

Archivos de Cardiología de México

Volumen **73**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Abril-Junio **2003**
April-June

Artículo:




¿Qué es lo nuevo en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar?

Derechos reservados, Copyright © 2003
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

¿Qué es lo nuevo en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar?

Tomás Pulido Zamudio*

Resumen

En años recientes, el mejor conocimiento de la patobiología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), ha originado el desarrollo de nuevos medicamentos para su tratamiento. El uso a largo plazo de epoprostenol, que fue el primer medicamento aprobado, ha sido recientemente evaluado, demostrándose una mejoría en la supervivencia de pacientes con HAP a 3 años. En el último año, la Agencia para los Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó el bosentan (bloqueador no selectivo de los receptores de endotelina, cuyo uso es oral) y al treprostinil (un análogo de prostaciclina para uso subcutáneo). Actualmente se están llevando a cabo al menos tres estudios multicéntricos, internacionales, los cuales pretenden evaluar la eficacia de: 1) un suplemento dietético rico en arginina (precursor de óxido nítrico), 2) de sitaxsentan (bloqueador selectivo de receptores A de endotelina) y 3) de sildenafil (inhibidor de la 5-fosfodiesterasa) en pacientes con HAP.

Summary

WHAT IS NEW IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION?

In recent years, the better understanding of the pathobiology and pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (PAH) has led to the development of new drugs for its treatment. Epoprostenol, which was the first drug approved for PAH, has shown an improvement in the survival at 3 years in patients with primary pulmonary hypertension. Recently, the Food and Drug Administration has approved two new compounds, Bosentan (an oral, non-selective endothelin receptor blocker) and Treprostinil (a subcutaneous prostacyclin analog). At least three multicenter, international studies are currently in progress. These studies include the use of a diet supplement rich in arginine (nitric oxide precursor), the evaluation of an endothelin A-receptor blocker (Sitaxsentan), and the evaluation of Sildenafil (a 5-phosphodiesterase inhibitor). As long as research continues to scrutinize the pathogenesis of this disease, clues to possible new therapies are warranted.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar. Epoprostenol. Bosentan.

Key words: Pulmonary arterial hypertension. Epoprostenol. Bosentan.

Recientemente se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas para el manejo de la hipertensión pulmonar primaria (HPP) que, hasta hace poco, se encontraba limitado al uso de anticoagulantes orales, calcioantagonistas (en aquellos pacientes con una respuesta hemodinámica positiva), trasplante pulmonar, y septostomía atrial. Estas nuevas alternativas se han desarrollado gracias a un mejor conocimiento en la patobiolo-

gía y fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). A continuación analizaremos algunos de estos nuevos medicamentos y sus indicaciones actuales.

Análogos de la prostaciclina

Desde que se identificó a la prostaciclina como un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario hace más de dos décadas,¹ varios estudios han evaluado su uso o el de sus

* Departamento de Cardioneumología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1-4to Piso, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México D.F.) Tel. 5573-2911 ext. 1355. pultom@cardiologia.org.mx

análogos (epoprostenol, treprostinil, beraprost, iloprost) en la HPP.²⁻⁵ En 1996, Barst y colaboradores² estudiaron 41 pacientes con HPP que recibieron infusión intravenosa continua de epoprostenol durante 12 semanas y los compararon con 40 pacientes bajo terapia convencional. Los investigadores demostraron una reducción en la presión arterial pulmonar media de 5 mmHg, un aumento del índice cardíaco de 0.3 L/min/m² y un incremento en 32 metros en la distancia caminada en 6 minutos. Todos estos valores fueron estadísticamente significativos al compararlos con los valores basales. El estudio mostró también un impacto favorable del medicamento en la sobrevida. Al presentar estos resultados, la Administración para Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en Inglés) aprobó el epoprostenol para tratamiento de HPP en pacientes en clase III y IV de la New York Heart Association. Más recientemente se ha analizado el beneficio del epoprostenol a largo plazo en estos pacientes. McLaughlin y cols.⁶ siguieron a 162 pacientes con HPP por 36.3 meses y encontraron que la sobrevida a 1, 2 y 3 años era significativamente mayor al compararla con la sobrevida predicha de acuerdo a la ecuación derivada del registro americano de HPP, siendo ésta de 87.8% vs 58.9%, 76.3% vs 46.3% y 62.8% vs 35.4% respectivamente. Los factores predictivos de sobrevida después de un año de terapia fueron clase funcional y mejoría en la tolerancia al ejercicio, índice cardíaco y presión pulmonar media.⁶ A pesar de estos resultados, el uso del Epoprostenol presenta ciertas desventajas: requiere de la utilización de un catéter central con riesgo de desarrollar infecciones sistémicas, muerte súbita si la infusión se detiene por falla en la bomba y, un aspecto importante en nuestro medio, el costo (\$60,000 a \$120,000 dólares al año). Debido a estos inconvenientes, diversos compuestos derivados de la prostaciclina se han desarrollado recientemente, entre ellos el treprostinil y el iloprost.

