

¿Sildenafil para todos?

Rodolfo Juan Sarjanovich¹, Luis Lema²

Resumen

Desde las primeras descripciones por parte de Víctor Eisenmenger y Werner Forssman a finales del siglo XIX y comienzo del XX, mucho se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que producen la enfermedad y esto permitió un enfoque terapéutico más racional.

Sin embargo, toda la farmacología aplicada a mejorar la calidad de vida y sobrevida de estos pacientes sólo ha sido probada en pacientes del grupo I, siendo excluidos los otros pacientes.

Pero, los datos epidemiológicos nos dicen que la gran mayoría de los pacientes portadores de hipertensión arterial pulmonar (HAP) pertenecen a los grupos II, III y IV; donde estos fármacos no han sido testeados.

El sildenafil es uno de los pilares terapéuticos por sus resultados y por su fácil accesibilidad para pacientes y médicos.

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la presencia de HAP ensombrece el pronóstico; pero los casos severos son un porcentaje muy bajo y, generalmente, obedecen a otra causa. La vasodilatación de las arteriolas pulmonares produce un desequilibrio en la relación ventilación/perfusión que agrava la hipoxia, no obstante pequeños trabajos en estos pacientes tratados con sildenafil han demostrado seguridad y mejoría en el *test* de la caminata de 6 minutos.

En la insuficiencia cardíaca, el sildenafil puede exacerbar el edema pulmonar; pero numerosos trabajos con reducido número de pacientes han mejorado la capacidad funcional, el pico del consumo de oxígeno y los parámetros de intercambio gaseoso.

En la HAP debida a tromboembolismo crónico, se recomienda la trombectomía de las arterias pulmonares. Pero en los casos inoperables, sildenafil ha sido de utilidad.

Insuf Card 2010;(Vol 5) 1:32-41

Palabras clave: Hipertensión pulmonar - Sildenafil - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - Insuficiencia cardíaca - Tromboembolismo crónico

Summary

Sildenafil for everyone?

Since the first description by Victor Eisenmenger and Werner Forssmann the late nineteenth and early twentieth centuries, much progress has been made in understanding the pathophysiological mechanisms that cause the disease and this allowed a more rational therapeutic approach. However, all applied pharmacology to improve the quality of life and survival of these patients has only been tested in patients in group I with the exclusion of other patients. However, epidemiological data tell us that the vast majority of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) belong to groups II, III and IV, where these drugs have not been tested. Sildenafil is a mainstay treatment for their performance and for being easily accessible for patients and physicians.

[#]V Weekend de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Ciudad de San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina. 29 al 31 de Octubre de 2009.

¹ Médico encargado del Area de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Hospital Córdoba.

² Profesor Asistente de la Unidad Hospitalaria de Medicina Interna, Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Córdoba. República Argentina.

² Jefe del Servicio de Hipertensión Pulmonar, Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Luis Lema

Instituto Modelo de Cardiología. Servicio de Hipertensión Arterial. Sagrada Familia 359. CP: 5003. Ciudad de Córdoba. Córdoba. República Argentina. Tel: (0351)4858585

Recibido: 11/02/2010

Aceptado: 16/04/2010

In patients with chronic obstructive pulmonary disease, the presence of PAH worsens prognosis, but severe cases are a very low and usually due to another cause. Vasodilation of pulmonary arterioles produce an imbalance in the ventilation / perfusion worsens hypoxia, however minor in these patients treated with sildenafil have demonstrated safety and improvement in the test of the 6-minute walk. In heart failure, sildenafil may exacerbate the pulmonary edema, but many studies with small numbers of patients have improved functional capacity, peak oxygen consumption and gas exchange parameters. In PAH due to chronic thromboembolism is recommended thrombectomy of the pulmonary arteries. But in inoperable cases, sildenafil has been helpful.

Keywords: Pulmonary hypertension - Sildenafil - Chronic obstructive pulmonary disease - Heart failure - Chronic thromboembolism

Resumo

¿Sildenafil para todos?

Desde a primeira descrição por Victor Eisenmenger e Werner Forssmann final do século XIX e início do século XX, muitos progressos foram feitos na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que causam a doença, o que permitiu uma abordagem terapêutica mais racional. No entanto, todos farmacologia aplicada para melhorar a qualidade de vida e sobrevida desses pacientes só foi testado em pacientes do grupo I, com exclusão de outros pacientes. No entanto, os dados epidemiológicos nos dizem que a grande maioria dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) pertencem a grupos II, III e IV, onde estes medicamentos não foram testados. O sildenafil é um tratamento essencial para o seu desempenho e por ser de fácil acesso para pacientes e médicos. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, a presença de prognóstico piora HAP mas casos graves são muito baixos e, geralmente, devido a outra causa. Vasodilatação das arteríolas pulmonares produzem um desequilíbrio na ventilação / perfusão hipóxia piora, porém menor nestes pacientes tratados com sildenafil, demonstraram segurança e melhoria no teste da caminhada de 6 minuto. Na insuficiência cardíaca, o sildenafil pode exacerbar o edema pulmonar, mas muitos estudos com pequeno número de pacientes melhoraram a capacidade funcional, consumo máximo de oxigênio e parâmetros de troca gasosa. Na HAP, devido a tromboembolismo crônico é recomendado trombectomia das artérias pulmonares. Mas, em casos inoperáveis, o sildenafil tem sido útil.

Palavras chave: Hipertensão pulmonar - Sildenafil - Doença pulmonar obstrutiva crônica - Insuficiência cardíaca - Tromboembolismo crônico

