



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Tadalafil: nuevos aspectos de la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 en el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Javier Gaudó Navarro* y Antonio Sueiro Bendito

Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5
Tadalafil

Keywords:

Pulmonary hypertension
Phosphodiesterase type 5 inhibitors
Tadalafil

RESUMEN

Desde 2009, el tadalafil, un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), puede representar una nueva alternativa terapéutica eficaz y segura para pacientes con hipertensión pulmonar (HP) en clases funcionales II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) —como detallan las «Guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la HP» de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la European Respiratory Society (ERS)—, en términos de beneficios en ejercicio, en retraso del deterioro clínico y en calidad de vida. Por otra parte, dado su mayor vida media, que permite su dosificación única diaria oral de 40 mg, podría mejorar el cumplimiento terapéutico —facilitando una mayor adhesión al tratamiento— de los pacientes con HP.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Tadalafil: Novel aspects of phosphodiesterase-5 inhibition in the treatment of pulmonary hypertension

ABSTRACT

Tadalafil, which was commercialized in 2009, is a potent and selective phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor, and may be a safe and effective therapeutic alternative for patients with class II and III pulmonary hypertension (PH) in the World Health Organization's classification – as stated in the Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of PH of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) – providing benefits in exercise tolerance, delaying clinical deterioration and improving quality of life. Given the greater half-life of this drug, allowing a single oral dose of 40 mg per day, tadalafil could improve therapeutic compliance – thus facilitating treatment adherence – among patients with PH.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgaudo.hrc@salud.madrid.org (J. Gaudó Navarro).

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado hemodinámico y patofisiológico, que puede hallarse en diversas enfermedades clínicas, las cuales han sido clasificadas en seis grupos clínicos, con características bien definidas, de acuerdo a la última clasificación de Dana Point 2008, y que han sido desarrolladas extensamente en la reciente «Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la European Respiratory Society (ERS) 2009»^{1,2}.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) representa a la enfermedad que comprende a las entidades agrupadas en el grupo clínico I, compartiendo todas ellas un cuadro clínico similar y unas alteraciones patológicas idénticas a las presentes en la microcirculación pulmonar. Es por tanto este grupo I en el que se ha centrado la mayoría de las publicaciones al respecto, debido a la disponibilidad de nuevos tratamientos específicos, que incrementan la supervivencia de estos pacientes con HAP en torno de un 20%, como objetiva el reciente metaanálisis realizado por Galié et al. Por otra parte, las técnicas quirúrgicas (trasplante pulmonar/cardiopulmonar/septostomía) también se han venido perfeccionando, e incluso algunas de ellas —como la tromboendarterectomía— pueden resultar potencialmente curativas en formas seleccionadas de HP tromboembólica.

Este impacto descrito en la supervivencia resulta pues de crucial importancia, al enfrentarnos ante una enfermedad rara (se estima una prevalencia de 15 casos por millón de habitantes), y de fatal pronóstico —con una mediana de supervivencia inferior a los 5 años en la HAP idiopática—. Además, sigue siendo diagnosticada todavía en estadios avanzados (clases funcionales III y IV de la Organización Mundial de la Salud), como demuestran los diversos registros —incluido el español REHAP— y para la que hasta el año 2001 no existían fármacos realmente eficaces, exceptuando el epoprostenol y los antagonistas del calcio, en los escasos pacientes respondedores a éstos.

Recientemente, se ha incorporado al arsenal terapéutico de la HP en nuestro medio —tras su aprobación en 2009 por la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos)— el tadalafilo, un nuevo inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), del que a continuación desarrollaremos sus principales características e indicaciones (fig. 1).

Mecanismo de acción de tadalafilo

El tadalafilo es un inhibidor potente y selectivo de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del guanósil monofosfato cíclico (GMPc). Básicamente, una de las vías patogénicas de la HAP está asociada a una alteración en la liberación del óxido nítrico (NO) por el endotelio vascular, con la consecuente reducción de las concentraciones de GMPc en la vasculatura muscular lisa pulmonar³. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar y, median-

te su inhibición por el tadalafilo, se incrementa la concentración de GMPc, dando lugar a una relajación en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar, y consecuentemente, a una vasodilatación del lecho vascular pulmonar⁴.

