

# Eficacia del sildenafil por vía oral como terapia de rescate en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa en tratamiento crónico con prostaciclina. Resultados a largo plazo

Carmen Jiménez López-Guarch, Pilar Escribano Subias, Rocío Tello de Meneses, Juan F. Delgado Jiménez, David Sadia Pérez, M. Teresa Velázquez Martín, Miguel A. Gómez Sánchez y Carlos Sáenz de la Calzada

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**Introducción y objetivo.** La prostaciclina es un tratamiento eficaz en la hipertensión arterial pulmonar severa. El sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa (PDE) tipo 5, produce vasodilatación selectiva de los vasos pulmonares, y se ha descrito un efecto sinérgico con la prostaciclina. El objetivo es analizar la eficacia y seguridad del sildenafil como terapia de rescate en pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) en tratamiento crónico con prostaciclina que presentan mala evolución clínica y funcional.

**Pacientes y método.** Estudio observacional de 11 pacientes (7 varones, edad  $42 \pm 8$  años) con hipertensión pulmonar idiopática (HTPI) en tratamiento crónico con prostaciclina. Se asoció sildenafil oral cuando presentaban deterioro clínico o funcional. Basalmente, a los 3 y los 12 meses de tratamiento combinado, se evaluó la capacidad funcional (clase funcional [CF] de la New York Heart Association [NYHA] y prueba de los 6 min), la presencia de insuficiencia cardíaca derecha (ICD) descompensada y se realizó un ecocardiograma.

**Resultados.** Se produjo una mejoría significativa de la capacidad de esfuerzo, con incremento de la distancia recorrida en 6 min a los 3 y los 12 meses (+25 y +36 m, respectivamente), mejoría de la CF y desaparición de la insuficiencia cardíaca en 7 de los 11 pacientes. No se observaron efectos adversos significativos. El ecocardiograma mostró una reducción significativa del diámetro diastólico del ventrículo derecho y del índice de excentricidad diastólico del ventrículo izquierdo. Un paciente falleció (muerte súbita) a los 4 meses.

**Conclusiones.** La adición de sildenafil al tratamiento crónico con prostaciclina en pacientes con HTP severa mejoró la capacidad funcional y disminuyó los episodios de ICD descompensada, con buena tolerancia al medicamento y sin efectos adversos graves.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar. Tratamiento. Sildenafil. Prostaciclina.

Correspondencia: Dra. C. Jiménez López-Guarch.  
Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar.  
Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid. España.  
Correo electrónico: jlguarch@secardiologia.es

Recibido el 9 de marzo de 2004.

Aceptado para su publicación el 19 de julio de 2004.

## Efficacy of Oral Sildenafil as Rescue Therapy in Patients With Severe Pulmonary Arterial Hypertension Chronically Treated With Prostacyclin. Long-Term Results

**Introduction and objective.** Prostacyclin therapy is an effective treatment for severe pulmonary hypertension. Sildenafil, a selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, induces selective vasodilatation of the pulmonary vessels. A synergistic effect has been described for these two drugs. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of sildenafil as rescue therapy in patients with severe pulmonary hypertension on chronic treatment with prostacyclin whose clinical or functional course was unsatisfactory.

**Patients and method.** Observational study of 11 patients (7 men, 4 women, mean age 42 [8] years) diagnosed as having severe idiopathic pulmonary hypertension, who were receiving chronic prostacyclin therapy. Sildenafil was started after a worsening of their clinical or functional status. Baseline, 3-month and 12-month follow-up evaluations were based on functional status (NYHA functional class and 6-minute walking test), the presence of decompensated right heart failure and echocardiogram.

**Results.** Seven of the 11 patients showed significant improvements in exercise capacity (distance walked in 6 minutes) at 3 (+25 m) and 12 months' follow-up (+36 m). Improvements in functional class were seen, and heart failure disappeared. No significant adverse effects of sildenafil were detected. The echocardiographic parameters showed a significant reduction in right ventricular end-diastolic diameter and left ventricular diastolic eccentricity index. One patient died after 4 months of follow-up from sudden cardiac death.

**Conclusions.** The addition of oral sildenafil to chronic prostacyclin treatment in patients with severe pulmonary hypertension improved functional capacity and reduced episodes of decompensated right heart failure, with good tolerance and no significant adverse effects.

