

## Tratamiento farmacológico actual de la hipertensión arterial pulmonar

Tomás Pulido Zamudio\*

### Resumen

Hasta hace unos años, la hipertensión arterial pulmonar se consideraba una enfermedad intratable pero gracias al mejor conocimiento de la patobiología, se han desarrollado nuevos medicamentos para su manejo, los cuales se pueden dividir en 3 grupos: 1. Análogos de prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostinil); 2. Antagonistas de la endotelina (bosentan, sitaxsentan); y 3. Bloqueadores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil). Diversos estudios multicéntricos controlados han evaluado la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos demostrando mejoría en la capacidad para realizar ejercicio, mejoría en la calidad de vida, mayor tiempo para el deterioro clínico al ser comparados con el manejo convencional. Algunos estudios, incluso, han evidenciado una mayor supervivencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. A pesar de los avances en su manejo, la hipertensión arterial pulmonar sigue siendo una enfermedad incurable, por lo que actualmente se está evaluando la combinación de fármacos con diferente mecanismo de acción.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar. Prostanoides. Antagonistas de endotelina. Bloqueadores de fosfodiesterasa-5.

**Key words:** Pulmonary arterial hypertension. Prostanoids. Endothelin receptor antagonists. Phosphodiesterase-5 inhibitors.

### Summary

#### PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Until recent years, pulmonary arterial hypertension was considered as an untreatable disease. However, with the better knowledge in its pathobiology, new drugs have been developed. These new drugs can be divided in three main groups: 1. Prostacyclin analogs (Epoprostenol, iloprost, treprostinil); 2. Endothelin antagonists (Bosentan, sitaxsentan); and 3. Phosphodiesterase-5 inhibitors (Sildenafil). Numerous studies have evaluated the safety and efficacy of these drugs, showing significant improvement in exercise capacity, quality of life and time to worsening. Some of them have even showed a better survival when compared with conventional treatment. Despite these advances, pulmonary arterial hypertension remains an incurable disease, so the focus of new studies is the combination of two or more drugs with a different mechanism of action.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S4, 198-201)

**H**asta hace unos años, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se consideraba una enfermedad intratable y se pensaba que la vasoconstricción era un factor esencial en el incremento de la resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, con la identificación de la disfunción endotelial como parte fundamental de la patobiología de esta enfermedad se han podido

desarrollar y evaluar nuevos medicamentos. A continuación revisaremos brevemente el manejo farmacológico actual de la HAP.

### 1. Tratamiento convencional

Incluye medidas generales y cambios en el estilo de vida. La actividad física debe ser monitorizada de manera cercana y debe limitarse de acuer-

\* Departamento de Cardioneumología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. Tomás Pulido Zamudio. Departamento de Cardioneumología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INICICH, Juan Badiano Núm. 1-4º piso. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.). Tel. 5573-2911 ext. 1355. E-mail: pultom@cardiologia.org

do a los síntomas del paciente. El embarazo incrementa el gasto cardíaco por lo que se contraindica en mujeres con HAP. Se sugieren los métodos anticonceptivos definitivos en mujeres en edad reproductiva.<sup>1</sup>

Los diuréticos deberán utilizarse de forma cuidadosa porque pueden disminuir el retorno venoso y agravar la disfunción ventricular derecha. La digital puede utilizarse en aquellos pacientes con fibrilación auricular crónica. Se recomienda la utilización de oxígeno cuando se ha documentado hipoxemia. Existen al menos dos estudios observacionales donde la utilización de anticoagulantes orales tiene un efecto benéfico, se sugiere mantener un INR entre 1.5 y 2.0.<sup>2,3</sup>

