

Tratamiento de la hipertensión pulmonar

A. ILLARO URANGA, O. IBARRA BARRUETA, M. ORIBE IBÁÑEZ¹,
U. LERTXUNDI ETXEBARRÍA, B. CORCOSTEGUI SANTIAGO,
A. IGLESIAS LAMBARRI, A. SANTOS IBÁÑEZ

Servicio de Farmacia. ¹Servicio de Aparato Respiratorio. Hospital de Galdakao. Bizkaia

Resumen

La hipertensión pulmonar es una enfermedad de difícil diagnóstico y mal pronóstico, que puede ser primaria o secundaria a otras patologías. Está caracterizada por vasoconstricción pulmonar, trombosis *in situ* y alteración de la función endotelial; lo que clínicamente se manifiesta con disnea y otros síntomas incapacitantes para el paciente. El tratamiento convencional consiste en anticoagulantes orales, junto con suplementos de oxígeno, diuréticos y digoxina según otras patologías concomitantes, así como un vasodilatador, tradicionalmente un antagonista del calcio. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos vasodilatadores para ser utilizados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, como prostaglandinas (epoprostenol e iloprost), antagonistas del receptor de endotelina I (bosentan), óxido nítrico y sildenafil, entre otros fármacos en estudio. Sin embargo, todavía son muchas las incógnitas que rodean al tratamiento de esta enfermedad, por lo que son necesarios muchos más estudios que ayuden a encontrar la opción terapéutica más eficiente.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Vasodilatadores. Antagonistas del calcio. Prostaglandinas. Antagonistas de la endotelina I. Óxido nítrico. Sildenafil.

Summary

Pulmonary hypertension is a difficult-to-diagnose, poor-prognosis disease that may be primary or secondary to other conditions. It is characterized by pulmonary vasoconstriction, *in situ* thrombosis, and altered endothelial function, which clinically manifests with dyspnea and other disabling symptoms for the patient. Conventional treatment includes oral anticoagulants together with oxygen supplementation, diuretics, and digoxin—according to concurrent conditions—as well as vasodilators, tradi-

tionally calcium antagonists. In recent years novel vasodilators have been developed for use in the treatment of pulmonary hypertension—prostaglandins (epoprostenol, iloprost), endothelin-1 receptor antagonists (bosentan), nitric oxide, and sildenafil, among other drugs under study. However, question marks remain on the management of this disease, and further studies are needed to find a truly effective therapeutic option.

Key words: Pulmonary hypertension. Vasodilators. Calcium antagonists. Prostaglandins. Endothelin-1 receptor antagonists. Nitric oxide. Sildenafil.

INTRODUCCIÓN

Se conoce como hipertensión pulmonar (HP) a una serie de trastornos que, bien como enfermedad idiopática o complicación de otra patología sistémica, respiratoria o cardíaca, cursan con un incremento del flujo sanguíneo pulmonar o de la resistencia vascular. A pesar de los continuos avances en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad, la inespecificidad de los síntomas hace que el diagnóstico se realice en una fase tardía (1-4), en una enfermedad en que la historia natural es progresiva y fatal.

En este artículo se revisa el estado actual del conocimiento de la patología, así como los posibles tratamientos disponibles.

DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

Según el *National Institute of Health* (NIH) estadounidense, se considera que existe hipertensión pulmonar cuando la presión arterial pulmonar media es superior a 25 mmHg en reposo o a 30 mmHg con ejercicio (1,4-6).

Recibido: 03-12-2003
Aceptado: 31-12-2003

Correspondencia: Aitziber Illaro Uranga. Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao. Barrio Labeaga, s/n. 48960 Galdakao. Bizkaia. e-mail: adjfarma@hgda.osakidetza.net

Según su etiología o patología de base es posible encontrar HP asociada a alteraciones del aparato respiratorio y/o hipoxia, con destrucción del parénquima pulmonar, HP venosa, HP asociada a fenómenos tromboembólicos crónicos con obstrucción de la vasculatura pulmonar, HP por afectación directa de la vasculatura pulmonar como en hemangiomas o inflamación y, finalmente, HP arterial. Esta última a su vez puede ser primaria (HPP), idiopática, o secundaria a alteraciones del tejido conectivo, infección por VIH, anorexígenos e hipertensión portal. En general, se hará referencia a la HP arterial en sus distintas variantes (1,3-9) (Tabla I).

El diagnóstico diferencial es complicado, ya que los síntomas iniciales son inespecíficos, pudiendo llegar a transcurrir hasta 2 años desde la aparición de estos hasta el diagnóstico definitivo (1,2,4,6).

Los síntomas más frecuentes son fatigabilidad y disnea de esfuerzo, síncope o presíncope, edema en las extremidades inferiores, dolor de tipo anginoso, palpitaciones y ronquera ("síndrome de Ortner") (1,4,6). Ante la sospecha clínica de HP por anamnesis, electrocardiograma y radiografía de tórax, se confirma el diagnóstico mediante ecocardiograma.

Tabla I. Clasificación de la HP propuesta en el Simposium Mundial de HPP, Evian 1998 (1,7-10)

<i>Hipertensión arterial pulmonar</i>
Hipertensión pulmonar primaria o idiopática
Hipertensión pulmonar arterial secundaria a infección por VIH, enfermedad del tejido conectivo, hipertensión portal o a fármacos y drogas
<i>Hipertensión pulmonar venosa</i>
Enfermedad de la válvula mitral
Disfunción ventricular izquierda crónica
Enfermedad pulmonar veno-oclusiva
Compresión extrínseca de venas pulmonares centrales
<i>Hipertensión pulmonar asociada a patologías respiratorias y/o hipoxia</i>
Enfermedades del parénquima pulmonar (EPOC, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística)
Hipoxia alveolar crónica
Síndrome de apneas del sueño
<i>Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica</i>
Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
Obstrucción de las arterias pulmonares distales
<i>Hipertensión pulmonar por patologías que afectan directamente a la vasculatura pulmonar</i>
Inflamación
Hemangiomas capilar pulmonar

Una vez realizado el diagnóstico hay que caracterizar la HP. Para ello se utiliza una serie de pruebas esenciales como son: pruebas de función respiratoria y gasometría arterial, una gammagrafía pulmonar y/o TAC helicoidal, y una serología. En esta última, hay que estudiar especialmente la función hepática y la función tiroidea, el anticuerpo antinuclear (ANA), y la posible existencia de infección por VIH. Otras pruebas adicionales son: el TAC de alta resolución (para descartar enfermedad veno-oclusiva y/o hemangiomas), la angiografía y la polisónografía si se sospecha un SAOS (síndrome de apneas del sueño). El cateterismo cardíaco sigue siendo el método de elección para completar el estudio hemodinámico y seleccionar la opción terapéutica óptima (1,3,4,6-9) (Tabla II).

