

# Administración crónica de sildenafil en la hipertensión pulmonar

Diego Echazarreta, Leonardo Mancini, María Curró, Andrés Echazarreta, Carlos Viscuso, Marcelo Portis, Marcelo Uriarte, Sandra Reyes, María Urrutia, Roberto Torrijos, Daniel Marelli

**Introducción y objetivos-** La hipertensión arterial pulmonar constituye un hallazgo frecuente dentro de las cardiopatías avanzadas que son evaluadas para un trasplante cardíaco o pulmonar. Sin embargo, su tratamiento se ha limitado al uso de cierto fármaco como los bloqueantes cálcicos, anticoagulantes orales y prostaglandinas, entre otras. Recientemente, ha sido considerado el sildenafil como un fármaco capaz de mejorar las condiciones hemodinámicas de este subgrupo de pacientes, basándose en sus cualidades vasodilatadoras selectivas del lecho vascular pulmonar.

**Pacientes y método-** Se seleccionaron 40 pacientes (33 mujeres) con diagnóstico previo de hipertensión pulmonar severa, en capacidad funcional III. Se constituyeron dos grupos: Grupo A, al cual se le adicionó al tratamiento de base, sildenafil iniciando la administración con 50 mg, hasta obtener un valor deseable de 150 mg, y un Grupo B control. Se realizaron evaluaciones mediante la "prueba del pasillo de los 6 minutos" y la cateterización ventricular derecha al inicio y a los 6 meses del seguimiento.

**Resultados-** Los resultados arrojaron un descenso significativo estadísticamente en los valores de la presión arterial pulmonar media ( $69 \pm 3 / 49 \pm 3$  mm Hg  $t=21$   $p:0,000$ ) y de la resistencia vascular pulmonar ( $1866 \pm 11 / 948 \pm 7$  dinas. $s^{-1}/cm^{-5}t=3,24$   $p:0,0002$ ) mediante el uso de la cateterización selectiva de la arteria pulmonar, acompañados de una mejoría significativa en el "test de la caminata de los 6 minutos" ( $156 \pm 9 / 203 \pm 7$  metros  $t=-22,798$   $p:0,000$ ).

**Conclusión-** El uso de sildenafil en dosis promedio de 103,75 mg/24 hs ha demostrado, en la presente muestra, producir una mejoría en el perfil hemodinámico con aumento significativo de la capacidad funcional. (*Insuf Cardíaca 2006; 1:23-27*)

**Palabras clave:** sildenafil • hipertensión pulmonar • insuficiencia cardíaca • trasplante

## ABREVIATURAS

CF: clase funcional  
FC: frecuencia cardíaca  
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho  
GTP: gradiente transpulmonar

HP: hipertensión pulmonar  
HTA: hipertensión arterial  
PAS: presión arterial sistólica  
PAD: presión arterial diastólica  
PAM: presión arterial media  
PAP: presión arterial pulmonar

PAPS: presión arterial pulmonar sistólica  
PAPD: presión arterial pulmonar diastólica  
PAPM: presión arterial pulmonar media  
PW: presión wedge o de enclavamiento  
RVP: resistencias vasculares pulmonares  
RVS: resistencia vascular sistémica  
VM: volumen minuto

## Introducción

Se define la hipertensión arterial pulmonar (HP) como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce al fallo del ventrículo derecho (VD) y la muerte prematura. Durante el año 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llevó a cabo una clasificación privilegiando los mecanismos implicados en su desarrollo más allá de las patologías concomitantes. Esta clasificación fue modificada y adaptada por el *Grupo de Trabajo sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmo-*

*nar de la Sociedad Europea de Cardiología*, a través de la reciente publicación de las Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar<sup>1</sup>.

La elevación de la presión media en la arteria pulmonar por encima de 25 mm Hg en reposo ó 30 mm Hg durante el ejercicio constituye suficiente criterio para definir su presencia.

