

☰ Rol de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V en el fenómeno de Raynaud

Dra. María Bibiana Leroux

Se ha señalado desde hace décadas a los agentes bloqueadores de los canales de calcio como las drogas más efectivas y seguras ("gold Standard") tanto en Raynaud primario como secundario. El uso de nifedipina disminuye la frecuencia y duración de los ataques. Sin embargo existe un grupo de pacientes -15% según las series- que no tolera esta medicación, aún con mejoría apreciable del síntoma. Además, en otros no se logra una reducción del número de ataques semanales o de la duración de cada episodio. Aún más algunos desarrollan fenómenos distróficos a pesar del tratamiento. Múltiples opciones terapéuticas se han ensayado tanto en Raynaud primario como secundario, sin alcanzar niveles de evidencia seguros: losartan, prazosin, pentoxifilina, cilostazol, ginkgo biloba, blufomedil, entre otros. Otras propuestas con estudios controlados se agrupan en la Figura nº1. A pesar de tantas opciones muchos pacientes siguen presentando su síntoma. Por lo cual se interpreta como Raynaud refractario a la terapia. 1

El último grupo de drogas que se está utilizando en Fenómeno de Raynaud son los inhibidores de la fosfodiesterasa Tipo V. Se conocen actualmente tres productos pertenecientes a este grupo: sildenafil, tadalafil y vardenafil. Su mecanismo de acción es incrementar el efecto del óxido nítrico al inhibir a la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) responsable de la degradación del cGMP, lo cual provoca un potente efecto vasodilatador a nivel sistémico y periférico. El sildenafil cuenta con experiencia más larga y mayor evidencia que confirman su actividad, seguridad y tolerabilidad. Se ha aprobado recientemente su uso en la hipertensión pulmonar, además de en la disfunción eréctil. El vardenafil, la molécula bioquímicamente más potente, también ha demostrado ser efectiva. El tadalafil es único por su semivida más larga.-2-3-4

Uno de los primeros reportes del uso del citrato de sildenafil (Viagra) fue realizado por Lichtenstein JR. Este autor trató por periodo de tres años a 10 pacientes con fenómeno de Raynaud con buenos resultados.4



Figura nº 1: Manejo actual del fenómeno de Raynaud primario y secundario a Esclerodermia sistémica.

BCC: Bloqueantes de canales de Calcio/ Prosta: Proataciclina/ IF5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

El Dr Roland Fries menciona que el flujo sanguíneo capilar severamente alterado es difícil de detectar en pacientes con Raynaud. El sildenafil aumentaría la velocidad del flujo en 400%. 5

Un estudio realizado en 278 pacientes, de los que 84 tenían una enfermedad reumática asociada. Si bien este estudio no fue específicamente diseñado para evaluar el efecto sobre el fenómeno de Raynaud, se halló que tanto el sildenafil como el tadalafil parecen mejorarlo. Estos datos se confirman en el único estudio a doble ciego, controlado con placebo, cruzado y diseñado para evaluar la eficacia de sildenafil en el fenómeno de Raynaud y las úlceras isquémicas. 6

En otro estudio cruzado, randomizado, a doble ciego comparando el efecto a una sola dosis de sildenafil y alfatocoferol en 15 pacientes con Raynaud, el primero demostró aumentar el flujo sanguíneo y reducir la presión sistólica y diastólica mientras que el otro agente no tuvo acción.

En 2005 un reporte informa del uso de tadalafil en un paciente resistente a sildenafil. 7 Se investiga el tadalafil en 12 pac con Ray 2º a esclerodermia y úlceras digitales dolorosas o necrosis digital redujo el tiempo de curación de las úlceras de 8 a 5 semanas. En otro estudio ha sido comparado con pentoxifilina en 14 pacientes varones con raynaud severo asociado a enfermedad autoinmune. Se ha demostrado gran mejoría con tadalafil: 59% de disminución de los ataques comparados con 36% de reducción con pentoxifilina. Sin embargo, en un estudio randomizado a doble ciego en pacientes con Raynaud asociado a esclerodermia no demostró ser mejor que el placebo. Friedman y cols estudiaron el efecto del tadalafil sobre la vasoconstricción inducida con frío en pacientes con Raynaud. Ellos concluyen que una sola dosis de tadalafil no aumenta el flujo sanguíneo digital con respecto al basal, o en respuesta al calentamiento y no atenúa el efecto vasoconstrictor del frío. 8-9

Recientemente se publica un estudio bien diseñado, randomizado, a doble ciego, controlado con placebo utilizando sildenafil en el tratamiento de pacientes resistentes a terapia vasodilatadora al menos con dos terapias convencionales.

Conclusión

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 son una opción válida en Raynaud resistente a otras terapias. De todas formas creemos que en Raynaud refractario no se ha dicho la última palabra.