Introducción

Desde la primeras descripciones sobre hipertensión arterial pulmonar (HAP) en cardiopatías congénitas por parte de Víctor Eisenmenger, en 1897, y desde el primer cateterismo derecho por parte de Werner Forssman en 1929, a las distintas terapéuticas aprobadas por la oficina de los Estados Unidos de Norteamérica: *Food and Drug Administration* (FDA), en el paso de las décadas y hasta la última clasificación en 5 grupos con base fisiopatológica llevada a cabo en Dana Point en 2008¹ (Tabla 1) se ha avanzado mucho en el conocimiento sobre la evolución natural de esta enfermedad (Figura 1). Observando como a medida que la presión y las resistencias pulmonares aumentan hay una disminución progresiva en el gasto cardíaco y la clase funcional², alterando el pronóstico de los pacientes (Figura 2). También, existe un gran avance respecto a los mecanismos genéticos fisiopatológico de la enfermedad, donde mutaciones genéticas, como la proteína morfogenética ósea tipo II o polimorfismo en el gen transportador de

serotonina (BMPR II y *polymorphisn gene 5-HT*)³, el disbalance entre agentes vasodilatadores y vasoconstrictores como la endotelina, óxido nítrico, tromboxano A₂, prostaglandinas, etc.⁴ y otros agentes exógenos participan de la génesis de la HAP (Figura 3). Esto llevó a un enfoque terapéutico racional, actuando sobre cada uno de los mecanismos involucrados, que han permitido el desarrollo de guías clínicas, consensos y algoritmos^{5,6} para su tratamiento (Figura 4). Pero la mayoría de estos fármacos, con amplios beneficios en cuanto a calidad de vida y sobrevida demostrado por estudios clínicos randomizados (Figura 5), sólo han sido probados en pacientes portadores de HAP del grupo I, no incluyéndose pacientes de otros grupos de HAP. No obstante, analizando datos epidemiológicos en los distintos registros, se observa que la amplia mayoría de las etiologías de HAP corresponden a los grupos II, III y IV (Tabla 2), en donde estas terapias no han sido testeadas a gran escala⁷. El objetivo de esta revisión es evaluar si un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, como sildenafil, ampliamente

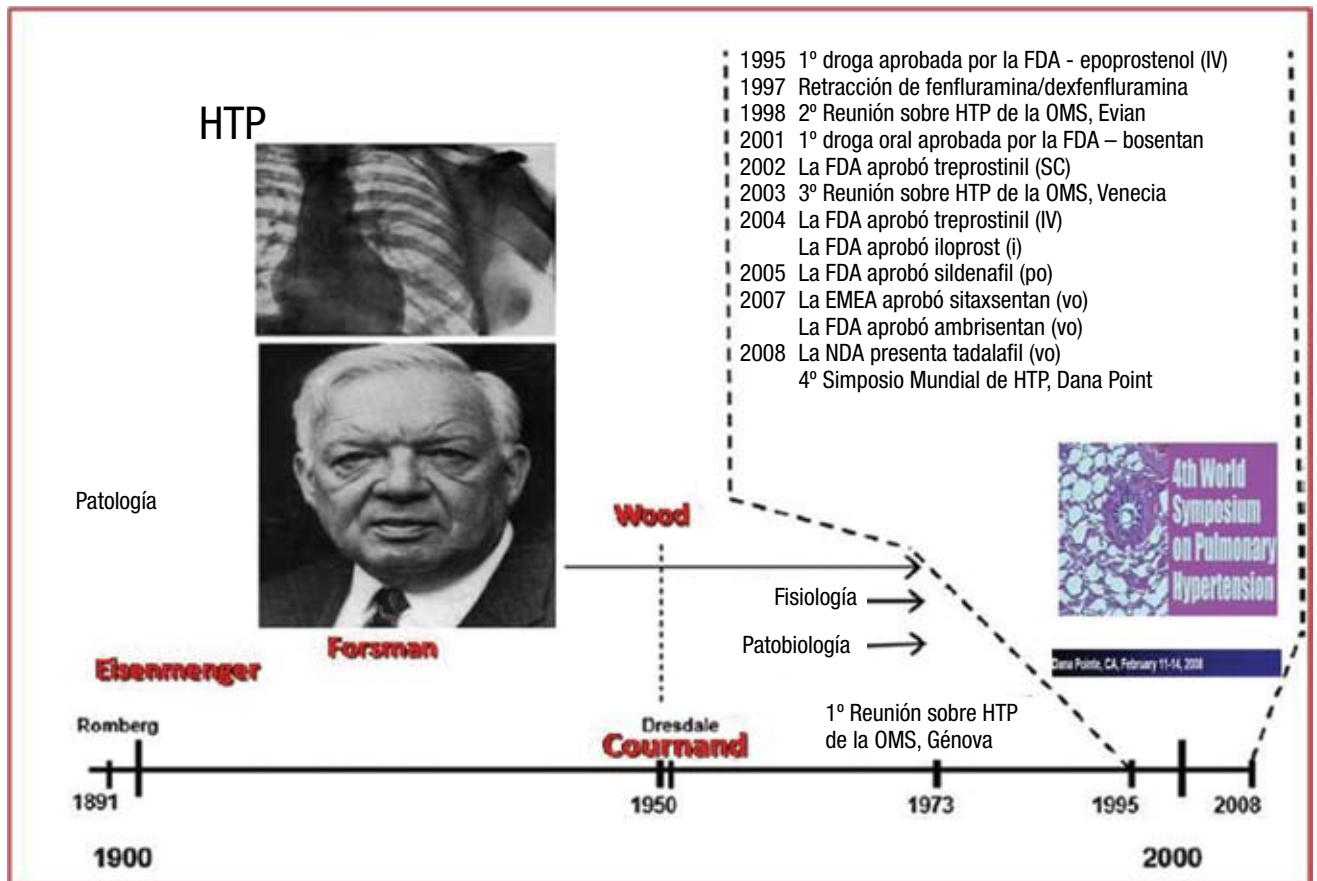


Figura 1. Historia de la hipertensión arterial pulmonar.

FDA: Food and drug administration. IV: intravenoso. HTP: hipertensión pulmonar. OMS: Organización Mundial de la Salud. SC: subcutáneo. EMEA: European Medicines Agency. NDA: New Drug Application.

Tabla 1. Clasificación diagnóstica de la hipertensión arterial pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- Idiopática
- Heredable
 - BMPR2 (receptor tipo 2 de la proteína ósea morfogenética)
 - ALK1, endoglin (con o sin HHT)
 - Desconocida
- Inducida por drogas y toxina
- Asociada con:
 - Conectivopatías
 - Infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)
 - Hipertensión del portal
 - Shunts sistémico-pulmonar (*shunts* izquierda-derecha)
 - Esquistosomiasis
 - Anemia hemolítica crónica
- PPHN

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVP) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)

2. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad cardíaca izquierda

- Disfunción sistólica
- Disfunción diastólica
- Enfermedad valvular

← **78%**

3. Hipertensión pulmonar debido neumopatías y/o hipoxia

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Otras enfermedades pulmonares
- Desórdenes de la respiración en el sueño
- Exposición crónica a alturas elevadas
- Desarrollo de anomalías

← **10%**

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

5. Hipertensión pulmonar con mecanismo desconocido y/o multifactorial

- Desórdenes hematológicos: alteraciones mieloproliferativas, esplenectomía.
- Desórdenes sistémicos: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, MAL, neurofibromatosis.
- Desórdenes metabólicos: enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos.
- Cardiopatías congénitas: otras que shunts sistémico-pulmonar
- Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, falla renal en la diálisis, otros.