## 2. Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas siguen siendo parte fundamental del armamentario médico pero sus indicaciones son muy precisas. Deberán utilizarse en pacientes que responden al reto vasodilatador agudo con fármacos vasodilatadores como adenosina, óxido nítrico o epoprostenol.<sup>4</sup> Se considera una respuesta positiva cuando después de la administración del medicamento la presión pulmonar media disminuye  $\geq 10$  mmHg para alcanzar un valor absoluto  $\leq 40$  mmHg con un aumento o sin cambio en el gasto cardíaco. Con estos criterios sólo 10 a 15% de los pacientes se considera respondedor, sin embargo aquellos que lo hacen tienen una excelente sobrevida.<sup>5</sup>

## 3. Análogos de prostaciclina

Actualmente se encuentran disponibles 3 análogos sintéticos de prostaciclina. El epoprostenol, el iloprost y el treprostinil. El epoprostenol fue el primer medicamento aprobado por la FDA para uso en HAP, su administración es intravenosa y continua, por lo que se requiere de la colocación de un catéter central a permanencia.<sup>6</sup> El iloprost es un análogo muy utilizado en Europa por vía inhalada e intravenosa y recientemente aprobado en los Estados Unidos para administrarse únicamente por vía inhalada.<sup>7</sup> Las inhalaciones deben aplicarse de 6 a 8 veces al día. El treprostinil se utiliza en infusión continua por vía subcutánea, sin embargo produce efectos secundarios importantes en el sitio de punción como edema, enrojecimiento y dolor importante.<sup>8</sup> Por tal motivo se ha aprobado su utilización por vía

intravenosa con buenos resultados.<sup>9</sup> Una de las ventajas del treprostinil sobre el epoprostenol es que es más estable a temperatura ambiente. Todos estos medicamentos han demostrado una mejoría significativa en la calidad de vida y en la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con HAP.<sup>6-8</sup> El epoprostenol, además, ha demostrado una mejoría importante en su sobrevida.<sup>10,11</sup>

## 4. Antagonistas de la endotelina

El bosentan fue el primer medicamento aprobado dentro de este grupo. Es un bloqueador no selectivo de los receptores de la endotelina-1 (bloquea tanto receptores A como B) que se administra de forma oral, dos veces al día. En dos estudios controlados, doble ciego, aleatorizados y comparados con placebo, los pacientes que recibieron Bosentan caminaron más que los que recibieron placebo y tuvieron menos deterioro.<sup>12,13</sup> Este efecto se mantiene a 1 año de seguimiento.<sup>14</sup> Existe un estudio que demostró mejoría en la función y morfología ventricular derecha evaluadas por ecocardiografía.<sup>15</sup> El bosentan se metaboliza en el hígado, por lo que uno de sus principales efectos secundarios es toxicidad hepática caracterizada por elevación de transaminasas. La incidencia de la hepatotoxicidad es baja (entre el 3 y 7%). Las transaminasas disminuyen al suspender el medicamento. El sitaxsentan es un bloqueador selectivo de endotelina (bloquea los receptores A) que también se administra de forma oral pero sólo una vez al día. También ha demostrado mejorar la capacidad para realizar ejercicio en pacientes con HAP.<sup>16,17</sup> Es mucho menos hepatotóxico que el bosentan, aunque interactúa con los anticoagulantes orales por lo que se sugiere que la dosis de warfarina se disminuya a una tercera parte de la habitual. Este fármaco ha sido recientemente aprobado en la Unión Europea, aún está pendiente su aprobación por la FDA.