Las terapias anteriormente utilizadas fueron: bloqueadores de los canales de calcio en 94%, nitroglicerina en 39%, pentoxifilina en 28%, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 22%, prostaglandinas intravenosas en 17% y bosentan 6%. Todos fueron discontinuados previos al estudio. Se enrolaron 16 pacientes con Raynaud 2º y 2 con Raynaud 1º. Los efectos observados fueron: la velocidad de flujo capilar aumentó con sildenafil respecto del placebo y la frecuencia de los ataques disminuyó y en dos pacientes con úlceras digitales las mismas repararon completamente pero reaparecieron al discontinuar la droga. 10

En pacientes con Esclerodermia y enfermedad mixta de tejido conectivo que presentan 4 o más ataques por semana a pesar de terapia con vasodilatadores fueron randomizados para recibir placebo o tadalafil (20 mg) sumados a su terapia convencional por 6 semanas. Todos los pacientes -24 de 25 pacientes completaron el estudio- recibían BCC y además 18 pacientes adicionaban otros vasodilatadores. Durante la terapia con tadalafil se observaron mejoría en: frecuencia diaria y duración del episodio comparado con estado basal y placebo, 24 pacientes con ulceraciones curaron comparadas con 1/13 en placebo (P<0.0001), 1 ulceración nueva fue reportada en paciente con tadalafil vs 13 en terapia con placebo (P=0.0005), los índices globales físicos y de calidad de vida en pacientes con esclerodermia mejoraron durante la toma de tadalafil, y no se registran efectos adversos serios. Los autores concluyen que el tadalafil es un adicional a la terapia que mejora los síntomas, cura y previene ulceraciones y mejora la calidad de vida en paciente con raynaud resistente. 11-12

El vardenafil utilizado en 40 pacientes con Raynaud primario y secundario en un estudio piloto demuestra efectos beneficiosos a nivel clínico y sobre el flujo vascular. Además se constata reducción en la duración frecuencia y severidad de los ataques. 13

En cuanto a las dosis y efectos secundarios, remitimos a los cuadros nº1-2

Recordar que esta indicación es off-label.

Cuadro n° 1:

DOSIS DE LOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO V EN EL FENOMENO DE RAYNAUD

Droga	Dosis recomendada	Inicio de actividad
Sildenafil	50 mg/2v/d	11 minutos
Tadalafil	20 mg/2-3/v/d	14 minutos
Vardenafil	10 mg/2 v/d	14 minutos



Paciente femenina de 36 años con ulceración digital asociada a esclerodermia sistémica. En la foto superior se observa la lesión en punta dedo, exquisitamente dolorosa le dificultaba la de ambulación. En foto inferior a las dos semanas, luego del tratamiento con sildenafil 100 mg/d, ulcera reparada.

Cuadro n° 2

Efectos secundarios de IPDE5

Frecuentes

- Cefalea
- Enrojecimiento facial
- Nasofaringitis/rinitis/ congestión nasal
- Dispepsia/Reflujo gástrico
- Visión anormal (sildenafil)
- Síndrome gripal (vardenafil)
- Diarrea (sildenafil)
- Mialgia (Tadalafil)

Infrecuentes y más severos (sildenafil)

- Edema periférico
- Hipotensión arterial severa
- Alteración de la visión de colores

NO DEBEN ASOCIARSE LOS IPDE5 Y NITRATOS

Bibliografía

- Leroux MB. Manejo del Raynaud primario y secundario a enfermedades reumáticas. Act Therap Dermatol 2012; 35: 166
- Carson CC. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5: situación de esta clase terapéutica. Urol. Clin. Am 34(2007) 507-515
- Lema LR : Experiencia clínica con inhibidores de la PDE-5 en hipertensión pulmonar. Rev. Insuf Cardíaca 2007; vol II; 4:163-167
- Quintana Duque MA, Iglesias Gamarra A, Restrepo Suárez JF ACTUALIZACIÓN. Tratamiento de esclerosis sistémica. Evidencia actual Rev Colombiana de Reumatol. vol. 12 No. 4, 2005, pp. 350-361
- Lichtenstein JR. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: Arthritis Rheum. 2003 Jan;48(1):282-3
- Fries R.; Shariat K, von Wilmowsky H; Böhm, M. Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy. Circulation 2005;112:2980-2985.
- Joven BE, Carreira PE: Síndrome de Raynaud: etiología y manejo. Reumatol Clin. 2008;4(2):59-66.

- ELENA SCHIOPU, VIVIEN M. HSU, ANN J. IMPENS, JENNIFER A. ROTHMAN, DEBORAH A. McCLOSKEY, JULIANNE E. WILSON, KRISTINE PHILLIPS and JAMES R. SEIBOLD Randomized Placebo-Controlled Crossover Trial of Tadalafil in Raynaud's Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis. Microvascular Research Volume 69, Issue 3, May 2005, Pages 178-179
- Friedman, P A Harris, A J J Wood, C M Stein and D Kurnik Clinical Pharmacology & Therapeutics 81, 503-509 (April 2007) | The Effects of Tadalafil on Cold-induced Vasoconstriction in Patients with Raynaud's Phenomenon
- Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, Choudhary SK, Singh U, Misra R, Agarwal V Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. Rheumatology (Oxford). 2010 Dec;49(12):2420-8.
- Sudeep Kumar2, Lalan K. Jha2, Sunil K. Choudhary2, Uttam Singh3, Ramnath Misra1 Vikas Agarwal1 Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial Padmanabha D. Shenoy1, Rheumatology (2010) 49 (12): 2420-2428.
- Evren Caglayan, MD; Michael Huntgeburth, MD; Thomas Karasch, MD; Julia Weirauch, MD; Nicolas Hunzelmann, MD; Thomas Krieg, MD; Erland Erdmann, MD; Stephan Rosenkranz, MD Phosphodiesterase Type 5 Inhibition Is a Novel Therapeutic Option in Raynaud Disease Arch Intern Med. 2006;166:231-233.