Aunque la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HPI) es muy poco frecuente (1-2/millón de habitantes), la hipertensión arterial pulmonar grave asociada a otras patologías es más común.

El pronóstico de esta enfermedad es muy pobre y las opciones de tratamiento muy escasas. En general, este último se ha limitado a indicar una reducción sustancial de la actividad física con especial mención al ejercicio isométrico<sup>2</sup>, la administración de digoxina (en los casos con severo déficit contráctil ventricular derecho y/o izquierdo)<sup>3</sup>, diuréticos y oxígeno suplementario en pacientes con desaturación en reposo<sup>4</sup>. La infusión endovenosa de prostaciclina (iloprost inhalado, teprostini, beraprost)<sup>5-7</sup> en pacientes con CF III-IV ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes,

Departamento de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante.  
Servicio de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.  
Hospital San Juan de Dios.

La Plata. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: Dr. Diego Federico Echazarreta

Departamento de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante / Servicio de  
Cardiología y Cirugía Cardiovascular del Hospital San Juan de Dios  
Calle 27 y 70 CP 1900 La Plata / Buenos Aires / Argentina Tel/Fax  
++54 221 4528807

E-mail: dechaza@uolsinectis.com.ar

Trabajo recibido: 03/02/06

Trabajos aprobados: 20/03/06

al igual que los antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, sitaxentán, ambrisentán)<sup>8-10</sup>.

Los bloqueantes cálcicos se indican usualmente ante una respuesta positiva al test de vasorreactividad aguda, lo que permite suponer una mejoría en la CF en los cinco años siguientes<sup>11</sup>. La anticoagulación oral crónica con dicumarínicos<sup>12,13</sup> (INR 2,0-2,5) se encuentra indicada en la actualidad, según reportes que han demostrado una mejoría significativa en el seguimiento a largo plazo. La indicación de septostomía auricular ha quedado reducida a la presencia de síncope recurrente, insuficiencia ventricular derecha a pesar del tratamiento médico máximo o como puente al trasplante<sup>14</sup>. La mortalidad de esta intervención es alta y queda reducida a centros con experiencia suficiente en el uso de dicha técnica.

Otro mecanismo, recientemente detallado en diferentes publicaciones<sup>15-21</sup>, es la inhibición de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) con la consecuente elevación del monofosfato cíclico de guanosina (GMP<sub>c</sub>) y vasodilatación arterial pulmonar mediada por la liberación de óxido nítrico. El *sildenafil* utiliza este mecanismo, logrando obtener reducciones significativas de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) sin descenso significativo de las sistémicas. Un reciente trabajo comparativo junto al epoprostenol, en pacientes portadores de HP secundaria a fibrosis pulmonar, ha demostrado su mayor eficacia en la reducción de las RVP<sup>22</sup>.

En una población con una expectativa de vida reducida como la referida y con escasas herramientas terapéuticas con verdadero impacto en la calidad de vida, el sildenafil se ha sumado como una alternativa más para su evaluación y consideración.

## Población y métodos

Durante el período comprendido entre los meses de abril de 2002 y mayo de 2003, fueron referidos al Departamento de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de nuestro hospital 75 pacientes con el objeto de ser sometidos a una evaluación pretrasplante cardíaco y/o pulmonar. Fueron seleccionados 40 (33 mujeres edad: 42±9) con diagnóstico de HP severa llevado a cabo mediante la realización de un ecocardiograma transtorácico 2D Doppler color y cateterización derecha con catéter de Swan-Ganz. En el caso de los restantes 35 pacientes, no reunieron los criterios necesarios para categorizar su HP como severa.

Para la realización del estudio ecocardiográfico se utilizó un equipo Ultramark® 9.0. La presión en la AP se obtuvo aplicando, al gradiente de presión en la insuficiencia tricuspídea (IT), la suma de un valor de 5 mm Hg cuando la vena cava inferior (VCI) colapsaba completamente en inspiración, 10 mm Hg si el colapso era parcial, 15 mm Hg si no existía colapso y 20 mm Hg si existía distensión de la VCI en inspiración.

