



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Coordinadora

María Victoria Egurbide Arberas

CAPÍTULO V

¿Cómo se trata la hipertensión pulmonar?

JULIO SÁNCHEZ ROMÁN, MARÍA JESÚS CASTILLO PALMA,
FRANCISCO JOSÉ GARCÍA HERNÁNDEZ Y ROCÍO GONZÁLEZ LEÓN
*Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Introducción

En la actualidad, como se recoge en las guías de recomendación para el diagnóstico y tratamiento de la HP y de acuerdo con la clasificación de Dana Point, sólo el grupo I (HAP) es subsidiario de tratamiento específico. En el resto de los grupos se recomienda el tratamiento de la enfermedad de base, y sólo de forma experimental o excepcional se utilizan los fármacos vasodilatadores. Por ello, nos vamos a referir exclusivamente al tratamiento de la HAP.

La supervivencia (SV) media de los pacientes con HAP antes del año 1990, en que comenzó a utilizarse la prostaciclina (PGI₂) en perfusión intravenosa, no superaba los 2,5 años¹. El arsenal terapéutico con el que contamos en la actualidad ha modificado radicalmente este panorama. Su efectividad se ha demostrado a corto plazo y, aunque no hay estudios aleatorizados de duración superior a 16 semanas que hayan demostrado un beneficio sostenido o una reducción consistente de la mortalidad, el conjunto de la documentación clínica disponible ofrece unos resultados cada vez más favorables^{2,3}, aunque en estudios recientes se comprueba que la mortalidad de las distintas variantes de HAP, tanto idiopática (HAPI) como heredada (HAPH) o asociada (HAPA), continúa

siendo muy elevada (especialmente cuando se considera el grupo de pacientes “incidentes”, es decir, diagnosticados en el momento de inclusión en el estudio)⁴. Las premisas para un tratamiento adecuado de la HAP consisten en: a) realizar un diagnóstico correcto descartando otras causas de HP diferentes de la HAP (tipo I de la clasificación de Dana Point) o, en determinadas circunstancias, de hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica (HPTTEL; tipo IV), tal como se expone en otras partes de esta obra, cuyo tratamiento es radicalmente distinto; b) establecer el diagnóstico lo más tempranamente posible (manteniendo un adecuado nivel de sospecha, sobre todo en individuos pertenecientes a grupos de riesgo), y c) emplear estrategias de tratamiento orientadas a objetivos, adecuándolas a las particularidades específicas de cada paciente (hemodinámica, clase funcional [CF] y capacidad de esfuerzo)⁵, tanto en el punto de partida como en cada momento de su evolución.

Tratamiento convencional

Todos los pacientes se benefician de determinadas normas inespecíficas⁶ (en otro capítulo desarrollaremos lo referente a las ventajas del apoyo psicológico): mantenimiento de peso y realización de actividad adecuada (acompañada de rehabilitación dirigida en caso de forma física deficiente). La HAP contraindica el embarazo y deben emplearse métodos anticonceptivos en mujeres fértiles. En caso de embarazo, deben exponerse claramente los riesgos, plantear la interrupción de la gestación o, si desean continuar con ella, realizar una estrecha vigilancia multidisciplinaria (con la colaboración de obstetras y anestesiistas). La insuficiencia cardíaca (IC) se tratará con diuréticos, digoxina, fármacos inotrópicos y oxigenoterapia (es necesario mantener una $pO_2 > 60$ mmHg). Es conveniente la inmunización frente a la gripe y la infección neumocócica.

Las intervenciones quirúrgicas suponen un alto riesgo; cuando sea posible es preferible el empleo de la vía epidural para la anestesia. Se ha comprobado una mejor SV con tratamiento anticoagulante oral, por lo que se recomienda a no ser que haya alto riesgo de hemorragia, como en el síndrome portopulmonar.