**Key words:** Pulmonary hypertension. Therapy. Sildenafil. Prostacyclin.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

**ABREVIATURAS**

AD: aurícula derecha.  
 AMPc: adenosinmonofosfato cíclico.  
 CF: clase funcional.  
 GMPc: guanosina-5'-monofosfato cíclica.  
 HTP: hipertensión pulmonar.  
 HTPI: hipertensión pulmonar idiopática.  
 ICD: insuficiencia cardíaca derecha.  
 NO: óxido nítrico.  
 PAS: presión arterial sistólica.  
 PDE: fosfodiesterasa.  
 PSP: presión arterial sistólica pulmonar.  
 SAT: síndrome de aceite tóxico.  
 VD: ventrículo derecho.

**INTRODUCCIÓN**

La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HTPI) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por el incremento de las presiones pulmonares, y que sin tratamiento tiene una evolución rápidamente progresiva con insuficiencia cardíaca derecha (ICD) refractaria y muerte<sup>1</sup>.

La prostaciclina en perfusión intravenosa continua ha demostrado incrementar la supervivencia a largo plazo, así como la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos<sup>2-4</sup>. El treprostinil y el iloprost, análogos estables de la prostaciclina, administrados de forma subcutánea e inhalada respectivamente, han demostrado una mejora significativa tanto en la capacidad funcional como en la calidad de vida<sup>5-6</sup>. Sin embargo, no existen estudios a largo plazo que determinen su efecto en la supervivencia.

Las fosfodiesterasas (PDE) son una superfamilia de enzimas que inactivan el adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) y la guanosina-5'-monofosfato cíclica (GMPc), los segundos mensajeros intracelulares de la prostaciclina y del óxido nítrico (NO). El sildenafil es un inhibidor selectivo de la PDE-5 y ejerce una acción vasodilatadora a través de la vía del NO, dependiente del aumento de concentración de la GMPc intracelular ( $[GMPc]_i$ ). La PDE-5 se encuentra en gran proporción en las arterias musculares pulmonares y en los cuerpos cavernosos del pene, y su inhibición produce una vasodilatación pulmonar selectiva con poca repercusión sobre las resistencias vasculares sistémicas. La prostaciclina realiza su efecto vasodilatador a través del segundo mensajero intracelular, el AMPc, que, a su vez, se inactiva mediante la PDE-3. Se sabe que el aumento de la concentración de la  $(GMPc)_i$  ejerce una inhibición sobre la PDE-3, de manera que el sildenafil, de forma indirecta, puede estar realizando una acción si-

nérgica aumentando la eficacia vasodilatadora de la prostaciclina<sup>7</sup>.

La experiencia del tratamiento con sildenafil en la HTPI, administrado de forma crónica en monoterapia o en asociación con prostaciclina, es insuficiente; se ha descrito únicamente su utilización en un número escaso de pacientes<sup>8-12</sup>.

El objetivo del presente estudio es analizar el beneficio del tratamiento a largo plazo con sildenafil en los pacientes con HTP en los que el tratamiento con prostaciclina en monoterapia por distintas vías de administración fue insuficiente para mantenerlos estables en clase funcional (CF) II de la New York Heart Association (NYHA), sin signos de fallo cardíaco derecho.

**PACIENTES Y MÉTODO**

Se realizó un estudio observacional en el que se incluyó a pacientes con HTP grave de naturaleza idiopática o asociada a síndrome de aceite tóxico (SAT)<sup>13</sup>. El diagnóstico de HTP se había establecido en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con prostaciclina, utilizando los criterios del registro de pacientes del National Institute of Health (NIH) para la caracterización de la HTP<sup>1</sup>. Todos los pacientes habían permanecido con tratamiento crónico con prostaciclina o sus análogos (epoprostenol por vía intravenosa, treprostinil por vía subcutánea, iloprost inhalado) durante al menos 6 meses. Se asoció sildenafil por vía oral como tratamiento crónico cuando los pacientes presentaron al menos 2 de los criterios clínicos que se definen a continuación: *a*) CF III-IV de la NYHA; *b*) signos de insuficiencia cardíaca derecha descompensada con falta de respuesta a la optimización de tratamiento diurético; *c*) presencia de síncope; *d*) caída de > 20% de la distancia caminada en la prueba de esfuerzo de los 6 min. Se definió ICD descompensada a la presencia de signos de congestión venosa sistémica (hepatomegalia, ascitis, edemas) que no responde al tratamiento diurético. Se consideró control de los síntomas y signos de ICD la ausencia de ellos.