Los estudios *in vitro* han mostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5, enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular, en el músculo esquelético, y también en plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. La selectividad del tadalafilo para inhibir la PDE5 es más de 10.000 veces superior frente a su acción inhibitoria de la PDE1, la PDE2, y la PDE4 (enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos). Por otra parte, la selectividad del tadalafilo también supera en más de 10.000 veces la inhibición de la PDE5 frente a la PDE3, enzima que se halla en el corazón y los vasos sanguíneos, y que desempeña un papel en la contractilidad cardíaca. Además, el tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, otra enzima que se encuentra en la retina, y que es responsable de la fototransducción. También tadalafilo presenta una selectividad superior —más de 10.000 veces— para la PDE5 frente a la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10 (tabla 1)⁵⁻⁹.

Tabla 1

Selectividad relativa de tadalafilo para los distintos subtipos de la familia de las fosfodiesterasas respecto de la PDE5

Subtipos de la familia de las fosfodiesterasas	Selectividad relativa del tadalafilo para el subtipo de PDE respecto a la selectividad para la PDE5*
PDE1a	20.000
PDE1b	21.000
PDE1c	11.000
PDE2a	49.000
PDE3a	38.000
PDE3b	18.000
PDE4a	30.000
PDE4b	22.000
PDE4c	23.000
PDE4d	13.000
PDE6	780
PDE7a	47.000
PDE8a	30.000
PDE9a	19.000
PDE10a	9.000
PDE11a	14

PDE-5: fosfodiesterasa tipo 5.

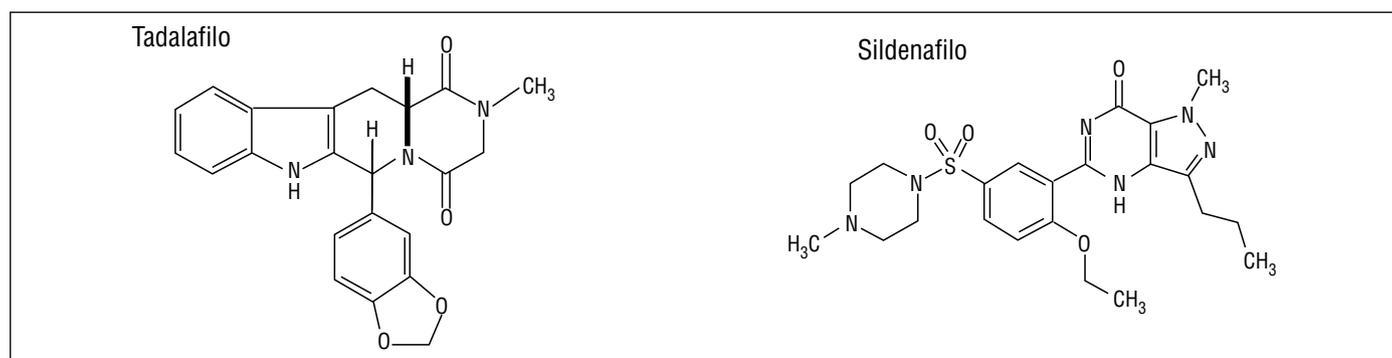


Figura 1. Estructura química de tadalafilo. La estructura química de tadalafilo difiere de la de sildenafil. Aunque su mecanismo de acción es idéntico, ambos tienen características bioquímicas y farmacocinéticas distintas. Estas diferencias potencialmente pueden afectar a la dosis requerida, al régimen de dosificación, y a la vía de administración, entre otros aspectos.

