

Tratamiento con Citrato de Sildenafil para la Hipertensión Arterial Pulmonar

Galiè N, Ghofrani H, Torbicki A y colaboradores
Institute of Cardiology, University of Bologna, Bolonia, Italia; University Hospital, Justus-Liebig-University, Giessen, Alemania
y otros centros colaboradores

[Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension]
New England Journal of Medicine 353 (20):2148-2157, Nov 2005

Este estudio demuestra la eficacia y seguridad del sildenafil en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar sintomática. La valoración de la eficacia se limitó a la capacidad de esfuerzo y a evaluaciones hemodinámicas.

Introducción

Se denomina hipertensión arterial pulmonar (HTP) al grupo de enfermedades caracterizadas por un progresivo incremento en la resistencia vascular pulmonar (RVP), que conduce a insuficiencia del ventrículo derecho y muerte prematura.

En pacientes con HTP se detectaron cambios en la vía del óxido nítrico (ON) y, aunque se ha utilizado el ON inhalatorio como prueba de la vasorreactividad aguda, su administración prolongada es engorrosa y requiere un complejo sistema de liberación. Los efectos vasodilatadores del ON son mediados por el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), el cual es rápidamente degradado por las fosfodiesterasas, cuya isoforma más frecuente es la de tipo 5. El citrato de sildenafil, mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa tipo 5, promueve la acumulación intracelular de GMPc y de este modo incrementa la vasodilatación mediada por ON. También puede tener efectos antiproliferativos sobre las células musculares lisas de la vasculatura pulmonar.

El objetivo de este estudio consistió en investigar la eficacia y tolerabilidad de 3 dosis de sildenafil (20, 40 y 80 mg 3 veces por día) administradas por vía oral en pacientes con HTP.

Material y métodos

Se definió la HTP como la presión arterial pulmonar media (PAPM) ≥ 25 mm Hg y una presión del capilar pulmonar (*wedge*) ≤ 15 mm Hg, en reposo. Los pacientes incluidos en el estudio continuaron con su tratamiento convencional y se prohibió la utilización de epoprostenol, bosentán, iloprost, treprostinil y suplementos con L-arginina. Se excluyeron los individuos con una prueba de caminata de 6 minutos de menos de 100 metros o más de 450 metros.

El estudio inicial fue un ensayo de 12 semanas, a doble ciego, controlado con placebo, realizado entre octubre de 2002 y noviembre de 2003 en 53 centros de los EE.UU., México, Sudamérica, Europa, Asia, África, Australia, Sudáfrica e Israel. Se asignó a los pacientes a 4 grupos de tratamiento que recibieron 20, 40 u 80 mg de sildenafil, o placebo, 3 veces por día en una relación 1:1:1:1. La aleatorización se estratificó respecto de la distancia caminada al inicio del estudio (menos de 325 metros o 325 metros o más) y la causa de la HTP.

Todos los sujetos que completaron el estudio de 12 semanas fueron elegibles para ingresar en el ensayo extendido, a largo plazo. En esta fase todos los pacientes recibieron 80 mg de sildenafil en forma escalonada.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio, desde el inicio hasta la semana 12, en la capacidad de ejercicio, medida por la distancia total caminada en 6 minutos. Otras medidas de eficacia incluyeron los cambios en la PAPM, en el puntaje de disnea de la escala de Borg, en la clasificación funcional de HTP de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el tiempo transcurrido

desde la aleatorización al empeoramiento clínico (definido como muerte, trasplante, internación por HTP o iniciación de tratamiento adicional con drogas tales como bosentán o epoprostenol).

Resultados

Un total de 278 pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir placebo (70 pacientes) o sildenafil en dosis de 20 mg (69 pacientes), 40 mg (68 pacientes) u 80 mg (71 pacientes) 3 veces por día.

Las características iniciales de los participantes resultaron similares en los 4 grupos. La HTP idiopática constituyó el diagnóstico más frecuente y las clases predominantes de la OMS fueron la II y III.

Se observó un incremento en la distancia caminada en 6 minutos en todos los subgrupos de dosis que recibieron sildenafil, en comparación con placebo, ya en la semana 4 de tratamiento y el efecto se mantuvo a las semanas 8 y 12.

Los cambios en el puntaje de disnea de Borg desde el ingreso de los pacientes tratados con sildenafil no difirieron significativamente de los observados en el grupo placebo. La mediana del puntaje disminuyó un punto entre los sujetos que recibieron 20 mg de sildenafil, no se observaron cambios en los que recibieron 40 mg y empeoró en un punto en los que recibieron 80 mg, en comparación con placebo.