Una vez realizado el diagnóstico, se recomienda valorar la clase funcional (Tabla III) y la capacidad de esfuerzo mediante el "test de marcha" (*walking test*) de 6 minutos, distancia recorrida andando en 6 minutos. Resulta útil para determinar la mejora en la capacidad funcional y el pronóstico, siendo muy utilizado como variable en los ensayos clínicos (8).

PATOGÉNESIS

Independientemente de la causa principal de la HP, esta se caracteriza por la presencia de trombosis *in situ*, hipertrofia del músculo liso e hiperplasia de la íntima con disfunción celular endotelial y vasoconstricción (4-11).

Estudios recientes han encontrado relación entre la HPP y determinados factores genéticos (1,2,4,5,7-9,11). Uno de los genes responsables, el PPH I, se encuentra en el locus 2q 31-32. Por otra parte, mutaciones en el gen BMPR II, que codifica un receptor para la familia del factor de crecimiento tumoral β (TGF- β), parecen relacionadas con una mayor incidencia de HPP sobre todo al ir acompañadas de determinados factores ambientales (2,5,8).

Parece crucial la alteración de la función de las células del endotelio vascular, ya que son estas las que liberan factores de crecimiento y citoquinas que modulan el tono y la proliferación y migración de células adyacentes al músculo liso, además de mantener un equilibrio entre la trombosis y la fibrinólisis (2,6). La lesión de células endoteliales produce un desequilibrio en la producción de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, lo que desemboca en vasoconstricción e hipertrofia (3-7,10). Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que existe una disminución en la expresión de óxido nítrico sintasa y prostaciclina sintasa, con disminución en la liberación de óxido nítrico y prostaciclina; así mismo se produce un aumento de la expresión de endotelina I y de la producción de vasoconstrictores como el tromboxano A₂, la serotonina y factores de crecimiento que llevan a la trombosis *in situ* (4-7,10,11) (Fig. 1).

Tabla II. Pruebas diagnósticas (7)

<i>Prueba diagnóstica</i>	<i>Diagnóstico asociado</i>
Radiografía de tórax Tests funcionales pulmonares	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Fibrosis quística Fibrosis pulmonar intersticial Anormalidades de la caja torácica
Ecocardiograma	Disfunción ventricular izquierda Enfermedad cardíaca valvular izquierda Enfermedad cardíaca congénita con <i>shunt</i> sistémico pulmonar
Pruebas sanguíneas Serología VIH, ANA (anticuerpo antinuclear) Función hepática	Lupus, esclerodermia, artritis reumatoide, infección VIH Hipertensión portopulmonar
Tomografía computerizada	Enfermedad veno-oclusiva Hemangiomas
Gammagrafía ventilación-perfusión Angiografía pulmonar	Enfermedad tromboembólica crónica
Estudio del sueño	Síndrome de apnea del sueño (SAOS)

Tabla III. Clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) y la *World Health Organization* (WHO) para la HP (12)

Clase I: actividad física ordinaria no causa fatiga ni disnea. Sin limitación en la actividad física
Clase II: síntomas con actividad ordinaria. Leve limitación de la actividad física
Clase III: síntomas con actividad mínima, menor a la ordinaria. Marcada limitación de la actividad física
Clase IIIa: sin disnea en reposo
Clase IIIb: disnea en reposo
Clase IV: síntomas en reposo

TRATAMIENTO

Puesto que la HP es una enfermedad compleja, el tratamiento se divide en general, en vasodilatador y quirúrgico (Fig. 2).

Medidas generales

Al mismo tiempo que la HP deben tratarse las patologías específicas subyacentes, responsables de su aparición. Así, la disfunción ventricular izquierda puede tratarse con diuréticos, digitálicos y fármacos que reducen la postcarga, como los IECA (6).

Dada la alta mortalidad asociada al embarazo en HP, debe advertirse a la paciente de la importancia de no quedarse embarazada. Los anticonceptivos orales están contraindicados ya que empeoran los síntomas y aumentan el riesgo de trombosis (4,7).

Suplementos de oxígeno

Se administran únicamente cuando existe hipoxia, con una presión parcial de oxígeno menor a 60 mmHg o una

saturación de oxígeno arterial menor del 90%. Parece disminuir los síntomas, así como la policitemia secundaria y la viscosidad de la sangre (3,4).

Anticoagulantes

Puesto que en la HP existe trombosis en la microvasculatura pulmonar y un alto riesgo de eventos trombóticos, el uso de anticoagulantes orales se relaciona con un aumento de la supervivencia, así como con una disminución de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar (1-8).

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha

El tratamiento se basa en el uso de diuréticos, digoxina y la disminución de la ingesta de sodio.

Los diuréticos son útiles para disminuir el edema periférico, la congestión venosa sistémica y la congestión hepática; deben usarse a dosis bajas con el fin de evitar la diuresis excesiva y vigilando la función renal (3-7).

Los glucósidos cardíacos deben usarse con precaución, ya que su toxicidad puede verse aumentada por la hipoxia y la hipokalemia inducida por los diuréticos (4,7). El uso de digoxina puede compensar el efecto inotrópico negativo que produce el tratamiento vasodilatador con antagonistas del calcio (3-6).