La cateterización selectiva y medición de presiones en la AP se llevó a cabo con un catéter de Swan-Ganz de 7.0 French y Equipo Siemens® para la medición de presiones intracavitarias. Se definió HP a las presiones medias en arteria pulmonar que excedían los 25 mm Hg. Los pacientes selec-

cionados eran portadores de HP de origen: idiopática (HPI): 2; síndrome de Eisenmenger (EE) atribuido a defecto septal interauricular: 14 y ventricular: 3; esclerodermia (Escl): 1; artritis reumatoidea: 3; lupus eritematoso sistémico (LES): 3; HP secundaria a estenosis mitral sometida a reemplazo valvular: 4; HP secundaria a insuficiencia mitral con disfunción ventricular izquierda: 5 y tromboembolismo pulmonar recurrente (TPR): 5. Los pacientes portadores de HP secundaria a enfermedades del colágeno fueron evaluados, diagnosticados y sometidos a tratamiento crónico de su patología de base por el servicio de reumatología de nuestro hospital.

Se realizó un estudio comparativo y observacional constituyendo dos grupos, a saber: Grupo A y Grupo B cuyo seguimiento se llevó a cabo por los cardiólogos clínicos de nuestra área. Las características de la población seleccionada pueden observarse en la Tabla 1 y la etiología de la HP en la Tabla 2. Analizadas todas las variables no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con lo que constituyen ambos grupos una muestra homogénea.

Al Grupo A, le fue administrada una dosis creciente de sildenafil, iniciando con 25 mg cada 12 hs hasta alcanzar, como máximo, un valor deseable de 150 mg, dividido en tres tomas diarias, sumado al tratamiento habitual de cada paciente que se detalla en la Tabla 3. El Grupo B constituyó el grupo control. Todos los pacientes ratificaron su conformidad por escrito, permitiendo su inclusión en el estudio y el

**TABLA 1**  
**Características de la población**

	GRUPO A (n:20p)	GRUPO B (n:20p)
Edad (años)	42±6	41±3
Sexo (mujeres/varones)	16/4	17/3
HTA	2 (10%)	5 (25%)
Dislipemia	2 (10%)	2 (10%)
Tabaquismo	5 (25%)	2 (10%)
IMC	23	21
FEVI	45±5%	50±3%
FEVD	25±7%	20±3%
Saturación de Oxígeno	92±3	92±5
Dosis de sildenafil miligramos/día	103,75	control

**TABLA 2**  
**Etiología de la Hipertensión Pulmonar**

	Grupo A	Grupo B
HP idiopática	1	1
HP secundaria a síndrome de Eisenmenger por comunicación interauricular	7	7
HP secundaria a síndrome de Eisenmenger por comunicación interventricular	1	2
HP secundaria a esclerodermia	1	0
HP secundaria a artritis reumatoidea	2	1
HP secundaria a lupus eritematoso sistémico	1	2
HP persistente en pacientes portadores de estenosis mitral tras reemplazo valvular	2	2
HP secundaria a severa disfunción ventricular izquierda	3	2
HP secundaria a tromboembolismo pulmonar recurrente	2	3
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>20</b>