## 5. Bloqueadores de la fosfodiesterasa-5

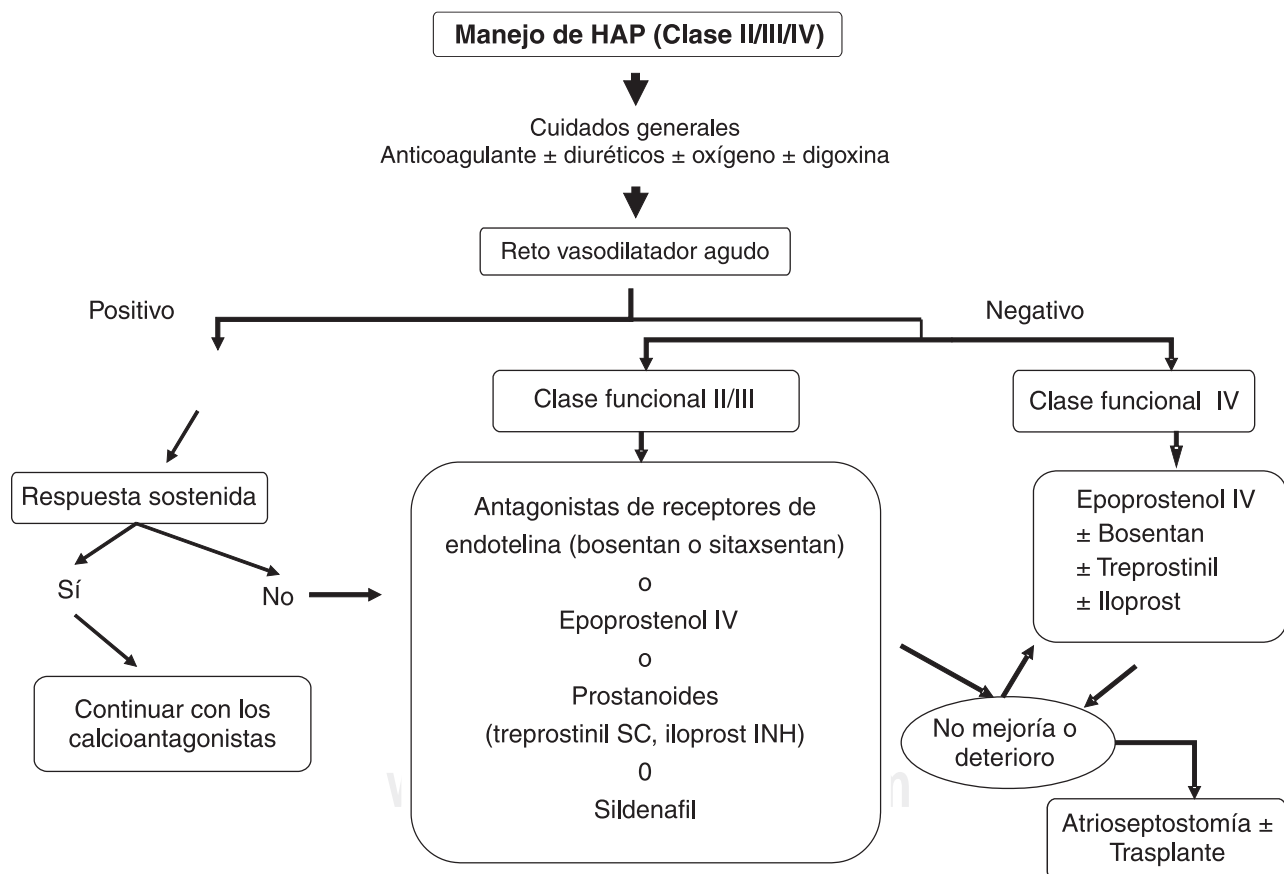
El sildenafil es el primer bloqueador selectivo de la fosfodiesterasa-5 (FDE-5) que ha sido aprobado como tratamiento en pacientes con HAP en clase funcional I a IV de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Un estudio realizado en 278 pacientes que comparó tres dosis diferentes de sildenafil (20, 40 y

80 mg tres veces al día) con placebo, mostró que los pacientes que recibieron el medicamento caminaron 45, 46 y 50 metros más respectivamente.<sup>18</sup> A un año el efecto en caminata se mantuvo.<sup>18</sup> Debido a que el efecto en la distancia caminada fue independiente de la dosis del medicamento, la posología aprobada a nivel mundial es de 20 mg tres veces al día. Dentro de los efectos secundarios reportados se encuentran: cefalea, enrojecimiento de la cara, hipotensión ligera, etc. En general es un medicamento bien tolerado.