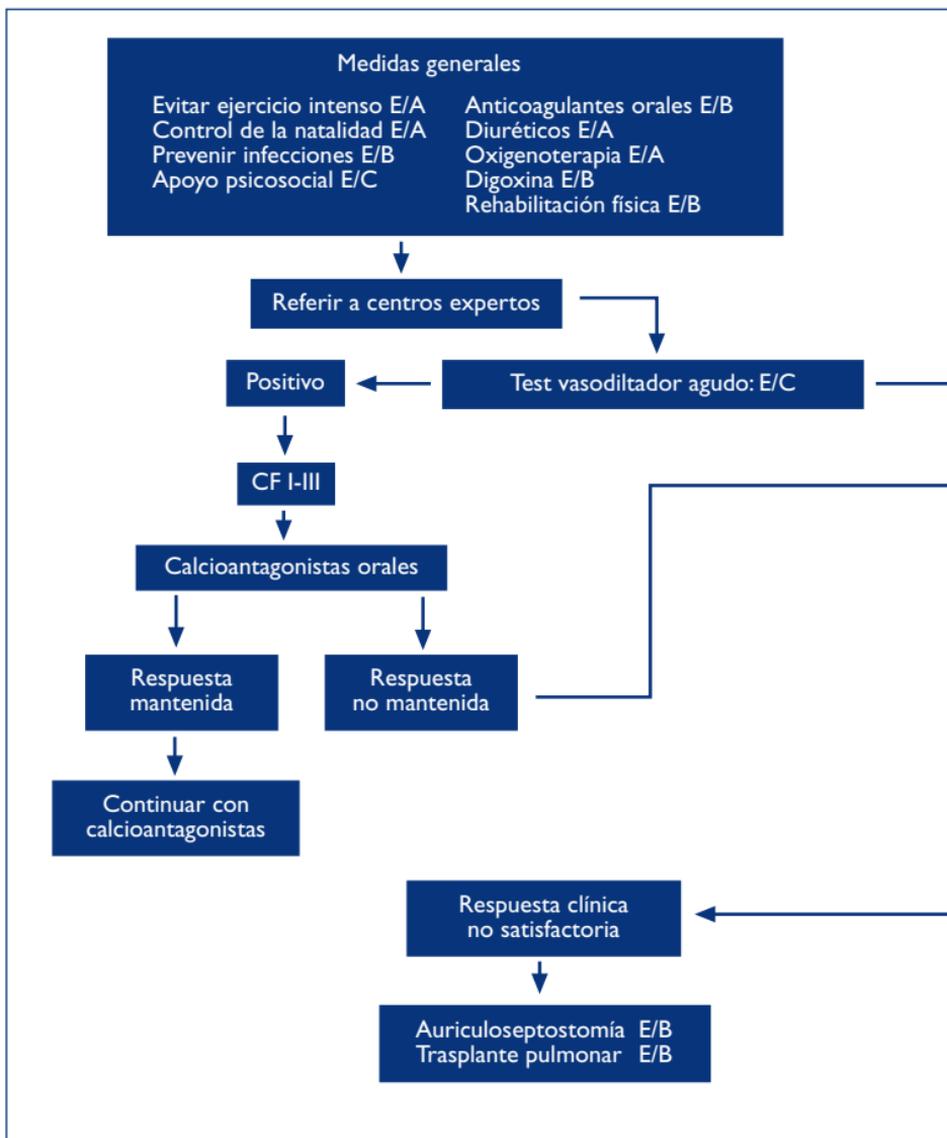
Tratamiento vasodilatador

El primer paso es determinar la capacidad de respuesta en el test vasodilatador agudo realizado durante el cateterismo cardíaco derecho (CCD). Los pacientes “respondedores” tienen una SV excelente cuando se tratan exclusivamente con antagonistas de canales de calcio. En el resto de los pacientes, el planteamiento es mucho más complejo^{5,6}. En la figura 1 se resume la estrategia general de tratamiento y en la figura 2 se resume el mecanismo de acción de los distintos fármacos vasodilatadores sobre las arteriolas pulmonares.

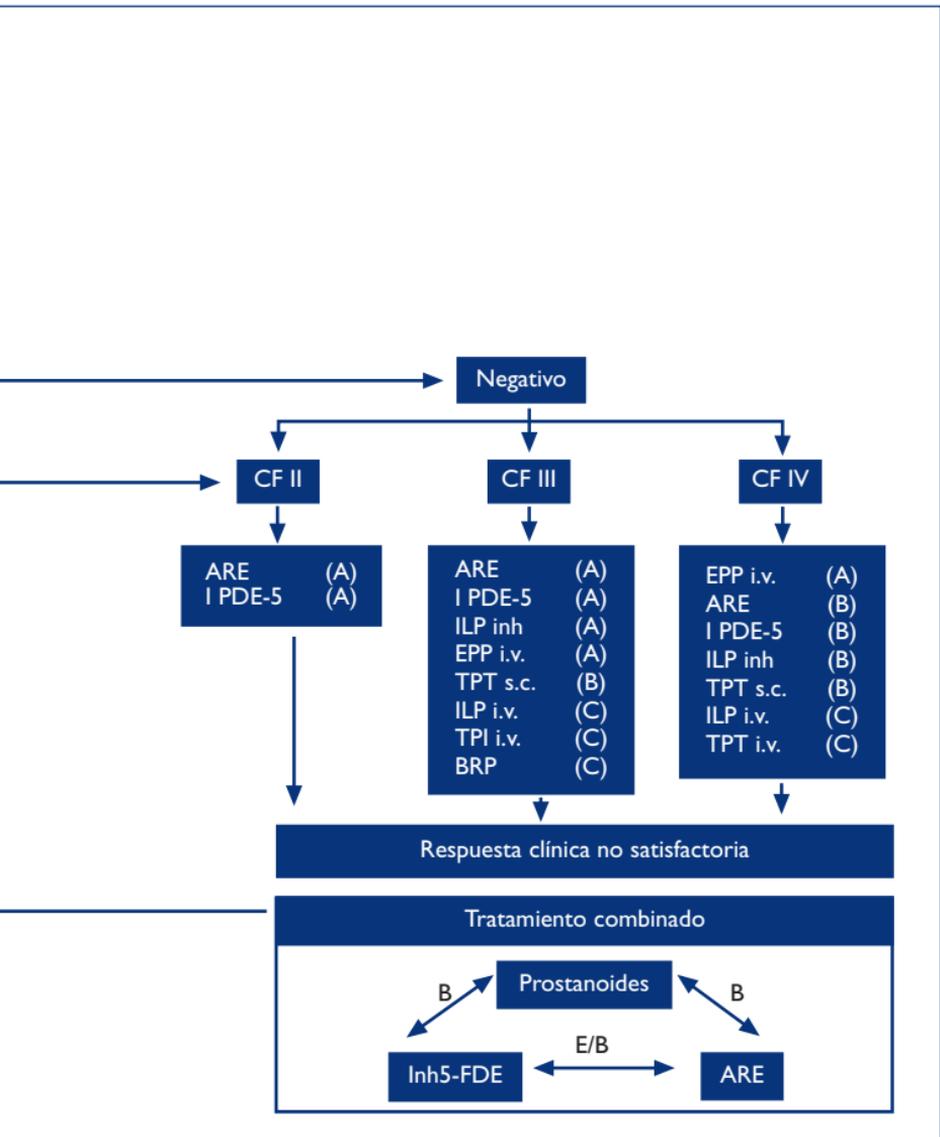
Bloqueadores de los canales de calcio

Rich et al trataron con bloqueadores de los canales del calcio (BCC) a 64 pacientes con HAP. Un subgrupo (26%) que experimentó una reducción $\geq 20\%$ de su presión arterial pulmonar media (PAPm) durante el CCD, en respuesta a los BCC, alcanzó una SV del 94%. Actualmente se considera “respondedores” a los pacientes que experimentan un descenso en la PAPm > 10 mmHg y alcanzan una PAPm ≤ 40 mmHg sin descenso de gasto cardíaco (GC) durante la prueba aguda realizada con óxido nítrico (NO), PGI₂ o adenosina⁷. Esta respuesta se observa en menos del 10% (es casi exclusiva de pacientes con HAPI). Sólo un 4% con otras variantes de HAP es “respondedor agudo” y, de éstos, menos del 15% responde a lar-