**Tabla 3**  
**Terapia farmacológica**

Pacientes	Sildenafil	Digoxina	Furosemida	Diltiazem	Acenocumarol	Enalapril	Aspirina	Espironolactona	Carvedilol
<b>Grupo A</b>									
1	100	+	+	+	+	+	+	+	+
2	50	-	+	+	+	-	+	+	+
3	150	-	+	+	+	-	+	-	+
4	125	+	+	-	+	+	-	-	-
5	50	+	+	+	+	+	-	-	-
6	75	+	+	+	+	-	-	-	-
7	125	-	+	-	+	+	-	-	-
8	100	-	-	-	+	-	-	-	-
9	150	-	-	+	+	+	-	-	-
10	50	-	-	-	+	-	-	-	-
11	75	+	+	+	+	+	-	-	-
12	100	-	-	+	-	-	-	+	+
13	125	-	+	+	-	-	+	-	+
14	150	-	-	-	+	-	+	-	+
15	150	+	-	-	+	+	+	+	+
16	125	+	+	+	+	+	-	+	-
17	150	+	-	+	+	-	-	-	-
18	75	-	-	-	+	-	-	+	-
19	100	-	-	+	+	+	-	+	-
20	50	-	-	+	-	+	-	-	-
<b>Total</b>	103,75								
<b>Grupo B</b>									
1	-	+	+	+	+	+	+	+	+
2	-	+	+	+	+	+	+	+	+
3	-	+	-	+	+	+	-	+	+
4	-	-	+	+	+	+	-	-	-
5	-	+	+	+	+	+	-	-	-
6	-	-	-	-	-	+	-	+	-
7	-	+	+	+	-	+	-	-	-
8	-	+	+	+	+	-	-	-	+
9	-	-	+	+	+	+	-	+	-
10	-	-	+	+	+	+	-	-	-
11	-	-	-	-	+	+	-	-	+
12	-	-	-	-	+	+	-	+	-
13	-	-	-	+	+	+	+	-	-
14	-	+	-	+	+	-	+	-	-
15	-	+	+	+	+	+	-	+	+
16	-	-	+	+	-	+	-	-	-
17	-	-	-	+	+	-	+	-	-
18	-	-	+	+	+	+	-	-	-
19	-	-	+	+	+	-	-	-	-
20	-	-	-	-	+	-	-	-	-

uso de la información obtenida.

El seguimiento médico se extendió durante 180 días, en forma ambulatoria, a través de los consultorios del Departamento de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de nuestro hospital. Finalizado ese lapso de tiempo se repitió la medición invasiva con catéter de Swan-Ganz en ambos grupos.

El análisis estadístico fue realizado mediante el uso de los test de Student ("t") para las variables continuas y el test de las diferencias de proporciones para comparar los porcentajes.

### Resultados

En la Tabla 4, se ilustran los resultados del perfil hemodinámico obtenido en los Grupos A y B en el día 1 y 180 del seguimiento.

En la Tabla 5, a su vez, puede observarse el aumento altamente significativo de los metros recorridos en el "test de la caminata de los 6 minutos". Si bien ambos grupos resultan mejorar en forma significativa la tendencia, es claramente más favorable al grupo bajo tratamiento con sildenafil.

En 3 casos fueron referidos episodios de cefalea y congestión nasal sin evidenciar algún otro efecto adverso durante el período de seguimiento.

### Discusión

Recientes publicaciones han profundizado sobre los aspectos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la HP. La vasoconstricción, la proliferación de células musculares lisas y/o endoteliales y la trombosis constituyen fenómenos presentes en la génesis y desarrollo de esta patología, a través de la persistente inhibición, reducción o abolición de los mecanismos propios que facilitan la vasodilatación del músculo liso vascular pulmonar produciendo cambios conformacionales de la estructura propia de la pared (calcificación de Heath y Edwards<sup>23</sup>), así como también la reducción de las funciones autócrinas y/o parácrinas del endotelio vascular. Tal es el caso de la fenfluramina (anorexígeno) que ha demostrado reducir la acción de la óxido nítrico sintetasa y por ende disminuir la producción de óxido nítrico, principal vasodilatador arterial biológico existente hasta la actualidad.

