



2ND
SYSTEMIC
SCLEROSIS
WORLD
CONGRESS

FEBRUARY 2 - 4, 2012
Madrid, Spain

RESUMEN DE LAS PONENCIAS DEL CONGRESO DE PACIENTES

Traducido con la colaboración de ACTELION

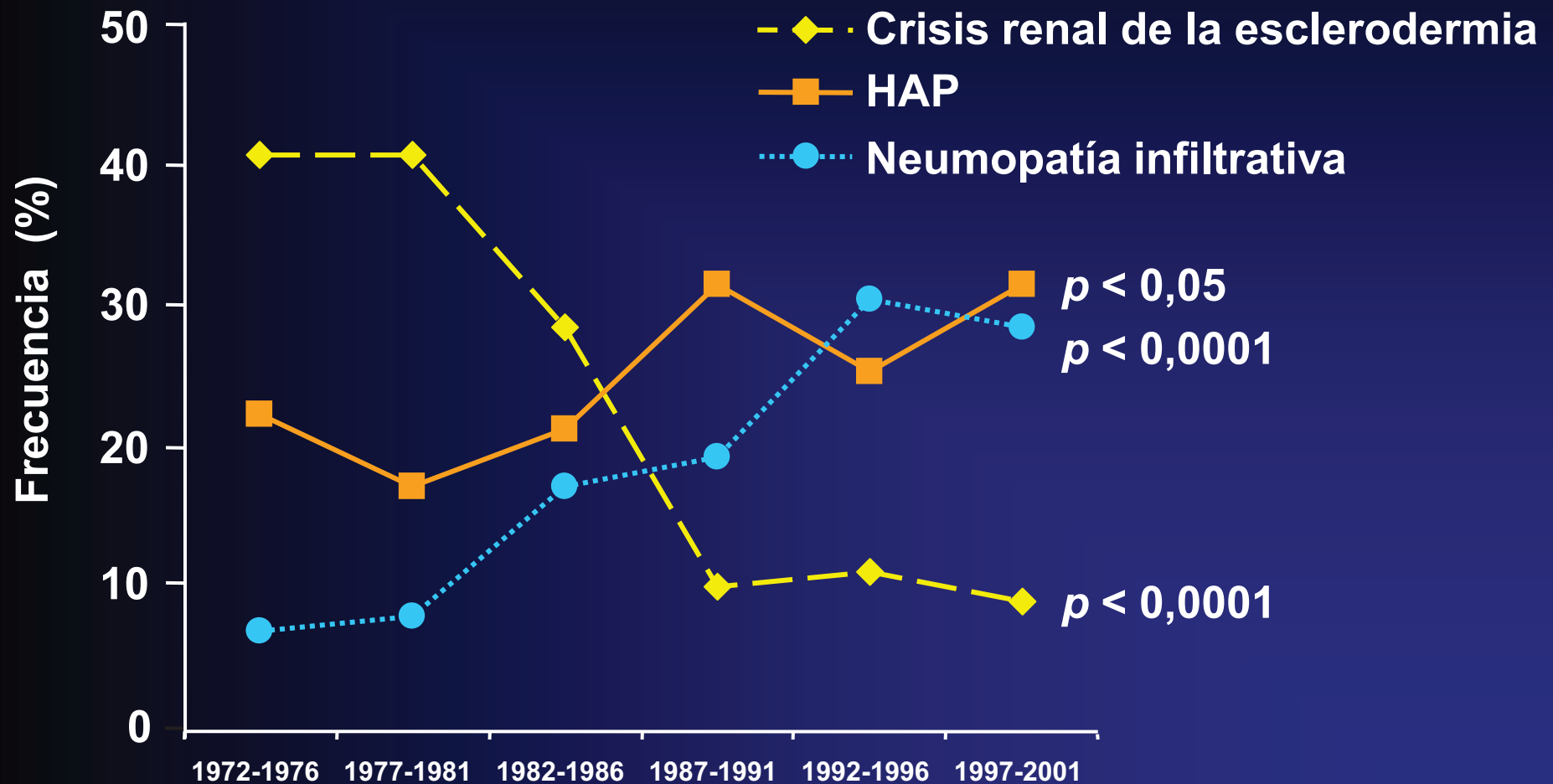
El pulmón en la esclerosis sistémica. ¿Qué aspectos son importantes?

Loïc GUILLEVIN
Hôpital Cochin
París

Manifestaciones pulmonares en la esclerosis sistémica

- **Neumopatía infiltrativa (NI) = fibrosis pulmonar**
- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**
- Neumonía por inhalación
- Derrame pleural
- Neumotórax
- Neumonía farmacógena
- Neumoconiosis
- Cáncer de pulmón

Las enfermedades pulmonares son la principal causa de muerte



Fibrosis pulmonar: ¿frecuente o no?

- 75% cuando se realizan biopsias sistemáticas (o autopsias)
- 25% en función de los síntomas clínicos y la TAC
- 44% de las muertes relacionadas con esclerosis sistémica (ES)

Epidemiología de la fibrosis pulmonar en la ES

- Registro EUSTAR (*EULAR Scleroderma Trials And Research*)
3.656 pacientes

	Difusa	Limitada	Sci-70	Centrómero
Fibrosis	53,4%	34,7% *	60,2%	21,3% *
HAP	22,3%	20,5% *	23,2%	22%
HAP sin fibrosis	5,9%	9,2% *	5%	13% *
HP con fibrosis	15,8%	11% *	17,2%	8% *

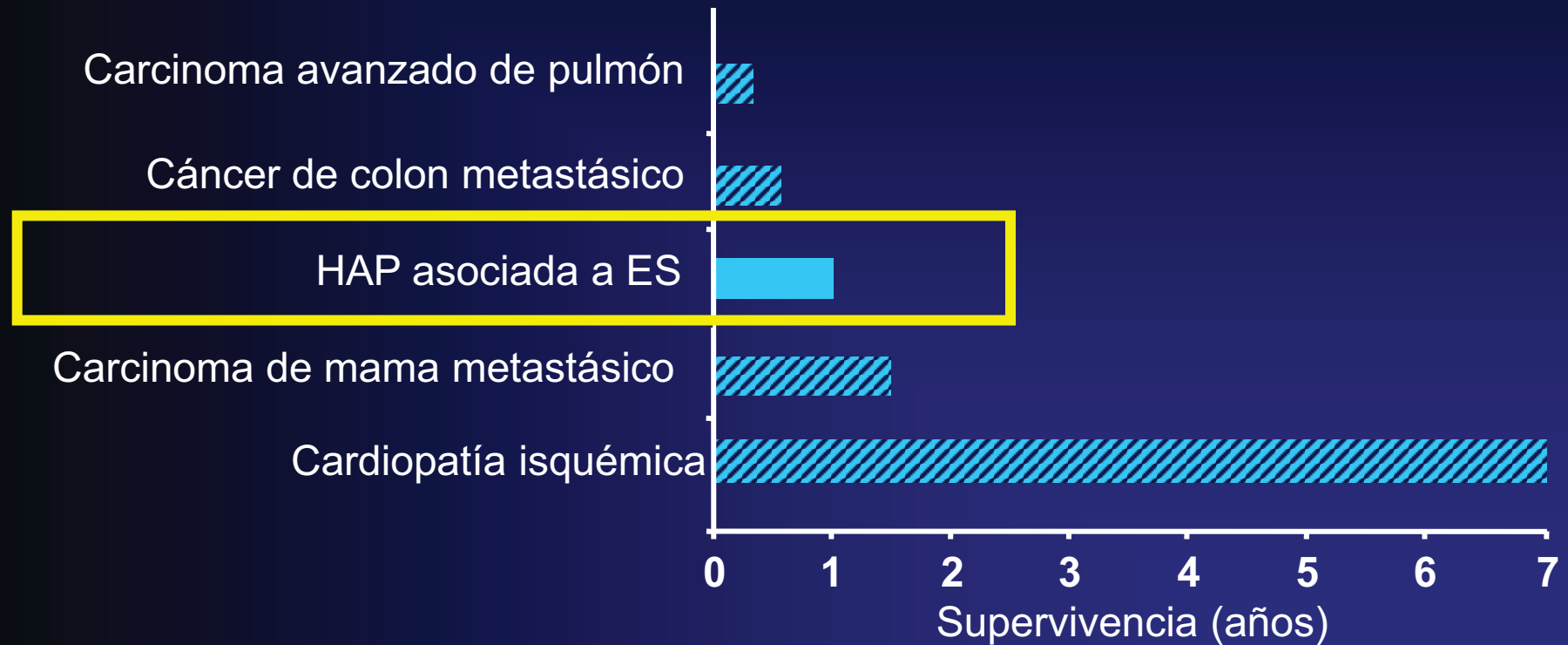
* p < 0,05

Manifestaciones clínicas de la fibrosis pulmonar

- Ausencia de síntomas durante meses o años
- Disnea y tos
- Crepitantes
- Los síntomas cardíacos aparecen de forma tardía
- Esclerosis pulmonar