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar



A, B, C: niveles de evidencia; EPP: epoprostenol; ILP: iloprost; TPT: teprostini; BRP: beraprost; S; CF: clase funcional; EA, EB, EC: opinión de experto (grados fuerte, intermedio y débil, respectivamente).
 Adaptada de Barst RJ, et al⁵, y Galie N, et al⁶.



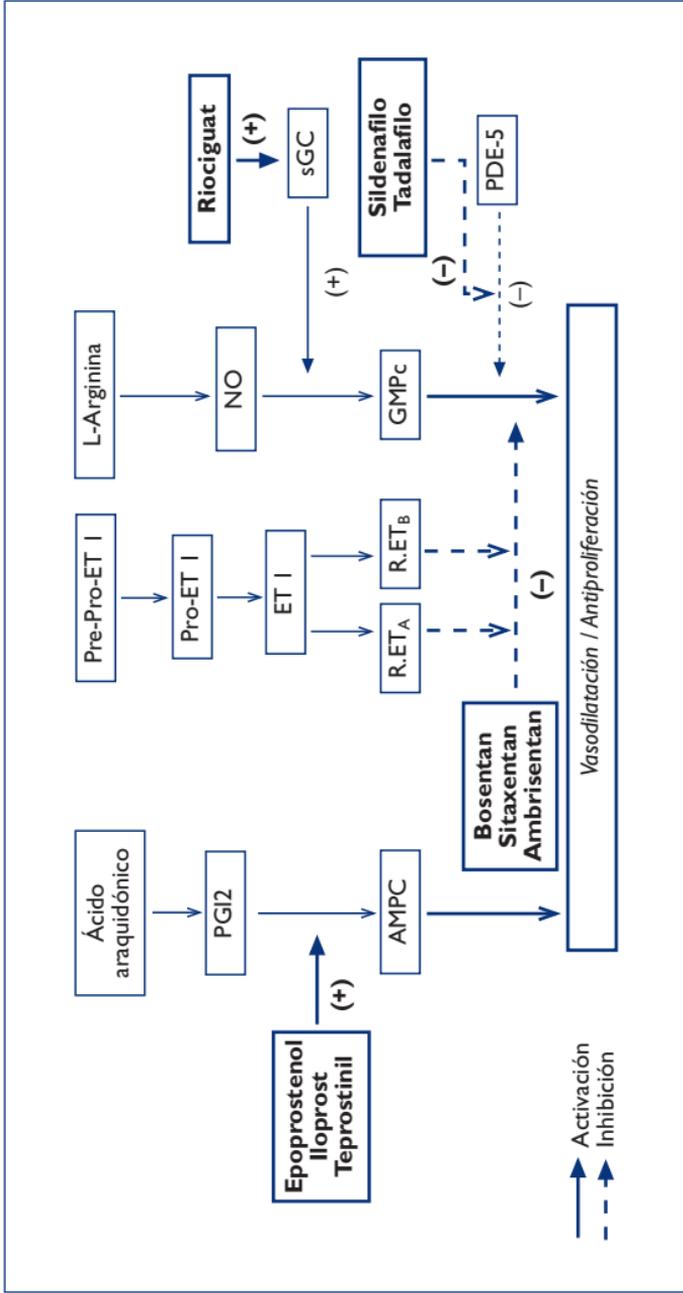
ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; I PDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa (intravenosamente); Inh: inhalado; s.c.: subcutáneo; i.v.: intravenoso. Los criterios de positividad para el

go plazo⁶. Los pacientes respondedores tienen una SV excelente cuando se tratan en monoterapia con BCC siempre que, a largo plazo, permanezcan en clase funcional I-II. Los más utilizados son nifedipino, diltiazem y amlodipino. La dosis inicial (30, 120 y 10 mg al día, respectivamente) se incrementa hasta alcanzar la máxima tolerada. Son frecuentes los efectos secundarios (edemas, hipotensión, bloqueo auriculoventricular [diltiazem] y, en pacientes con enfermedad pulmonar, hipoxemia por incremento de perfusión en zonas mal ventiladas). Verapamil, por su efecto inotrópico negativo, debe evitarse. En caso de deterioro de la clase funcional es necesario cambiar la estrategia terapéutica (fig. 1).

Prostanoides

En la HAP se ha comprobado un desbalance entre los valores circulantes de PGI_2 (disminuidos) y los de tromboxano, su antagonista fisiológico (aumentados)⁸. La PGI_2 , sustancia vasodilatadora, anti-trombótica y antiproliferativa producida en el endotelio a partir del ácido araquidónico⁹⁻¹¹, y sus derivados, comparten las mismas propiedades farmacodinámicas, pero se diferencian en su farmacocinética. Incrementan la síntesis de adenosin-monofosfato cíclico (AMPC) por estimulación de la adenilciclase (fig. 2); dan lugar a la vasodilatación de arteriolas y vénulas que inhibe la vasoconstricción inducida por endotelina; inhiben la agregación, la activación y la liberación de factores proinflamatorios plaquetarios; inhiben la activación de polimorfonucleares por las plaquetas, su adhesión al endotelio y la liberación de radicales libres, leucotrienos y enzimas proteolíticas; disminuyen la permeabilidad endotelial y la trombogénesis y activan la trombólisis; poseen efectos antifibróticos (supresión de $\text{TGF-}\beta$), antiproliferativos (estimulación de VEGF) e inmunomoduladores (bloqueo de la síntesis del factor de necrosis tumoral [TNF], la interleucina [IL] 1 y los factores de síntesis tisular por macrófagos, y de TNF, IL-2, IL-4 e interferón gamma por linfocitos T).