Tratamiento vasodilatador

Para determinar la capacidad de respuesta de la vasculatura pulmonar a los vasodilatadores, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un cateterismo cardíaco con el que se miden los cambios en la presión

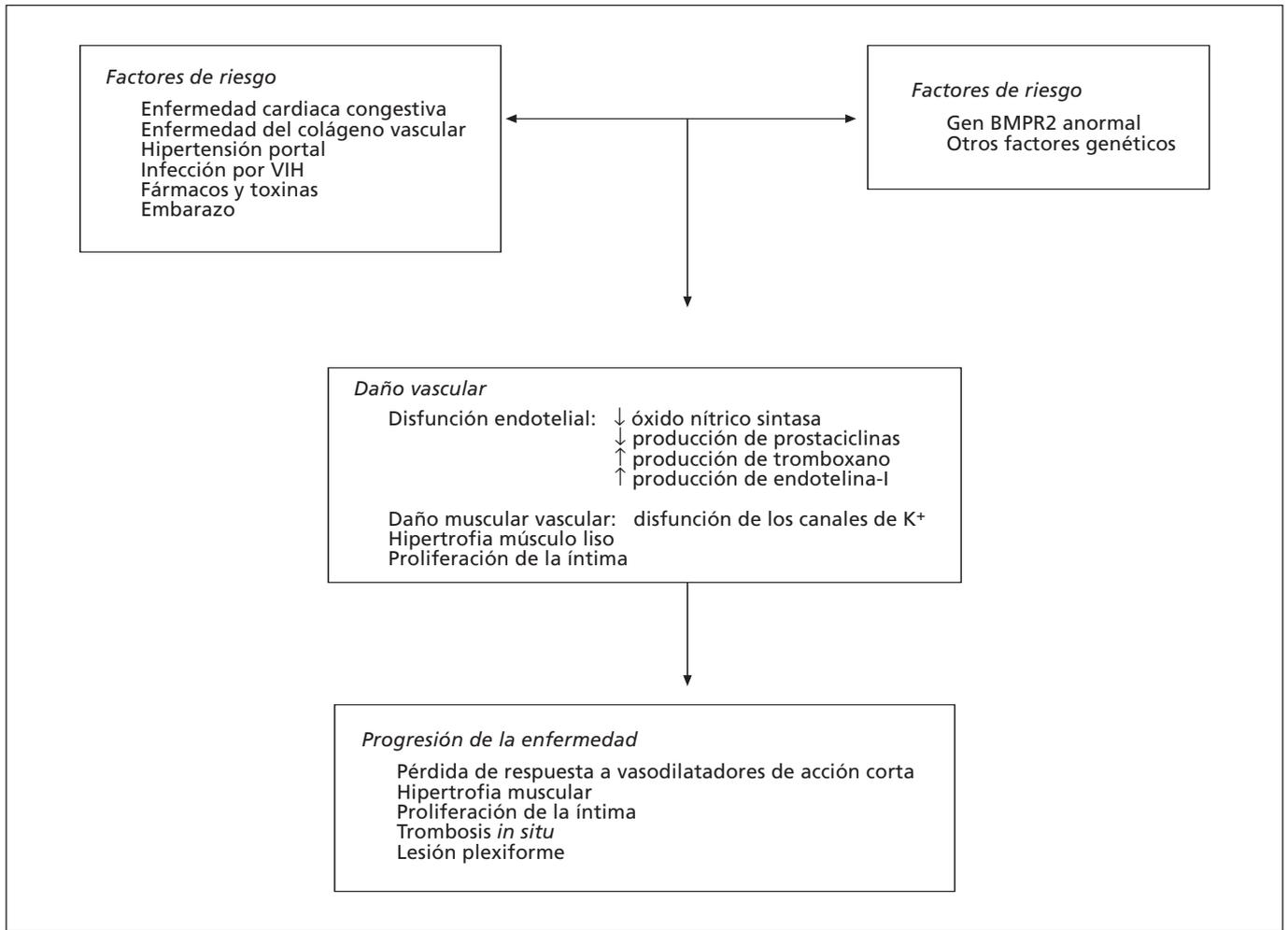


Fig. 1.- Patogénesis propuesta para la hipertensión pulmonar arterial (5, 11).

pulmonar en respuesta al vasodilatador. El vasodilatador utilizado para esta prueba puede ser adenosina, óxido nítrico o epoprostenol intravenoso, por disponer de una acción vasodilatadora corta (1,3-10,13). Esta prueba debe realizarse bajo estricto control médico, ya que puede producirse una vasodilatación sistémica que dé lugar a hipotensión y descenso del gasto cardiaco (5-7,13).

Actualmente, en pacientes que demuestran vasorreactividad se utilizan antagonistas del calcio; mientras que en pacientes no respondedores se utiliza el epoprostenol, prostaciclina intravenosa, en muchos casos como puente al trasplante pulmonar (Tabla IV) (2,11).

Antagonistas del calcio

Son el tratamiento de elección en aquellos pacientes catalogados de respondedores, entre un 20-30%, general-

mente con NYHA clase II, de mejor pronóstico (3-6,8-11). Han demostrado que poseen efectos hemodinámicos favorables, con un 90% de supervivencia a los 5 años (2,3,10). Generalmente se emplean altas dosis de nifedipino (120-240 mg/día) o diltiazem (120-900 mg/día), aumentándolas gradualmente según la tolerancia y la respuesta (4-7,10).

El principal problema que presentan, aparte del escaso número de pacientes candidatos a ser tratados con ellos, son los efectos adversos que aparecen en el tratamiento a largo plazo (hipotensión sistémica, disminución de la contractilidad miocárdica, edema, etc.), sobre todo por las altas dosis empleadas (1,3-5,7,8,11).