HAP: epidemiología y pronóstico

Mal pronóstico de la HAP

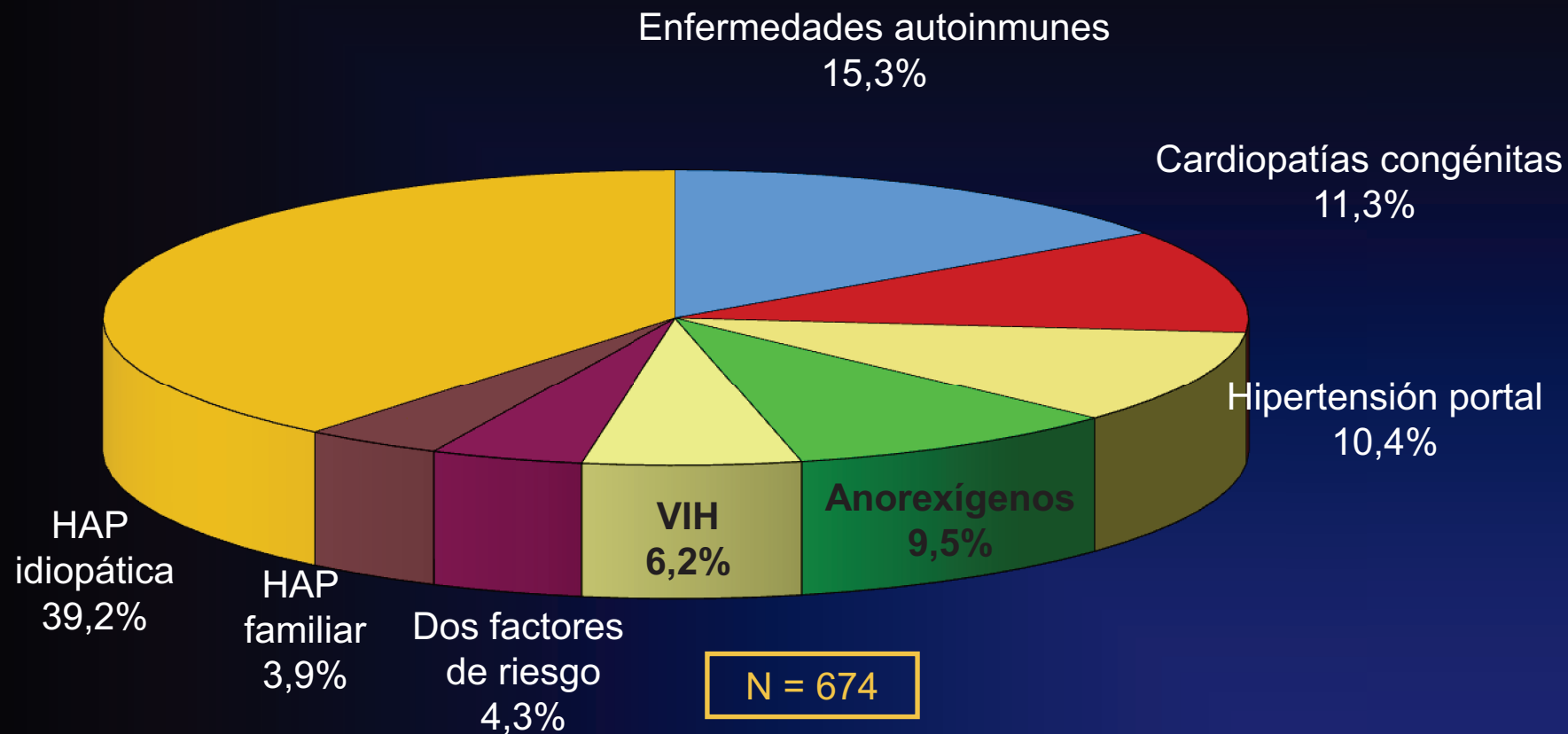


D'Alonzo GE, et al. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.

Kato I, et al. *Cancer* 2001; 92:2211-9.

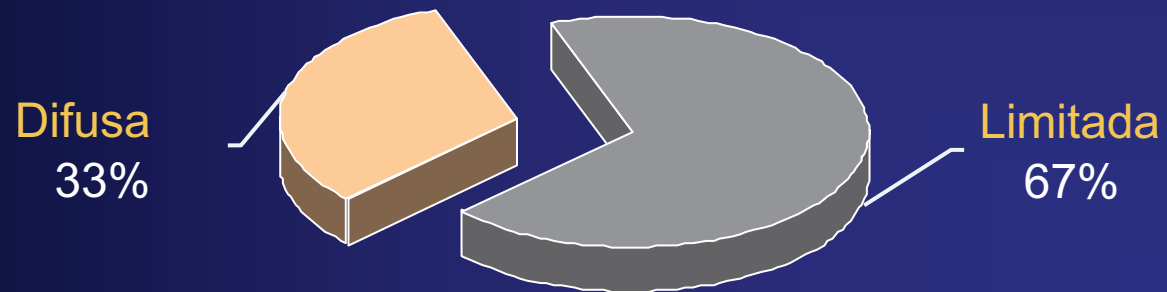
Felker GM, et al. *N Engl J Med* 2000; 342:1077-84.

Etiologías de la HAP



HAP-esclerodermia

- La ES es la primera enfermedad autoinmune responsable de HAP
 - Lupus Eritematoso Sistémico: 15%
 - Esclerosis Sistémica: 76%



HAP idiopática frente a HAP asociada a ES

- Prevalencia de HAP-ES: 8-16%^{1,2}
- Mal pronóstico de la HAP-ES
 - Supervivencia media
 - 2,8 años en la HAP idiopática³
 - Un año en la HAP-ES^{4,5}

1. Humbert M, *et al.* *AJRCMM* 2006;173:1023-30.
2. McGoon M, *et al.* *Chest* 2004; 126:14S-34S.
3. D'Alonzo GE, *et al.* *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.
4. Kawut SM, *et al.* *Chest* 2003; 123:344-50.
5. Koh ET, *et al.* *Br J Rheumatol* 1996; 35:989-93.

Tratamiento

NI-ES: recomendaciones EULAR/EUSTAR

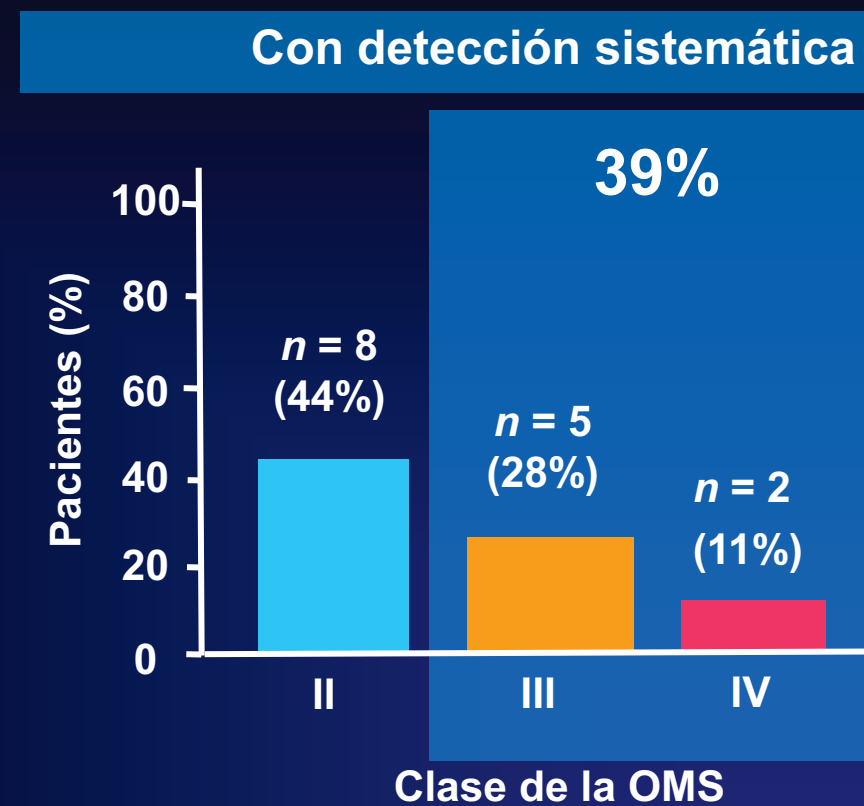
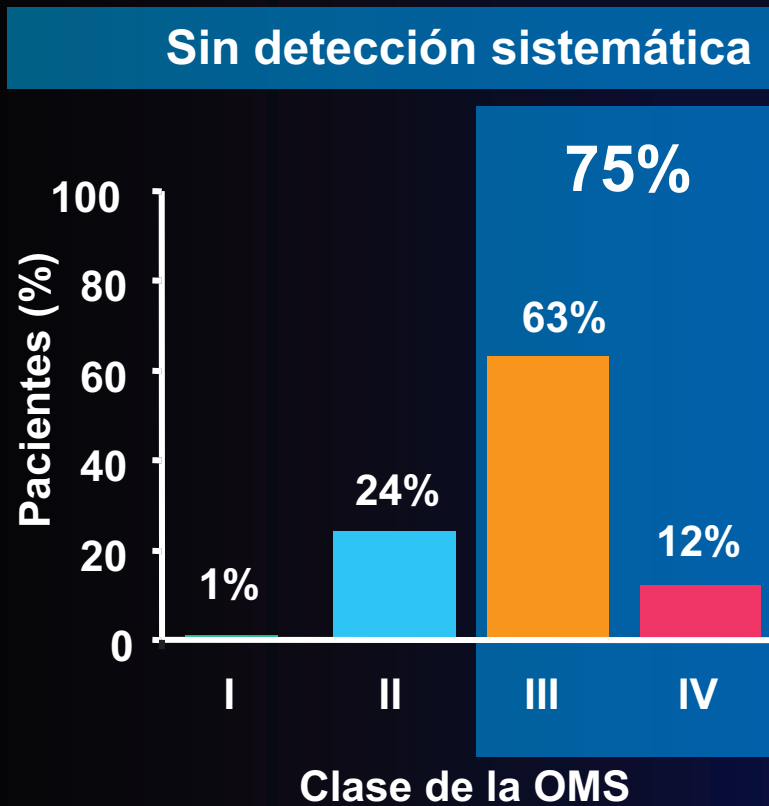
- ...a pesar de su toxicidad, se puede plantear el uso de ciclofosfamida para tratar la neumopatía infiltrativa en pacientes con ES...