Figura 2. Mecanismo de acción de los distintos fármacos vasodilatadores sobre las arteriolas pulmonares.



AMPC: adenosintrifosfato cíclico; ET I: endotelina-1; NO: óxido nítrico; GMPc: guanosinmonofosfato cíclico; PDE-5: fosfodiesterasa 5; PGI₂: prostaciclina; R.ET_A y R.ET_B: receptores A y B de endotelina (para mayor simplicidad no se consideran los receptores ET_B de localización endotelial); sGC: guanosinciclasa soluble.

Epoprostenol (Flolan®, GSK)

Primer medicamento aprobado para el tratamiento de la HAP. Es de elección en pacientes en clase funcional IV. Inestable a temperatura ambiente y sensible a la luz, debe prepararse inmediatamente antes de iniciar la infusión (disolución en tampón alcalino). Sus efectos hemodinámicos comienzan pocos minutos después de iniciar la infusión. Su corta semivida plasmática (VMP) < 5 min obliga a emplear bomba de infusión continua portátil conectada a un catéter venoso central. La dosis inicial es de 1-2 ng/kg/min, con aumento progresivo hasta 5-20 ng/kg/min (incluso mucho mayor) según el balance entre eficacia y efectos secundarios que se relacionan con el grupo farmacológico (PGI₂) y la vía de administración: dolor mandibular, abdominal y en las extremidades, enrojecimiento, náuseas, cefalea, diarrea, hipotensión, infección en el sitio del catéter o sepsis, además de las posibles consecuencias del fallo en la bomba o la obstrucción del catéter. Su administración a pacientes con enfermedad venooclusiva o angiomas capilar puede dar lugar a edema pulmonar. Barst et al⁹ trataron a 81 pacientes con HAPI (clase funcional III-IV) durante 12 semanas. En los que recibieron epoprostenol (EPP) mejoraron la clase funcional, el test de la marcha de 6 min (TM6M), la hemodinámica y la SV. En trabajos posteriores se ha llegado a conclusiones semejantes, pero no se ha vuelto a emplear grupo control, por razones éticas, y las comparaciones se han establecido con series históricas de pacientes no tratados o mediante cálculos derivados del empleo de la fórmula de D'Alonzo et al¹, como en el de McLaughlin et al¹⁰, en que la SV de 162 pacientes con HAPI en clase funcional III-IV fue del 87,8, el 76,3 y el 62,8% a 1, 2 y 3 años, respectivamente, muy superior a la esperada (el 58,9, el 46,3 y el 35,4%). Otros estudios avalan la eficacia de EPP en la HAPA por esclerodermia (ES)¹¹, cardiopatías congénitas (CCG)¹², infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)¹³ e hipertensión portal¹⁴.

Iloprost (Ventavis[®], Schering)

Análogo estable de la PGI_2 no degradable a temperatura ambiente ni sensible a la luz, no precisa preparación inmediata ni refrigeración. Su VMP es de 15-30 min y su potencia vasodilatadora, doble que la de EPP. Es eficaz por vía intravenosa pero la más difundida es la inhalada (admitida para clase funcional III-IV en Estados Unidos; sólo en clase funcional III en Europa). La dosis por sesión inicial es de 2,5 μg (administrada por la boquilla del nebulizador) y de 5 μg para las siguientes (si se tolera). Debe repetirse de 6 a 9 veces al día, en función de la respuesta y la tolerancia individuales. En el estudio AIR¹⁵ (203 pacientes aleatorizados para recibir iloprost [ILP] o placebo durante 12 semanas) se observó una mejoría significativamente de la clase funcional y la calidad de vida, aunque los datos referentes a seguimientos más prolongados son contradictorios. Sus efectos secundarios son comunes a los de PGI_2 por vía sistémica (dolor mandibular, enrojecimiento, cefalea, hipotensión, etc.).

Treprostinil (Remodulin[®], Ferrer)

Análogo estable a temperatura ambiente de la PGI_2 de acción más prolongada (VMP de 2-4 h). Aprobado para clase funcional II-IV en Estados Unidos (sólo en clase funcional III en Europa). Se administra por vía subcutánea mediante bomba portátil. Se absorbe rápidamente, con biodisponibilidad del 100%, y alcanza niveles plasmáticos estables en 10 h. El lugar de infusión debe rotarse para minimizar la inflamación local, su principal efecto secundario. En la actualidad se estudian otras vías alternativas de administración (intravenosa, inhalada y oral). La oral no ha resultado hasta ahora satisfactoria (se aprecian efectos secundarios antes de alcanzar valores terapéuticos aceptables), mientras que la intravenosa, ya autorizada en Estados Unidos, es prometedora por su larga VMP, que conlleva un menor número de manipulaciones en el sistema

infusor. En un ensayo aleatorizado y controlado de 12 semanas en 470 pacientes con HAPI y HAPA a enfermedades del tejido conectivo (ETC) y CCG, en clase funcional II a IV, mejoraron la CF, el TM6M y los parámetros hemodinámicos¹⁶. En seguimientos prolongados se comunicó una respuesta sostenida y un aumento de SV¹⁷.

