el diseño ni el poder estadístico apropiados para evaluar el efecto del tratamiento sobre la mortalidad o las hospitalizaciones. Por otra parte, la evaluación de los cambios sintomáticos solo fue realizada como punto final secundario, y medidos a través de cuestionarios subjetivos (incluso en estudios abiertos).

Algunas limitaciones presentes en los distintos ensayos son importantes de considerar al momento de evaluar la evidencia disponible. Una de ellas es el pequeño tamaño de la muestra, que varió entre 32 y 54 pacientes como máximo. Otra es la duración del seguimiento en los estudios en general breve, y en ningún caso superior a los 12 meses (la mayoría tuvieron sólo 12 semanas de seguimiento). Otra limitación es la variación en los regímenes de tratamiento (dosis de sildenafil de 50 mg, 60 mg o 75 mg tres veces al día según el estudio). Además, las características de las poblaciones (predominio de hombres en estudios con FEy reducida; y población heterogénea en estudios con FEy conservada, como se mencionó previamente), limita la validez externa de los resultados reportados. Por otra parte, cabe destacar que la mayoría de los ensayos clínicos fueron realizados previos a la nueva definición del 6° Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, por lo que utilizaron como valor de corte de PAPm  $\geq 25$  mmHg en lugar de 20 mmHg que es la actual definición. Finalmente, todos ellos emplearon el sildenafil como fármaco del grupo de inhibidores de la FDE5; de modo tal que, pese a que podría existir efecto de grupo, no hay datos sobre la eficacia y seguridad de las otras drogas del grupo.

De acuerdo a la evidencia disponible y considerando las limitaciones mencionadas, los inhibidores de la FDE5 podrían tener un rol en el tratamiento de la HP secundaria a IC. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos adecuadamente diseñados que evalúen

puntos finales clínicamente relevantes que demuestre su efectividad.

Actualmente, tanto la Guía Argentina de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Argentina de Cardiología como la Guía Europea 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar no recomiendan el uso de inhibidores de la FDE5 ni de otros fármacos aprobados para el tratamiento de la HAP en paciente con HP secundaria a IC. El objetivo para estos pacientes será entonces optimizar el tratamiento de la IC.

## **Conclusión**

Los inhibidores de la FDE5, fármacos aprobados para su uso en HAP, podrían ser de utilidad en el tratamiento de la HP secundaria a IC. Varios ensayos clínicos han sugerido un efecto beneficioso del sildenafil sobre la hemodinamia pulmonar en este grupo de pacientes. Sin embargo, faltan estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con diagnóstico de la HP por cateterismo cardíaco derecho y un valor de corte mayor a 20 mmHg que evalúen eventos clínicos. Actualmente su uso no está recomendado para el tratamiento de la HP secundaria a IC, y el objetivo principal para estos pacientes es la optimización del tratamiento estándar de la IC.

## **Agradecimientos**

A Javier por sus múltiples consejos a la hora de elaborar la presente monografía.

A Mariano, Ignacio y William por enseñarme con su ejemplo el camino a seguir para ser un buen profesional, desde lo académico hasta lo humano.

A Andrés, Federico y Luz por ser grandes compañeros de esta aventura en la que nos embarcamos hace poco más de dos años.

A Salomé por las múltiples tardes que resignó por acompañarme en el desarrollo de la presente monografía y por ser el amor de mi vida.

A mi familia, sin la cual no hubiese logrado ser quien soy.