Prostaciclina

El epoprostenol es una prostaciclina de acción vasodilatadora corta y potente, que además inhibe la agregación y migración plaquetaria (14-17). En España está indicada

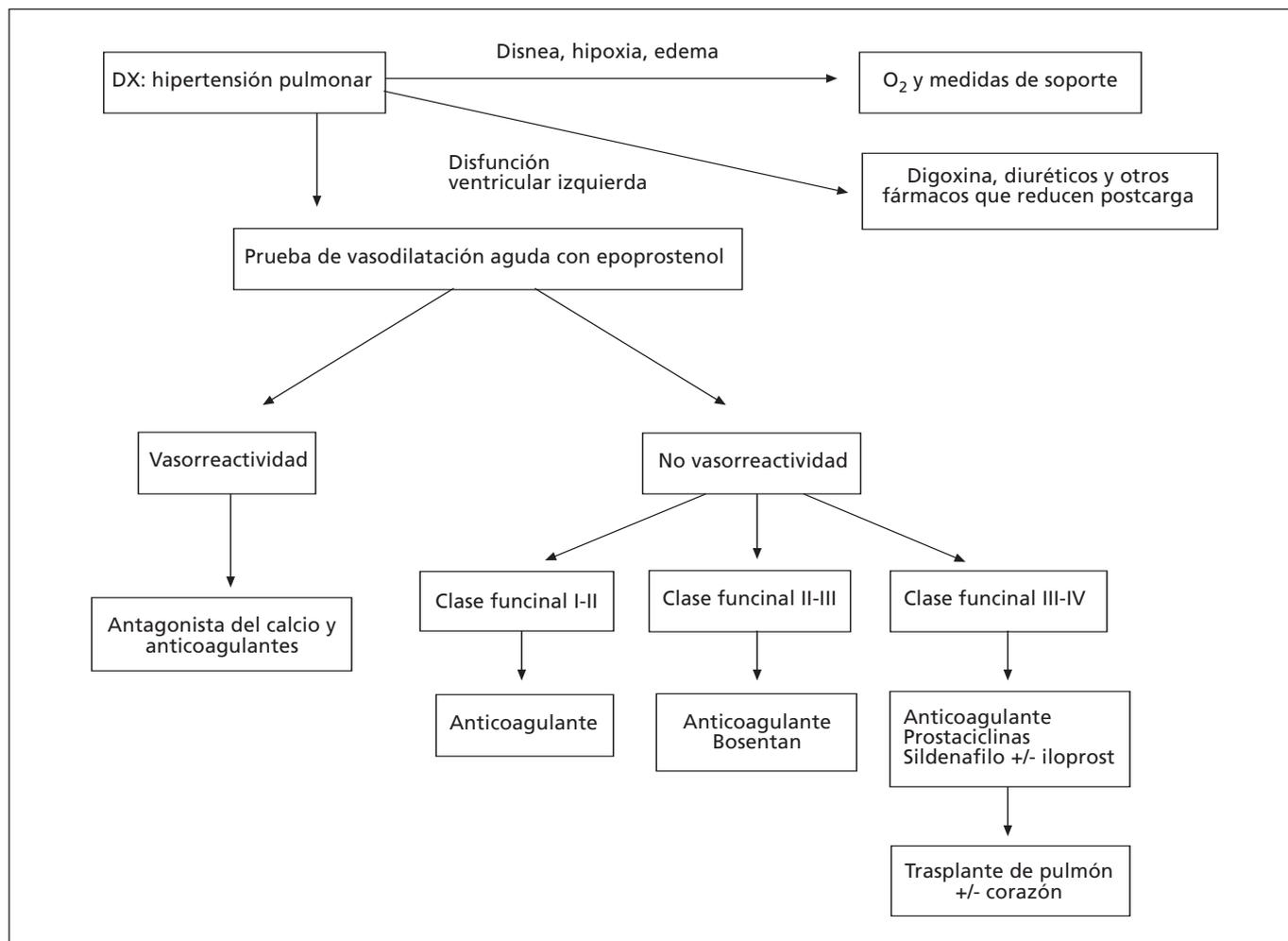


Fig. 2.- Manejo de la hipertensión pulmonar primaria (3,9).

para el tratamiento por vía parenteral de la HPP de clase III y IV según la NYHA (13,15). La infusión intravenosa continua de epoprostenol junto con la terapia convencional (anticoagulantes y vasodilatadores orales, así como otros fármacos en función del tipo de patología) aumenta la función hemodinámica, la capacidad para realizar ejercicios (determinada por la distancia recorrida en 6 minutos), la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con HP (14-16,18) (Tabla V). Se administra mediante un catéter venoso central, con una velocidad inicial de 2 ng/kg/min que va aumentando cada 15 minutos hasta un máximo de 16 ng/kg/min (13,16). En un principio se utilizaba únicamente como tratamiento puente hasta el trasplante, para conseguir una estabilización de las condiciones hemodinámicas del paciente que se relacionan con una menor morbi-mortalidad perioperatoria (13). Sin embargo, parece que los efectos beneficiosos también se observan en el tratamiento a largo plazo, incluso en pacientes que se han considerado no respondedores en la prueba vasorreactiva (1,3-7,10,15).

Entre los principales inconvenientes del tratamiento con epoprostenol están el elevado coste, el que la dosis

está condicionada por la tolerancia y la necesidad de administración intravenosa continua. Esto último exige el manejo ambulatorio de bombas complejas (debe mantenerse en frío, protegido de la luz y diluirse y administrarse de manera específica), y la implantación de un catéter venoso central, lo que aumenta el riesgo de infecciones y trombosis. Además, la interrupción del tratamiento puede producir un rebrote de la HP, con grave riesgo para el paciente (1-5,7,10,13-16).

Con el fin de encontrar una prostaciclina con una vía de administración más cómoda han ido apareciendo derivados del epoprostenol para inhalación, iloprost; vía subcutánea, treprostinil/uniprost; u oral, beraprost.

El *iloprost* es un análogo estable con mayor duración de acción, que puede administrarse vía intravenosa u inhalada. Diversos ensayos han concluido que esta prostaciclina inhalada (dosis diaria de 30-200 µg, según tolerancia, administrada en 6-8 veces) mejora la capacidad para realizar ejercicio y la clase funcional en pacientes con HP grave, de clase III y IV según la NYHA, al añadirla al tratamiento convencional, especialmente en

pacientes con HPP. Es un fármaco bien tolerado; entre sus efectos adversos más frecuentes están hipotensión, cefalea y síncope (17,19,20). Se debe recomendar a los pacientes que el aumento de la actividad física se lleve a cabo de forma gradual (19).