Se excluyó a los pacientes con hipotensión arterial sistémica (presión arterial sistólica [PAS] < 85 mmHg) y con alteración de las enzimas de citólisis hepática (GOT y GPT elevadas hasta el triple del valor de referencia). La dosis de inicio de sildenafil fue en todos los pacientes de 25 mg/12 h, con un incremento progresivo hasta una dosis deseable de 150 mg/día en 3 tomas. Las dosis de prostaciclina no se variaron en los primeros 3 meses de seguimiento; se modificaron posteriormente en función de la evolución. A los pacientes se les informó previamente de forma verbal y por escrito de las características del medicamento a administrar. Los pacientes dieron su conformidad por escrito (aceptación de su inclusión en el estudio y consentimiento para el uso de la información relacionada) y la medicación se solicitó bajo la fórmula de uso compasi-

vo, lo que se aceptó por las autoridades sanitarias competentes. Se consideró efecto adverso grave al acontecimiento adverso que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a una hospitalización o prolongación de ésta. La ausencia de efectos adversos y la posibilidad de incrementar las dosis hasta el rango deseado se consideró como buena tolerancia al medicamento.

Entre diciembre de 2001 y diciembre de 2002, de los 45 pacientes con HTPI en tratamiento crónico con prostaciclina durante al menos 6 meses, 11 (24%) cumplieron los criterios de inclusión. Se les realizó seguimiento clínico, analítica completa, valoración de la capacidad funcional mediante la prueba de esfuerzo de los 6 min estandarizada<sup>14</sup> (metros recorridos) y ecocardiograma, basalmente, a los 3 y los 12 meses del inicio del tratamiento con sildenafil.

El ecocardiograma transtorácico fue realizado con un protocolo predeterminado, por un único especialista, en un ecocardiógrafo Acuson Sequoya. Todos los estudios fueron grabados en formato de vídeo y digital. Se realizó el análisis cuantitativo *off line* de las variables estimando la media de 3 valores para cada una. Las variables analizadas fueron:

- Parámetros geométricos de función del ventrículo derecho (VD): *índice de excentricidad sistólico* y *diastólico* calculado mediante el método de Ryan<sup>15</sup>, *fracción de acortamiento en área* (% acortamiento =  $100 \times [\text{área telediastólica} - \text{área telesistólica}] / \text{área telediastólica}$ ), *diámetro menor diastólico*, *área de la aurícula derecha (AD)*.

- Parámetros no geométricos de función del VD: *índice de desempeño miocárdico* o *índice Tei*<sup>16</sup>.

- Velocidad máxima del flujo de regurgitación tricuspídea estimando el *gradiente de presión entre VD y AD* mediante la ecuación de Bernoulli ( $p = 4v^2$ )<sup>17</sup>.

## Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS 10.0. Todas las variables cuantitativas continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Las diferencias entre las medias de las distintas variables cuantitativas antes y después del tratamiento con sildenafil se analizaron mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si el valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De los 11 pacientes tratados, 7 fueron varones y 4 mujeres. La edad media fue  $42 \pm 8$  años. Ocho pacientes presentaron HTPI y 3 estaban asociados al SAT<sup>18</sup>. La forma de administración de la prostaciclina fue: 6 pacientes con treprostínil por vía subcutánea, 3 con iloprost inhalado y 2 con epoprostenol por vía in-

travenosa. Durante el seguimiento se mantuvo la misma forma de administración de la prostaciclina. Se obtuvo un seguimiento de 12 meses en 10 de los 11 pacientes.

Todos los pacientes habían iniciado prostaciclina en monoterapia una media de 21 meses antes (rango, 6-34) con una respuesta inicial a los 6 meses favorable (incremento de +29 m en la prueba de los 6 min, mejoría de la CF en 6 de los 11 pacientes). En la evolución posterior se produjo un marcado deterioro, no controlable a pesar del intento de optimización del tratamiento, por lo que se decidió asociar el sildenafil al tratamiento.