## Bibliografía

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):177.e1-177.e62.
2. Goodman LS, Bunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, Gilman AG, Gilman A, et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F.: McGraw-Hill; 2019.
3. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(12):942-54.
4. Doval HC, Tajer CD, Gagliardi J, Vensentini N, De Abreu M, Mariani J, y col. Evidencias en cardiología, de los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. 9°. Vol. 3. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Edifarma editorial SRL; 2019.
5. World Health Organization. Chronic cor pulmonale. 1961;213:35.
6. World Health Organization. Primary Pulmonary Hypertension. 1975;43.
7. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Research*. 2019;8:888.
8. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*. 2016;133(13):1240-8.
9. Assad TR, Maron BA, Robbins IM, Xu M, Huang S, Harrell FE, et al. Prognostic Effect and Longitudinal Hemodynamic Assessment of Borderline Pulmonary Hypertension. *JAMA Cardiol*. 2017;2(12):1361.
10. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):509-16.
11. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913.
12. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1802148.
13. Al-Omary MS, Sugito S, Boyle AJ, Sverdlov AL, Collins NJ. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Hypertension*. 2020;75(6):397-1408.
14. Aras MA, Psotka MA, De Marco T. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(7):62.
15. Bluro I, Giunta G, De Abreu M, Peralta S, Procopio G, Spennato MC, et al. Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar. 2017;85:72.
16. Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary Hypertension in HFpEF and HFrEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1102-11.
17. Lteif C, Ataya A, Duarte JD. Therapeutic Challenges and Emerging Treatment Targets for Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(11):e020633.
18. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897.
19. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical Features, Hemodynamics, and Outcomes of Pulmonary Hypertension Due to Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):290-9.
20. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):298.
21. Gerges M, Gerges C, Pistrutto A-M, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1234-46.
22. Adir Y, Guazzi M, Offer A, Temporelli PL, Cannito A, Ghio S. Pulmonary hemodynamics in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: Similarities and disparities. *Am Heart J*. 2017;192:120-7.
23. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *Circulation*. 2012;126(8):975-90.

24. Guay C-A, Morin-Thibault L-V, Bonnet S, Lacasse Y, Lambert C, Lega J-C, et al. Pulmonary hypertension-targeted therapies in heart failure: A systematic review and meta-analysis. MacGowan GA, editor. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204610.
25. Macera F, Vachiéry J-L. Management of Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021;17(2):115-23.
26. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1718-34.
27. Sahay S, Khirfan G, Tonelli AR. Management of combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension in advanced heart failure with reduced ejection fraction. *Respir Med*. 2017;131:94-100.
28. Andersson K-E. PDE5 inhibitors - pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery: PDE5 inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2018;175(13):2554-65.
29. Kass D, Takimoto E, Nagayama T, Champion H. Phosphodiesterase regulation of nitric oxide signaling. *Cardiovasc Res*. 2007;75(2):303-14.
30. Lewis GD, Semigran MJ. The emerging role for type 5 phosphodiesterase inhibition in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2006;3(3):123-8.
31. Corinaldesi C, Di Luigi L, Lenzi A, Crescioli C. Phosphodiesterase type 5 inhibitors: back and forward from cardiac indications. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(2):143-51.
32. Carson CC. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors: State of the Therapeutic Class. *Urol Clin North Am*. 2007;34(4):507-15.
33. Kloner RA, Goldstein I, Kirby MG, Parker JD, Sadovsky R. Cardiovascular Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors After Nearly 2 Decades on the Market. *Sex Med Rev*. 2018;6(4):583-94.
34. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Rokkas K, Stefanadis C. Cardiovascular Effects of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *J Sex Med*. 2009;6(3):658-74.
35. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2007;116(14):1555-62.
36. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2011;124:164-74.
37. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):82-90.
38. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RMF, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2565-73.
39. Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, Berger RMF, Damman K, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of sildenafil on cardiac structure and function, cardiopulmonary exercise testing and health-related quality of life measures in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):116-25.
40. Sanchez Palacios GM, Schmidt C, Wichman T. Targeted therapy with phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with pulmonary hypertension due to heart failure and elevated pulmonary vascular resistance: a systematic review. *Pulm Circ*. 2020;10(3):1-8.
41. Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, Ageev F, Edelmann F. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: a randomized open-label pilot study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):408.