Actualmente hay en estudio otros dos análogos estables. El *treprostinil/uniprost* (*UT-15*), con una mayor vida media (3-4 horas) (10) y de administración subcutánea, parece aumentar la capacidad de ejercicio de los pacientes con HP, así como mejorar los signos y síntomas de la enfermedad (21). Se administra mediante una bomba subcutánea implantada en la pared abdominal con una dosis inicial de 1,25 ng/kg/min, que va aumentando no más de 1,25 ng/kg/min las primeras 4 semanas y 2,5 ng/kg/min después hasta la situación de mantenimiento, con una dosis máxima de 40 ng/kg/min (22). Los efectos adversos son similares a otras prostaciclina, excepto el dolor en el punto de inyección, que obligó a suspender el tratamiento al 8% de los pacientes del estudio, y algún episodio de hemorragia gastrointestinal (21,22). La FDA lo ha autorizado para el tratamiento de HP de clase II a IV según la NYHA (10,22).

El otro análogo estable en estudio, el *beraprost*, es de administración oral. El tratamiento a largo plazo (80-180 µg diarios, según tolerancia, en 3 ó 4 tomas) (10,22-25) mejora la capacidad para el ejercicio, el estado funcional y los parámetros hemodinámicos en pacientes con HP moderada, de clase II y III según la NYHA (23-25), especialmente con HPP y tromboembólica crónica (23,25). Además, a corto plazo mejoran los parámetros hemodinámicos, sólo o en combinación con óxido nítrico inhalado (1,5,24). Un reciente estudio (26) sugiere que el tratamiento con beraprost puede ser beneficioso en fases iniciales del tratamiento en pacientes con HP de clase II y III de la NYHA, pero que este efecto disminuye con el tiempo.

Antagonistas del receptor de la endotelina I (ERA)

Como ya se ha mencionado, una de las alteraciones que aparecen en la HP es el aumento de endotelina I en el tejido pulmonar. La endotelina I es un potente vasoconstrictor endógeno que actúa mediante dos receptores: ET_A, presente en células musculares lisas y responsable de efectos vasoconstrictores, y ET_B, presente en células endoteliales, donde favorece la acción del óxido nítrico y otras sustancias vasodilatadoras, y en células musculares lisas, donde tiene efecto vasoconstrictor, que es el que prevalece en situaciones patológicas (4,5,11).

Hay varios ERA en estudio. El *sitaxsentan* es un antagonista selectivo del receptor ET_A que se administra vía oral y en un estudio a corto plazo ha mostrado mejorar la capacidad para el ejercicio y los parámetros hemodinámicos con buena tolerancia (2,4,11).

El *bosentan*, con actividad sobre ambos tipos de receptores, es el ERA que más se ha estudiado. En España está indicado en hipertensión arterial pulmonar primaria o secundaria a esclerodermia con *status* funcional de grado III (27) (la FDA lo aprobó también para grado IV (12), no así la EMEA). Se administra vía oral con un incremento gradual de la dosis; se comienza con 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas para después alcanzar la dosis máxima de mantenimiento de 125 mg dos veces al día (22,27). La adición de bosentan al tratamiento habitual de pacientes con HP primaria o asociada a patologías del tejido conectivo, mejora la capacidad para realizar ejercicio y los parámetros hemodinámicos; además, el riesgo de empeoramiento clínico es significativamente menor (12,28,29). Aunque es un fármaco bien tolerado, se ha observado hepatotoxicidad, con elevación de las transaminasas, en algunos pacientes (11,22,27,29). Este efecto parece relacionado con la dosis (11,12,29), y hace recomendable monitorizar la función hepática durante el tratamiento, así como modificar la dosis en caso de alteración (12,22,27).

Tabla IV. Vasodilatadores comercializados

Nombre comercial	Principio activo	Indicación aprobada en España
Antagonistas del calcio	Nifedipino Diltiazem	No autorizado en hipertensión pulmonar No autorizado en hipertensión pulmonar
Flolan®	Epoprostenol	Hipertensión pulmonar primaria de clase III y IV según la NYHA
Ilomedin®	Iloprost	No autorizado en hipertensión pulmonar
Remodulin® (No comercializado en España)	Treprostinil/uniprost	La FDA lo ha autorizado para el tratamiento de hipertensión pulmonar de clase II a IV según la NYHA
Tracleer®	Bosentan	Hipertensión arterial pulmonar primaria o secundaria a esclerodermia con <i>status</i> funcional de grado III
Inomax®	Óxido nítrico	En neonatos con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar junto con ventilación asistida y otros agentes adecuados
Viagra®	Sildenafil	No autorizado en hipertensión pulmonar

Tabla V. Ensayos clínicos más relevantes de vasodilatadores en hipertensión pulmonar