Beraprost

Es el único análogo de PGI₂ disponible por vía oral. Su VMP es de 3 h. Se han llevado a cabo 2 estudios controlados con resultados contradictorios. En el europeo¹⁸ se evaluaron su eficacia y su seguridad durante 12 semanas en 130 pacientes con HAP en clase funcional II y III. Los pacientes tratados mejoraron en el TM6M, pero sin cambios significativos en la clase funcional o las variables hemodinámicas. En el norteamericano¹⁹, con diseño semejante pero con seguimiento a 12 meses, la mejoría fue significativa para el TM6M a los 3 y 6 meses, pero no se mantuvo posteriormente. Por ello, el medicamento no se ha desarrollado en los países occidentales y sólo está disponible en Japón y Corea del Sur.

Antagonistas de los receptores de la endotelina

Las endotelinas (ET) constituyen una familia de polipéptidos de 21 aminoácidos que tienen un importante papel en la regulación del tono vascular. La ET-1 se sintetiza predominantemente en las células endoteliales a partir de la preproendotelina, precursora de 212 aminoácidos, por la acción sucesiva de la endopeptidasa (que da lugar a un péptido de 38 aminoácidos, "big-ET-1") y la enzima de conversión de la endotelina (ECE). La VMP de ET-1 es de 4-5 min y actúa, a modo de hormona local, sobre 2 receptores (ET_A y ET_B). Los receptores ET_A se localizan en los miocitos de la pared vascular y en cardiomiocitos, mientras que los ET_B tienen 2 localizaciones diferentes en los vasos: la célula de

músculo liso y la endotelial. El estímulo de los receptores (A o B) sobre la célula muscular lisa produce la activación de fosfolipasa C, generando diacilglicerol e inositol trifosfato (IP3); éste, a su vez, incrementa la concentración citosólica de Ca^{++} favoreciendo la contracción del músculo liso. Tanto el Ca^{++} como diacilglicerol actúan como mitógenos y favorecen la hiperplasia y la proliferación de los vasos pulmonares. El estímulo sobre el receptor de la célula endotelial ET_B activa la síntesis de NO y PGI_2 produciendo vasodilatación y disminuye, metabolizándolos, los valores de ET-I. Ésta incrementa, además, la proliferación de fibroblastos a través de la liberación de fibronectina (de origen endotelial), la producción de colágeno y la reacción inflamatoria (incrementa la permeabilidad vascular, la estimulación de mastocitos y neutrófilos, la producción de elastasas y citocinas proinflamatorias y la quimiotaxis). Los efectos mitogénicos de ET-I están mediados por ambos receptores, ET_A y ET_B . En los pacientes con HAP se han detectado valores elevados de ET-I circulante, que se correlacionan directamente con la gravedad del proceso, y una expresión elevada de sus receptores en lesiones plexiformes^{20,21}. En la actualidad, tras la supresión de la comercialización del sitaxentán, contamos con 2 fármacos antagonistas de los receptores de la ET-I (ARE): bosentan (bloqueo dual de los receptores A y B de la ET-I) y ambrisentan (bloque selectivo del receptor A). La ventaja de un bloqueo respecto al otro constituye un tema controvertido²¹.

Bosentan (Tracleer[®], Actelion)

Bloqueador dual de los receptores ET_A y ET_B , fue el primer fármaco oral autorizado en Europa para pacientes en clase funcional III y II (en Estado Unidos y Canadá también para la clase funcional IV). Su VMP es de 5,4 h. En el ensayo BREATHE-I²², 213 pacientes en clase funcional III-IV fueron aleatorizados para recibir tratamiento con bosentan (BST) (62,5 mg/12 h incrementa-

do a 125 o 250 mg/12 h) frente a placebo. Se comprobó una respuesta favorable en el TM6M, la disnea y el tiempo de deterioro clínico en los tratados. Se produjo un incremento de transaminasas en el 10% de los pacientes, relacionado con la dosis mayor, que se resolvió en todos los casos al disminuirla. Por ello, la de 125 mg/12 h se considera más adecuada. McLaughlin²³, en su valoración de 2 estudios controlados acerca de la eficacia de BST frente a placebo, y sus extensiones, en pacientes con HAPI, la mayoría de ellos en clase funcional III, comprobó que la SV con BST como tratamiento de primera línea fue semejante a la de históricos, comparables, tratados desde el principio con EPP. Los que al inicio estaban en clase funcional IV o con un TM6M < 358 m tuvieron una SV menor por lo que, en ellos, se aconseja utilizar prostanoides, y no BST, conclusiones semejantes a las de Provencher et al²⁴. Por otra parte, debe asociarse tempranamente EPP si no se observa una respuesta favorable a BST en pocos meses, ya que se logra un efecto de rescate en relación con la SV²³. El tratamiento en primera línea con BST (asociado o no a prostanoides con posterioridad) tiene un efecto muy favorable sobre la SV en pacientes con HAPA a ETC y, especialmente, a ES²⁵. Diferentes trabajos (analizados en su conjunto por McLaughlin)²⁶ apoyan la idea de que el empleo de BST en primera línea (con o sin la posterior asociación o sustitución con EPP) mejora la SV en cualquiera de las variantes de HAP cuando se compara con la de pacientes que se tratan sólo con EPP desde el inicio. También se han obtenido resultados alentadores con BST en HAPA a infección por VIH (BREATHE-4), síndrome de Eisenmenger (BREATHE-5), hipertensión portal, HPTL de localización distal o no subsidiaria de cirugía y en la HAP en la infancia (BREATHE-3). En el estudio EARLY²⁷ se analizó la SV de 93 pacientes (clase funcional II) tratados con BST comparada con la de 92 tratados con placebo. En los primeros se observó una mejoría hemodinámica y un retraso significativo del tiempo transcurrido hasta el deterioro clínico, lo