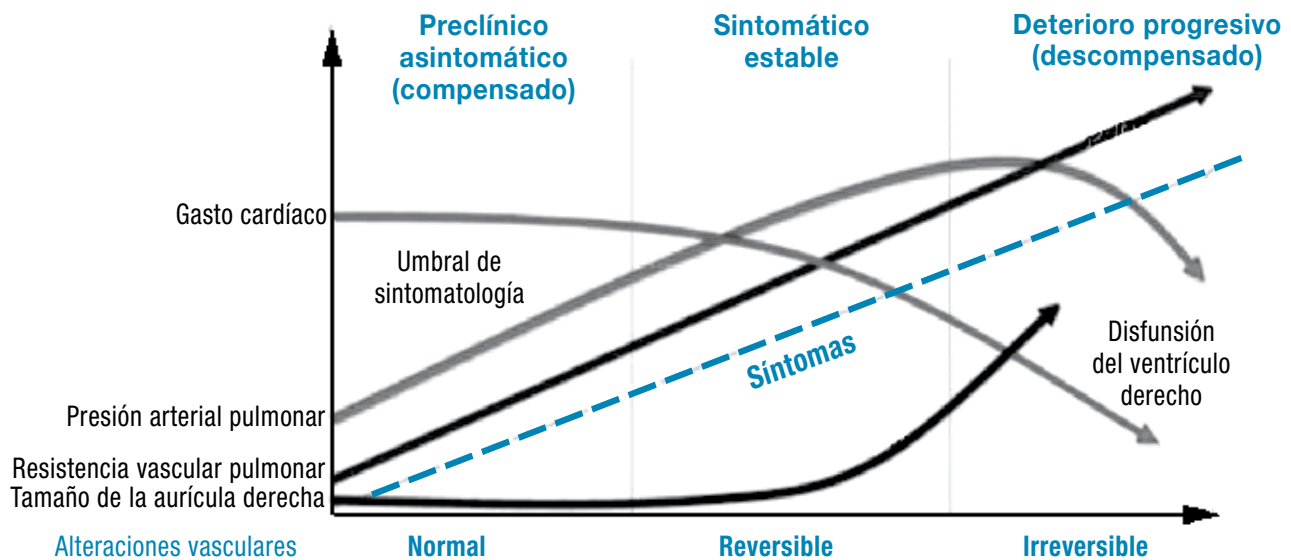


Figura 2. Evolución clínica de la hipertensión arterial pulmonar (deterioro progresivo).

Tabla 2. Clasificación clínica de la HAP: epidemiología

I. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)	3,5%
II. HAP asociada a cardiopatía izquierda	78%
III. HAP asociada a enfermedad pulmonar/hipoxia	10%
IV. HAP debido a enfermedad tromboembólica crónica	1,5%
V. Miscelaneas	
VI. Mixtas	7%

difundido en nuestro país y con demostrada eficacia en los pacientes del grupo I⁸, puede cumplir el mismo papel en los otros grupos de HAP.

Sildenafil en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Uno de los grupos más frecuentemente vistos en el ámbito médico, son los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), algunos de los cuales se encuentran afectados por HAP.

La fisiopatología y la anatomía patológica de esta enfermedad tienen algunas particularidades, donde la inflamación, la hipercapnia y la hipoxia crónica, además de la elevación de endotelinas y déficit de prostaglandinas (PG) y óxido nítrico (ON), parecen estar presentes en la génesis de la HAP⁹, produciendo un marcado engrosamiento de la capa muscular media de las arteriolas pulmonares distinta a la observada en otras etiologías (Figuras 6).

Cuando esta entidad se presenta, la calidad de vida y la supervivencia se reducen notablemente según el valor de HAP, así cuando la presión en la arteria pulmonar alcanza los rangos de severidad, la sobrevida a 5 años es del 0%¹⁰. Pero afortunadamente, el porcentaje de HAP de grado severo no supera el 6%, y el 50% de éstos tiene

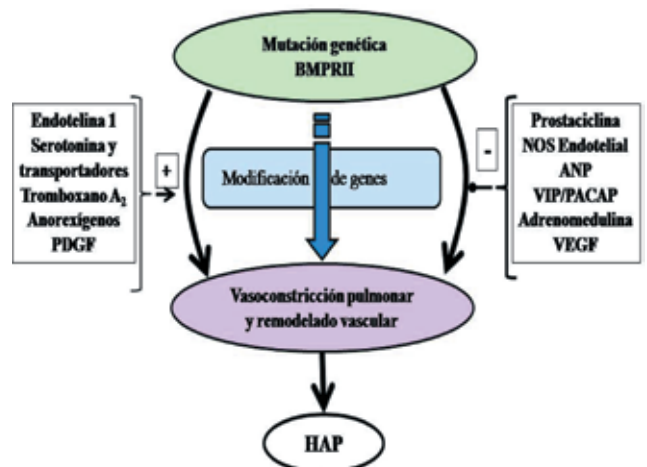


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

otra causa etiológica que la explica^{11,12}.

Estas observaciones han sido comentadas en un artículo de revisión por parte de Valerie Mc Laughlin¹³, destacando que ningún ensayo clínico los haya incluido y un *test* de reactividad sería necesario en ellos.

¿Pero cuál es el razonamiento para que estos pacientes afectados de HAP severa no sean candidatos a terapias vasodilatadoras? Es la alteración en la relación ventilación/perfusión (V/Q) que producen los vasodilatadores, desviando la circulación hacia áreas menos ventiladas con agravamiento de la hipoxia, a pesar de producirse una disminución de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y aumento en el gasto cardíaco, como bien lo han demostrado Blanco y col.¹⁴ del Hospital de Clínicas de Barcelona (Tabla 3).