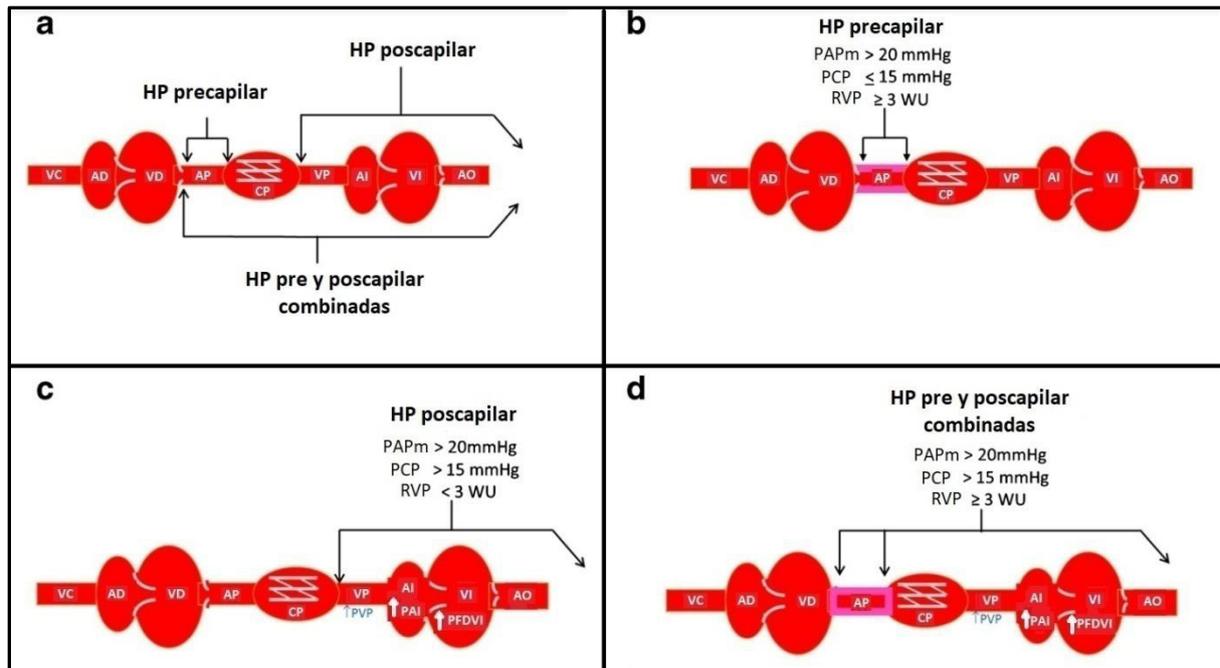
## Tablas y figuras

**Tabla N°1:** Perfiles hemodinámicos de hipertensión pulmonar

| Clasificación                  | PAPm (mmHg) | PCP (mmHg) | RVP (UW) |
|--------------------------------|-------------|------------|----------|
| HP precapilar aislada          | > 20        | < 15       | > 3      |
| HP pre y poscapilar combinadas |             | > 15       | > 3      |
| HP poscapilar aislada          |             | > 15       | < 3      |