que aboga por posibilidad de inicio de tratamiento de la HAP en fases cada vez más tempranas (de hecho, este estudio propició la autorización del empleo de BST en CF II). BST se metaboliza en el hígado a través las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 y se elimina por excreción biliar. En cuanto a las interacciones descritas al asociar BST con otros medicamentos, hay que tener en cuenta que casi nunca constituyen una contraindicación absoluta pero obligan a una vigilancia especialmente cuidadosa de los pacientes. Cuando BST se asocia con sildenafil, su concentración puede elevarse hasta en un 50% (mientras que la de este se reduce en un 50%); no obstante, estas modificaciones apenas tienen significado clínico. BST puede reducir la eficacia de anticonceptivos hormonales y de simvastatina y elevar la toxicidad de antidiabéticos orales. Ketoconazol y ciclosporina elevan el área bajo curva de BST; son estos dos fármacos los que realmente contraindican de forma más absoluta la asociación con BST. El efecto de BST sobre la metabolización de warfarina carece de trascendencia a las dosis utilizadas en clínica. Tampoco es necesario ajustar las dosis de digoxina o de retrovirales. Como efectos secundarios se han descrito, además de la elevación reversible de las transaminasas con una frecuencia del 5-10%, anemia, edemas, rubor facial, cefalea y disnea no relacionadas con la HAP. Debe controlarse inicial y mensualmente los niveles de transaminasas. BST está contraindicado en pacientes embarazadas. En niños, la dosis de BST debe adaptarse al peso. Tal como se desprende de los resultados del estudio FUTURE-I, la dosis recomendada es de 2 mg/kg de peso, cada 12 horas. En el caso de que el paciente pese más de 30 kg, las dosis serán las mismas que en el paciente adulto.

Ambrisentan (Volibris® , GSK)

Está aprobado para el tratamiento de pacientes en clase funcional II y III. Su VMP es de 9-15 h con afinidad 260 veces mayor para el

r-ET_A que para r-ET_B. En los estudios ARIES-1 y ARIES-2 (394 pa-cientes en conjunto) se comprobó la eficacia de ambrisentan (ABST) a las 12 semanas para el TM6M y, de forma más variable, retraso del deterioro clínico y mejoría de la clase funcional, la disnea y la concentración de BNP (objetivos secundarios)²⁹. A diferencia de otros ARE, ABST no interfiere con la warfarina. La frecuencia de toxicidad hepática, reversible, fue del 3,4%.

Sitaxentan (Thelin[®], Encysive)

Fue aprobado, en Europa, para su utilización en pacientes en clase funcional III (también para clase funcional II en Canadá). Es 6.500 veces más afín para el receptor ET-A que para el ET-B y su VPM es de 5-7 h. En el primer estudio piloto (en clase funcional II-IV) se administró en dosis de 100-500 mg/12 h (aproximadamente 6 mg/kg/12 h)²⁸. A las 12 semanas se observó incremento en el TM6M y una mejoría hemodinámica significativa, aunque se produjeron 2 casos de hepatitis aguda, una de ellas fatal, con dosis inicial de 600 mg/día. Pese a las aparentes ventajas de SXT en lo que se refiere a menor hepatotoxicidad teórica, el empleo del fármaco sufrió un importante revés en diciembre de 2010 al comunicarse 2 nuevos casos de lesión hepática aguda con resultado mortal. Esta circunstancia llevó a la retirada del fármaco.

Inhibidores de fosfodiesterasa 5

Sildenafil (Viagra[®], Revatio[®], Pfizer)

Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), enzima degradante del guanósil-monofosfato cíclico (GMPc), potente vasodilatador y antiagregante inducido por la liberación de

NO en la pared vascular. Sildenafil (SDF) produce, mediante la prolongación de la semivida de GMPc, un efecto vasodilatador pulmonar (fig. 2). El incremento de GMPc inhibe, a su vez, la FDE-3, con lo que produce también un aumento en la concentración de AMPc responsable del efecto inotrópico positivo de SDF sobre la hipertrofia ventricular derecha (HVD) en pacientes con HP (en la que, a diferencia del corazón normal, en el que no se aprecia este efecto, se observa la presencia de PDE-5)³⁰. Esta circunstancia podría establecer la preferencia, en caso de HVD, de utilizar SDF mejor que ARE (ya que el estímulo por ET-1 de sus receptores, que igualmente se expresan en la HVD y no en el corazón normal, aumenta la contractilidad y, en este sentido, su bloqueo resultaría perjudicial). SDF ha sido aprobado en Estados Unidos en dosis de 20 mg/3 veces al día, sin limitación de la clase funcional (en Europa sólo para la clase funcional III), aunque en la mayoría de los estudios realizados la dosis utilizada ha sido de 80 mg/3 veces al día⁶. Se ha demostrado su eficacia y su seguridad en HAPI o HAPA, en adultos y en niños, pero es muy escasa la información enfocada a valorar su efecto a largo plazo en la SV. El estudio SUPER-1³¹ (sobre 278 pacientes con HAPI, HAPA a ETC o a CPC en clase funcional III-IV), con dosis de 20, 40 y 80 mg/3 veces al día, puso de manifiesto una mejora, a las 12 semanas, de la clase funcional, la hemodinámica y el TM6M. No hubo diferencias entre las 3 dosis (salvo mejoría hemodinámica, que fue mejor con 80 mg) y la respuesta fue semejante en todos los grupos. En la fase de extensión del estudio^{1,31} (141 pacientes con HAPI en clase I-IV) la SV al año fue del 96% (mientras que la SV esperada era del 71%). Los efectos adversos más frecuentes con SDF son diarrea (sobre todo asociada a prostanoides), dispepsia, dolor de espalda, congestión nasal y alteración de la visión de colores. Potencia los efectos de los nitratos (hipotensión arterial) y la warfarina.

