

Tratamiento crónico con inhibidores de la PDE-5 en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca avanzada

Diego F. Echazarreta^{1,2}, Leonardo F. Mancini^{1,2}, María F. Curró¹, Andrés L. Echazarreta¹, Carlos Viscuso¹, Marcelo Portis¹, Sandra Reyes², Marcelo Uriarte², Daniel Marelli¹

Introducción. La persistente elevación de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) en los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca avanzada (ICA) es el resultado de la disfunción del endotelio vascular pulmonar y del remodelado estructural del mismo. La disminución en la oferta de óxido nítrico (ON) y el aumento de las endotelinas (ET) potencian los fenómenos vasoconstrictores alterando el equilibrio presente con los mediadores de la vasodilatación. El sildenafil (un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5) puede constituirse en una herramienta válida para aumentar los niveles de ON y favorecer el descenso de las resistencias vasculares pulmonares en pacientes portadores de ICA.

Material y métodos. Se seleccionaron 30 pacientes portadores de ICA en dos grupos de 15 (grupo sildenafil y control) con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de $31,08 \pm 3,1\%$ en clase funcional (CF) III bajo tratamiento farmacológico completo, siendo evaluados mediante un ecocardiograma transtorácico 2D Doppler color (ETT) para la medición de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPS), un *test* de la caminata de los 6 minutos (TC6M) y una prueba ergométrica con máximo consumo de oxígeno ($PEG\ VO_2$) al inicio y a los 90 días de seguimiento. Durante este período se administró, al grupo sildenafil, una dosis oral promedio de la droga de $75,4 \pm 13$ mg/día.

Resultados. Se demostró mejoría en el grupo sildenafil para ambos *tests* funcionales: TC6M (grupo sildenafil: día 0: $144,2 \pm 42,1$ m vs día 90: $171,5 \pm 56,8$ m p: 0,052) y en la $PEG\ VO_2$ (grupo sildenafil: día 0: $11,4 \pm 1,3$ ml/Kg/minuto vs día 90: $12,3 \pm 1,4$ ml/kg/minuto; p: 0,001). También, se observó un descenso de la PAPS (grupo sildenafil: día 0: $36,2 \pm 6,9$ mm Hg vs día 90: $33,8 \pm 6,1$ mm Hg; p: 0,001); en la presión arterial sistólica -PAS- (grupo sildenafil: día 0: $124,6 \pm 13,2$ mm Hg vs día 90: $116,2 \pm 9,5$ mm Hg; p: 0,008) y la presión arterial diastólica -PAD- (grupo sildenafil: día 0: $70,8 \pm 4,9$ mm Hg vs día 90: $65,3 \pm 4,3$ mm Hg; p: 0,000).

Conclusiones. El presente estudio demuestra que la administración de sildenafil oral en dosis promedio de $75,4 \pm 13$ mg/día es segura y mejora en forma significativa el desempeño funcional de pacientes portadores de una ICA.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Hipertensión pulmonar - Sildenafil - Fosfodiesterasa tipo 5

(Rev Insuf Cardíaca 2008; vol III; 1: 16-20)

Introducción

En pacientes portadores de insuficiencia cardíaca avanzada (ICA), las resistencias vasculares pulmonares (RVP) se hallan frecuentemente elevadas como resultado de la alteración de

las células musculares lisas vasculares y de su remodelado estructural. Estos cambios pueden revertirse en pocos minutos o días bajo la infusión de vasodilatadores; pero ante elevaciones fijas de las RVP, el tratamiento puede prolongarse por semanas o meses para obtener los mismos resultados¹. Estas alteraciones son producidas por una disfunción del endotelio vascular pulmonar caracterizado por una disminución de la oferta de óxido nítrico (ON) y un aumento de la expresión del complejo de las endotelinas (ET)². En el contexto de la ICA, el aumento de las RVP genera un deterioro significativo de la función ventricular derecha (FVD) que impacta en el pronóstico de esta patología.

Fisiopatología de la hipertensión pulmonar reactiva en la ICA

Definimos hipertensión pulmonar (HTP): a una elevación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) > 30 mm Hg o de la presión arterial pulmonar media (PAPM) > 19 mm Hg en reposo. En pacientes con elevación de las presiones de llenado

¹ Departamento de Insuficiencia Cardíaca y Evaluación Pre-Trasplante Cardíaco y Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. La Plata, Buenos Aires, República Argentina.