No obstante, en una publicación en la revista *Vascular Pharmacology*, T. H. Chapman y col.¹⁵ en un reducido número de pacientes con HAP del grupo II, III y IV, donde 11 eran portadores de EPOC y fibrosis pulmonar

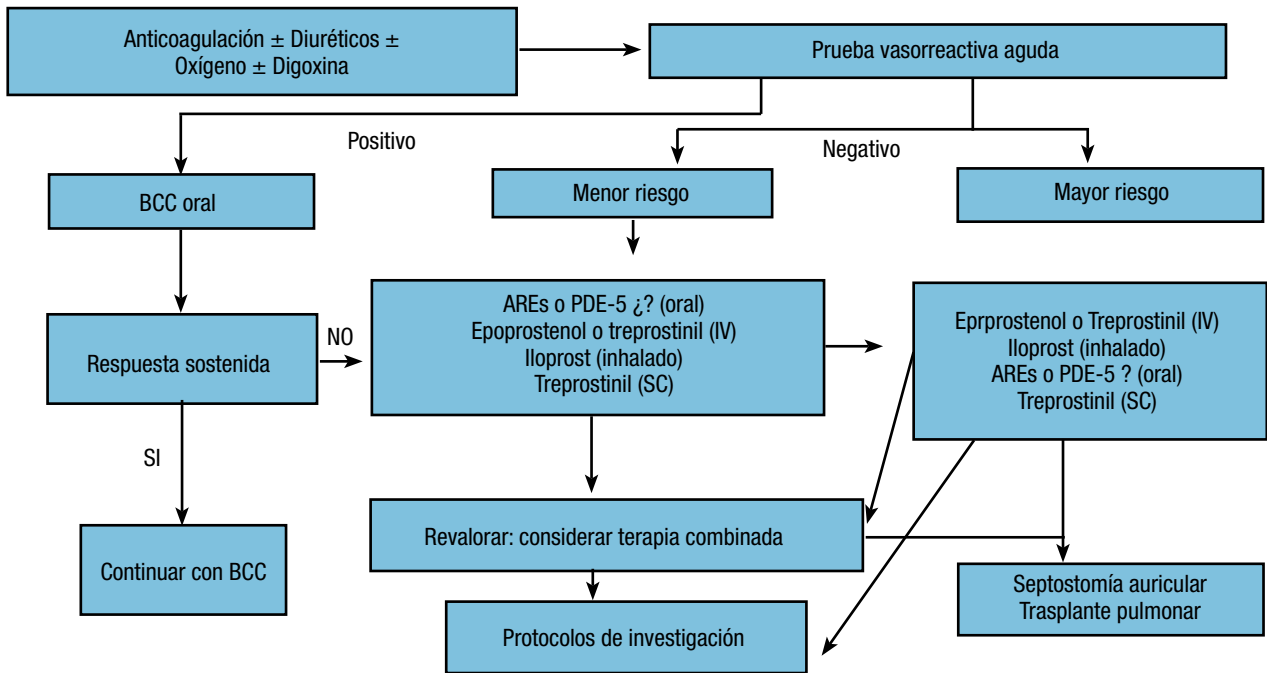


Figura 4. Tratamiento propuesto para la hipertensión arterial pulmonar, basado en la evidencia.
BCC: bloqueadores de los canales de calcio. ERA: Antagonista de los receptores de la endotelina. PDE-5: fosfodiesterasa tipo 5.
IV: intravenoso. SC: subcutáneo.