La etiología más frecuente se asocia con las colagenosis vasculares, principalmente la esclerodermia, incluso el síndrome de CREST (calciosis cutánea, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) y la enfermedad mixta del tejido conectivo. La HP también es

**TABLA 4**  
Comportamiento hemodinámico

	Día 1		Día 180	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
PAPS mm Hg	95±15	101±6	78±7 t=4,86 p:0,000	100±5 t=0,573 p:0,57
PAPD mm Hg	56±7	53±5	35±5 t=10,92 p:0,000	55±4 t=1,397 p:0,171
PAPM mm Hg	69±3	69±7	49±3 t=21 p:0,000	70±1 t=0,632 p:0,531
GTP mm Hg.	49±2	53±5	32±3 t=21,09 p:0,000	52±2 t=0,83 p:0,411
PCP mm Hg	20±3	16±4	17±2 t=3,72 p:0,000	18±3 t=1,789 p:0,082
VM L/m	2,1±6	2,2±3	2,7±5 t=3,44 p:0,0001	2,1±2 t=1,248 p:0,222
RVP dinas.s <sup>-1</sup> /cm <sup>5</sup>	1866±11	1980±8	948±7 t=314,87 p:0,000	1927±13 t=-15,53 p:0,000
RVS dinas.s <sup>-1</sup> /cm <sup>5</sup>	2514±9	2581±8	2341±9 t=248 p:0,000	2552±11 t=9,54 p:0,000
PAS mm Hg	110±15	115±5	105±7 t=2,59 p:0,013	120±3 t=3,835 p:0,00
PAD mm Hg	75±6	80±4	70±4 t=3,10 p:0,0004	80±5 t=1,24 p:1,0
PAM mm Hg	86±6	91±3	81±6 t=3,16 p:0,0003	90±3 t=1,054 p:0,298
FC lat/min	80±3	84±5	83±4 t=1,085 p:0,254	85±2 t=1,011 p:0,233

relativamente frecuente como fenómeno secundario a la administración de determinados fármacos (ej: anorexígenos) o en las cardiopatías congénitas, especialmente aquellas con comunicaciones del tabique interventricular o con persistencia del conducto arterial<sup>24</sup>.

También debemos mencionar a la HP secundaria a trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia, HP secundaria a enfermedad trombotica y/o embólica crónica. Otras etiologías principales son las cirrosis con hipertensión portal y las infecciones por HIV<sup>25</sup>.

En ciertos pacientes el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo provoca un fenómeno conocido como HP "pasiva", ya que muchas veces se observa un aumento de la presión arterial pulmonar sin elevación de las resistencias vasculares respectivas. Con frecuencia también puede describirse la presencia de presiones y resistencias excesivamente elevadas que no pueden ser explicadas por la sola obstrucción al flujo sanguíneo "hacia abajo". Su comportamiento pareciera depender del grado de cronicidad y de la presencia de una HP "reactiva", tesis aún no demostrada fehacientemente<sup>26</sup>.

En este contexto, la apropiada utilización de vasodilatadores que modulen las acciones biológicas disminuidas, mejorando la relajación del músculo liso vascular pulmonar, ha sido considerada una opción válida en este especial subgrupo de pacientes. El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa específica tipo 5 (PDE-5) que actúa sobre el monofosfato cíclico de guanosina (GMP<sub>c</sub>) principal activador de la relajación del

**TABLA 5**  
Prueba del Pasillo de los 6 minutos

	Día 1		Día 180	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Promedio en metros	156±9	164±3	203±7 t=-22,798 p:0,000	170±4 t=- 5,367 p:0,000

músculo liso arterial. Su farmacocinética es proporcional a la dosis. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30-120 minutos (media de 60 minutos) y su metabolismo es principalmente hepático. Su unión a proteínas es del 96% al igual que su metabolito principal. La acción selectiva sobre el lecho vascular pulmonar del sildenafil probablemente refleje la elevada expresión de la isoforma fosfodiesterasa-5 que también ha sido aislada en el miocardio, significativamente reducida en el síndrome de insuficiencia cardíaca<sup>27</sup>.