Tabla 2
Propiedades farmacocinéticas de tadalafilo

Valores farmacocinéticos	Tadalafilo 40 mg diario (población sana)	Tadalafilo 40 mg diario (población con HAP)	Dosis única de tadalafilo 20 mg en población sana
$C_{m\acute{a}x}$			378 $\mu\text{g/l}$
AUC	1,3 a 1,5	26% más alta que el AUC para una dosis diaria de 40 mg en población sana	8.066 $\mu\text{g,h/l}$
$T_{m\acute{a}x}$	Mediana de 4h (2-8 h)		Mediana de 2 h (0,5-12 h)
$t_{1/2}$	15-16 h	35 h	17,5 h
Vz/F	77 l		62,6 l
CL/F	3,4 l/h	1.6L/h	2,48 l/h

AUC: exposición de tadalafilo; $C_{m\acute{a}x}$: concentración plasmática media máxima; CL/F: aclaramiento oral; $T_{m\acute{a}x}$: tiempo para alcanzar la concentración máxima; $t_{1/2}$: vida media; Vz/F: volumen de distribución aparente.

Propiedades farmacocinéticas e interacciones de tadalafilo

El tadalafilo se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza a las 4 h tras su dosificación. Posteriormente, la concentración plasmática decrece gradualmente, con una vida media de alrededor de 16 h (tabla 2), lo que hace posible su posología como monodosis diaria.

La concentración plasmática estable en plasma («estado estacionario») se alcanza dentro de los 5 días de tratamiento diario con tadalafilo 40 mg, con un índice de acumulación de 1,5 mayor que tras una dosis única. Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidas por la ingesta de alimentos⁵⁻⁹.

El tadalafilo interacciona con los inhibidores del citocromo P450, como los azoles (400 mg de ketoconazol al día cuadruplicó la exposición [AUC] a una dosis única de tadalafilo [20 mg]), aumentando la $C_{m\acute{a}x}$ en un 22%, o con el ritonavir (500 mg o 600 mg 2 veces al día, que incrementó la exposición [AUC] a una dosis única de tadalafilo [20 mg] en un 32%, disminuyendo la $C_{m\acute{a}x}$ en un 30%).

Respecto a la interacción de tadalafilo con los inductores del citocromo p450, como los antagonistas de los receptores de la endotelina-1 tipo bosentán, se ha observado que 125 mg 2 veces al día redujo la exposición sistémica a tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42%, así como la $C_{m\acute{a}x}$ en un 27%, tras la administración conjunta de múltiples dosis. Por otra parte, tadalafilo no tuvo efecto sobre la exposición (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) de bosentán o sus metabolitos¹⁰. No obstante no se ha demostrado de manera concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes con tratamiento concomitante con bosentán y se requieren más estudios que evalúen su combinación con otros antagonistas de los receptores de la endotelina-1, como el actualmente en marcha AMBITION (AMBRisentan and Tadalafil vs. monotherapy in subjects with pulmonary arterial hypertension), estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico del tratamiento combinado con ambrisentan y tadalafilo —como terapia de primera línea— frente a la monoterapia.

Otras posibles interacciones se han descrito con rifampicina (600 mg al día redujo el AUC de tadalafilo en un 88% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 46%, en relación con los valores de AUC para tadalafilo solo [10 mg]), y finalmente con nitratos, por lo que están contraindicados como administración conjunta.

Existe escasa información referente al uso de tadalafilo en terapia combinada en el tratamiento de la HP11.

Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar

El estudio PHIRST-1 (Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil)¹² constituye el primer ensayo pivotal que ha demostrado el beneficio de tadalafilo en la HAP. Se trataba de un ensayo en fase 3, de 16 semanas de duración, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en 405 pacientes con HAP. Se permitió un tratamiento basal que incluyera bosentán (con una dosis de mantenimiento estable de hasta 125 mg, 2 veces al día), además de la terapia estándar de la HAP, incluidos anticoagulación crónica, digoxina, diuréticos y oxígeno. Más de la mi-

tad de los sujetos del estudio (53,3%) estaban recibiendo tratamiento de forma concomitante bosentán (tendían a ser más jóvenes, con una HAP de evolución más larga y con un T6M ligeramente mayor en comparación con los pacientes que no lo recibían).