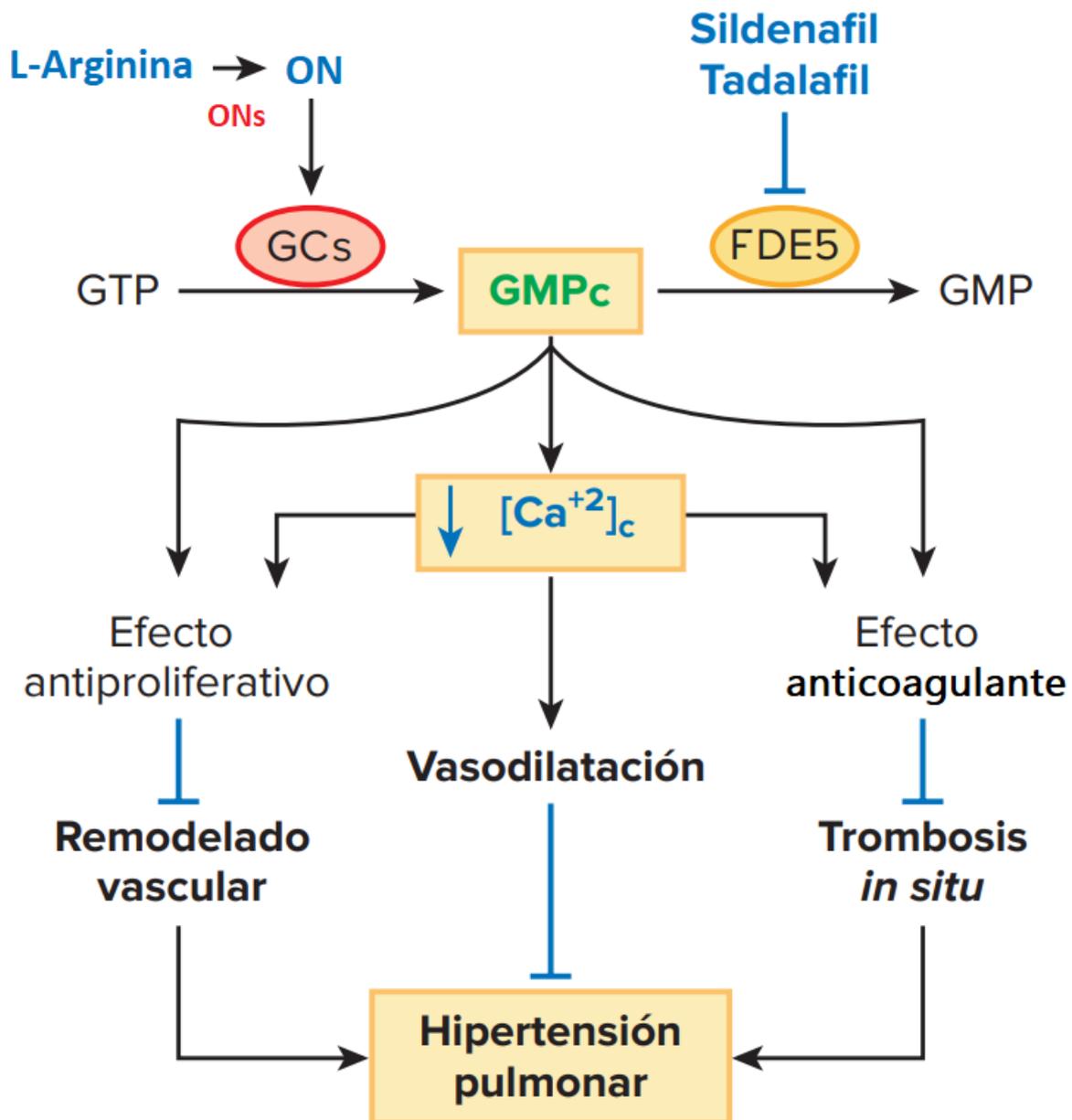
El 6° Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar definió tres perfiles hemodinámicos de hipertensión pulmonar (HP): HP precapilar aislada, HP pre y poscapilar combinadas e HP poscapilar aislada. PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión del capilar pulmonar o presión de enclavamiento arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood. Elaboración propia con base en Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de JesusPerez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. F1000Research. 2019;8:888.

Figura N°1



Definiciones hemodinámicas de Hipertensión Pulmonar (HP): a. Resumen de perfiles hemodinámicos de HP; b. HP precapilar; c. HP poscapilar aislada; d. HP precapilar y poscapilar combinadas. VC: vena cava; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; AP: arterial pulmonar; CP: capilar pulmonar; VP: vena pulmonar; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; Ao: aorta; RVP: resistencia vascular pulmonar; PFDVI: presión de fin de diástole del VI; PAI: presión auricular izquierda; PVP: presión vena pulmonar. Elaboración propia con base en Aras MA, Psofka MA, De Marco T. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(7):62.

Figura N°2:



Mecanismo de acción de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5): el óxido nítrico (ON) se sintetiza en las células endoteliales vasculares a partir de la oxidación del nitrógeno terminal de la L-arginina, reacción catalizada por la enzima óxido nítrico sintasa (ONs). El ON estimula a la guanilato ciclasa soluble GCs para producir el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que tiene efectos vasodilatadores a través de la disminución del  $[Ca^{2+}]_c$  citoplasmático, así como efectos anticoagulantes y antiproliferativos que son tanto dependientes como independientes del  $[Ca^{2+}]_c$ . El GMPc se degrada principalmente por la enzima FDE5, que es el blanco de los inhibidores de la FDE5 sildenafil y tadalafilo, entre otros. Elaboración propia con base en Goodman LS, Bunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, Gilman AG, Gilman A, et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F.: McGraw-Hill; 2019.