Tadalafilo (Adcirca[®], Lilly)

Es otro inhibidor de la PDE-5 con una VMP mayor (16 h, con lo que se consiguen valores más estables con una sola dosis diaria, oral, de 40 mg). Ha sido aprobado para el tratamiento de HAPI y HAPA en clase funcional II-III. En el estudio PHIRST³² se analiza la respuesta a diferentes dosis en pacientes en clase funcional II-IV, tanto naïve como tratados con BST, durante 16 semanas. Se comprobó, con dosis de 40 mg, una mejora del TM6M (especialmente en el grupo naïve y con clase funcional avanzada). La hemodinámica y la clase funcional mejoraron también en el grupo naïve, pero no en combinación con BST. La SV, después de un año (estudio de extensión PHIRST-2), fue del 96,4% con mantenimiento de la clase funcional. Los efectos secundarios de tadalafilo (TDF) son superponibles a los de SDF. La concentración plasmática de TDF se redujo un 26% cuando se asoció a BST (la de éste no se modificó)³².

Estimuladores de la guanilato-ciclasa

Riociguat (Bayer) actúa incrementando los valores de GMPc de forma similar a SDF, aunque por un mecanismo distinto: aumentando los valores de guanilato-ciclasa soluble (sGC) de forma tanto sinérgica como independiente de NO (fig. 2). En un estudio de 12 semanas se comprobó una respuesta positiva (hemodinámica y en el TM6M) en pacientes con HAPI o HPTL³³. Están en marcha nuevos estudios.

Tratamientos combinados

Aunque la SV de los pacientes con HAP tratados con los nuevos fármacos ha mejorado, no se consigue en todos ellos una respuesta satisfactoria. Por esta razón, en ellos, un esquema terapéutico

basado en la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción podría obtener mejores resultados que la monoterapia. Su efecto no es simplemente aditivo. Ya se ha mencionado que SDF eleva indirectamente los valores de AMPc potenciando así el efecto vasodilatador de los prostanoides⁷. Hay numerosos trabajos acerca de la seguridad y la eficacia de diferentes asociaciones (SDF + prostanoides³⁴, BST + ILP inhalado³⁵, BST + EPP³⁶, BST + TPT inhalado³⁷, BST + SDF³⁸ o TDF + BST³⁹, entre otros), pero ninguno de ellos proporciona conclusiones incontestables acerca de tasas de SV, ya que el número de pacientes y el tiempo de observación son muy limitados. Además, el TM6M (parámetro de valoración primaria más común) resulta muy insuficiente, ya que su variación con un segundo fármaco siempre es de menor cuantía. Se han propuesto nuevos algoritmos de tratamiento basados en la combinación de fármacos, dirigidos a una mayor comodidad de administración (preferencia por la vía oral e inhalada), a disminuir los efectos adversos y a potenciar la eficacia por la suma de efectos beneficiosos. El de Hoepfer et al⁴⁰ combina los fármacos mediante un protocolo orientado a objetivos con el que mejoró la SV. En general, la finalidad del tratamiento combinado es mantener a los pacientes en situación estable y satisfactoria (tabla I)⁶ considerando como tal aquella en que se cumplen todos (o casi todos) los criterios de la columna de la izquierda de la tabla. El desplazamiento de la situación hacia la columna de la derecha de forma completa (inestable e insatisfactoria) o incompleta (estable e insatisfactoria) obliga a replantear el tratamiento⁶. Otro importante punto en discusión es el empleo de tratamiento combinado en primera línea.

Tratamiento de transición

La aparición de efectos secundarios puede obligar a modificar una estrategia terapéutica preestablecida: la toxicidad hepática justifica

Tabla 1. Parámetros con importancia confirmada para valorar la gravedad, la estabilidad y el pronóstico de la enfermedad en la hipertensión pulmonar

Mejor pronóstico	Determinación del pronóstico	Peor pronóstico
No	Evidencia clínica de insuficiencia VD	Sí
Lento	Velocidad progresión de síntomas	Rápida
No	Síncope	Sí
I, II	CF de la OMS	IV
Más largo (> 500 m)*	TM6M	Más corto (< 300 m)*
Consumo máximo O ₂ > 15 ml/min/kg	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Consumo máximo O ₂ < 12 ml/min/kg
Normal o casi normal	Concentración de BNP/NT-proBNP	Muy elevadas y en aumento
Sin derrame pericárdico	Resultados ecocardiográficos	Derrame pericárdico
ESPAT > 2 cm		ESPAT < 2 cm
PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2,5 l/min/m ²	Hemodinámica	PAD > 15 mmHg o IC ≤ 2 l/min/m ²

*Dependiente de la edad.

IC: índice cardíaco; CF: clase funcional; ESPAT: excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo; PAD: presión de aurícula derecha; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; VD: ventrículo derecho.

Adaptada de Galliè N, et al.

el cambio de uno a otro ARE; algunos pacientes no soportan las complicaciones locales de TPT y es necesario buscar una alternativa. Una situación diferente, en pacientes con respuesta favorable a determinado tratamiento, sería el paso a otra modalidad menos agresiva, menos compleja o mejor tolerada. Por ejemplo, cambio del tratamiento inicial con EPP i.v. a TPT s.c. o a tratamiento oral (SDF o ARE), aislados o en combinación, siempre que no conlleve pérdida del beneficio inicial. No se dispone aún de guías terapéuticas que faciliten estas decisiones por lo que, igual que para el tratamiento de combinación, ponerlas en práctica exige un alto nivel de experiencia y extremar el nivel de exigencia en el control y el seguimiento de los pacientes⁷.

Tratamiento invasivo

El trasplante pulmonar (o cardiopulmonar) y la auriculoseptostomía (AS) se reservan en la actualidad para pacientes en los que el tratamiento médico ha fracasado (fig. 1).