El treprostinil es un análogo de la prostaciclina que se administra de forma continua por vía subcutánea. En uno de los estudios más grandes en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tanto primaria como asociada a enfermedades de colágena y cardiopatías congénitas en clase II, III y IV (469 pacientes), la infusión continua de treprostinil durante 12 se-

manas, produjo un incremento de 19.7 metros en la distancia caminada de 6 minutos, además de mejoría en la hemodinámica pulmonar (incremento del gasto cardíaco, disminución de la presión pulmonar media y disminución de la resistencia vascular pulmonar).³ Es importante señalar, sin embargo, que el mayor efecto en cuanto a caminata (diferencia de 32.8 metros), se observó en aquellos pacientes en clase funcional III y IV y con los diagnósticos de HPP o asociada a enfermedades de la colágena. La FDA aprobó el treprostinil para manejo de la hipertensión arterial pulmonar en 2002 y muy probablemente sea aprobado este año por la Unión Europea. Los efectos secundarios más importantes se observan en el sitio de punción (habitualmente abdomen) y se caracterizan por dolor local, ardor y enrojecimiento de la piel. El costo aproximado del treprostinil en los Estados Unidos es de \$60,000 a 90,000 dólares. Tanto el iloprost (inhala-do)⁵ como el beraprost (oral)⁴ han sido estudiados recientemente en Europa, los resultados parecen ser alentadores y actualmente están siendo analizados por los organismos reguladores de la Unión Europea. Se espera su aprobación para uso comercial en breve.

Bloqueadores de los receptores de endotelina

Se ha demostrado previamente que la endotelina (ET) juega un papel importante en la patogenia de la hipertensión arterial pulmonar. Se sabe que es una de las sustancias vasoconstrictoras más potentes del organismo y que además tiene actividad mitogénica.⁷ El bosentan es un bloqueador no selectivo de los receptores de ET en la célula de músculo liso (bloquea tanto a receptores A como B). En un estudio multicéntrico internacional que incluyó 213 pacientes con HAP (primaria y asociada a colágena) en clase funcional III y IV, que valoró dos dosis de bosentan (125 mg y 250 mg dos veces al día), confirmó una mejoría en la distancia caminada en 6 minutos (44 metros de diferencia comparado con placebo).⁸ Este estudio dio pie para que la FDA aprobara el bosentan, siendo el primer medicamento vía oral para tratamiento de la HAP. El principal efecto secundario de este medicamento es la elevación de enzimas hepáticas, siendo la elevación dosis dependiente, y con remisión una vez que se ha descontinuado el medicamento.

Por lo mismo, se recomienda usarlo con precaución en pacientes que presentan alteración conocida en pruebas de función hepática. La dosis mejor tolerada y aprobada actualmente de bosentan es de 125 mg dos veces al día. Se recomienda realizar evaluación de enzimas hepáticas antes de iniciar el medicamento y posteriormente cada mes durante los primeros 4 meses. El costo del bosentan es de aproximadamente \$35,000 dólares al año.

Actualmente se están desarrollando estudios multicéntricos para evaluar la eficacia y seguridad con otros bloqueadores selectivos de endotelina (actúan únicamente sobre los receptores A), el sitaxsentan y el ambrisentan. Los resultados preliminares son alentadores.⁹

¿Cuál de los dos fármacos (bosentan y treprostinil) recientemente aprobados por la FDA es mejor?

Analizando detalladamente los resultados de los dos estudios multicéntricos^{3,8} y ajustando los grupos de pacientes con las mismas características, es decir, pacientes con HAP primaria y asociada a colágena y únicamente en clase funcional III y IV, podemos decir que, independientemente de los efectos secundarios y de la vía de administración, los dos medicamentos parecen ser igualmente efectivos. La meta primaria (mejoría en distancia caminada comparada con placebo) en ambos estudios arrojó una diferencia significativa: fue de 38.2 metros con treprostinil y de 34.6 metros con bosentan (dosis aprobada de 125 mg BID). Por

lo anterior, ambos medicamentos pueden ser la primera elección para manejo de HAP en aquellos pacientes que no responden a calcio-antagonistas.

Futuro inmediato en el manejo de la HAP

Actualmente se están llevando a cabo o se encuentran en etapa de planeación varios estudios multicéntricos en pacientes con HAP.