### Abordaje del paciente con HAP

En la *Figura 1* se muestra el algoritmo para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar.<sup>19</sup> Después de una evaluación completa se deberá de realizar reto farmacológico. En el caso de que el paciente responda se deberán iniciar calcioantagonistas evaluando al paciente de

forma periódica. En el caso de pacientes no respondedores o en aquellos con deterioro clínico y que ya se encuentran tratados con calcioantagonistas, el manejo farmacológico subsiguiente dependerá de su clase funcional. En pacientes que se encuentren en clase funcional II ó III se sugiere iniciar con un medicamento oral (bosentan o sitaxsentan) o con un análogo de prostaciclina inhalado o subcutáneo (iloprost o treprostinil respectivamente). En pacientes con enfermedad más severa (clase funcional IV) se sugiere iniciar con epoprostenol intravenoso (o treprostinil intravenoso). De acuerdo a la evolución clínica se pueden combinar medicamentos con diferente mecanismo de acción. La septostomía atrial y el trasplante pulmonar se encuentran indicados en pacientes que continúan con deterioro clínico a pesar de un manejo médico máximo.<sup>19</sup>



Abreviaturas: HAP = Hipertensión arterial pulmonar. IV = Intravenoso. SC = Subcutáneo. INH = Inhalado. Modificado de BADESH DB, ABMAN SH, AHEARN GS, ET AL: *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines.* Chest 2004; 126: 35S-62S.

**Fig. 1.** Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

## Referencias

1. RUBIN LJ: *Primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med 1997; 336: 111-117.
2. FUSTER V, STEELE PM, EDWARDS WD, ET AL: *Primary pulmonary hypertension. Natural history and the importance of thrombosis*. Circulation 1984; 70: 580-587.
3. RICH S, KAUFMAN E, LEVY PS, ET AL: *The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med 1992; 327: 76-81.
4. McLAUGHLIN VV, PRESBERG KW, DOYLE RL, ABMAN SH, MCCRORY DC, FORTIN T, ET AL: *Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2004; 126: 78S-92S.
5. *European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension*. Eur Heart J 2004; 25: 2243-2278.
6. BARST RJ, RUBIN LJ, LONG WA, ET AL: *A Comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostanol) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group*. N Engl J Med 1996; 334: 296-302.
7. OLSCHESKI H, SIMONNEAU G, GALIÈ N, ET AL: *Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension*. N Engl J Med 2002; 347: 322-327.
8. SIMONNEAU G, BARST RJ, GALIÈ N, ET AL: *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension : a double-blind randomized controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800-804.
9. TAPSON VF, GOMBERG-MAITLAND M, McLAUGHLIN VV, ET AL: *Safety and efficacy of IV Treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A prospective, multicenter, open-label, 12-week trial*. Chest 2006; 129: 683-688.
10. SITBON O, HUMBERT M, NUNES H, ET AL: *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 780-788.
11. McLAUGHLIN VV, SCHILLINGTON A, RICH S: *Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy*. Circulation 2002; 106: 1477-1482.
12. CHANNICK RN, SIMONNEAU G, SITBON O, ET AL: *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension : a randomized placebo-controlled study*. Lancet 2002; 358:1119-1123.
13. RUBIN RJ, BADESH DB, BARST RJ, ET AL: *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.
14. SITBON O, BADESCH DB, CHANNICK RN, ET AL: *Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a one year follow-up study*. Chest 2003; 124: 1380-1386.
15. GALIÈ N, HINDERLITER AL, TORBICKI A, ET AL: *Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 247-254.
16. BARST RJ, LANGLEBEN D, FROST A, ET AL: *Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 441-447.
17. *Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist Sitaxsentan*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2049-22056.
18. GALIÈ N, GHOFrani HA, TORBICKI A, ET AL: *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med 2005; 353: 2148-2157.
19. BADESH DB, ABMAN SH, AHEARN GS, ET AL: *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2004; 126: 35S-62S.