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir uno de los 5 grupos de tratamiento (tadalafilo 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). Se incluyeron predominantemente formas de HAP idiopática (61,0%) y asociada con enfermedades del tejido conectivo (23,5%), aunque también otras formas (15,5%) asociadas al uso de anorexígenos, a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, a un defecto aurículo-septal, o a una corrección quirúrgica realizada al menos 1 año antes de una derivación sistémica-pulmonar. La edad media de los sujetos incluidos fue de 54 años (intervalo entre 14 y 90 años); la mayoría de los sujetos eran de raza caucásica (80,5%) y mujeres (78,3%). La mayoría de los pacientes presentaban una clase funcional según la Organización Mundial de la Salud III (65,2%) o II (32,1%), y la distancia media recorrida en el test de 6 minutos (T6M) fue de 343,6 m (tablas 3 y 4).

Efecto de tadalafilo sobre la capacidad de ejercicio

La variable primaria de eficacia a valorar en el estudio fue el cambio —desde el valor basal—, a las 16 semanas, en la distancia recorrida en el T6M. Finalmente, sólo la dosis de 40 mg de tadalafilo alcanzó el nivel de significación estadística requerido, con un incremento de 33 m en el conjunto de todos los pacientes tratados en el T6M frente a placebo ($p = 0,0004$), siendo ya evidente esta mejoría en la distancia recorrida desde las 8 semanas de tratamiento.

Además, en aquellos pacientes que estaban recibiendo 40 mg de tadalafilo concomitantemente con bosentán ($n = 39$), el incremento fue de 23 metros ($p = 0,09$), y de 44 metros ($p < 0,01$) en los pacientes solamente tratados con tadalafilo 40 mg ($n = 37$) (fig. 2).

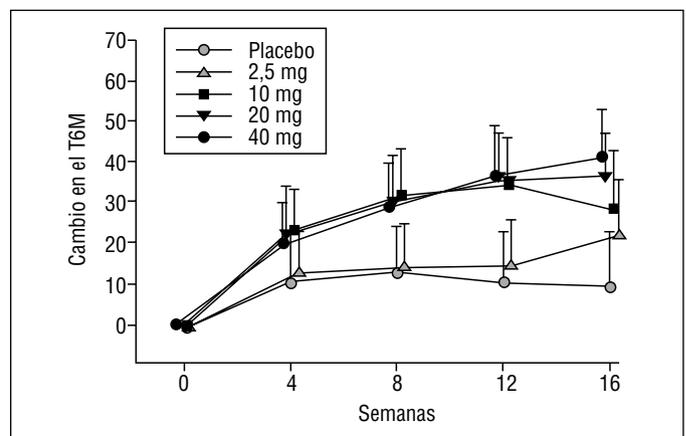


Figura 2 Cambio medio en el test de distancia recorrida en 6 minutos (T6M) a las 16 semanas estudio PHIRST. Tomado de Galiè et al¹².

Tabla 3
Características basales estudio PHIRST*

	Tadalafilo				
	Placebo (n = 82)	2,5 mg (n = 82)	10 mg (n = 80)	20 mg (n = 82)	40 mg (n = 79)
Edad (años), media ± DE	55 ± 15	54 ± 16	54 ± 15	53 ± 16	53 ± 15
Sexo, n (%) Femenino	65 (79)	64 (78)	62 (76)	59 (75)	
Raza (%)					
Caucásica	72 (88)	65 (79)	64 (80)	61 (74)	64 (81)
Otras	10 (12)	17 (21)	16 (20)	21 (26)	15 (19)
Duración HAP, años, n (%)					
≥ 0-2	49 (60)	41 (50)	47 (59)	46 (56)	41 (52)
≥ 2-4	13 (16)	16 (20)	22 (28)	12 (15)	14 (18)
≥ 4	20 (24)	25 (30)	11 (14)	24 (29)	24 (30)
Etiología, n (%)					
Idiopática/Familiar	54 (66)	45 (55)	52 (65)	50 (61)	46 (58)
Uso de anorexígenos	2 (2)	5 (6)	1 (1)	1 (5)	4 (5)
Enfermedad tejido conectivo	16 (20)	16 (20)	23 (29)	21 (26)	19 (24)
Asociada a defecto septal	9 (11)	7 (9)	4 (5)	4 (5)	8 (10)
Reparación quirúrgica defecto	1 (1)	9 (11)	0 (0)	3 (4)	2 (3)

*Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST)
Tomado de Galiè et al¹².

Tabla 4
Características basales (II) estudio PHIRST

	Tadalafilo				
	Placebo (n = 82)	2,5 mg (n = 82)	10 mg (n = 80)	20 mg (n = 82)	40 mg (n = 79)
Uso de bosentán, n (%)	45 (55)	43 (52)	41 (51)	45 (55)	42 (53)
Distancia recorrida en 6 minutos	343 ± 84	347 ± 71	338 ± 75	338 ± 74	352 ± 78
Escala de disnea de Borg	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2	4 ± 2
Clase funcional, n (%)					
Clase I	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (3)
Clase II	23 (28)	29 (35)	24 (30)	28 (34)	26 (33)
Clase III	56 (68)	49 (60)	54 (68)	54 (66)	51 (65)
Clase IV	2 (2)	3 (4)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Parámetros hemodinámicos en un subgrupo de pacientes, n	16	24	18	17	18
PAPm mmHg, media ± DE,	49 ± 12	54 ± 15	51 ± 16	58 ± 13	54 ± 8
Índice cardíaco, media ± DE	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,7	2,6 ± 0,8	2,6 ± 0,4	2,6 ± 0,7
RVP, media ± DE	827 ± 399	852 ± 416	843 ± 475	972 ± 392	901 ± 488

Tomado de Galiè et al¹².

Efecto de tadalafilo sobre el deterioro clínico

Después de 16 semanas de tratamiento, el tiempo hasta el empeoramiento clínico (definido por muerte, hospitalización por empeoramiento de la HAP, inicio de un nuevo tratamiento, empeoramiento de la clase funcional o de la capacidad de hacer ejercicio, o septostomía auricular, o trasplante), mejoró significativamente con tadalafilo 40 mg (5%) en comparación con placebo (16%), disminuyendo en un 68% el riesgo relativo de empeoramiento clínico ($p = 0,038$). Asimismo la tasa de hospitalización y empeoramiento de la clase funcional fue menor con tadalafilo 40 mg/día.

Efectos hemodinámicos de tadalafilo

Tadalafilo 40 mg mejoró todos los parámetros hemodinámicos en comparación con los valores basales. Su evaluación en 93 pacientes

objetivó un incremento en el gasto cardíaco (0,6 l/min) y una reducción de la presión arterial pulmonar (-4,3 mmHg), así como de la resistencia vascular pulmonar (-209 dyn.s/cm²) en comparación con los valores basales ($p < 0,05$) (tabla 5). Sin embargo, el análisis post hoc demostró que los cambios respecto a valores basales en los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares del grupo tratado con tadalafilo 40 mg no fueron significativamente distintos comparados con el grupo tratado con placebo.