<i>Epoprostenol</i>	<i>Rubin 1990 (14,35)</i>	<i>Barst 1996 (15,35)</i>	<i>Badesch 2000 (16,35)</i>
Diseño del estudio	Multicéntrico, randomizado, abierto, frente a terapia convencional	Multicéntrico, randomizado, abierto, prospectivo, frente a terapia convencional, con observadores ciegos	Multicéntrico, randomizado, abierto, frente a terapia convencional, con observadores ciegos
Nº pacientes	24 pacientes	81 pacientes	111 pacientes
Tratamiento	Añadido a la terapia convencional; 1-2 ng/kg/min IV hasta máxima tolerada	Añadido a la terapia convencional; 4 ng/kg/min IV hasta máxima tolerada	Añadido a la terapia convencional; dosis bajas IV hasta máxima tolerada
Duración	8 semanas; no randomizado hasta 18 meses	12 semanas	12 semanas
Patología	HPP idiopática	HPP severa, NYHA clase III y IV	HP severa secundaria a esclerodermia
Resultados	Respuesta hemodinámica y sintomática sustancial y mantenida. A los 18 meses persisten los efectos hemodinámicos, pero se requieren frecuentes ajustes de dosis para mantener efectos óptimos	Con epoprostenol mejora la capacidad de ejercicio, las características hemodinámicas y la calidad de vida. Aumenta la supervivencia. Con tratamiento convencional solo, la capacidad de ejercicio empeora y 8 pacientes fallecieron	Con epoprostenol mejora significativa de la capacidad de ejercicio, la clase NYHA, las características hemodinámicas y la calidad de vida. No hay diferencia significativa en mortalidad
Efectos adversos	Complicaciones menores y por el catéter venoso central	Complicaciones menores y por el catéter venoso central	Complicaciones menores y por el catéter venoso central 4% de incidencia de sepsis, celulitis, hemorragias y pneumotórax
Observaciones	Terapia convencional: anticoagulantes, digoxina, oxígeno, diurético y calcio-antagonistas. 19 pacientes completaron el estudio. 9 siguieron hasta 18 meses	Terapia convencional: anticoagulantes, digitálicos, oxígeno, diurético y vasodilatadores orales. La dosis inicial va aumentando 2 ng/kg/min cada 15 minutos	Terapia convencional: diuréticos, anticoagulantes orales y calcio-antagonistas. Dosis inicial ≤ 2 ng/kg/min. La esclerodermia puede aumentar la mortalidad no debida a HP
	<i>Iloprost</i> <i>Olschewski 2002 (19,35)</i>		<i>Treprostinil</i> <i>Simonneau 2002 (21,35)</i>
Diseño del estudio	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo		Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo
Nº pacientes	203 pacientes (102 placebo)		470 pacientes (236 placebo)
Tratamiento	2,5 a 5 μ g 6-9 inhalaciones al día, según tolerancia; media 30 μ g		1,25 ng/kg/min SC hasta máximo de 22,5 ng/kg/min según tolerancia; media 9,3 ng/kg/min
Duración	12 semanas		12 semanas
Patología	HPP o secundaria, de NYHA clase III y IV		HPP o secundaria, de NYHA clase II y III
Resultados	Aumentó la distancia andada en 6 minutos y mejoraron las características hemodinámicas, la clase NYHA, la disnea y la calidad de vida		Mejóro significativamente la capacidad de ejercicio, las características hemodinámicas, la disnea y la dimensión física de la calidad de vida
Efectos adversos	Principalmente el síncope, sin deterioro clínico ni abandonos		Dolor y reacción en el sitio de inyección
Observaciones	52 pac con iloprost y 58 con placebo tomaban vasodilatadores orales. No hubo diferencias significativas en los distintos tipos de HP ni de clase NYHA. Los abandonos con placebo fueron por deterioro clínico		1 pac. del grupo placebo abandonó tras la randomización sin ser tratado 3 hemorragias gastrointestinales, asociadas al uso de AINE y anticoagulantes orales; se resolvieron sin consecuencias

(Continúa en la página siguiente)

Tabla V. Ensayos clínicos más relevantes de vasodilatadores en hipertensión pulmonar (continuación)

<i>Beraprost</i>	<i>Galie 2002 (23,35)</i>	<i>Barst 2003 (26)</i>
Diseño del estudio	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo
Nº pacientes	130 pacientes (65 placebo)	116 pacientes (56 placebo)
Tratamiento	20 a 120 µg 4 veces al día vía oral según tolerancia; media 80 µg	20 a 200 µg 4 veces al día vía oral según tolerancia
Duración	12 semanas	12 meses
Patología	HP arterial de NYHA clase II y III	HP arterial de NYHA clase II y III
Resultados	Mejóro significativamente la capacidad de ejercicio y los síntomas; y no significativamente las características hemodinámicas y la clase NYHA	Menor evidencia de progreso de enfermedad y mejora en la capacidad de ejercicio a los 3 y 6 meses, pero no a los 9 y 12 meses
Efectos adversos	Dolor de cabeza, diarrea; menos frecuentes en el periodo de mantenimiento	Muy frecuentes. Dolor de cabeza, diarrea, vasodilatación, náuseas, dolor de piernas, palpitaciones
Observaciones	La mejora en la capacidad de ejercicio se vio principalmente en pacientes con HPP; 3 pacientes con beraprost fueron hospitalizados por deterioro; 6 abandonaron por efectos adversos. Con placebo 2 en cada caso	Aunque no hubo mejoras en la clase funcional, en el grupo placebo la mayoría empeoró durante el estudio. 2 pacientes con beraprost abandonaron por efectos adversos; ninguno en el grupo placebo
<i>Bosentan</i>	<i>AC-052-351 (12,27,28)</i>	<i>AC-052-352; BREATH-1 (12,27,29)</i>
Diseño del estudio	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo	Pivotal; multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con 3 grupos paralelos
Nº pacientes	32 pacientes (12 con placebo)	213 pac (69 placebo, 74 dosis = 125 mg, 70 dosis = 250 mg)
Tratamiento	125 mg/12 h (4 primeras semanas 62,5 mg/12 h) vía oral	125 ó 250 mg/12 h (4 primeras semanas 62,5 mg/12 h) vía oral
Duración	12 semanas; abierto hasta 28 semanas	16 semanas; abierto hasta 28 semanas
Patología	HP arterial primaria o secundaria a esclerodermia con NHYA clase III	HP arterial primaria o secundaria a patologías del tejido conectivo
Resultados	A las 12 semanas: mejora significativa de la capacidad de ejercicio (test de los 6 minutos andando) y de las características hemodinámicas en el grupo del bosentan Tras 12 semanas: medidas hemodinámicas secundarias muestran tendencia a aminorar con bosentan No se observaron diferencias en mortalidad	A las 16 semanas: mejora significativa de la capacidad de ejercicio (test de los 6 minutos andando) en el grupo del bosentan. Descriptivamente existe relación dosis-respuesta, aunque los intervalos de confianza se solapan en la semana 8 y 16. A las 28 semanas: disminución significativa del empeoramiento clínico
Efectos adversos	2 pacientes con bosentan tuvieron elevación de transaminasas, pero se recuperaron sin suspender el tratamiento	Rubor, dolor de cabeza, síncope, y edemas. Más frecuentes alteraciones hepáticas con bosentan que con placebo, dosis-dependiente
Observaciones	El fármaco en estudio se añade a la terapia ya existente. Excluidos pacientes en tratamiento con prostaciclina IV 3 meses antes Sólo 4 pacientes eran hombres y 4 pacientes tenían HP secundaria a esclerodermia 3 pacientes tratados con placebo abandonaron por empeoramiento clínico y se les trató con epoprostenol	El fármaco en estudio se añade a la terapia ya existente. Excluidos pacientes en tratamiento con prostaciclina IV 3 meses antes. El 92% pacientes tenían clase III de la NHYA; 18 pacientes clase IV (menor efecto) 102 pacientes tenían HPP Aunque no está demostrado estadísticamente parece que pacientes que no respondan a 125 mg/12 h pueden hacerlo a 250 mg/12 h