¿Cómo y cuándo se trata la NI?

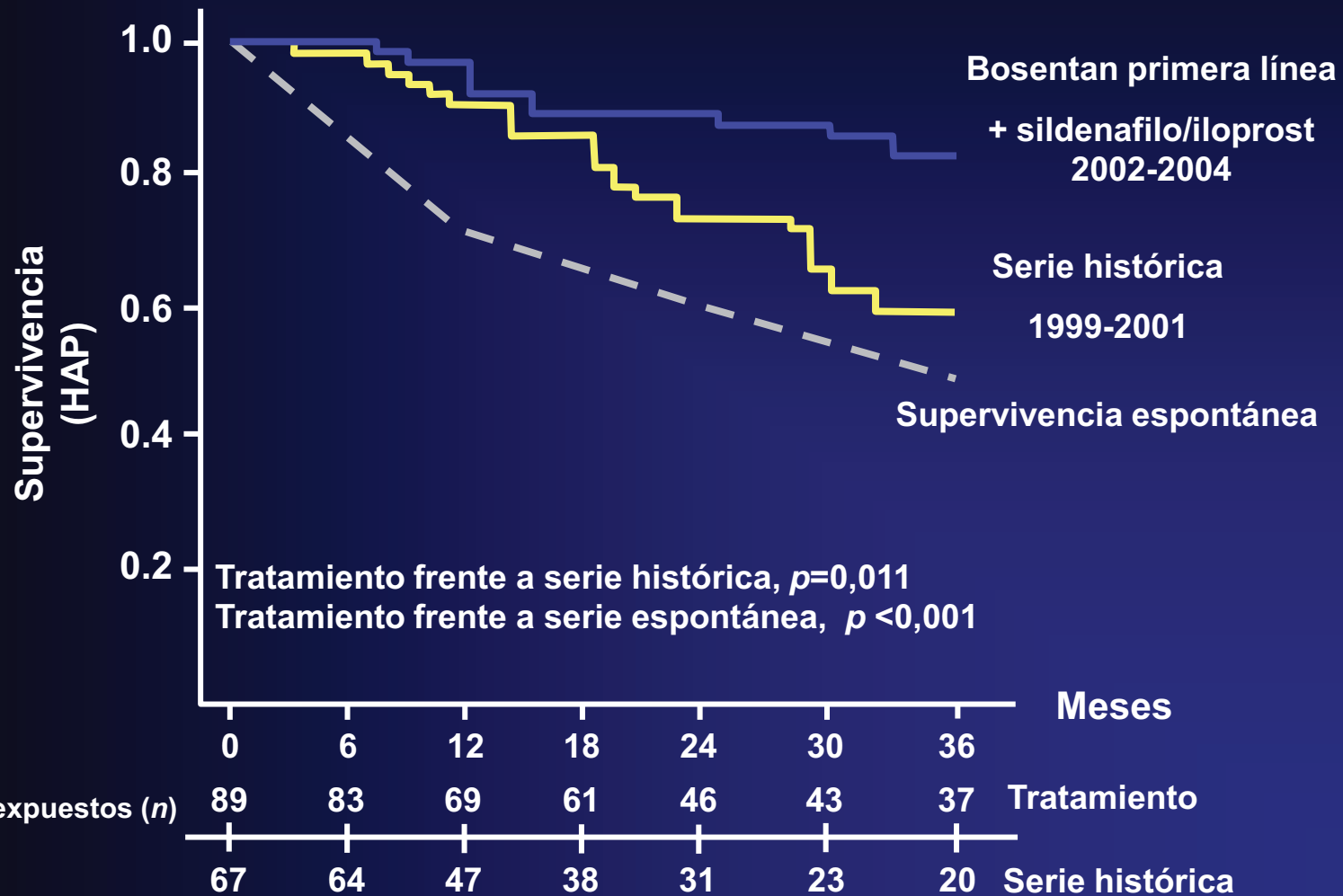
- Enfermedad grave
- Deterioro reciente
- Diagnóstico nuevo de NI
- Ac anti-topoisomerasa
- ¿Alveolitis?
- La histología es un mal indicador para tratar a los pacientes

La detección sistemática de la HAP es útil

Clase funcional de la OMS en el momento del diagnóstico



El tratamiento mejora el pronóstico de la HAP



Nunca olvide

- Prevención
 - vacunación (gripe, neumonía)
 - antibióticos
- Tratar las infecciones
 - antibióticos
- Oxígeno
- Rehabilitación
- Etc.

Conclusiones

- La NI es la principal causa de muerte en pacientes con ES
- La NI aparece de forma progresiva
- Las pruebas de función pulmonar y la TAC son útiles
- La ciclofosfamida es uno de los tratamientos de la NI

- La HAP es una manifestación grave de la ES
- La HAP es más frecuente en la ES limitada (10%)
- La detección precoz es la mejor garantía de tratamiento precoz y mejora del pronóstico
- Existen varios fármacos
 - El tratamiento de primera línea de la HAP incluye inhibidores de la fosfodiesterasa y antiendotelina
 - Se proponen las prostaglandinas como tratamiento de segunda o tercera línea

Tratamiento nutricional en los pacientes con esclerosis sistémica



Gabriela Riemekasten
Charité Universitäts-
medizin
Berlín, Alemania

¿Cuáles son los problemas en la ES?

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune que exige al paciente más energía que a las personas sanas

La caquexia, una consecuencia de una enfermedad inflamatoria crónica, es la pérdida de masa muscular con una masa grasa estable

Los pacientes con esclerosis sistémica sufren problemas nutricionales

- depresión con anorexia
- problemas para preparar las comidas
- falta de dinero para comprar alimentos sanos
- pocos movimientos digestivos
- la hipoabsorción es muy infrecuente

inanición (catabolismo por pura deficiencia de energía)

Los pacientes envejecen de forma acelerada por la enfermedad o los fármacos

sarcopenia (pérdida muscular relacionada con la edad en pacientes que hacen dieta, por inmovilidad física o por deficiencia de hormona de crecimiento)

Síntomas de malnutrición

- Pérdida inexplicada del 10% de peso o más en un período de 3 meses
- Debilidad y atrofia muscular
- Fatiga excesiva o de reciente aparición
- Mayor susceptibilidad a las infecciones
- Retraso de la cicatrización de las heridas
- Uñas frágiles y pérdida excesiva de cabello
- Piel demasiado seca y descamativa

¿Por qué se habla de malnutrición y por qué es importante tratarla?

Definición:

- La malnutrición es una deficiencia de energía, proteínas u otros elementos nutricionales, incluidas las vitaminas, que producen cambios de la composición corporal
- En consecuencia, la malnutrición no significa ausencia de grasa, ya que las personas obesas pueden estar también malnutridas

¿Por qué se trata?

- La deficiencia de energía puede contrarrestar los mecanismos defensivos del cuerpo para conseguir estar sano
- La deficiencia de proteínas y energía puede alterar la cicatrización, por ejemplo de las úlceras digitales

¿Cómo se mejora la malnutrición en los pacientes con una ES?

- No existen recomendaciones para pacientes con ES; no hay una dieta especial
- Existen distintos motivos para la malnutrición
- La nutrición es parte de la vida y la educación de la persona
- La nutrición tiene mucho que ver con el hábito y la religión
- Los pacientes toleran los alimentos de forma distinta
- Las recomendaciones generales, como consumir más frutas y verduras, a menudo no son útiles
- Se necesitan conocimientos y tiempo (y, en ocasiones, dinero)

¿Qué sabemos de otras enfermedades y de la ES?