Nuestro grupo, junto con los de otros 14 países, está evaluando la utilidad de un suplemento de arginina vía oral. Hay que recordar que la arginina es el aminoácido precursor del óxido nítrico endógeno, cuyos niveles se encuentran disminuidos en pacientes con HAP.¹⁰

Se sabe que el óxido nítrico convierte el guanidil-mono-fosfato (GMP) a GMP cíclico (GMPc), y éste, a su vez, produce vasodilación e inhibición del crecimiento de las células de músculo liso en la circulación pulmonar. El GMPc es neutralizado por la enzima fosfodiesterasa-5 (FDE-5). El sildenafil es un bloqueador selectivo de la FDE-5. Recientemente han aparecido en la literatura varios reportes de casos y resultados de estudios pequeños, no controlados sobre el uso de sildenafil en HAP.¹¹ Por esto, se está llevando a cabo un estudio multicéntrico que incluye 30 países y 240 pacientes para evaluar la efectividad de 3 dosis diferentes de sildenafil en pacientes con HAP tanto primaria como asociada a enfermedades de la colágena y cuya meta primaria es la diferencia en distancia caminada en 6 minutos, las metas secundarias a evaluar son cambios en calidad de vida y en variables hemodinámicas.

Finalmente, en la *Figura 1* se ilustra el algoritmo para el tratamiento actual de la HAP. Todos los pacientes deberán estar anticoagulados. Los calcioantagonistas continúan siendo la base del manejo en HPP en los pacientes que tienen una respuesta positiva durante el reto agudo con adenosina, epoprostenol u óxido nítrico (25% de pacientes responderán a este reto). En aquellos que no respondan o cuyas condiciones clínicas se deterioren, el uso de bosentan o treprostinil estaría indicado. El epoprostenol se deberá utilizar en aquellos pacientes en clase funcional IV o cuando alguna de las terapéuticas anteriores haya fallado, quedando como últimas opciones, la septostomía atrial y el trasplante pulmonar.

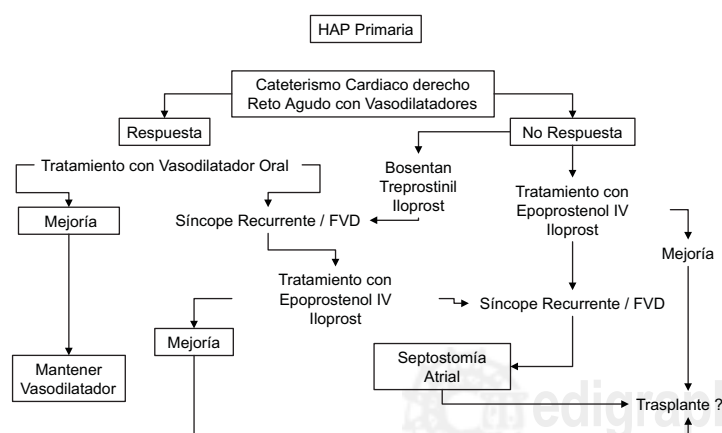


Fig. 1. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria. Todo paciente deberá ser inicialmente estudiado con reto vasodilatador durante la realización de cateterismo cardíaco derecho. FVD = falla de ventrículo derecho. Modificado de Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial Septostomy for Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med 2001; 22: 547-560.

Referencias

1. MONCADA S, GRYLEWSKI R, BUNTING S, VANE JR: *An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation*. *Nature* 1976; 263: 663-665.
2. BARST RJ, RUBIN LJ, LONG WA, McGOON MD, RICH S, BADESCH D, ET AL: *A comparison of continuous intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension*. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
3. SIMONNEAU G, BARST RJ, GALIÉ N, NAEIJE R, RICH S, BOURGE RC, ET AL: *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: 800-804.
4. GALIÉ N, HUMBERT M, VACHIÉRY JL, VIZZA CD, KNEUSSL M, MANES A, ET AL: *Effects of beraprost, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-1502.
5. OLSCHESKI H, SIMONNEAU G, GALIÉ N, HIGENBOTTAM T, NAEIJE R, RUBIN LJ, ET AL: *Inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension*. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
6. McLAUGHLIN V, SHILLINGTON A, RICH S: *Survival in primary pulmonary hypertension: The impact of Epoprostenol therapy*. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482.
7. TUDER RM, COOL CD, YEAGER M, TARASEVICIENE-STEWART L, BULL TM, VOELKEL N: *The pathobiology of pulmonary hypertension. Endothelium*. *Clin Chest Med* 2001; 22: 405-418.
8. RUBIN LJ, BADESCH D, BARST RJ, GALIÉ N, BLACK CM, KEOGH A, ET AL: *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
9. BARST RJ, RICH S, WIDLITZ A, HORN E, McLAUGHLIN V, McFARLIN J: *Clinical efficacy of sitaxsentan, an Endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: Open-label pilot study*. *Chest* 2002; 121: 1860-1868.
10. NAGAYA N, UEMATSU M, OYA H, SATO N, SAKAMAKI F, KYOTANI S, ET AL: *Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 163: 887-891.
11. MICHELAKIS E, TYMCHAK W, LIEN D, WEBSTER L, HASHIMOTO K, ARCHER S: *Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with nitric oxide*. *Circulation* 2002; 105: 2398-2403.