Recientemente han sido publicados los resultados de un estudio aleatorizado con diseño cruzado que consistió en la administración de 25-100 mg de sildenafil 3 veces al día en 22 pacientes con CFII-III de la NYHA, mejorando sus síntomas al cabo de 6 semanas de tratamiento, así como también, las variables hemodinámicas<sup>28</sup>.

En el Congreso de la *American College of Chest Physicians* en octubre de 2004, fueron presentados los resultados de un importante ensayo clínico aleatorizado realizado en 278 pacientes portadores de HP con CF II-III de la NYHA, donde la administración de 20, 40 y 80 mg de sildenafil en tres tomas diarias mejoró la prueba del pasillo de los 6 minutos en 40 metros, reduciendo en 5 mm de Hg la PAM en la semana 12 de tratamiento.

En nuestro estudio, el sildenafil, administrado en dosis promedio de 103,75 mg/24 hs, permitió disminuir en forma significativa las RVP y aumentar el VM en relación al tratamiento tradicional de este grupo de pacientes.

La presencia de descensos acentuados de la presión capilar pulmonar con aumento del VM en el Grupo A, nos permite inferir que el fármaco no presenta efectos inotrópicos negativos en el subgrupo evaluado. Tampoco hemos hallado diferencias en la frecuencia cardíaca con la administración del sildenafil que pudieran justificar el aumento del VM, adjudicándosele exclusivamente a su efecto sobre las RVP.

Aunque este estudio presenta limitaciones relacionadas con el reducido número de pacientes y la rareza de la patología, se encuentra en la línea de los estudios publicados hasta la fecha, en el sentido de demostrar un beneficio.

## Conclusiones

La administración de sildenafil en dosis entre 50 y 150 mg/24 hs (promedio de 103,75 mg/24 hs) a pacientes portadores de HP severa de diferente etiología que han padecido un deterioro significativo de su CF, a pesar del tratamiento farmacológico tradicional, ha permitido, en nuestro estudio, mejorar las variables hemodinámicas mensuradas y la CF evidenciada a través del "test de la caminata de los 6 minutos".

Un mayor número de estudios randomizados deberán desarrollarse para evaluar su seguridad en el largo plazo y sus efectos en la sobrevida.

## Summary

**Introduction and objectives-** Pulmonary hypertension is a common illness in patients waiting for a heart or lung transplantation. However, its treatment has been reduced, only to the calcium antagonists, oral anticoagulation and prostaglandins. Recently, sildenafil has been used for improvement of the hemodynamic state of this group, taken account the vasodilatation capacity of the pulmonary bed.

**Patients and methods-** Observational study of 40 patients (33 women and 7 men, mean age) with previous diagnostic of pulmonary hypertension and functional capacity (New York Heart Association classification) II-III. Two groups: Group A with means of sildenafil 103.75 mg/day and Group B with controls. Baseline, six-month follow-up were based on functional capacity (six minutes walk test) and right ventricular catheterization.

**Results-** We found a significant decrease of the pulmonary arterial pressure ( $69\pm 3$  a  $49\pm 3$  mm Hg,  $t=21$  p: 0,000) and the pulmonary vascular resistance ( $1866\pm 11$  a  $948\pm 7$  dinas. $s^{-1}/cm^{-5}$   $t=3.24$  p: 0, 0002). The Group A improves the Six Minute Walk Test in a significant statistic way ( $156\pm 9$  a  $203\pm 7$  metros  $t=22,798$  p: 0,000). No significant adverse effects of sildenafil were detected.

**Conclusions-** Using sildenafil mean 103.75 mg per day, our patients, improve hemodynamic profile and functional capacity.