### Situación clínica y capacidad funcional de los pacientes previas al tratamiento combinado con sildenafil (basal)

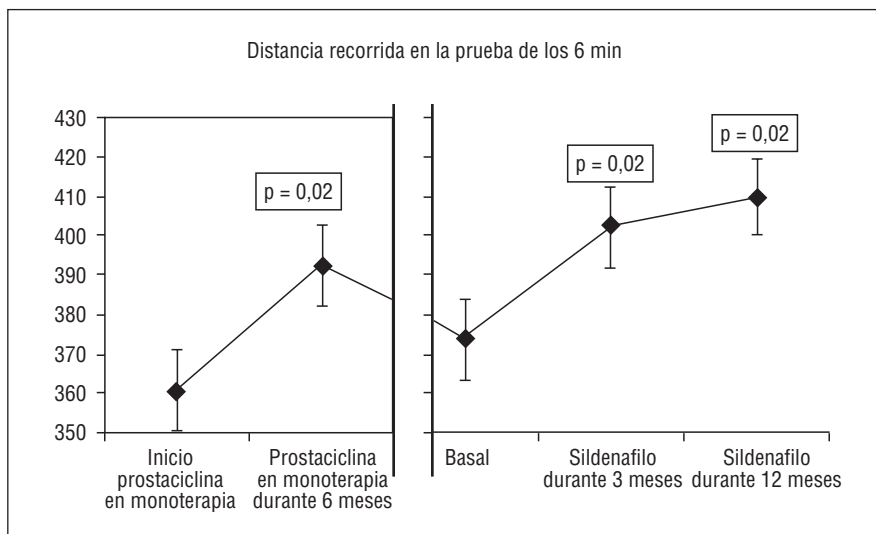
Todos los pacientes se encontraban en CF III de la NYHA, a excepción de un paciente en CF II para disnea y síncope de esfuerzo. Siete de los 11 pacientes se encontraban en ICD descompensada, sin respuesta al tratamiento diurético. Dos pacientes presentaban síncope, 1 de ellos de mínimos esfuerzos. La distancia recorrida en la prueba de los 6 min previa al inicio del sildenafil fue de  $374 \pm 63$  m. La dosis media de prostaciclina antes del inicio del sildenafil fue de  $23 \pm 6$  ng/kg/min para el epoprostenol por vía intravenosa,  $31 \pm 6$  ng/kg/min para el treprostínil y de  $150 \mu\text{g}/\text{día}$  los 3 pacientes con iloprost.

### Seguimiento clínico de 3 y 12 meses de tratamiento combinado de prostaciclina y sildenafil

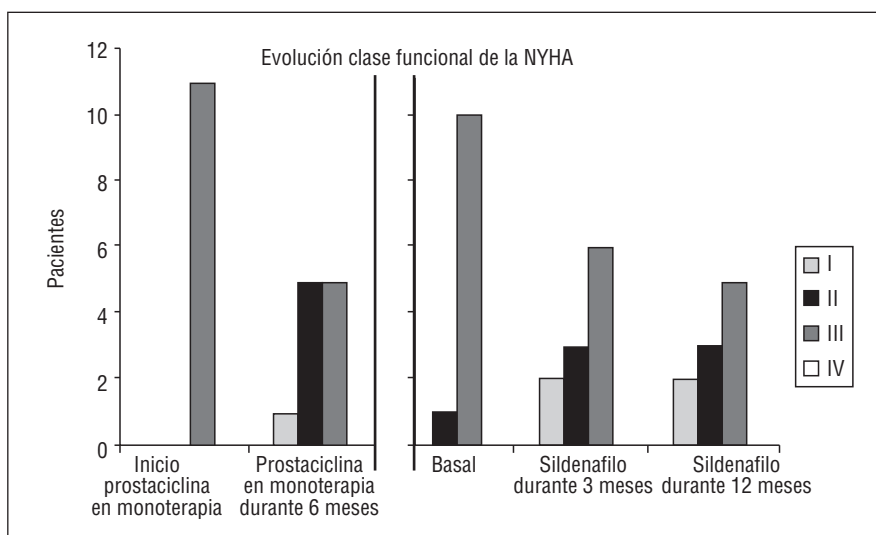
La distancia recorrida en la prueba de los 6 min se incrementó en cada uno de los 11 pacientes, con un incremento medio de 25 m a los 3 meses y de 36 m a los 12 meses (fig. 1). A los 3 meses de seguimiento, se produjo una mejoría de CF en 5 pacientes (fig. 2). El síncope, presente en 2 de los pacientes, desapareció en las primeras 3 semanas de tratamiento. Los signos y síntomas de ICD, observados en 7 pacientes antes del inicio del sildenafil, desaparecieron en 5 pacientes, ya en los primeros 3 meses de tratamiento combinado, y en los siguientes meses en el sexto paciente. Un paciente persistió en insuficiencia cardíaca descompensada aunque con mejor control de los síntomas congestivos, y falleció en el cuarto mes de forma súbita.