Los pacientes con ES tienen 10 veces más riesgo de arteriosclerosis



Un vaso de alcohol/día es útil

El chocolate es útil, al menos 100 g/semana

El tabaco es perjudicial, abandónelo

La creatina (0,15g/kg/día) puede aumentar la función muscular

La mayor parte de los pacientes con ES no tienen hipercolesterolemia; la grasa contiene mucha energía y vitaminas (EDEKA)

Recomendaciones nutricionales generales según las guías de la ESPEN

$\leq 30\%$ grasa



$\geq 55\%$ hidratos de
carbono

10 - 15% proteínas

Son para personas sanas, no enfermas

Nuestro abordaje del tratamiento de la malnutrición

Existen las recomendaciones internacionales S3 (ESPEN) para la nutrición enteral en pacientes malnutridos mediante un abordaje gradual

1. Primer paso: asesoramiento dietético por un experto en nutrición en función de la nutrición de la persona, la deficiencia de proteínas y energía y la composición corporal valorada mediante bioimpedanciometría
2. Mejora de la alimentación habitual para conseguir una ingesta de proteínas y energía normal (1,2-1,5 g/kg de peso corporal/día de proteínas, 35 kcal/kg de peso corporal/día) y mejora de los valores de PhA por encima del percentil 10 de los controles apareados según edad, sexo e IMC (índice de masa corporal)
3. Si no se consiguen cambios significativos de los valores de PhA, los pacientes deberán recibir suplementos nutricionales ricos en calorías y proteínas (OMS), 200 ml una vez o más al día, según las necesidades, con 1,3-1,5 kcal/ml y 10 g de proteínas/100 ml
4. Si no se observa mejoría, plantéese la nutrición parenteral

Resumen

En la ES es fundamental reconocer la malnutrición y sus causas

Muchos pacientes tienen una deficiencia pura de energía y la propia enfermedad consume también energía

La desnutrición es frecuente, pero sólo se puede tratar de un modo individualizado

Un abordaje útil: www.thenuttynutritionist.com
lindakaminski@thenuttinutritionist.com

Afectación del aparato digestivo en la esclerodermia

Dinesh Khanna, MD, MS

Profesor asociado de Medicina

Profesor de investigación del centro

Marvin and Betty Danto

Director del programa de esclerodermia
de la Universidad de Michigan

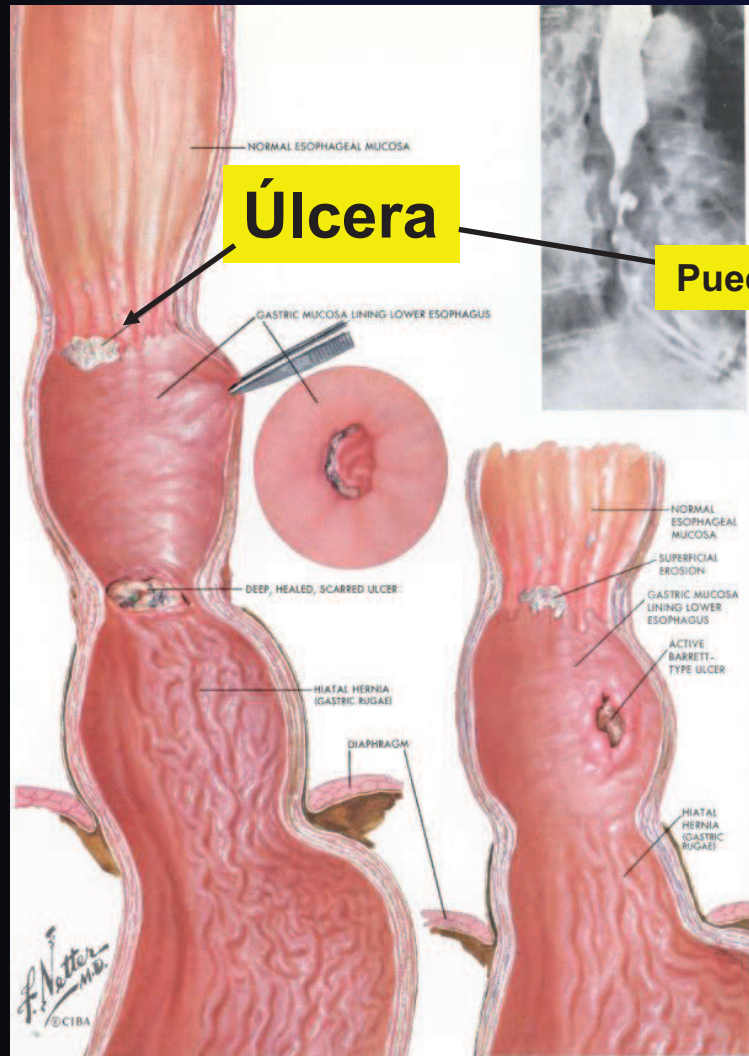
Frecuencia de síntomas gastrointestinales (209 pacientes con ES)

<u>Síntoma</u>	Prevalencia (%)
• Pirosis	71
• Disfagia	52
• Flatulencia	80
• Diarrea	51
• Estreñimiento	51
• Incontinencia fecal	35

Síntomas de la enfermedad por reflujo gástrico

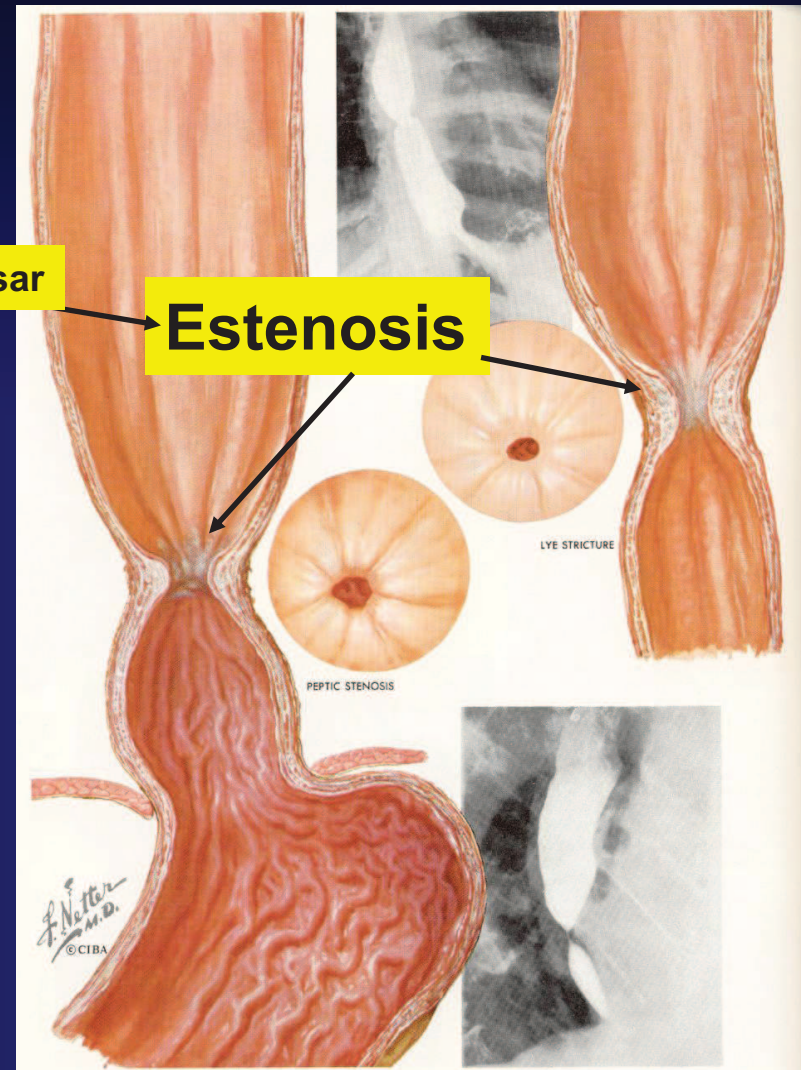
- Pirosis
- Disfagia
- Dolor torácico
- Úlceras orales/sensación urente oral
- Cambios en la voz
- Tos crónica
- Asma

El reflujo ácido provoca úlceras y estenosis (estrechamiento)



Puede causar

Estenosis



¿Por qué es preciso tratar el reflujo gástrico?

- Para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida
- El ácido producido en el estómago puede refluir durante el sueño y alcanzar los pulmones, donde produce inflamación
- La producción elevada continua de ácido durante mucho tiempo puede ocasionar inflamación y cicatrización en el esófago, lo que puede culminar en una lesión precancerosa

Medidas contra el reflujo gástrico

- Elevación de la cabecera de la cama (p. ej., almohadón en cuña, alzas en la cabecera, cama eléctrica). SIN almohadas adicionales
- Comida más copiosa al mediodía; resto de comidas, ligeras
- No cene tarde (después de las 6 de la tarde); no beba líquidos tarde (pasadas las 8 de la tarde)
- Comidas ligeras frecuentes (5-6 diarias)
- No utilice ropa apretada en la cintura

Medidas contra el reflujo gástrico

- Tome fármacos antsecretorios y promotilidad
- Deje de fumar (si lo hace)
- Evite o reduzca al mínimo el consumo de alimentos que ocasionen reflujo (grasa, chocolate, café)
- Algunos medicamentos, como la nifedipina (que se administra para el síndrome de Raynaud), pueden debilitar el esfínter gastroesofágico y ocasionar síntomas por reflujo

Conclusiones

- La esclerodermia afecta con frecuencia al aparato digestivo
- Los síntomas pueden resultar molestos y deteriorar la calidad de vida del paciente
- Se dispone de buenas pruebas para localizar y determinar la magnitud de la afectación
- Los tratamientos adecuados son muy eficaces

DocSpot – ¿qué desean saber los pacientes?