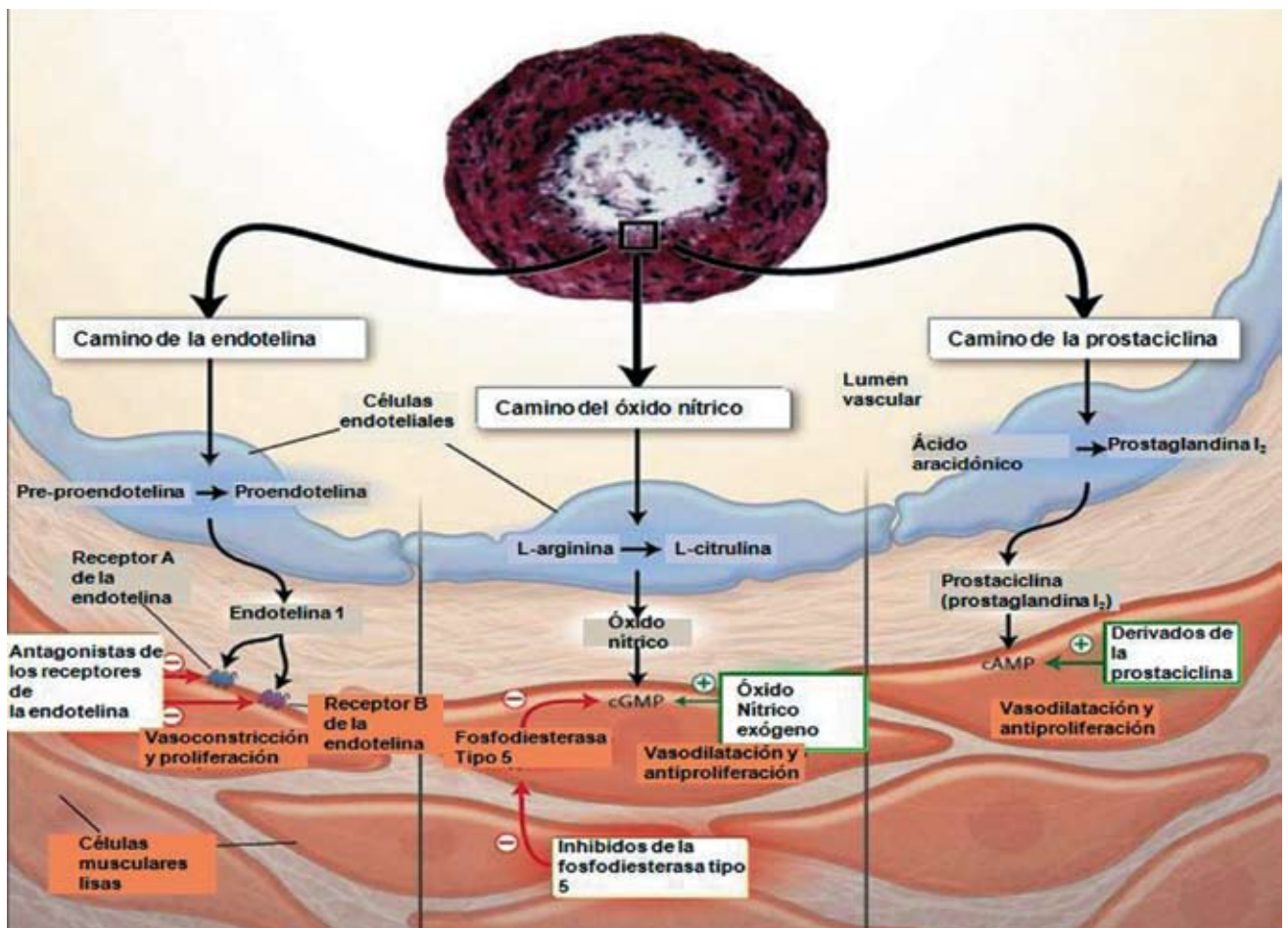


Figura 5. Objetivos terapéuticos en la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Tabla 3. Modificaciones luego de la administración de sildenafil¹⁴

	BASAL			DESPUES DE SILDENAFIL		
	REPOSO	EJERCICIO	VARIACION E-R	REPOSO	EJERCICIO	VARIACION E-R
PAP (mm Hg)	27±3	55±4 †	28±3	21±2*	44±4* †	23±4*
Gasto Cardíaco (L/min)	4.7±0.2	8.8±0.5 †	4.1±0.4	4.9±0.2	8.9±0.6* †	4.0±0.6
RVP (din/seg/cm ⁵)	464±50	536±58 †	72±23	342±34*	393±31* †	51±24
PaO ₂ (mm Hg)	65±3	58±3 †	-7±3	59±2*	56±3	-3±3*
Liberación de O ₂ (ml/min)	836±40	1500±87†	664±98	850±49	1494±89†	644±126
Variación V/Q	0.85±0.04	0.81±0.06	-0.04±0.06	0.98±0.03*	0.86±0.05†	-0.12±0.05*

Media±desvío estándar, * p<0,05 vs basal; † p<0,05 vs reposo. PAP: presión arterial pulmonar. RVP: resistencia vascular pulmonar. PaO₂ presión arterial de oxígeno. V/Q: ventilación/perfusión

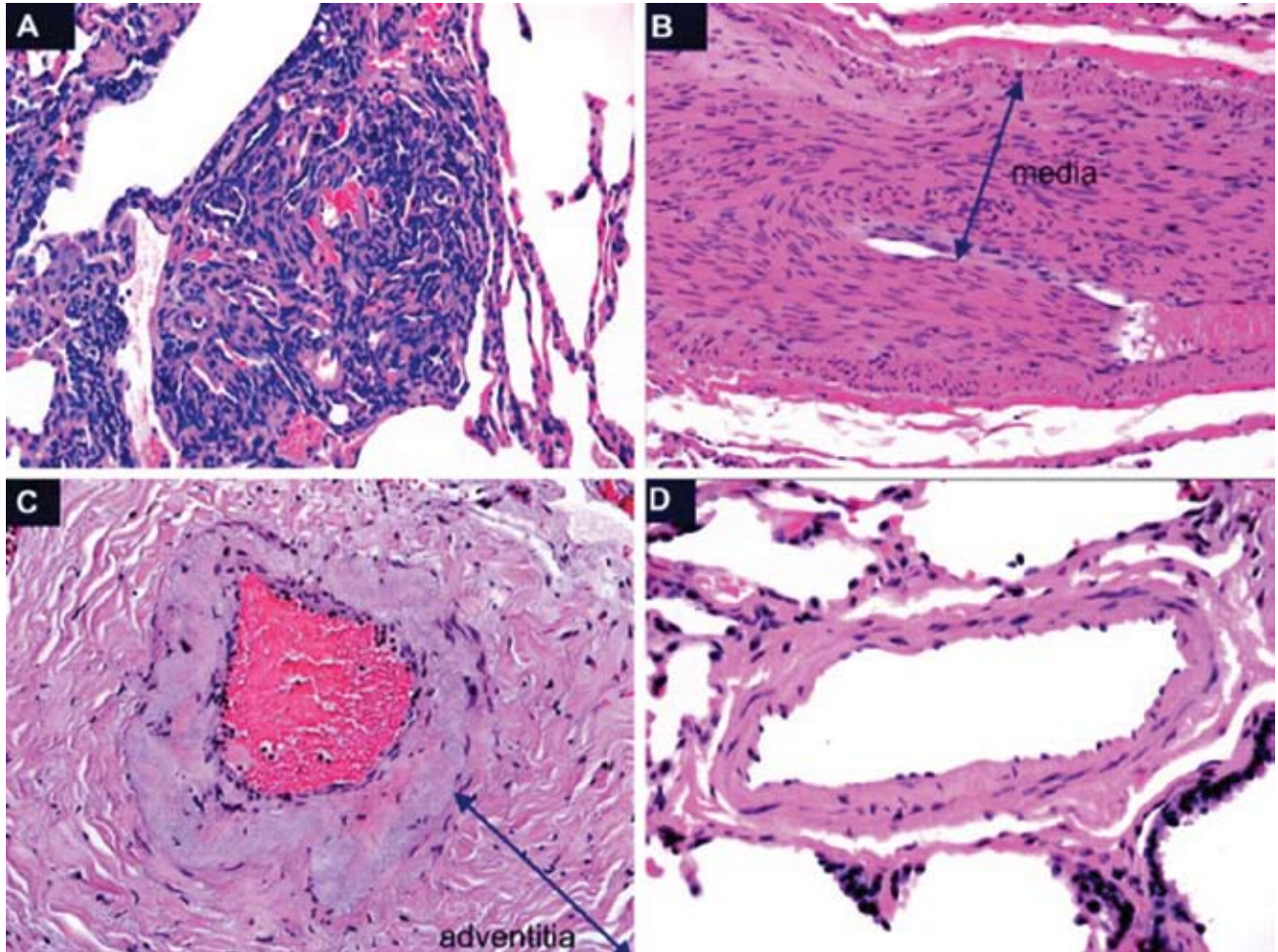


Figura 6. Alteraciones histológicas de enfermedades pulmonares. A: lesión plexiforme. B: enfisema. C: esclerodermia. D: normal.

idiopática, demostraron que la administración de sildenafil por 12 meses en este grupo mejoró, solamente, el test de la caminata y en el límite de la significación, pero con buena tolerancia clínica (Figura 7).