² Sección de Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar y Trasplante. Departamento de Cardiología Clínica. Instituto de Diagnóstico Cardiovascular La Plata. La Plata, Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Dr. Diego Echazarreta.

Calle 27 y 70.

1900 - La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

E-mail: dechaza@uosinectis.com.ar

Calle 13 n 525.

1900 - La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

Página web: www.idclp.com.ar

Recibido: 08/03/2008.

Aceptado: 21/03/2008.

ventriculares izquierdas, existe una elevación pasiva concomitante de las presiones venosas pulmonares. Ello conduce al aumento reactivo de las RVP. La presencia de un ventrículo derecho (VD) con función sistólica normal o la hipertrofia del mismo puede elevar la PAPS por arriba de los 50 mm Hg, existiendo, a su vez, RVP aumentadas con PAPS relativamente bajas ante la presencia de severa disfunción ventricular derecha³. En pacientes portadores de ICA, la HTP reactiva puede revertirse con el uso de vasodilatadores. En la vasculatura pulmonar al igual que en la circulación sistémica, el endotelio juega un rol fundamental en el control del tono vascular a través de la liberación de ON y de ET. Existe suficiente evidencia para afirmar que la disfunción del lecho vascular pulmonar, responde en diferentes estados fisiopatológicos, como en la ICA, a la alteración del balance entre estos dos sistemas⁴.

Vasodilatación mediada por ON

Las células del endotelio vascular pulmonar elaboran ON que permite la relajación de las células musculares lisas. En condiciones basales, es sintetizado por la óxido nítrico sintetasa (ON_s) que cataliza la conversión de L-arginina en L-citrulina. El ON difunde desde la célula endotelial a la célula muscular lisa, donde, activando la guanilato ciclasa, permite incrementar la concentración intracelular del GMPc (guanosín monofosfato cíclico) lo que inhibe la liberación de calcio y relaja la célula muscular. El ON también inhibe la agregación y adhesión plaquetaria, aumentando las concentraciones de prostaciclina y disminuyendo la hipertrofia de las células musculares lisas al inhibir su proliferación^{5,6}.

Diferentes estudios han aportado evidencia sobre una disminución del efecto vasodilatador mediado por el ON en pacientes portadores de ICA⁷. La infusión intrapulmonar de acetilcolina⁸, nitroglicerina⁹ y N-monometil-L-arginina (NMMA)¹⁰ han permitido demostrar en pacientes con ICA su efecto vasoconstrictor y la disminución de la vasodilatación mediada por ON en este subgrupo de pacientes.

ET en la regulación del tono vascular pulmonar

Las endotelinas son péptidos vasoactivos producidos por las células endoteliales aislados por primera vez en 1988. Son potentes vasoconstrictores arteriales y venosos que actúan a través de dos subtipos de receptores: endotelina tipo A (ET_A) y tipo B (ET_B). Los primeros, ubicados en las células musculares lisas, median la vasoconstricción y proliferación y los segundos ubicados en las células endoteliales, median la vasodilatación por liberación de ON. La relación en conductos arteriales pulmonares humanos es de 9:1¹¹.

Rol de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5

El sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), ha demostrado ser un efectivo vasodilatador pulmonar habiendo mejorado el desempeño hemodinámico y el consumo de oxígeno pico (VO₂) en pacientes portadores de un síndrome de ICA¹². En este último grupo de pacientes, el uso de sildenafil ha resultado en un descenso significativo de las RVP y de la presión capilar pulmonar (PCP) con incremento en el índice cardíaco (IC)¹³. A su vez, diferentes publicaciones han reportado un descenso significativo de los marcadores de

activación neurohormonal en los pacientes portadores de un síndrome de ICA bajo tratamiento con sildenafil¹⁴⁻¹⁶.