Los pacientes que recibieron sildenafil mostraron una disminución en la PAPM y en la RVP, y un aumento en el índice cardíaco. Estos cambios fueron significativamente diferentes de los observados con placebo.

No se detectaron diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta el deterioro clínico entre el sildenafil y el placebo. Un análisis exploratorio mostró que la proporción de internaciones por agravamiento de la HTP fue mayor en el grupo placebo que en la combinación de grupos que recibieron sildenafil.

Luego de 12 semanas de tratamiento a doble ciego, la proporción de pacientes con mejoría de al menos una clase funcional de la OMS fue 7% para el grupo placebo, 28% para los que recibieron 20 mg de sildenafil, 36% para los que recibieron 40 mg y 42% para los que recibieron 80 mg del fármaco.

Tratamiento a largo plazo

Los pacientes que habían sido asignados a recibir placebo en el estudio de 12 semanas y luego recibieron 80 mg de sildenafil durante las primeras 12 semanas del ensayo extendido mostraron un incremento medio en la distancia recorrida en 6 minutos de 42 metros desde el inicio hasta la semana 12 de la extensión.

De los 259 sujetos incluidos en el estudio extendido, 15 lo abandonaron y 14 murieron antes de completar los 12 meses de tratamiento. Para el 4 de febrero de 2005, 230 pacientes habían sido tratados con sildenafil por al menos 12 meses, 8 de los cuales recibieron tratamiento adicional. Se realizó un análisis explorato-

rio en los 222 pacientes que recibieron sildenafil como monoterapia pasado un año. Luego de 12 semanas de tratamiento, el cambio promedio desde el inicio en la distancia recorrida en 6 minutos fue de 48 metros, luego de 12 meses el cambio medio fue de 51 metros.

La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada en todos los grupos. No se observaron cambios en los parámetros de laboratorio. En 42 pacientes se informaron 68 efectos adversos serios. Sin embargo, sólo 2 de ellos (disfunción del ventrículo izquierdo en un paciente que recibió 20 mg de sildenafil e hipotensión postural en otro que recibió una dosis inicial de 40 mg de sildenafil) se consideraron relacionados con la medicación en estudio. Los investigadores no consideraron ninguna de las muertes acaecidas como causalmente relacionada con el tratamiento.

Discusión

En este estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, el sildenafil mejoró en forma significativa la capacidad de ejercicio –evaluada mediante la prueba de la caminata de 6 minutos– de los pacientes con HTP incluidos en la investigación. Los resultados muestran un beneficio sintomático asociado con la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5. El estudio no fue diseñado para evaluar la mortalidad.

La prueba de la caminata de 6 minutos es un predictor independiente de muerte en pacientes con HTP idiopática. El incremento relacionado con el tratamiento de 45 a 50 metros en la distancia recorrida que se observó en este estudio es similar al registrado con la utilización de epoprostenol, iloprost y bosentan, y mayor que el informado con treprostinil subcutáneo.

Se debe destacar que la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio representaba a una población menos grave (clase II o III) que la de otras investigaciones (clase III o IV). En aquellos estudios, los pacientes más enfermos tuvieron el mayor beneficio en la prueba de la caminata. El estudio extendido sugiere que el efecto de la monoterapia con sildenafil sobre la capacidad de esfuerzo se mantiene luego de 1 año de tratamiento.

El sildenafil también mejoró la hemodinamia cardiopulmonar a las 12 semanas, hecho reflejado por la reducción en la presión pulmonar y un aumento en el índice cardíaco. Las variables hemodinámicas se relacionan con la supervivencia en los pacientes con HTP idiopática.

La incidencia de deterioro clínico no resultó significativamente diferente entre los pacientes tratados con sildenafil y aquellos asignados a placebo.

Los efectos adversos con todas las dosis de sildenafil fueron de intensidad leve a moderada y no se observaron cambios significativos en las variables de laboratorio.

No se observó una relación dosis-respuesta asociada con el criterio principal de valoración (capacidad de esfuerzo) o con la tolerabilidad. La causa de este fenómeno no es clara y puede estar relacionada con una completa inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 con bajas dosis.

Conclusiones

Este estudio demuestra la eficacia y seguridad del sildenafil en el tratamiento de los pacientes con HTP sintomática. La valoración de la eficacia se limitó a las medidas de capacidad de esfuerzo y hemodinámicas, y el estudio no fue diseñado para la evaluar mortalidad.

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC, sobre la base del artículo original completo publicado por la fuente editorial.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006
www.siicsalud.com