Sildenafil en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica por disfunción sistólica

En este grupo de pacientes, el mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrolla HAP es el aumento de la presión media en la aurícula izquierda, ya sea por una patología de la válvula mitral o por disfunción diastólica o sistólica del ventrículo izquierdo (VI). Este aumento

es transmitido al capilar pulmonar, produciendo un incremento pasivo de presiones en arteriolas y arterias pulmonares.

Este aumento, si bien al comienzo es sólo pasivo, de no solucionarse en el tiempo producirá cambios estructurales, muchas veces irreversibles.

El hallazgo de esta entidad en el contexto del síndrome de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) no sólo altera la calidad de vida, sino también la supervivencia de los pacientes^{16,17}.

Ya desde mediados de los 90, se conocía que la inhalación de ON mejoraba los parámetros hemodinámicos y funcionales en pacientes con ICC¹⁸, pero advertían

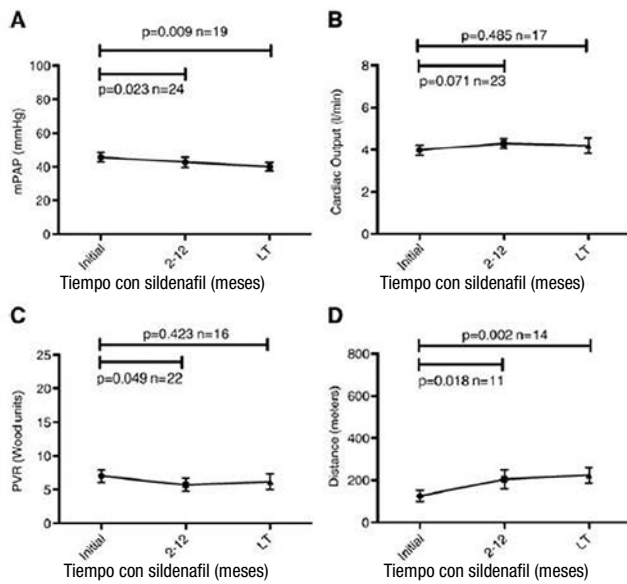


Figura 7. Mínima mejoría con la administración de sildenafil¹⁵

que contrarrestar la vasoconstricción arterial pulmonar puede exacerbar un edema pulmonar¹⁹.

Para evaluar la eficacia de sildenafil en pacientes con HAP severa con fracción de eyección (FE) muy deteriorada, John Lepore y col.²⁰ demostraron en 11 pacientes que sildenafil mejora el gasto cardíaco y reduce las RVP.

Además, otros autores demostraron que sildenafil no

sólo mejora la hemodinamia, sino que no empeora la función pulmonar. Así, por ejemplo: Marco Guazzi y col. en 2004²¹ evaluaron los resultados de 16 pacientes con ICC por disfunción sistólica luego de la administración de sildenafil, demostrando que mejoraban los parámetros hemodinámicos y no incrementaban la presión capilar pulmonar, con mejoría de los parámetros de difusión pulmonar y de consumo de oxígeno. Luego Gregory Lewis y col. en 2007¹⁶ investigaron un grupo de 30 pacientes con ICC por disfunción sistólica severa, algunos de los cuales presentaban HAP severa, antes y después de la administración de sildenafil. Observaron que la mayor diferencia en los parámetros hemodinámicos (índice cardíaco, presión arterial pulmonar y FE del ventrículo derecho y VI) y de función pulmonar (consumo de oxígeno y diferencia arteriovenosa de dióxido de carbono) fueron sólo en los pacientes portadores de HAP.

Así, el mismo autor tomó 34 pacientes con ICC por disfunción sistólica ventricular izquierda, pero ya portadores de una HAP, y evaluó la capacidad funcional objetiva²², demostrando una mejoría después de la administración de dos distintas dosis de sildenafil: cada 8 horas por 12 semanas (Figura 8).

Sólo faltaban estudios a largo plazo para evaluar el efecto sostenido de sildenafil sobre parámetros de ejercicio (consumo de oxígeno), función endotelial (*test* ergorreflejo) y FE. Marco Guazzi y col. en 2007²³, demostraron que después la administración de 6 meses