La dosis media de sildenafil alcanzada a los 3 y 12 meses fue  $146 \pm 44$  y  $152 \pm 34$  mg/día, respectivamente. Ningún paciente abandonó el tratamiento por mala tolerancia, hipotensión o alteración del perfil hepático en la bioquímica. Dos pacientes presentaron cefalea y 2 presentaron dispepsia que obligó al incremento más lento de la dosificación de sildenafil. Únicamente 1 paciente no alcanzó la dosis diaria deseada de 150 mg de sildenafil, limitada por la cefalea.

**Fig. 1.** Evolución de la distancia recorrida en metros en la prueba de los 6 min. p: en relación con parámetros basales. Prostaciclina en monoterapia durante 6 meses: evolución a los 6 meses de tratamiento crónico con prostaciclina en monoterapia.



**Fig. 2.** Evolución de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA).



### Seguimiento ecocardiográfico del tratamiento combinado de prostaciclina y sildenafil

Los parámetros geométricos de la función del VD mejoraron en el tercer mes de tratamiento combinado y se mantuvieron estables al duodécimo mes; el diámetro menor diastólico del VD y el índice de excentricidad diastólico alcanzaron significación estadística.

El índice de desempeño miocárdico presenta una evolución favorable sin alcanzar significación estadística. El gradiente VD-AD, sin embargo, no se modificó durante el seguimiento (tabla 1).

**TABLA 1. Evolución de los parámetros ecocardiográficos**

Variables	Basal	Prostaciclina + sildenafil 3 meses		Prostaciclina + sildenafil 12 meses	
	Media ± DE	Media ± DE	p	Media ± DE	p
DDVD (mm)	47,9 ± 10	43,3 ± 8	0,02	41,5 ± 11	0,01
Porcentaje de variación del área del VD	19,2 ± 11	19,7 ± 6	0,9	24,5 ± 7	0,3
Índice de excentricidad diastólico de VI	1,63 ± 0,25	1,50 ± 0,29	0,26	1,35 ± 0,22	0,01
Índice de excentricidad sistólico de VI	2,44 ± 0,7	2,21 ± 0,64	0,95	2,21 ± 0,75	0,5
Índice Tei	0,63 ± 0,2	0,61 ± 0,2	0,76	0,58 ± 0,1	0,9
Área de la AD (cm <sup>2</sup> )	20,6 ± 8,0	17,9 ± 6,3	0,3	18,7 ± 5,9	0,3
Gradiente VD-AD (mmHg)	84 ± 15	82,6 ± 17	0,9	81 ± 12	0,8

AD: aurícula derecha; DDVD: diámetro diastólico de ventrículo derecho; DE: desviación estándar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

## DISCUSIÓN

En nuestro grupo de estudio, formado por pacientes con HTP severa en mala situación funcional y con escaso margen terapéutico, el tratamiento a largo plazo con prostaciclina y sildenafil ha producido no sólo una estabilización de su situación clínica, sino una mejoría significativa y sostenida, tanto en la capacidad de ejercicio medida por la prueba de los 6 min como en el grado de disnea (CF de la NYHA) y en la presencia de ICD descompensada. Asimismo, se ha objetivado una tendencia al remodelado favorable del VD con mejoría de la función ventricular y disminución de su dilatación.