Professor Chris Denton
Royal Free Hospital
Londres, RU

Madrid, febrero de 2012

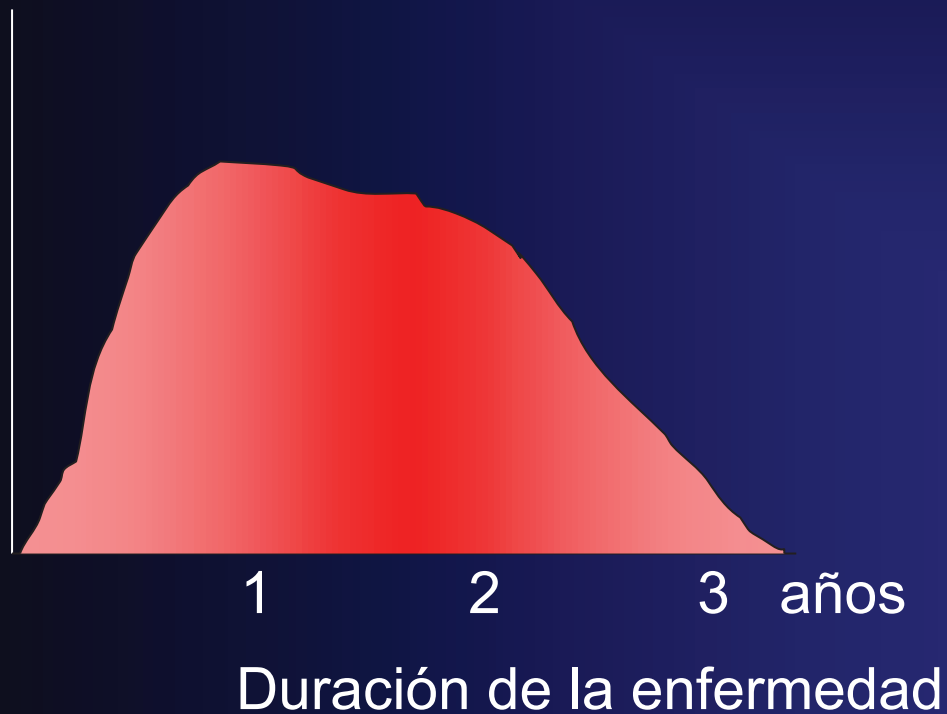
Me han diagnosticado una esclerodermia y el principal problema para mí es el prurito: ¿qué es y qué se puede hacer?

- El picor de la piel (prurito) es frecuente, sobre todo en la ES cutáneo-difusa (ESdc)
 - Suele aparecer en fases tempranas de la enfermedad
 - Se debe a la degranulación de los mastocitos y a las células y los mediadores inflamatorios
- **Casi siempre mejora cuando la puntuación cutánea disminuye: la mejoría es un signo de estabilización de la enfermedad**
- Otras causas médicas:
 - Enfermedades cutáneas: eccema, dermatitis herpetiforme (celiaquía)
 - Deficiencia de hierro, enfermedad tiroidea
 - Problemas hepáticos (Cirrosis Biliar Primaria) o renales

Evolución natural del prurito en la esclerodermia

- intensidad

En la ES difusa el prurito es un signo de actividad



Tratamiento del prurito en la esclerodermia

- Determinar si existe cualquier otra causa médica
- Cuidados de la piel
 - emolientes/hidratantes/contrairritantes
- Medicación
 - antihistamínicos (somnolencia)
 - Corticoesteroides: dosis bajas de prednisolona oral (malos resultados a nivel tópico)
 - Estabilización de los mastocitos: ketotifeno, resultados poco alentadores
 - Inhibidores de leucotrienos: montelukast, beneficio anecdótico
- Tratar la enfermedad de base
 - Inmunosupresión: metotrexato, micofenolato mofetilo, etc.
 - MMF tópico
 - Tracrolimús tópico

Tengo Raynaud y estoy siempre cansado. Me planteo si existe alguna relación entre el fenómeno de Raynaud y el síndrome de fatiga crónica

- **No existe una relación directa**
- Sin embargo, cualquier problema de salud crónico puede influir sobre el bienestar general
- Algunas enfermedades del tejido conectivo asociadas pueden producir una intensa fatiga (lupus eritematoso sistémico, ES, síndrome de Sjögren)

Si tiene un Raynaud

- Definir el tipo de fenómeno de Raynaud
- Tratar de reducir al mínimo la influencia del Raynaud sobre el estilo de vida
 - Educación, fármacos, suplementos...

Tratamiento de la fatiga

Abordaje médico:

- Valoración médica global:
 - p. ej., enfermedad tiroidea (en 30% de las ES)
 - anemia, etc.
 - ES
 - depresión
- Tratamiento de la enfermedad del tejido conjuntivo de base, si existe (p. ej., hidroxicloroquina, azatioprina, dosis bajas de prednisolona)
- En el lupus eritematoso sistémico los programas de ejercicio gradual han obtenido resultados prometedores en ensayos clínicos

Calcinosis



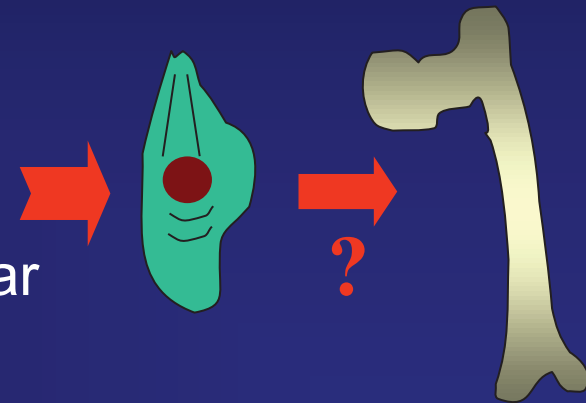
Mecanismo de la calcinosis en la esclerodermia

- **Calcinosis**

- depósito de sales que contienen calcio en los tejidos conjuntivos blandos: hidroxapatita cálcica
- NO se produce exclusivamente en el CREST, sino que también puede aparecer en la fase tardía de la ESdc

- **Causa:**

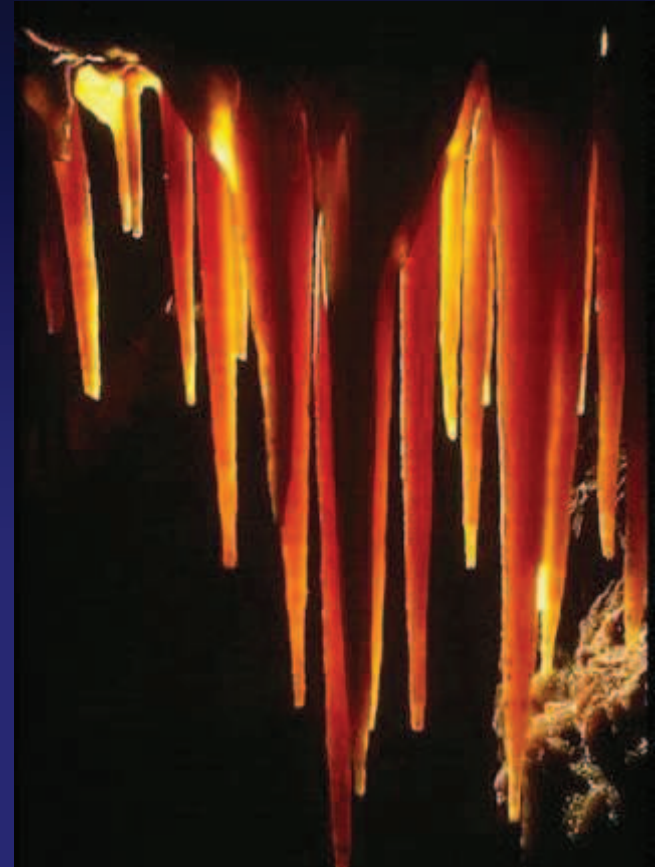
- Traumatismo
- Riego sanguíneo insuficiente
- Alteraciones de la matriz extracelular
- Genética
- Alteraciones del metabolismo: TGFb1 y BMP



- **Investigaciones en curso** (Ariane Herrick, Hope Hospital)

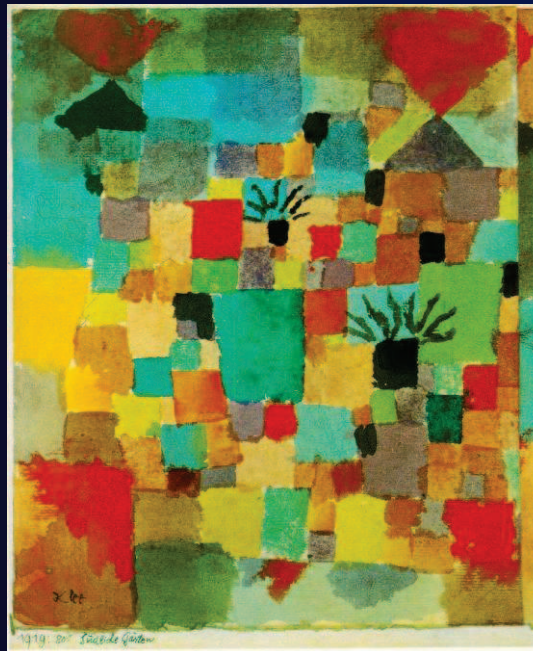
Tratamiento de la calcinosis

- **Abordajes sencillos:**
 - masajes con cera
 - evitar interferencia
 - tratamiento de la infección secundaria
- **Extirpación quirúrgica**
 - cirugía abierta
 - extracción con taladro dental
 - (litotricia: ondas de choque sonoras)
- **Tratamiento médico: ninguno demostrado**
 - optimice el tratamiento del Raynaud
 - ¿diltiacem? ¿warfarina?
 - bifosfonatos
 - minociclina
 - ¿Anti-TNFa y metotrexato en casos graves?