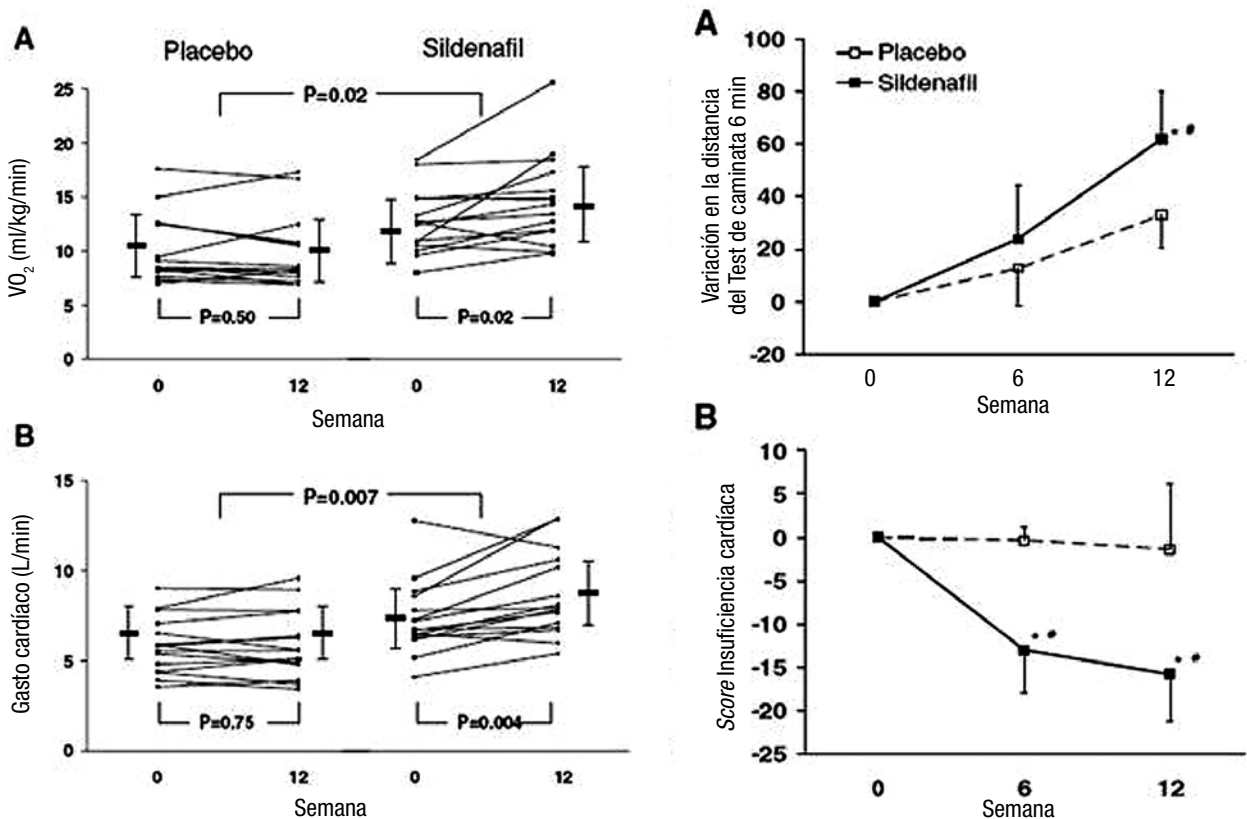


Figura 8. Valores después de la administración de sildenafil²²

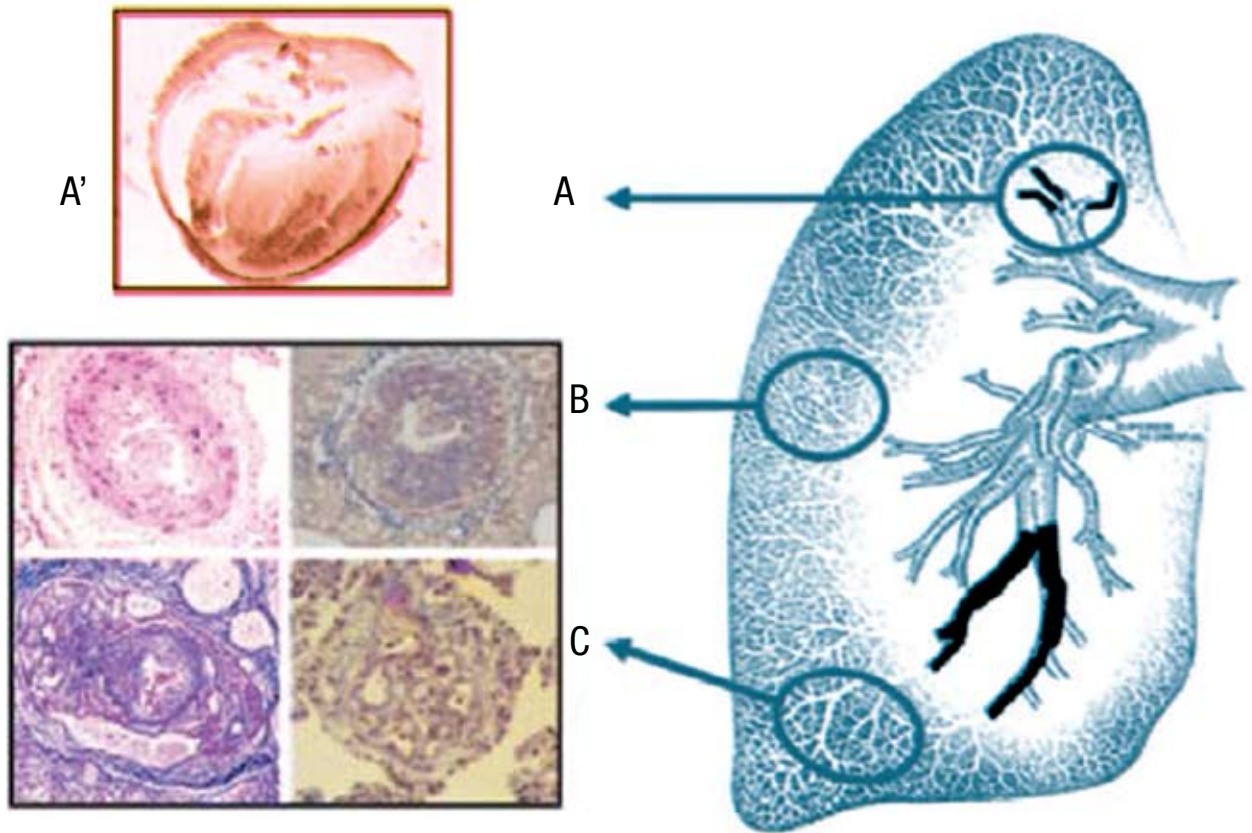


Figura 9. Fisiopatología del tromboembolismo crónico. **A:** Arteriolas distales con daño estructural que generan un aumento de resistencias vasculares pulmonares. **A':** Corte transversal de arteriola. **B y C:** alteraciones del parénquima pulmonar y vasos.

de 50 mg de sildenafil cada 8 horas existían diferencias en estos parámetros respecto del placebo.

Sildenafil en el tromboembolismo pulmonar crónico

El tromboembolismo pulmonar crónico (TEPC) es una entidad bien reconocida como causa de HAP con una buena evolución, cuando la trombectomía está bien indicada²⁴.

Si bien la cirugía es el tratamiento de elección, existen grupos en donde este procedimiento no es posible de ser realizado, por tratarse de pacientes inoperables por co-morbilidad o por ser portadores de enfermedad distal, como así también aquellos en donde persiste la HAP después de la cirugía.

Es conocido que en la fisiopatogenia de la HAP en el contexto del TEPC, no sólo la obstrucción al flujo de los troncos de las arterias pulmonares por el trombo es responsable del incremento de la presión pulmonar, sino que además las arteriolas distales a la obstrucción desarrollan un daño estructural indistinguible de la de los pacientes del grupo¹²⁵ (Figura 9).