La evolución de nuestros pacientes tras el inicio de la prostaciclina en monoterapia fue favorable, con mejoría de la CF y en los metros recorridos en la prueba de los 6 min, tal y como se describe en la literatura médica en los pacientes tratados con prostanoides<sup>2-6,19</sup>. Sin embargo, tras 20 meses de seguimiento y sin una causa desencadenante intercurrente, los pacientes presentaron un deterioro funcional marcado, refractario al incremento de la dosis de prostaciclina; fue especialmente relevante la aparición de ICD en más de la mitad de los pacientes. De forma similar, Ghofrani et al<sup>9</sup> objetivan una evolución inicialmente favorable de sus pacientes tratados con prostaciclina, que presentan posteriormente un lento y progresivo deterioro hemodinámico y de su capacidad funcional, tras 18 meses de tratamiento.

La experiencia recogida en la literatura del tratamiento combinado de prostaciclina más sildenafil es escasa y, al igual que en nuestra serie, está constituida por un reducido número de pacientes. Nuestros resultados son concordantes con los obtenidos por Ghofrani et al<sup>10</sup> en un estudio en 14 pacientes, con un incremento sostenido en la CF y la capacidad de esfuerzo en 12 meses de seguimiento en pacientes tratados crónicamente con prostaciclina y que habían iniciado un deterioro clínico marcado. Sin embargo, Bathia et al<sup>12</sup>, en un estudio en 13 pacientes, no obtienen una respuesta eficaz al añadir sildenafil en pacientes tratados crónicamente con prostaciclina en situación clínicamente estable. La disparidad de resultados es explicable dada la marcada diferencia entre las poblaciones estudiadas; en nuestra serie y en la de Ghofrani et al los pacientes presentan una severa limitación de la capacidad de esfuerzo (prueba de los 6 min basal,  $365 \pm 64$  m y  $305 \pm 28$  m, respectivamente) e insuficiencia cardíaca progresiva, mientras que en la serie de Bathia et al los pacientes están clínicamente estables y con leve limitación de su capacidad de esfuerzo (prueba de los 6 min basal,  $447 \pm 111$  m). La respuesta terapéutica eficaz suele ser más marcada en los pacientes que se encuentran en situaciones clínicas más comprometidas, tal y como se ha observado en los recientes ensayos clínicos realizados con prostanoides<sup>5,6</sup>.

El ecocardiograma permite una valoración de la función y la estructura del VD y ha demostrado ser una herramienta útil en la HTPI, no sólo en la valoración pronóstica de la enfermedad<sup>20</sup>, sino también en la evaluación de la respuesta al tratamiento<sup>21-24</sup>. En nuestros pacientes, se observó una tendencia al remodelado favorable del VD, con una disminución de su dilatación y una mejoría de su función, sin alcanzar una significación estadística, probablemente por el reducido número de pacientes. El área de la AD, el índice de desempeño miocárdico del VD y el índice de excentricidad diastólico y sistólico se han perfilado como parámetros pronósticos útiles en el control evolutivo de los pacientes con HTP<sup>20-24</sup>. En nuestra serie se observa una evolución favorable de estos parámetros paralela a la mejoría clínica experimentada.

El gradiente VD-AD, mediante el que se estima la PAS pulmonar (PSP)<sup>17</sup>, no se modificó durante el seguimiento en nuestros pacientes. En distintos estudios que han utilizado el ecocardiograma para monitorizar el efecto terapéutico de un fármaco en pacientes con HTP, la variación de la PSP ha sido mínima y menos relevante que los parámetros que expresan la función ventricular derecha. Ghofrani et al<sup>10</sup> realizaron un seguimiento hemodinámico en su estudio; objetivaron la ausencia de cambios en la PSP y constataron, sin embargo, la evolución favorable del índice cardíaco y del índice de resistencias vasculares pulmonares, ambos más ligados a la función del VD.

En nuestra experiencia, el sildenafil ha demostrado ser un fármaco seguro, y no se han observado efectos secundarios adversos serios, como hipotensión sistémica, probablemente dada la selectividad pulmonar de su acción vasodilatadora.