**Key words:** sildenafil • pulmonary hypertension heart failure • transplant

## ABREVIATIONS

CF: functional class	PAPM: media pulmonary arterial pressure
FC: heart rate	PW: wedge pressure
FEV1: left ventricular ejection fraction	PAS: systolic arterial pressure
FEVD: right ventricular ejection fraction	PAD: diastolic arterial pressure
GTP: gradiente transpulmonar	PAM: media arterial pressure
HTA: arterial hipertensión	RVP: pulmonary vascular resistance
HP: pulmonary hypertension	RVS: sistemic vascular resistance
PAP: pulmonary arterial pressure	VM: right ventricular output
PAPS: systolic pulmonary arterial pressure	
PAPD: diastolic pulmonary arterial pressure	

## Agradecimientos

A los Dres. Jaime Candell Riera y Jorge Bordagaray por sus oportunas críticas y contribuciones; al aporte brindado por el Servicio de Hemodinamia del Hospital San Martín de La Plata mediante la realización de las monitorizaciones hemodinámicas.

## Referencias bibliográficas

1. Galíe N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higebottom T et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Rev Esp Cardiol 2005;58(5):523-66.
2. Janiki JS, Weber KT, Likoff MJ, et al. The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease. Circulation 1985;72:1270-75.

3. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. Chest 1998;114:787-92.
4. Rubin L, Rich S Medical Management. In Rubin L, Rich S (eds): Primary Pulmonary Hypertension. New York. Marcel Dekker, 1997:pp 271-86.
5. Barst R, Rubin L, Mc Goon, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long term continuous intravenous proctacyclin Ann Intern Med 1994;121:409.
6. Barst R, Rubin L, Long W, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;334:296-01.
7. Mc Laughlin V, Genthner D, Panella M, et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1998;338:273-277.
8. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003;41:1380-6.
9. Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. Sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:441-7.
10. Rubin LJ, Galie N, Badesch BD, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension Am J Crit Care Med 2004;169:A210.
11. Rich S, Kaufmann E, Levy PS The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Eng J Med 1992;327:76.
12. Badesch DB, Tapson VF, Mc Goon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 2000;132:425-434.
13. Hasell KL. Altered hemostasis in pulmonary hypertension. Blood Coagul Fibrinolysis 1999;89:107-117.
14. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilatation atrial, septostomy in severe primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1998; 32:297-304.
15. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension Circulation. 2003,108:2066-9.
16. Ghofrani A, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1139-41.
17. Ghofrani A, for the Sildenafil 1140 Study Group. Efficacy and safety of sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension : results of a multinational , randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am Coll Chest Phys, 2004.
18. Zimmermann AT, Calvert AF, Veitch EM. Sildenafil improves right-ventricular parameters and quality of life in primary pulmonary hypertension. Int Med J 2002 ;32:424-426.
19. Jackson G, Chambers J. Sildenafil for primary pulmonary hypertension: short and long-term symptomatic benefit. Int J Clin Pract 2002;56:397-398.
20. Littera R, La Nasa G, Derchi G, Capellini MD, Chang CY, Contu L. Long-term treatment with sildenafil in a thalassemic patient with pulmonary hypertension Blood 2002;100:1516-1517.
21. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. Clin Pharmacol Ther; 2002;71:398-402.
22. Ghofrani HA, Wiedeman R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. Lancet 2002 ;360:895-900.
23. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Pathology of Pulmonary Hypertension, 2<sup>nd</sup>. Ed. New York, Jhon Wiley & Sons, 1977.
24. Karon JM, Rosenberg PS, Mc Quillan G et al. Prevalence of HIV infection in the United States. JAMA 1996; 276:126-131.
25. Rich S. Pulmonary hypertension; Chapter 53; Heart Disease: a text book of cardiovascular medicine 6th ed. 2004.
26. Collins-Nakia RL, Rabinovich M. Pulmonary vascular obstructive disease. Cardiol Clin 1993;11:675-687.
27. Senzaki H, Smith C, Juang G et al. Cardiac phosphodiesterase 5 (cGMP-specific) modulates B-adrenergic signaling in vivo and is down-regulated in heart failure. FASEB J 2001; 15:1718-1726.
28. Sastry BKS, Narasimhan C, Reedy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension I.a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol 2004;43:1149-53.