Material y métodos

Protocolo del estudio

Entre Febrero de 2006 y Septiembre de 2007 se incluyeron 30 pacientes portadores de un síndrome de ICA (fracción de eyección del ventrículo izquierdo -FEVI- < 35%) en clase funcional (CF) III de la *New York Heart Association* (NYHA) estables durante al menos 3 meses previos a su selección derivados al Departamento de Insuficiencia Cardíaca y Evaluación Pre-Trasplante Cardíaco y Pulmonar del Servicio de Cardiología del Hospital San Juan de Dios de La Plata y a la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar y Trasplante del Instituto de Diagnóstico Cardiovascular La Plata. Fueron excluidos pacientes portadores de isquemia miocárdica pasible de revascularización, portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y pacientes bajo tratamiento con nitratos. Se dividieron en dos grupos, a saber: grupo tratamiento (al que se le administró una dosis oral de sildenafil promedio de 75,4±13 mg/día) y grupo control con 15 pacientes cada uno. Se realizó un seguimiento durante 90 días, sometiendo a los 30 pacientes a una evaluación al inicio y al finalizar el protocolo mediante medición de la PAPS con un ecocardiograma transtorácico 2D Doppler color (ETT) y el desempeño en los *test* funcionales (*test* de la caminata de los 6 minutos -TC6M- y prueba ergométrica con máximo consumo de oxígeno -PEG VO₂-). El TC6M fue realizado con un saturómetro Ohmeda 3700 y un cicloergómetro para *test* de ejercicio cardiopulmonar Medgraphic 2001 CPXD con Oximetría. El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital San Juan de Dios de La Plata y del Instituto de Diagnóstico Cardiovascular La Plata.

Análisis estadístico

Todas las mediciones realizadas figuran como \pm *desvío standard* (DS). Las mediciones de los resultados del TC6M, VO₂, PAPS, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) se realizaron en el día 0 y 90 del seguimiento. El *Test t* de *Student* fue utilizado para comparar los grupos tratamiento y control. Una probabilidad con valor < 0,05 fue aceptada como estadísticamente significativa. Los autores aceptan total responsabilidad por la información publicada.

Resultados

Treinta pacientes en CF III de la NYHA participaron en este estudio. Las mediciones basales de la población involucrada se pueden observar en la Tabla 2. Los treinta pacientes se mantuvieron estables clínicamente 90 días antes de su inclusión, habiéndose optimizado el tratamiento en ese período de tiempo. Ninguno de ellos presentaba signos o síntomas de patología pulmonar asociada.

En las Tablas 3 y 4 se detallan los resultados de las evaluaciones realizadas a los 30 pacientes de los grupos sildenafil y control en los días 0 y 90 del seguimiento. En las mismas pueden

Tabla 1. Protocolo del estudio.

DIA 0 / DIA 90 TC6M/VO ₂ /ECO TT DOPPLER • 15 pacientes/sildenafil [Dosis x: 75,4±13 mg/día] • 15 pacientes/control
TC6M: <i>test</i> de la caminata de los 6 minutos; VO ₂ : consumo máximo de oxígeno; ECO TT DOPPLER: ecocardiograma transtorácico 2D Doppler color.

Tabla 2. Características de la población (n:30).

VARIABLES	G. Tratamiento n:15	G. Control n:15
Edad	67,3±5 años	65±2 años
Sexo (varón/mujer)	09:06	08:07
Isquémico	5	6
No isquémico	10	9
TRATAMIENTO		
Diuréticos	15	15
IECA	14	15
Beta bloqueantes	13	15
Espironolactona	7	6
Amiodarona	4	5
Peso	98±4 Kg	90±5 Kg
FEVI	31,08±3,1%	29,01±2,7%

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

observarse las diferencias estadísticamente significativas correspondientes al grupo tratado con una mejor *performance* en el TC6M (grupo sildenafil: *día 0*: 144,2±42,1 m vs *día 90*: 171,5±56,8 m p: 0,052) y en la PEG VO₂ (grupo sildenafil: *día 0*: 11,4±1,3ml/Kg/minuto vs *día 90*: 12,3±1,4 ml/kg/minuto; p: 0,001).

También debe destacarse que el comportamiento de la PAPS, de la PAS y de la PAD fue coincidente con el resultado obtenido en la literatura internacional ante el apremio con un inhibidor de la PDE-5 con el sildenafil. Se observó un descenso estadísticamente significativo en la PAPS (grupo sildenafil: *día*

Tabla 3. Resultados del TC6M (metros) y de la PEG VO₂ (mililitros/Kg/minuto) en los grupos sildenafil y control en el día 0 y 90 de seguimiento.

		TC6M0	TC6M90	VO ₂ 0	VO ₂ 90
G. Tratado	Promedio	144,2	171,5	11,4	12,3
	DS	42,1	56,8	1,3	1,4
G. Control	Promedio	137,7	136,8	13,3	12,9
	DS	34,1	33,8	1,6	1,7
"t"		0,465	2,033	-1,055	-3,569
P		0,646	0,052	0,300	0,001
Significación		N/S	*	N/S	**

TC6M: *test* de la caminata de 6 minutos; PEG: prueba ergométrica; VO₂: consumo máximo de oxígeno; DS: desviación *standard*; N/S: diferencia no significativa.