Efecto de tadalafilo sobre la calidad de vida

Se observó una mejoría significativa en la calidad de vida, independientemente de su relación o no con la actividad física. Con el cuestionario de estado de salud SF-36 se obtuvo una mejoría en 6 (funcionalidad física, situación física, dolor corporal, estado general de salud, vitalidad y los dominios relacionados con la interacción so-

Tabla 5
Cambios en los parámetros hemodinámicos a las 16 semanas estudio PHIRST

Parámetros hemodinámicos comparado con el valor basal	Tadalafilo	
	20 mg (n = 17)	40 mg (n = 18)
PAP media, mmHg	- 8,5 IC del 95%, -13 a -4) p < 0,001	-4.3 IC95%: -8 a -1) P=0.01
Índice cardiaco, l/min/m ²	No publicado	0,6 IC del 95%, 0,1 a 1,6) p = 0,028
RVP,- dyn.s/cm ⁻⁵	-254 IC del 95%, -388 a -120) p = 0,001	-209 IC del 95%, -406 a -13 p = 0,039

Tomado de Galiè et al¹².

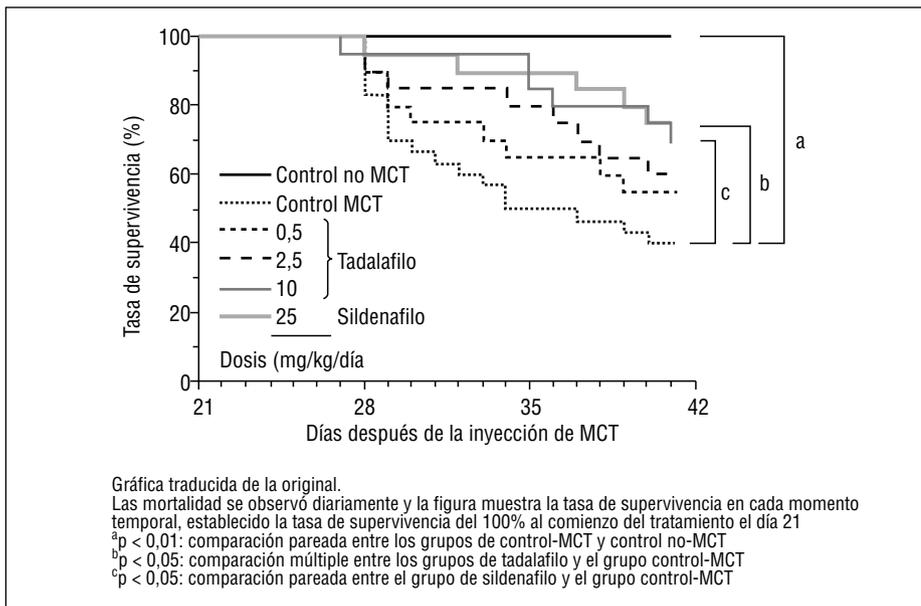


Figura 3. Efecto de tadalafilo sobre la tasa de supervivencia (tratamiento tardío). Tomado de Sawamura et al¹⁴.
MCT: hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina en ratas.

Tabla 6
Efectos adversos más frecuentes estudio PHIRST

Efectos adversos, n (%) [*]	Placebo (n = 82)	Tadalafilo			
		2,5 mg (n = 82)	10 mg (n = 80)	20 mg (n = 82)	40 mg (n = 79)
Cefalea	12 (15)	15 (18)	30 (38)	26 (32)	33 (42)
Diarrea	8 (10)	9 (11)	9 (11)	6 (7)	9 (11)
Náuseas	5 (6)	6 (7)	7 (9)	8 (10)	9 (11)
Dolor espalda	5 (6)	5 (6)	5 (6)	10 (12)	8 (10)
Dispepsia	2 (2)	4 (5)	2 (3)	11 (13)	8 (10)
Sofocos	2 (2)	3 (4)	5 (6)	5 (6)	10 (13)
Mialgia	3 (4)	2 (2)	3 (4)	7 (9)	11 (14)
Disnea	3 (4)	8 (10)	4 (5)	4 (5)	5 (6)
Dolor en miembros inferiores	2 (2)	3 (4)	4 (5)	4 (5)	9 (11)

Tomado de Galiè et al¹².

cial) de los 8 dominios, y en todos los dominios del cuestionario EuroQol-5D (movilidad, autonomía, actividades habituales, dolor/males-tar, componentes de ansiedad/depresión y en la escala analógica visual) con la dosis de tadalafilo 40 mg al día¹³.