(Continúa en la página siguiente)

Tabla V. Ensayos clínicos más relevantes de vasodilatadores en hipertensión pulmonar (continuación)

<i>Sildenafil</i>	<i>Solo Ghofrani 2002 (32)</i>	<i>Con iloprost Ghofrani 2002 (34)</i>
Diseño del estudio	Randomizado, abierto, controlado, frente a epoprostenol	Randomizado, abierto, controlado, distintas dosis y solo o asociado a iloprost
Nº pacientes	16 pacientes	30 pacientes (4 grupos de randomización)
Tratamiento	50 mg vía oral de sildenafil; 8 ng/kg/min de media de epoprostenol IV. Previamente, inhalación de 10-20 ppm de óxido nítrico	12,5 ó 50 mg vía oral de sildenafil +/- 2,8 µg de iloprost inhalado 1 hora después. Previamente, inhalación de 20-40 ppm de óxido nítrico y 2,8 µg de iloprost
Patología	HP severa secundaria a fibrosis pulmonar, NYHA clase III o IV	HP arterial severa, por tromboembolismo crónico o aplasia en arteria pulmonar izquierda
Resultados	Sildenafil produce vasodilatación pulmonar con la misma potencia que el epoprostenol intravenoso; con selectividad por áreas bien ventiladas, con mejora del intercambio gaseoso. A pesar de la selectividad también disminuye moderadamente la presión arterial sistémica	Solo: ambas dosis producen vasodilatación pulmonar con alta selectividad; mayor duración del efecto a mayor dosis. <i>Combinación:</i> iloprost aumenta la respuesta vasodilatadora del sildenafil significativamente; con mayor reducción de resistencias vasculares pulmonares con 50 mg
Observaciones	Objetivo principal: asegurar la potencia vasodilatadora pulmonar mediante la disminución del índice de resistencia vascular pulmonar. Todos los pacientes recibían oxígeno	11 pacientes recibían tratamiento a largo plazo con iloprost inhalado. No se pueden sacar conclusiones sobre la influencia de la etiología de la HP en la respuesta

Otros vasodilatadores

Se han ensayado otros vasodilatadores en el tratamiento de la HP como los IECA, agonistas α -adrenérgicos, β -bloqueantes, nitratos, adenosina, diazóxido e hidralazina, pero la repuesta hemodinámica aguda inicial no se mantiene (1,4,6).

Uno de los mecanismos de acción que se manejan en la actualidad es el aumento de óxido nítrico, sustancia con acción vasodilatadora que se encuentra disminuida en la HP. Existen estudios con L-arginina, sustrato de la enzima óxido nítrico (NO) sintasa para la producción de óxido nítrico, que ha demostrado, al ser administrada vía parenteral, una gran respuesta vasodilatadora a corto plazo, comparable a la de las prostaciclina (2-5,30).

La inhalación de óxido nítrico produce un efecto vasodilatador agudo restringido a la vasculatura pulmonar y similar al de las prostaciclina; sin embargo su efecto a largo plazo no está establecido (3,4,6). Se utiliza en las pruebas de vasorreactividad a dosis de 10-20 ppm para predecir la respuesta a vasodilatadores (3,4,6) y en neonatos (4,31), donde diversos estudios han demostrado que mejora la oxigenación y reduce la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea, pero no la mortalidad (19,31).

El sildenafil es un inhibidor potente de la fosfodiesterasa tipo 5 presente en los pulmones, donde aumenta el efecto del óxido nítrico mediante el aumento del GMPcíclico, mensajero intracelular; por lo tanto, es de esperar un efecto vasodilatador selectivo en el pulmón (1,2,5,10,32,34). Se administra vía oral a dosis 50 mg 3 ó 4 veces al día

(22). Sólo mejora el intercambio de gases en fibrosis pulmonar y HP secundaria (32) y los síntomas mayores de la HPP grave (22); además tiene un potente efecto vasodilatador pulmonar dosis-dependiente en HP grave, efecto que se potencia al combinarlo con iloprost inhalado, lo que puede disminuir el número de inhalaciones diarias al aumentar la duración del efecto (22,33,34).

Tratamiento quirúrgico

La septostomía auricular es un procedimiento paliativo, experimental y bastante arriesgado que puede ser una opción en pacientes con HPP grave con síncope recurrentes e insuficiencia ventricular derecha que no responden a la terapia farmacológica máxima (1,4-6). Por otra parte, la tromboendarterectomía puede utilizarse en pacientes con HP por enfermedades tromboembólicas crónicas (6,8); la mortalidad y morbilidad postoperatoria puede verse mejorada con el uso perioperatorio de prostaciclina y óxido nítrico inhalado (4).

Antes de la aparición las prostaciclina como terapia a largo plazo, el trasplante era el tratamiento de elección para pacientes con HPP grave, de clase NYHA III o IV (1,5). Es un tratamiento efectivo, produciendo un aumento significativo en la calidad de vida de los pacientes, con una supervivencia a los 3 años del 60-70% (1,4,6) y del 45-50% a los 5 años (1,4,6,7). Puede realizarse el trasplante de un solo pulmón, los dos o de pulmón y corazón, todos ellos con aproximadamente similar eficacia en el tratamiento de esta patología, reservándose este último

para pacientes con patología en el lado izquierdo del corazón o insuficiencia cardiaca congestiva (1,5,7).