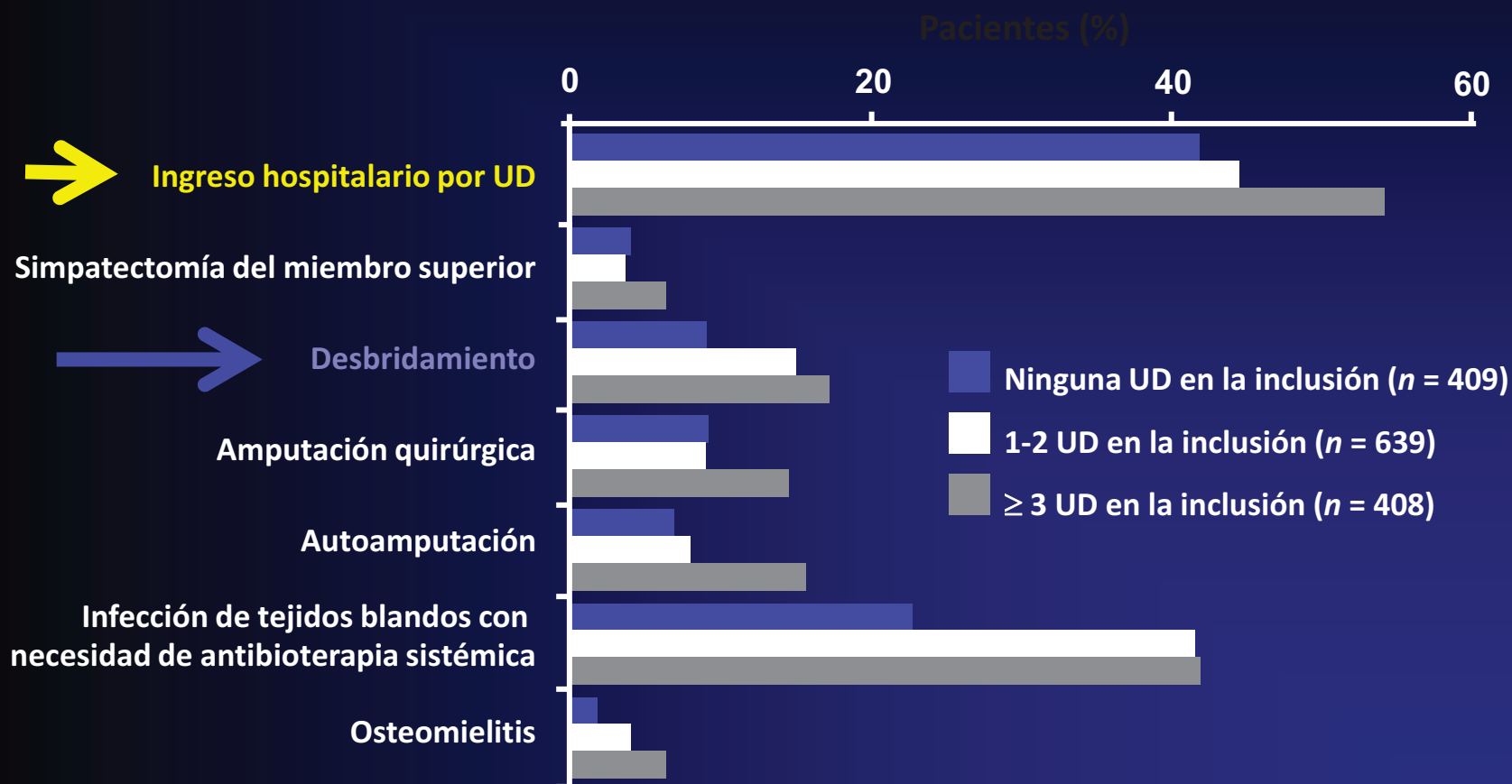
Úlceras digitales (UD) en la esclerosi s sistémica

Marco Matucci Cerinic
Dept. BioMedicina y Div. Reumatología
Universidad de Florencia





Antecedentes* de intervenciones según el número de UD



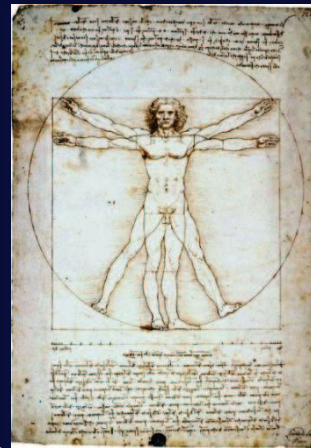
* En cualquier momento antes de la visita de inclusión en el registro DUO

Guillevin L, et al. Presentado en EULAR 2011.

¿Qué se necesita para tratar las UD en la ES?

Trabajo en equipo

Enfermera



Médico

PRINCIPAL OBJETIVO
¡Tratar y curar!



Prevención. Educación del paciente

1. Protección de la piel
2. Hidratación de la piel
3. Nutrición adecuada
4. Rehabilitación
5. Abandono del tabaco



Tratamiento óptimo de las UD: *prevención frente a curación*

Curación

- Necesita ingreso hospitalario o tratamiento intensivo (vendajes, etc.)
- Puede ocasionar deformidad/discapacidad
- Naturaleza persistente/resistente al tratamiento de las UD



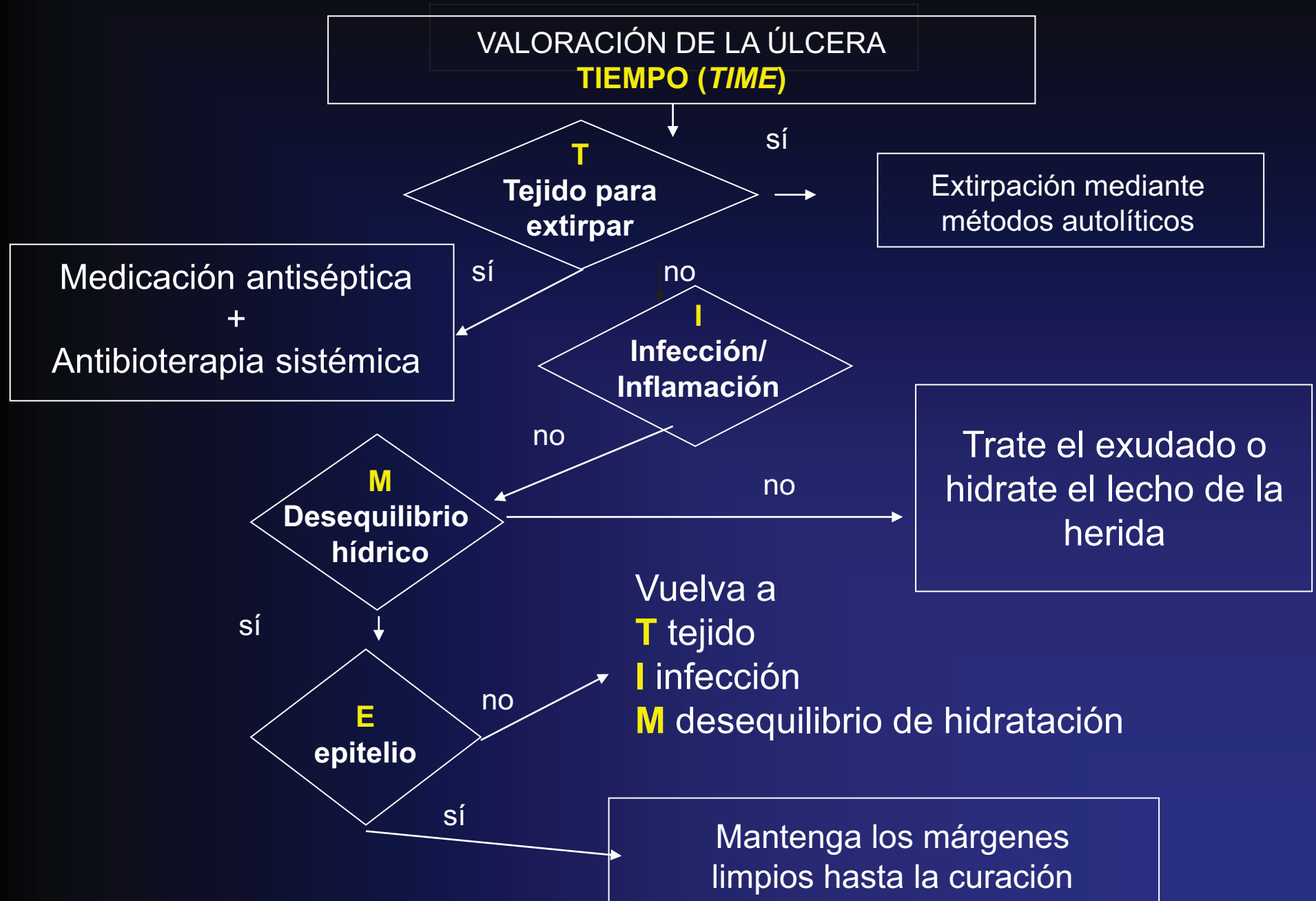
Prevención

- La frecuencia de complicaciones, p. ej. infecciones, aumenta al hacerlo la duración de la enfermedad
- Desarrollo de tratamientos frente a la vasculopatía de base