* diferencia significativa p<0,05

** diferencia altamente significativa p<0,01.

0: 36,2±6,9 mm Hg vs *día 90*: 33,8±6,1 mm Hg; p: 0,001); en la PAS (grupo sildenafil: *día 0*: 124,6±13,2 mm Hg vs *día 90*: 116,2±9,5 mm Hg; p: 0,008) y la PAD (grupo sildenafil: *día 0*: 70,8±4,9 mm Hg vs *día 90*: 65,3±4,3 mm Hg; p: 0,000).

Discusión

Diferentes observaciones han descrito una relación inversamente proporcional entre el desempeño en la PEG VO₂ y las resistencias vasculares pulmonares en reposo^{17,18}. El ejercicio, en pacientes con ICA, provoca el descenso de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) sin afectar las RVP que permanecen elevadas, produciendo una disminución significativa de la capacidad al esfuerzo por aumento de la postcarga ventricular derecha¹⁹. A su vez, niveles elevados de ET-1 y disminuidos de ON contribuyen con un aumento de la intolerancia al ejercicio y una atenuación de la respuesta vasodilatadora pulmonar o periférica²⁰.

En pacientes con ICA, la PAPS constituye un indicador valioso, con valor predictivo independiente de necesidad de trasplante cardiaco²¹.

Las diferentes terapéuticas utilizadas para el tratamiento de la ICA (beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y digoxina) han demostrado disminuir en forma significativa las RVP y mejorar la morbilidad y mortalidad

Tabla 4. Resultados de la PAPS, PAS y PAD (mm Hg) en los grupos sildenafil y control en los días 0 y 90 de seguimiento.

		PAPS 0	PAPS 90	PAS 0	PAS 90	PAD 0	PAD 90
G. Tratado	Promedio	36,2	33,8	124,6	116,2	70,8	65,3
	DS	6,9	6,1	13,2	9,5	4,9	4,3
G. Control	Promedio	28,7	29,3	128,1	128,7	76,0	78,5
	DS	4,1	4,9	12,6	14,2	8,8	7,2
"t"		2,227	3,619	-0,743	-2,834	-2,000	-6,096
P		0,034	0,001	0,464	0,008	0,055	0,000
Significación	N/S	**	N/S	**	N/S	**	

PAP: presión arterial pulmonar sistólica; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; N/S: diferencia no significativa
DS: desviación *standard*.

* diferencia significativa p<0,05; ** diferencia altamente significativa p<0,01.

de esta patología, no logrando los mismos resultados, la infusión de prostaciclina (epoprostenol)²².

Existe una reducida experiencia con bloqueadores de los receptores de las ET, donde se observaron aceptables resultados en las variables hemodinámicas de pacientes portadores de ICA sometidos a infusión continua durante 1 hora de un bloqueador de los receptores ET_A (BQ-123)²³.

Basándonos en estas consideraciones, la idea de utilizar ON inhalado ha resultado atractiva, más aún si se tiene en cuenta que la elevación de las RVP influye en forma negativa en el desempeño de la dinámica ventricular derecha en pacientes con ICA y que las alteraciones en el tono de las células musculares lisas del lecho pulmonar son el principal "target" para los diferentes tratamientos que intentan disminuirla. Sin embargo, el ON inhalado ha demostrado incrementar la PCP en pacientes portadores de ICA y precipitar un edema agudo de pulmón²⁴.

El sildenafil (que logra elevar las concentraciones de GMPc -segundo mensajero en las células musculares lisas- a través de la inhibición de las fosfodiesterasa 5, responsable de su catabolismo) ha sido considerado como una opción válida para disminuir las RVP y mejorar la performance ante el ejercicio de pacientes portadores de ICA.

Actualmente, el sildenafil ha demostrado mejorar la CF (clasificación de la *World Health Organization*) en pacientes portadores de hipertensión arterial pulmonar idiopática, secundaria a colagenopatías y a *shunts* sistémico-pulmonar e incrementar la respuesta vasodilatadora al flujo braquial mediado por el endotelio en pacientes con insuficiencia cardíaca²⁵⁻²⁷.

La mejoría demostrada por el grupo tratamiento en nuestro estudio puede atribuirse a diferentes mecanismos. En primer término, la mejoría en el desempeño de los tests funcionales podría corresponder al descenso de la RVP y de la PAPS mediada por el GMPc. En segundo término, podría considerarse la presencia de una mejoría significativa en la perfusión del músculo esquelético periférico, al disminuir las RVS.