Los pacientes tratados crónicamente con prostaciclina, si inician insuficiencia cardíaca o deterioro funcional en ausencia de factores intercurrentes (neumonía, anemia...), tienen un pronóstico fatal a corto plazo y requieren trasplante en un breve período<sup>25</sup>. En este contexto, la respuesta favorable obtenida en nuestro grupo de pacientes tratados crónicamente con prostaciclina y con datos de insuficiencia cardíaca progresiva es especialmente relevante. En nuestra serie se produjo una defunción en un paciente con perfusión de epoprostenol, que se mantuvo en ICD grave a pesar de un mejor control de los síntomas congestivos tras añadir sildenafil, y que presentó muerte súbita en su domicilio en el cuarto mes de seguimiento. Es de destacar que sólo se observara un fallecimiento, teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad y el largo período de seguimiento.

Aunque se trata de un estudio abierto, no controlado y con escaso número de pacientes, la baja prevalencia de la enfermedad y la necesidad de intentar agotar las escasas posibilidades terapéuticas en estos

pacientes con tan pésima situación clínica hacen que los resultados sean alentadores y de gran interés, en consonancia con los resultados obtenidos por Ghofrani et al<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

La administración de sildenafil a pacientes con HTP grave en los que existe un deterioro clínico y funcional a pesar del tratamiento crónico con prostaciclina o sus análogos produjo una mejoría en la CF y en la capacidad de esfuerzo, y redujo los signos de ICD descompensada. Esta mejoría es sostenida en el tiempo, con un seguimiento medio de 12 meses. La combinación de tratamientos que actúen sobre distintos mecanismos de acción celular puede ser el inicio de terapias más efectivas, en las que se pueda reducir las dosis y los efectos secundarios de los fármacos. Aún se desconoce el efecto del sildenafil en monoterapia y en terapia combinada en la supervivencia, y será necesaria la realización de ensayos clínicos que respondan a estas preguntas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoan M, Rich S, Badesch D, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
- Mc Laughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
- Pombo Jiménez M, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez JF, Dalmau González-Gallarza, et al. Experiencia de 10 años en el tratamiento con epoprostenol en perfusión intravenosa continua en hipertensión pulmonar arterial grave. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:230-5.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin L, et al. Inhaled iloprost is an effective treatment for severe pulmonary hypertension: a double blind, placebo-controlled multicenter study. *N Engl J Med* 2002;342:1866-70.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Borge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
- Schalcher C, Schad K, Brunner-LaRoca H, Schindler R, Oeschlin E, Scharf C, et al. Interaction of sildenafil with cAMP-mediated vasodilatation in vivo. *Hypertension* 2002;40:763-7.
- Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Sxhenk P, Ziesche R, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous iv epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;123:1293-5.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly R, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-64.
- Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, 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.
- Bhatia S, Frantz R, Severson C, Durst L, Mc Goon M. Immediate and long term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilatory therapy. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1207-13.
- Rich S ed. Executive summary from de World Symposium on Primary Pulmonary hypertension 1998. Evian, France. September 6 to 10, 1998. World Health Organization.
- Crapo R, Casaburi R, Coates A, Enright P, MacIntyre N, McKay R, et al, for the ATS board of directors. ATS statement: Guidelines for the six minutes walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-7.
- Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:918-24.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, McGoan M, Tajick AJ, Seward J. Doppler echocardiographic index for assessment of global ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1996;26:838-47.
- Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:359-65.
- Gómez Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Gómez Pajuelo C, Martínez Tello FJ, Mestre de Juan MJ, James TN. Clinical and pathologic manifestation of pulmonary vascular disease in the toxic oil syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1539-45.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long term intravenous infusion of epoprostenol in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
- Raymond RJ, Hinderliter AL, Wills PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.
- Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, 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;42:1380-6.
- Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long term infusion of prostacyclin on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;95:1479-86.
- Rich S, Brundage BH. High dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence of long term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76:135-41.
- Sebbag I, Rudski LG, Therrien J, Hirsch A, Langleben D. Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:1060-3.
- Mendeloff E, Meyers BF, Sundt T, Guthrie TJ, Sweet SC, Shapiro S, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg* 2002;73:209-17.