¿Qué se necesita para tratar las UD en la ES? *Tratamiento local*

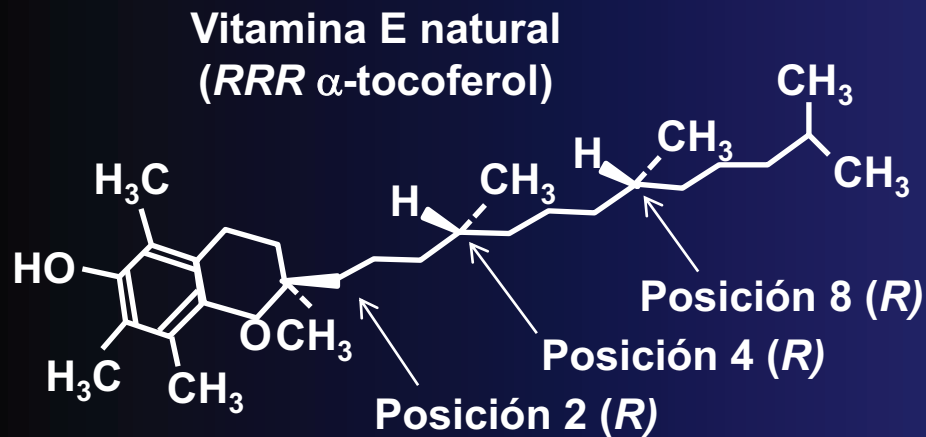
1. Limpie/irrigue con solución fisiológica con una jeringa de 10 ml y una aguja del calibre 18G usando una técnica de “vórtice”
2. Desinfecte con hipoclorito sódico (cloro) al 5% y déjelo interactuar durante unos segundos para posteriormente aclarar de inmediato con solución fisiológica
3. Raspado con bisturí si existe una escara
4. Aplicación local de fármacos
5. Aplicación de “hidrogel” (tubo y/o gasa) y cobertura con una gasa de parafina
6. Vendaje de la lesión

Abordaje clínico de las úlceras digitales



Tratamiento local

1. Gel de plaquetas
2. Desinfección
3. Vitamina C
4. Cóctel de vitaminas
5. Gel de vitamina E



RRR se refiere a *R* en las posiciones 2, 4 y 8



El gel de vitamina E reduce el tiempo hasta la cicatrización de las UD en la ES

Carga clínica de las UD en la ES

- Curación lenta: 105 ± 97 días
- Incidencia media de infección: 9,5 por 100 paciente-años
- Incidencia media de amputaciones del dedo: 1,2 por 100 paciente-años
- Se producen recaídas pese al uso de vasodilatadores



**Necesidad de tratamiento preventivo
distinto de los vasodilatadores**

Fármacos y prevención...

- Tratamientos modificadores de la enfermedad: **bloquean la evolución de la misma**
 - Ciclofosfamida
 - Azatioprina
 - Metotrexato
 - Micofenolato
 - Autotrasplante de células madre
- Tratamiento sintomático: **alivio de los síntomas (dolor y otros)**
- Tratamiento vasodilatador: **Raynaud y úlceras**
 - Antagonistas del calcio
 - Prostanoides
 - Sildenafil
- Prevención: **úlceras**
 - Bosentan

Atención integral de las UD

Prevención de infección y complicaciones

Intervención farmacológica

- Prevención de UD nuevas
- Curación de UD preexistentes

Intervención no farmacológica:
educación del paciente

Tratamiento local y cuidado
de la herida



Alivio del dolor

→ Cirugía

Último recurso

Abordaje interdisciplinario

Trucos y consejos: *la trilogía*

I. Protección

- Guantes
- Cremas
- Nutrición

II. Tratamiento sistémico

- Combatir la enfermedad
- Prevenir y tratar las úlceras

III. Cuidados locales

Cuidados de las heridas en la esclerodermia

Barbara Gemmell, St. Vincent's Hospital,
Victoria, Australia:
Madrid, febrero de 2012

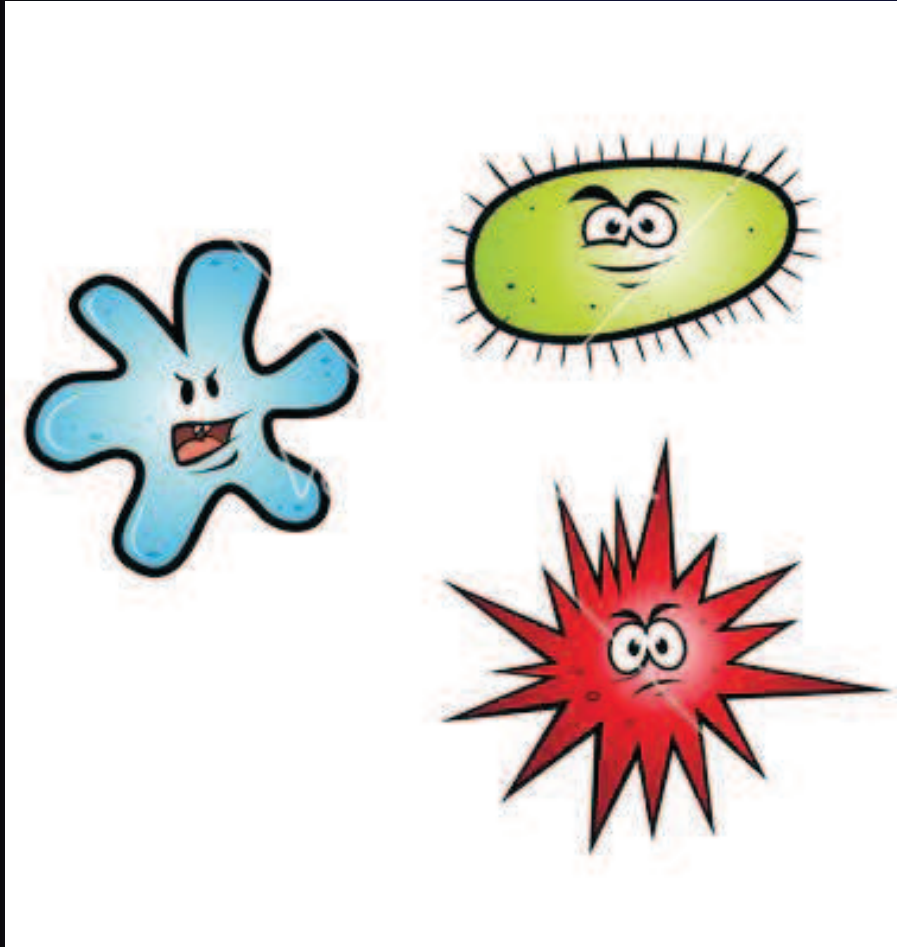
Causas de úlceras en la esclerodermia

- Alteraciones de la elasticidad cutánea
 - roturas sobre “áreas óseas prominentes”
- Reducción del riego
 - cicatrización más lenta; en ocasiones, úlceras isquémicas
- Calcinosis
 - el calcio sólido o líquido atraviesa la piel
- Traumatismo
 - una menor movilidad o los “accidentes de la vida diaria” causan roturas en la piel, que cicatrizan con más dificultad por las alteraciones del riego, la menor elasticidad o una mala nutrición por hipoabsorción de los alimentos

Tratamiento médico de las úlceras

- Determinar la causa y tratarla si es posible; p. ej., en ocasiones es preciso extirpar la calcinosis
- Tratamiento médico del Raynaud/reducción de la circulación (vasodilatadores)
- Tratamiento de las infecciones con antibioterapia (puede ser preciso desinfectar la herida)
- La pérdida de la circulación se puede tratar médicamente, mediante cirugía o de ambas formas

Infección



- Signos:
 - Aumento del dolor
 - Secreción amarilla brillante, verde o parda
 - Olor desagradable
 - Edema
 - Enrojecimiento de la piel circundante
 - Falta de cicatrización

Tratamiento de la infección

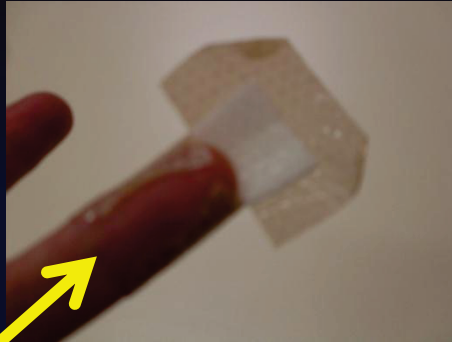
- Consulte con urgencia al médico para que realice una valoración
- Antibióticos, posiblemente lociones/cremas
- Cambio de apósitos más frecuente
- Revisión regular y, posiblemente, cambio de tratamiento si no se observa mejoría

Apósitos de silicona con almohadilla absorbente, crema enzimática de alginato



Colocación del apósito alrededor del dedo

Rodee la punta del dedo o el nudillo, sobre la úlcera



Pliéguelo sobre la punta y rodee uno de los lados



Corte el apósito por la mitad a través de la almohadilla



Rodee el otro lado y corte el sobrante, si fuera preciso



Para las úlceras de nudillo, use el apósito cortado para permitir el movimiento



Consejos para el tratamiento de las úlceras

- El dolor es un buen indicador de si el tratamiento funciona
- Tome analgésicos para el dolor
- En general, actualmente se considera que lo mejor es un cuidado de la herida con hidratación
- Proteja la herida del calor y el frío, de los traumatismos físicos, de las sustancias químicas agresivas (jabones, etc.)
- Elimine cualquier fuente de irritación
- Facilite la cicatrización: proteínas, vitaminas, hidratación de la piel circundante.