Por tal motivo, se demostró que antagonistas de la endotelina y prostanoides tienen buenos resultados en estos pacientes²⁶.

Respecto a sildenafil, Jay Suntharalingam y colaboradores en 2008²⁷ publicaron un estudio piloto con 19 pacientes con HAP por TEPC inoperable, asignados a sildenafil vs placebo, evaluando parámetros funcionales como el *test* de caminata (Figura 10), el *test* de calidad de vida y el dosaje de péptido natriurético cerebral (BNP) con buenos resultados.

También sildenafil, utilizado para el *test* de reactividad pulmonar en el postoperatorio temprano de una trombectomía, ha demostrado utilidad, cuando es positivo

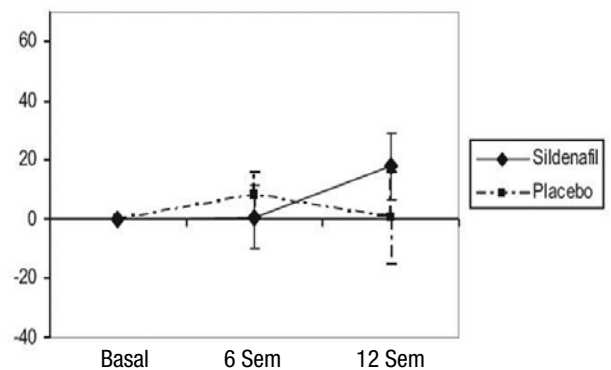


Figura 10. Cambios en el *test* de la caminata de 6 minutos con la administración de sildenafil.

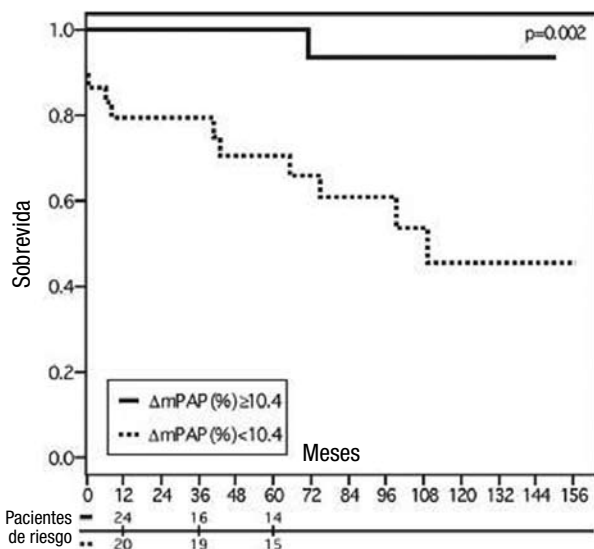


Figura 11. Evolución favorable con sildenafil a largo plazo. Δ mPAP: derivada de la presión arterial pulmonar media.

predice una excelente evolución a largo plazo como lo demostraron Mika Skoros-Sager y col. en 2009²⁸ (Figura 11).

Conclusiones

En la mayoría de los pacientes con EPOC, sildenafil produce alteraciones en la relación V/Q acentuando la hipoxia. Debe usarse con precaución aunque pequeños ensayos han demostrado seguridad.

Su uso podría quedar reservado para una pequeña población (1-3%), donde predomina la HAP y el fallo derecho sobre la hipoxemia, pues generalmente, existe la presencia de otra etiología por la cual se produce el aumento de la presión pulmonar. A pesar de ello, aún no hay estudios al respecto.

Sildenafil en la ICC ha demostrado utilidad respecto a los parámetros hemodinámicos, de intercambio gaseoso y de captación pico de oxígeno. También mejora la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio. Es efectivo a largo plazo, pero son necesarios estudios a gran escala.

Sildenafil en el TEPC puede ser usado en el *test* de reactividad pulmonar para predecir resultados a largo plazo del postoperatorio. Para pacientes inoperables es una buena alternativa para el tratamiento médico a largo plazo.

Referencias bibliográficas

- Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009;(4);1:27-32.
- Mazzei JA. Mecanismos fisiopatológicos y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009;(4);1:3-10.
- Hong KH. Genetic ablation of the Bmpr2 gene in pulmonary endothelium is sufficient to predispose to pulmonary arterial

- hypertension. *Circulation* 2008;118:722-730.
- Humbert M, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
- ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2250-2294.
- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal* 2009;30:2493-2537.
- Melero MJ. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009;(4);1:23-26.
- Galiè N. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. For the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
- Villegas Elizondo JF. Hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004;(17);1(sup1):s71-s82.
- Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension in COPD. Is it a distinct disease? *CHEST* 2005;127;(5):1480-1482.
- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008;32(5):1371-1385.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-194.
- McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-1431.
- Blanco I. Sildenafil in pulmonary hypertension associated with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A1046.
- Chapman TH. Sildenafil therapy in secondary pulmonary hypertension: Is there benefit in prolonged use? *Vascular Pharmacology* Aug 2009;50;(2):90-95.
- Lewis GD. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007;115:59-66.
- Franciosa JA, Baker BJ, Seth L. Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am Heart J* 1985;110:807-813.
- Loh E, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90:2780-2785.
- Bocchi EA, Bacal F, Auler Jr JOC, Carmone MJ, Bellotti G, Pileggi F. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol* 1994;74:70-72.
- Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension combined administration with inhaled nitric oxide. *CHEST* 2005;127:1647-1653.
- Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2339-48.
- Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555-1562.
- Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2136-2144.
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113:2011-20.
- Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006;3:571-576.
26. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. CHEST 2005;128:2599-2603.
27. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. CHEST 2008;134:229-236.
28. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Koliçi R, Bonderman D, Jakowitsch J, Klepetko W, Reza Hoda MA, Kneussl MP, Fedullo P, Lang MI. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A pilot study. Circulation 2009;119:298-305.

donación y trasplante

El proceso de donación y trasplante de órganos y tejidos se desarrolla en el Sistema de Salud, que garantiza seguridad, calidad y transparencia

- 130 coordinadores de trasplante en los principales hospitales del país
- 118 equipos habilitados para trasplante de órganos y 267 para tejidos

**Todos los que trabajamos en el Sistema de Salud
hacemos posible más de 40 trasplantes por semana**

Datos y estadísticas en el Sistema Nacional de Información de Trasplantes - SINTRA -

www.incucai.gov.ar / 0800 555 4628