CONCLUSIONES

La hipertensión pulmonar es una patología de difícil diagnóstico y pobre pronóstico, con una supervivencia de 2-3 años desde el diagnóstico. Independientemente de su origen o causa desencadenante se caracteriza por presentar vasoconstricción pulmonar, trombosis *in situ* y alteración de la función endotelial por hiperplasia de la íntima e hipertrofia del músculo liso, con síntomas como la disnea, fatigabilidad, etc., que hacen difícil la vida diaria.

El tratamiento convencional consiste en la administración de anticoagulantes orales, suplementos de oxígeno si existe hipoxia, diuréticos y digoxina para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y un vasodilatador. Para la elección de este, se realiza una prueba de vasoreactividad con óxido nítrico, adenosina o epoprostenol; en caso de ser "respondedor", lo que ocurre en un 20-30% de los casos, se administran altas dosis de antagonistas del calcio (nifedipino o diltiazem), que no siempre son bien toleradas y no están aprobados para esta indicación. Un tratamiento vasodilatador efectivo aprobado en España, y el único que por el momento ha demostrado aumentar la supervivencia, consiste en la administración intravenosa continua a largo plazo de prostaciclina, epoprostenol, con los riesgos de sepsis y tromboembolismos que esto con-

leva. Con el fin de evitar estos inconvenientes se han desarrollado análogos estables para administración inhalada, iloprost, subcutánea, treprostinil/uniprost u oral, beraprost; por el momento ninguno de ellos está aprobado en España. Otras líneas de tratamiento consisten en la administración de un antagonista de los receptores de la endotelina I, sitaxsentan y bosentan (este último aprobado para esta indicación); y en la administración de fármacos que potencien la acción del óxido nítrico endógeno, como el sildenafil, cuyo efecto vasodilatador selectivo a nivel pulmonar se potencia al combinarlo con iloprost inhalado. Actualmente las evidencias más sólidas que se tienen de ensayos clínicos son para el tratamiento con epoprostenol y con bosentan.

En estos momentos, hay dos puntos de controversia respecto al tratamiento de la HP. Se está cuestionando la conveniencia de iniciar el tratamiento vasodilatador en fases tempranas de la HP, es decir, en clase NYHA II/III; así como la utilización de terapia combinada cuando no ha habido respuesta a un único fármaco, antes de plantearse la realización de un trasplante.

En cualquier caso, se necesitan muchos más estudios sobre las distintas alternativas de tratamiento. En muchas ocasiones, los estudios existentes son abiertos y no controlados; además, el número de pacientes suele ser muy pequeño, presenta diferentes tipos de HP, y recibe dosis variables. En el futuro, con los avances en el conocimiento de la base genética de esta patología, la terapia génica podría ser una buena opción de tratamiento.

Bibliografía

1. Klings ES, Harrison WT. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2001; 61: 1945-56.
2. Peacock AJ. Treatment of pulmonary hypertension. *BMJ* 2003; 326: 835-6.
3. Lehrman S, Romano P, Frishman W, Rashid A, Dobkin J, Reichel J. Primary pulmonary hypertension and cor pulmonare. *Cardiology in Review* Sept-Oct 2002; 10 (5): 265-78.
4. De Backer TL, Smedema JP, Carlier SG. Current management of primary pulmonary hypertension. *Biodrugs* 2001; 15 (12): 801-17.
5. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533-44.
6. Moraes D, Loscalzo J. Hipertensión pulmonar. *Prous Science*, agosto-septiembre 1999 (consultado 04-02-03); Disponible en: http://www.prous.com/ttm_enfermedades_cardiovasculares.
7. Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA* 2000; 284: 3160-8.
8. Galié N, Torbicki A. Pulmonary arterial hypertension: new ideas and perspectives. *Heart* 2001; 85 (4): 475-80.
9. Barberá JA. Hipertensión pulmonar: criterios actuales de diagnóstico y tratamiento. *Med Clin* 2002; 118: 590-6.
10. Rigau D, Agustí A. Tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria con fármacos con efecto vasodilatador. *Med Clin (Barc)* 2003; 120 (5): 194-6.
11. Nick HS, Lewis JR. Endothelin in health and disease: endothelin receptor antagonist in the management of PAH. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7(1): 9-19.
12. Kenyon KW, Nappi JN. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1055-62.
13. Ficha técnica Flolan® Mayo 2003.
14. Rubin L, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams W, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (Epoprostenol). *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-91.
15. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334 (5): 296-301.
16. Badesch D, Tapson V, McGoon M, Brundage B, Rubin L, Wigley F, et al. Continuous intravenous Epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132 (6): 425-34.
17. Hoepfer M, Schawarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342 (5): 1866-70.
18. McLaughlin V, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338 (5): 273-7.

19. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Lewis JR, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 322-9.
20. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper MM, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 435-43.
21. Simonneau G, Barst RJ, Galié N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. For the Treprostinil Study Group. 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.
22. Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, editores. DRUGDEX System. MICROMEDEX, Inc. Englewood, Colorado, 2003.
23. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (9): 1496-502.
24. Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, Lavalle C, Di Marzio P, Padovani D, et al. Long term treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. *Heart* 2001; 86 (6): 661-5.
25. Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T, Oya H, Uematsu M, Kyotani S, et al. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2002; 87: 340-5.
26. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (12): 2119-25.
27. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Aeriús: CPMP/2595/00. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Tracleer®. <http://www.eudra.org/emea.html>
28. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
29. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy Study Group (BREATHE-1). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346 (2): 896-903.
30. Mehta S, Stewart DJ, Langleben D, Levy RD. Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 92 (6): 1539-45.
31. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Aeriús: CPMP/2595/00. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Inomax®. <http://www.eudra.org/emea.html>
32. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
33. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104 (11): 1218-22.
34. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-22.
35. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH. Prostacyclin for pulmonary hypertension. (Review). *The Cochrane Library* 2003; Issue 3 (1) .