Alternativas/uso escalado de los apósitos de la herida

Apósitos de plata para las infecciones que no responden a las estrategias anteriores

Tratamiento inicial:
Flaminal, gel de aceite del árbol del té (ayuda a curar las heridas) o miel medicinal

Plantéese el gel Flagyl para las infecciones persistentes, los apósitos Mesorb o Eclypse para la secreción persistente o los apósitos de cinc para las lesiones alrededor de la herida, tintura de betadine diaria para la escara necrótica hasta que se separe, mepilex o sustancias parecidas para estimular el crecimiento de tejido nuevo

Resumen

- La pérdida de elasticidad, los traumatismos físicos y la mala circulación son causas de úlceras en la esclerodermia
- Consulte a su médico para buscar y tratar la causa de la úlcera; hágalo de forma urgente si sospecha una infección
- Se puede sospechar una infección si aumenta el dolor, se produce un olor desagradable, una secreción con olor, enrojecimiento o edema
- La mejor práctica en este momento es la cicatrización con hidratación y los apósitos secos
- Se cree que los suplementos polivitamínicos y la dieta rica en proteínas son útiles para la cicatrización de las heridas
- Use analgésicos, si es necesario

Fenómeno de Raynaud secundario

Ulf Müller-Ladner

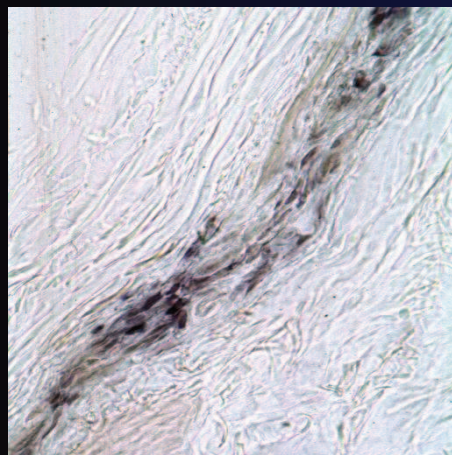
Universidad de Giessen
Kerckhoff Clinic Bad Nauheim
Alemania

Patogenia de la ES

Vascular – Inflamación – Fibrosis



Cambios
vasculares



Cambios
inflamatorios



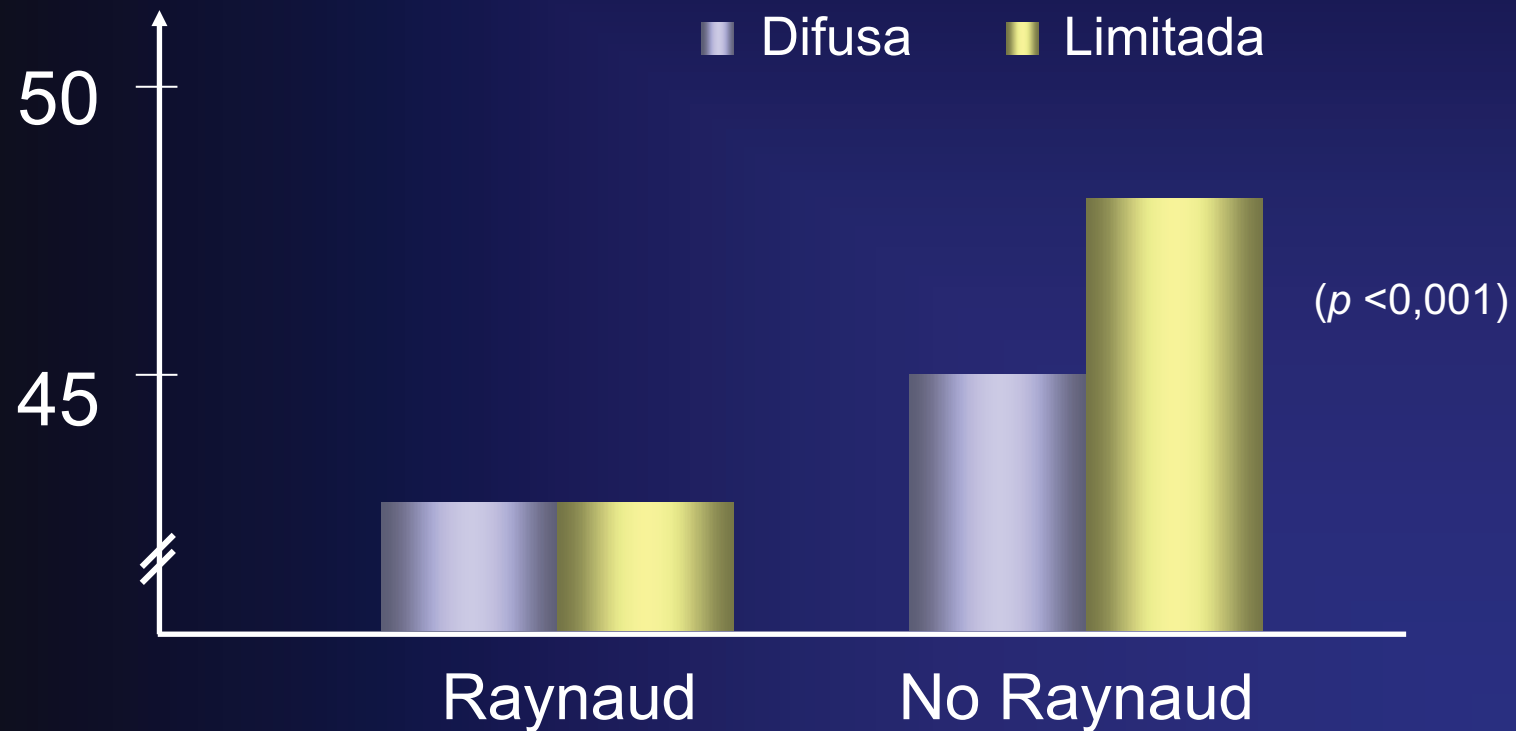
Activación de
los fibroblastos

Acumulación
de matriz
extracelular

Pacientes de EUSTAR

Alteraciones vasculares precoces en la ES

Edad de aparición



Diagnóstico diferencial: fenómeno de Raynaud primario frente a secundario

Primario

- Ataques simétricos
- Ausencia de necrosis tisular
- Ausencia de ulceración o gangrena
- Ausencia de causas secundarias
- ANA negativos
- Velocidad de sedimentación globular normal

Secundario

- Edad >30 años en el momento de aparición
- Episodios intensos, simétricos, dolorosos y/o asociados a lesiones cutáneas isquémicas
- Aspectos clínicos indicativos de enfermedad del tejido conectivo
- Presencia de autoanticuerpos específicos

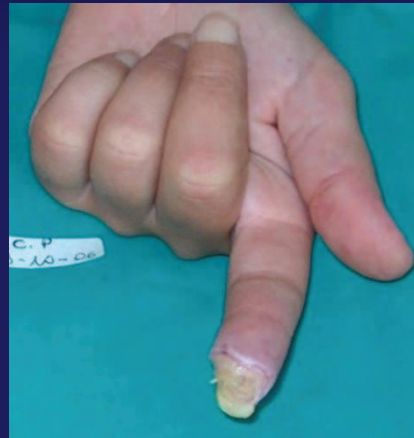
Tratamiento general del Raynaud y de las úlceras digitales

Prevención de las complicaciones infecciosas

Intervención farmacológica
Prevención de una nueva UD
Cicatrización de la UD pre-existente

Intervención no farmacológica

Tratamiento local y cuidado de la herida



Alivio del dolor

→ Cirugía

Último recurso

Abordaje interdisciplinario

Posibles opciones terapéuticas

Protección endotelial

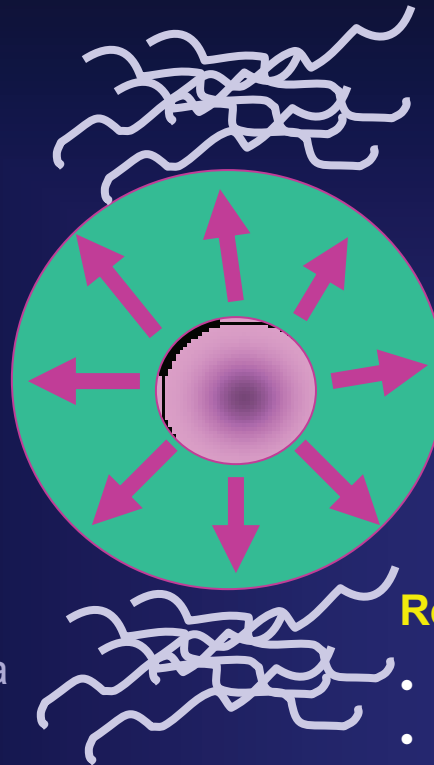
- Antagonistas de la endotelina
- Antioxidantes
- Abandono del tabaco
- Prostaglandinas
- Inhibidores de la ECA

Antifibróticos

- Antagonistas de la endotelina
- Imatinib

Antitrombóticos

- Aspirina, clopidogrel
- Heparina, cumarina



Vasodilatación

- Prostaglandinas
- L-Arginina
- NO/Rho-cinasa
- CO₂
- CGRP
- Antagonistas del calcio
- Derivados del óxido nítrico
- Inhibidores de PDE-5

Reducción de la vasoconstricción

- Antagonistas de la endotelina
- Inhibidores de la ECA
- Inhibidores de la recaptación de serotonina
- Bloqueantes selectivos del receptor α 2-adrenérgico