El sildenafil, a diferencia del ON inhalado, aumenta el índice cardíaco, no incrementa las PCP por disminución concomitante de la RVS, constituyéndose en una intervención válida y segura para pacientes portadores de ICA.

Conclusiones

El presente estudio nos demuestra que la administración de sildenafil oral en dosis de 75,4±13 mg/día en pacientes portadores de un síndrome de ICA es seguro y sus efectos hemodinámicos a los 90 días, favorables.

Limitaciones

El pequeño número que constituye la población incluida, la ausencia de un placebo-control y la falta de mediciones hemodinámicas invasivas son limitantes significativos en los resultados del mismo.

Agradecimientos

Al Dr. Alberto Asenjo del Laboratorio de Ejercicio Cardiopulmonar del Instituto de Cardiología La Plata.

Summary

Chronic treatment with PDE-5 inhibitors in patients with advanced heart failure

Introduction. *The persistent increase of pulmonary vascular resistances (PVR) in patients with advanced heart failure (AHF) is the result of pulmonary vascular endothelium dysfunction and its structural remodelling. Diminution of nitric oxide (NO) offer, and the increase of endothelins (ET) strengthen vasoconstrictors phenomenon altering the present equilibrium with the vasodilation mediators. Sildenafil (a selective inhibitor of phosphodiesterase 5 -PDE5-) may turn into a valid way of increasing NO levels and favouring PVR decrease in patients with AHF.*

Material and methods. *30 patients with AHF were selected, and divided in two groups of 15 each (sildenafil and control group) with left ventricular ejection fraction (LVEF) of 31.08±3.1% in functional class (FC) III, undergoing complete pharmacological treatment, and being evaluated with 2D transthoracic echocardiogram-colour-Doppler (TCCD) in order to measure the systolic pulmonary arterial pressure (SPAP), with the 6-minute walk test (6MWT) and an ergometric test with maximal oxygen consumption (VO₂) at the baseline and at the 90th day of the follow-up. Within this period the sildenafil group received an oral mean dose of the drug of 75.4±13 mg/day.*

Results. *An improvement was shown in the sildenafil group for both functional tests: 6MWT (sildenafil group: day 0: 144.2±42.1 m vs day 90: 171.5±56.8 m p: 0.052) and in ergometric test with VO₂ (sildenafil group: day 0: 11.4±1.3ml/Kg/minuto vs day 90: 12.3±1.4 ml/kg/minute; p: 0.001). A decrease in the SPAP was also seen (sildenafil group: day 0: 36.2±6.9 mm Hg vs day 90: 33.8±6.1 mm Hg; p: 0.001); also in the arterial systolic pressure -SAP- (sildenafil group: day 0: 124.6±13.2 mm Hg vs day 90: 116.2±9.5 mm Hg; p: 0.008); and in the diastolic arterial pressure -DAP- (sildenafil group: day 0: 70.8±4.9 mm Hg vs day 90: 65.3±4.3 mm Hg; p: 0.000).*

Conclusions. *The present study shows that the administration of a mean 75.4±13 mg/day oral dose of sildenafil is safe and improves significantly the functional performance of patients with AHF.*

Key words: *Heart failure - Pulmonary hypertension - Sildenafil - Phosphodiesterase 5.*

Resumo

Tratamento crônico com inibidores da PDE-5 em pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada

Introdução. *A persistente elevação das resistências vasculares pulmonares (RVP) nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca avançada (ICA) é o resultado da disfunção do endotélio vascular pulmonar e do remodelado estrutural do mesmo. A diminuição na oferta de óxido nítrico (ON) e o aumento das endotelinas (ET) potencializam os fenômenos vasoconstritores alterando o equilíbrio presente com os mediadores da vasodilatação. Sildenafil (um ini-*

bidor seletivo da fosfodiesterasa 5) pode constituir-se em uma ferramenta válida para aumentar os níveis de ON e favorecer o descenso das resistências vasculares pulmonares em pacientes portadores de ICA.

Material e métodos. Selecionaram-se 30 pacientes portadores de ICA em dois grupos de 15 (grupo sildenafil e controle) com fração de ejeção ventricular esquerdo (FEVE) de $31,08 \pm 3,1\%$ em classe funcional (CF) III sob tratamento farmacológico completo, sendo avaliados mediante uma ecocardiografia transtorácica (ETT) para a medição da pressão arterial pulmonar sistólica (PAPS), um test de caminhada dos 6 minutos (TC6M) e uma prova ergométrica com máximo consumo de oxigênio (PEG VO₂) no início e aos 90 dias de seguimento. Durante este período administrou-se ao grupo sildenafil, uma dose oral promédio da droga de $75,4 \pm 13$ mg/dia.