Trasplante pulmonar o cardiopulmonar

Se considera indicado en pacientes que reciben un tratamiento intensivo óptimo (EPP) durante al menos 3 meses, con persistencia o progresión a clase funcional III-IV, baja tolerancia en el TM6M (< 350 m), síncope incontrolado, hemoptisis o IC, PAS < 120 mmHg, deterioro hemodinámico importante (índice cardíaco < 2 l/min/m²; PAPm > 55 mmHg; presión auricular derecha [PAD] > 15 mmHg) y saturación venosa de O₂ (SvO₂) < 60%^{7,41} en ausencia de contraindicaciones. Analizar los criterios de elección para una u otra modalidad de trasplante (cardiopulmonar [TCP] o pulmonar [TP] unilateral o bilateral) excede los propósitos de este trabajo. En general, los pacientes con HAP sin cardiopatía congénita asociada no precisan TCP⁴¹. La mortalidad relacionada

con el TP es, durante el primer año, mucho más elevada que para otras condiciones diferentes de la HAP con TP, aunque mejora considerablemente tras dicho período. La media de SV postrasplante, en pacientes con HAPI, es de 4 años⁷.

Auriculoseptostomía

Es una medida de transición al TP, cuando se cumplen los criterios de indicación quirúrgica, o una alternativa a éste en caso de contraindicación⁴¹. No está indicada en pacientes con riesgo de muerte inminente e IC derecha grave. Son factores de mal pronóstico, que contraindican la AS, una PAD > 20 mmHg, un RVP > 55 U/m², una SvO₂ < 90% y una SV calculada a un año < 40%⁴¹.

Nuevos tratamientos

La complejidad de los mecanismos implicados en la vasomotricidad y el remodelado, tanto de la circulación pulmonar como de la pared miocárdica (incluidas la disfunción mitocondrial o de canales de K⁺, los mediadores inflamatorios, o las señales de crecimiento celular y de apoptosis), abre nuevas perspectivas terapéuticas que se encuentran aún en fases muy iniciales en cuanto a la valoración de su eficacia⁴². Inhibidores de la Rho-cinasa (elemento fundamental en la actuación del Ca⁺⁺ sobre la vasoconstricción) como fasudil producen una disminución ligera de la PAPm y más marcada de la RVP. Probablemente, los inhibidores de la PDE-5 actúan también, al menos en parte, por esta vía, además de poseer efectos inotrópicos³⁰. Imatinib, antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) aprobado para el tratamiento de procesos mieloproliferativos, ha resultado útil en casos aislados o series muy reducidas de pacientes con HAP. Otros agentes aún en fase experimental más

temprana o utilizados en contados casos son la grelina, péptido con actividad vasomotora; B9972, agonista del receptor 2 de la bradisinina que actúa potenciando la liberación endotelial de NO y PGI₂; el péptido intestinal vasoactivo (VIP), reducido en pacientes con HAP en sangre y tejido pulmonar y que suministrado en aerosol en 8 pacientes mejoró sus parámetros hemodinámicos; los inhibidores de elastasa o del receptor de factor de crecimiento endotelial (EGFr); las estatinas, antisurvivina; la ciclosporina; los agentes estimulantes de los canales de potasio Kv1.5, tales como levosimedan i.v.; el dicloroacetato oral; el tratamiento génico con nebulización de Kv1.5 adenoviral. Su generalización, en clínica, aislados o en combinación, depende del desarrollo de nuevos estudios⁴².

Bibliografía

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofski E, Brundage B, Detre K, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
2. Sánchez Román J, García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Castillo Palma MJ. Tratamiento médico e impacto en la supervivencia en la hipertensión pulmonar. *Av Hipertensión Pulmonar.* 2007;10:1-8.
3. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30:394-403.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122:156-63.
5. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:578-84.

6. Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá A, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1464.e1-e58.
7. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Int Med*. 2005;258:199-215.
8. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:70-5.
9. 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;334:296-302.
10. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.
11. Badesch DB, Tanson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:425-34.
12. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst R. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
13. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1433-9.
14. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol. A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999;30:641-8.
15. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
16. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Rubin LJ; Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.

17. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1636-43.
18. Galiè N, Humbert M, Vachiéry 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, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-502.
19. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2119-25.
20. Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:407-15.
21. Opitz CF, Ewert R. Dual ET(A)/ET(B) vs. selective ET(A) endothelin receptor antagonism in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2006;36 Suppl 3:1-9.
22. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
23. McLaughlin V, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:244-9.
24. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27:589-95.
25. Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart*. 2006;92:926-32.
26. McLaughlin VV. Survival in patients with primary pulmonary hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest*. 2006;36 Suppl 3:10-5.
27. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-100.
28. Barst RJ, Rich S, Widlitz A et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an oral endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002;121:1860-8.

29. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of ARIES Study I - 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
30. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*. 2007;116:238-48.
31. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
32. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Ronald J, Oudiz RJ, Simonneau G, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
33. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H, Schermuly R, Weissmann N, Seeger W, et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol*. 2010;6:155-6.
34. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Martínez Martínez A, Bautista Lorite A, Santos Ramos B, Sánchez Román J. Tratamiento combinado con prostaciclina intravenosa y sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:64-6.
35. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-63.
36. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-9.
37. Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1433-7.
38. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:469-75.
39. Galiè N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
40. Hoepfer M, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J*. 2005;26:858-63.

41. Sandoval Zárate J, Carrillo A, Córdova J, Martínez Guerra ML. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar. Alternativas de intervencionismo y cirugía. *Neumol Cir Torax (Mex)*. 2006;65 Supl 4: 68-76.
42. Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M. Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;118:1486-95.