**Tabla N°2:** Características de los estudios incluidos

| Estudio                      | Año  | N  | Duración   | FEy (%) | PAPm (mmHg) | RVP (UW)  | Fármaco    | Dosis     | Edad  | % de Hombres | Punto Final Primario  | Puntos finales  | Efectos adversos   |
|------------------------------|------|----|------------|---------|-------------|-----------|------------|-----------|-------|--------------|---|---|--|
| <i>Lewis GD. et al.</i>      | 2007 | 34 | 12 semanas | 20±2    | 30±2        | 4,25±0,49 | Sildenafil | 75 mg TVD | 57±8  | 85           | VO <sub>2</sub> pico  | ↑ del VO <sub>2</sub> pico, del volumen sistólico durante el ejercicio y del gasto cardíaco.<br>↓ de RVP y PVR/SVR.<br>Mejoría en la puntuación de Minnesota Living With Heart Failure. | Sin diferencias en los eventos adversos. Cefalea fue lo más común con sildenafil. Menos hospitalización con sildenafil |
| <i>Guazzi M. et al.</i>      | 2012 | 32 | 1 año      | 29±8    | 34,8±4      | 4,5±0,66  | Sildenafil | 50 mg TCD | 66±8  | 100          | Patrón respiratorio oscilatorio durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar.                                  | ↓ del patrón respiratorio oscilatorio, RVP y RVP/RVS.<br>↑ del VO <sub>2</sub> pico.<br>↓ de la pendiente de VE/VCO <sub>2</sub> .<br>Mejoría de la disnea, fatiga y estado funcional.  | Cefalea y sofocos fue lo más común con sildenafil. Aumento de la dosis de diuréticos en el grupo de placebo.           |
| <i>Guazzi M. et al.</i>      | 2011 | 44 | 1 año      | 60±6    | 39±5        | 3,88±1,38 | Sildenafil | 50 mg TVD | 68±13 | 80           | Hemodinamia pulmonar y Función del VD (TAPSE)   | ↓ de RVP, PAP y PCP.<br>↑ del TAPSE e índice cardíaco.<br>Mejoría en la disnea, fatiga y estado funcional.  | Aumento de la dosis de diuréticos en el grupo placebo.   |
| <i>Hoendermis ES. et al.</i> | 2015 | 52 | 12 semanas | 58±4    | 35±9.5      | 2,58±0,65 | Sildenafil | 60 mg TVD | 74±10 | 29           | Cambios en PAPm.  | Sin cambios en PAPm, RVP, índice cardíaco y gasto cardíaco.   | Sin diferencia significativa en los eventos adversos entre sildenafil y placebo.                                       |
| <i>Liu LCY. et al.</i>       | 2017 | 52 | 12 semanas | 58±4    | 35±9.5      | 2,58±0,65 | Sildenafil | 60 mg TVD | 74±10 | 29           | Parámetros ecocardiográficos (dimensiones y función VD/VI) prueba de ejercicio cardiopulmonar, Calidad de Vida. | Sin cambios en VO <sub>2</sub> pico, relación VE/VCO <sub>2</sub> , ni Cuestionario de Kansas City.   | Sin diferencia significativa en los eventos adversos entre sildenafil y placebo.                                       |
| <i>Belyalvskiy E. et al</i>  | 2020 | 50 | 6 meses    | 61±5    | 57.3±14.3*  | 3.33±0.64 | Sildenafil | 75 mg TVD | 71±7  | 48           | Distancia recorrida en caminata de 6 min.   | ↑ en la distancia recorrida en caminata de 6 min.<br>↓ de RVP, PAPs, PCP y GPT.<br>Mejoría de clase funcional de NYHA y función del VD.   | Sin diferencia significativa en los eventos adversos entre sildenafil y placebo.                                       |

FEy: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood; RVS: resistencia vascular sistémica; TVD: VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; VE/VCO<sub>2</sub>: pendiente de producción de dióxido de carbono/ventilación por minuto; NYHA: New York Heart Association, VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo. Elaboración propia con base en Sanchez Palacios GM, Schmidt C, Wichman T. Targeted therapy with phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with pulmonary hypertension due to heart failure and elevated pulmonary vascular resistance: a systematic review. *Pulm Circ.* 2020;10(3):1-8.