Resultados. Demonstrou-se melhoria no grupo sildenafil para ambos tests funcionais: TC6M (grupo sildenafil: dia 0: $144,2 \pm 42,1$ m vs dia 90: $171,5 \pm 56,8$ m p: 0,052) e na PEG VO₂ (grupo sildenafil: dia 0: $11,4 \pm 1,3$ ml/Kg/minuto vs dia 90: $12,3 \pm 1,4$ ml/kg/minuto; p: 0,001). Também, observou-se um descenso da PAPS (grupo sildenafil: dia 0: $36,2 \pm 6,9$ mm Hg vs dia 90: $33,8 \pm 6,1$ mm Hg; p: 0,001); Na pressão arterial sistólica -PAS- (grupo sildenafil: dia 0: $124,6 \pm 13,2$ mm Hg vs dia 90: $116,2 \pm 9,5$ mm Hg; p: 0,008) e a pressão arterial diastólica -PAD- (grupo sildenafil: dia 0: $70,8 \pm 4,9$ mm Hg vs dia 90: $65,3 \pm 4,3$ mm Hg; p: 0,000).

Conclusões. O presente estudo demonstra que a administração de sildenafil oral em doses promédio de $75,4 \pm 13$ mg/dia é segura e melhora em forma significativa o desempenho funcional de pacientes portadores de uma ICA.

Palavras chave: Insuficiência cardíaca - Hipertensão pulmonar - Sildenafil - Fosfodiesterasa tipo 5.

Referencias bibliográficas

- Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-1723.
- Porter TR, Taylor DO, Cysan A, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1418-1424.
- Harris P, Segel N, Bishop J. The relationship between pressure and flow in the pulmonary circulation in normal subjects and in patients with chronic bronchitis and mitral stenosis. *Cardiovasc Res* 1968;1:73-82.
- Blitzer ML, Loh E, Roddy MA, et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:591-596.
- Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation* 1996;93:266-271.
- Ontkcan M, Gay R, Greenberg B. Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure. *Circ Res* 1991;69:1088-1096.
- Cooper CJ, Jevnikar FW, Walsh T, et al. The influence of basal nitric oxide activity on pulmonary vascular resistance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:609-614.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-415.
- Fukuroda T, Kobayashi M, Ozaki S, et al. Endothelin receptor subtypes in human versus rabbit pulmonary arteries. *J Appl Physiol* 1994;76:1976-1982.
- Dupuis J, Goresky CA, Fournier A. Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusive role of ETB receptors. *J Appl Physiol* 1996;81:1510-1511.
- Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;353:133-138.
- Lewis GD, Lachmann J. Sildenafil Improves Exercise Hemodynamics and Oxygen Uptake in Patients With Systolic Heart Failure. *Circulation* 2007;115:59-66.
- Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. 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, DiMarco F, Guazzi FC. Influences of Sildenafil on lung function and hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:371-378.
- Koike A, Wasserman K, Taniguchi K, Hiroe M, Marumo F. Critical capillary oxygen partial pressure and lactate threshold in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1644-1650.
- Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation* 2002;106:1097-1103.
- 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.
- Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1802-1806.
- Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, et al. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143-1153.
- Koelling TM, Kirmse M, Di Salvo TG, et al. Inhaled nitric oxide improves exercise capacity in patients with severe heart failure and right ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1998;81:1494-1497.
- Rickenbacher PR, Trindade PT, Haywood GA, et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1192-1197.
- Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.
- Cowburn PJ, Cleland JG, McArthur JD, et al. Short-term haemodynamic effects of BQ-123, a selective endothelin ET(A)-receptor antagonist, in chronic heart failure. *Lancet* 1998;352:201-202.
- Loh E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90:2780-2785.
- Rich S ed. Executive summary from de World Symposium on Primary Pulmonary hypertension 1998. Evian, France. September 6 to 10, 1998. World Health Organization.
- Echazarreta D, Mancini L, Curró M, et al. Administración crónica de sildenafil en la hipertensión pulmonar. *Insuf Cardíaca* 2006;1:23-27.
- Lema LR. Experiencia clínica con inhibidores de la PDE-5 en hipertensión pulmonar. *Insuf Cardíaca* 2007;2:163-167.