Efecto de tadalafilo a largo plazo

Inicialmente se observó un beneficio de tadalafilo en modelos animales en términos de supervivencia (fig. 3)¹⁴. Posteriormente, se ha

evaluado su eficacia a largo plazo en el estudio de extensión (PHIRST-2), incluidos 357 pacientes del estudio controlado con placebo. De éstos, 311 pacientes habían sido tratados con tadalafilo durante al menos 6 meses y 293 durante 1 año (mediana de la exposición 365 días; intervalo 2 a 415 días). Al año de tratamiento con tadalafilo 40 mg diarios, se mantuvo la mejoría en la capacidad de ejercicio (T6M), manteniendo la clase funcional. La supervivencia al cabo de 1 año fue del 96,4%¹⁵. Estos datos parecen demostrar, por tanto, que la mejoría observada a las 16 semanas de tratamiento se mantiene a largo plazo.

Seguridad y efectos secundarios de tadalafilo

La experiencia acumulada de tadalafilo —tras su indicación para la disfunción eréctil desde el año 2002— permite aseverar un perfil de seguridad favorable. Las reacciones adversas identificadas en el estudio clínico de tadalafilo fueron generalmente transitorias y de intensidad leve o moderada, e incluían dolor de cabeza, dolor muscular, rubor, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, náuseas, dolor de brazos, piernas o espalda, molestia estomacal y congestión nasal (tabla 6).

Por otra parte, en un estudio para evaluar los efectos de tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) debido a la baja afinidad de tadalafilo por la PDE6.

Referiremos por último que el fármaco ha de utilizarse en individuos mayores de 18 años y no requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. En pacientes con insuficiencia renal grave, el uso de tadalafilo no se recomienda, como tampoco en la cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C) ni tampoco en pacientes que presentan pérdida de visión ocular a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. También ha de evitarse su empleo en el embarazo y la lactancia¹⁶.

Conflicto de intereses

Antonio Sueiro y Javier Gaudó han recibido ayudas a la investigación no condicionadas de Actelion, Pfizer y GlaxoSmithKline en la actualidad.

Bibliografía

- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
- Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol*. 2008;44:87-99.
- Francis SH, Busch JL, Corbin JD, Sibley D. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev*. 2010;62:525-63.
- Galiè N, Rubin LJ, Simonneau G. Phosphodiesterase inhibitors for pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362:559-60.
- Montani D, Chaumais MC, Savale L, Natali D, Price LC, Jaïs X, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *Adv Ther*. 2009;26:813-25.
- Levin YD, White RJ. Novel therapeutic approaches in pulmonary arterial hypertension: Focus on tadalafil. *Drugs Today*. 2011;47:145-56.
- Falk JA, Philip KJ, Schwarz ER. The emergence of oral tadalafil as a once-daily treatment for pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:273-80.
- Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA. Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Drugs*. 2010;70:479-88.
- Rosenzweig EB. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:127-32.
- Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A, Brundage BH, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2011.
- Bendayan D, Shitrit D, Kramer MR. Combination therapy with prostacyclin and tadalafil for severe pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Respirology*. 2008;13:916-8.
- Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, et al, on behalf of the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
- Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, Angalakuditi M. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2479-85.
- Sawamura F, Kato M, Fujita K, Nakazawa T, Beardsworth A. Tadalafil, a long-acting inhibitor of PDE5, improves pulmonary hemodynamics and survival rate of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats. *J Pharmacol Sci*. 2009;111:235-43.
- Oudiz RJ, Arneson C, Wade M. Long-term improvements in clinical worsening with tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension [meeting abstracts: 55S]. *Chest*. 2009;136:55S. Abstract presented at Chest 2009: November 3, 2009. San Diego, CA.
- Ficha Técnica de Adcirca® Ministerio de sanidad, política social e igualdad. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios [consultado noviembre de 2010]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verresentaciones&codigo=08476005>