

# **Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

Volumen  
*Volume*

**17**

Suplemento  
*Supplement*

**1**

Enero-Marzo  
*January-March*

**2004**

*Artículo:*

Nuevas estrategias en el tratamiento  
médico de la hipertensión pulmonar

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**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*



**Edigraphic.com**

## Nuevas estrategias en el tratamiento médico de la hipertensión pulmonar

MIGUEL ÁNGEL SÁNCHEZ MECATL\*  
 JAIME EDUARDO MORALES BLANHIR†

\* Médico residente en Neumología, Terapia Intensiva, INER.

† Coordinador de la Clínica de Hipertensión Pulmonar, INER.

### RESUMEN

*Los nuevos tratamientos médicos se han aplicado, la mayoría, en la hipertensión arterial pulmonar primaria. Su auge se inicia en los años 1990 con la introducción del epoprostenol, dando un gran paso en el estudio de esta enfermedad. Los avances en el tratamiento surgen debido a que se conocen mejor los diferentes mecanismos de la fisiopatología, el papel importante del endotelio vascular pulmonar, así como la historia natural de cada una de las entidades asociadas a la hipertensión pulmonar.*

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar, tratamiento, endotelia, prostacyclina.

**Key words:** Pulmonary hypertension, treatment, endothelin, prostacyclin.

*El espectro reducido de la terapia convencional con diuréticos, anticoagulantes, calcio antagonistas y oxígeno, se ha enriquecido con la aparición de medicamentos como la prostaciclina, bosentán, iloprost, beraprost y treprostinal, asimismo de fármacos como la sildenafil, sitaxsentán y ambrisentán que se encuentran en fase de estudio. Al momento, se continúan desarrollando estudios para otras alternativas incluyendo la terapia génica.*

*Los nuevos tratamientos de la hipertensión arterial pulmonar los podemos dividir en: análogos de la prostaciclina, antagonistas de la endotelia, fármacos que afectan a la vía metabólica del óxido nítrico y otros, como la terapia génica.*

*La selección de un tratamiento adecuado para cada paciente, depende de múltiples factores que van desde la experiencia en el uso de los fármacos por el equipo médico que trata a estos pacientes, hasta las preferencias del equipo médico, la tolerancia del paciente, el costo del tratamiento y la disponibilidad de los fármacos.*

### ABSTRACT

*New medical treatments have been applied to the primary pulmonary arterial hypertension (PPH) patients. Those treatments began since 1990 with the epoprostenol introduction, which was a great deal in the study of this disease. Advances in the treatment have emerged because there is a best knowledge about different physiological mechanisms on pulmonary vascular endothelium, the latter plays an important role and we know more about the natural history of this entities associated to PHT.*

*A reduced spectrum of the conventional therapy with diuretics, anticoagulants, calcium-antagonism and oxygen, the last one have been better with a new drugs as prostacyclin, bosentan, iloprost, beraprost and treprostinal, but another new drugs as sildenafil, setaxsentan and ambrisentan are being studied. At the moment the development for new investigations looking for other therapeutic alternatives as gene therapy. An appropriated and individualized treatment for each patient, depend of multiples factors, as the experience in the equipment management in the drug administration to the patients and the preferences for the medical team, patients tolerance, the cost of each treatment and the availability of such drugs.*

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP) es una enfermedad progresiva, caracterizada por el incremento de la presión arterial pulmonar, debida a cambios patológicos irreversibles en las arterias precapilares. El diagnóstico definitivo de la HAPP es a través de la medición de presiones pulmonares en el cateterismo cardíaco derecho con una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) mayor a 25mmHg en reposo, o mayor a 30mmHg durante el esfuerzo; si se descarta enfermedad cardiaca, enfermedad tromboembólica crónica, enfermedad pulmonar u otra causa secundaria, se cataloga como HAPP<sup>1</sup>. Hasta hace unas décadas, la HAPP era una enfermedad rápidamente progresiva, llevando a la falla ventricular derecha y la muerte en una media de 2.8 años a partir del diagnóstico. En la actualidad, es la HAPP la entidad que más se conoce dentro de la hipertensión pulmonar (HP) y es donde se han aplicado la mayoría de ensayos clínicos de nuevos tratamientos.

Los nuevos tratamientos para esta entidad se inician en la década de los noventa con la introducción del epoprostenol, un derivado de la prostaciclina, marcando así un gran paso en el estudio de esta enfermedad<sup>2</sup> (ver capítulo anterior). Los avances en el tratamiento surgen debido a que se conocen mejor los diferentes mecanismos de la fisiopatología de la enfermedad, así como la historia natural de cada una de las entidades asociadas a la HP.

El espectro reducido de la terapia convencional con diuréticos, anticoagulantes, calcio antagonistas y oxígeno, se ha enriquecido con la aparición de medicamentos como el epoprostenol y bosentán, ambos aprobados por la Food Drug Association (FDA) de los Estados Unidos o el iloprost, beraprost y treprostinil, aprobados por la Comunidad Europea; asimismo, fármacos como el sildenafil, sitaxsentán y ambrisentán que se encuentran en fase de estudio. Al momento, se continúan desarrollando estudios para otras alternativas incluyendo la terapia génica.

Los nuevos tratamientos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) los podemos dividir de acuerdo al grupo de fármaco al que pertenecen: *a)* análogos de la prostaciclina con diferentes vías de administración, *b)* antagonistas de la endote-

lina, *c)* fármacos que afectan a la vía metabólica del óxido nítrico (NO) como los inhibidores de fosfodiesterasa, y *e)* otros: inhibidores de elastasa, péptido intestinal vasoactivo y terapia génica.

## ANÁLOGOS DE PROSTACICLINA CON DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

En la búsqueda de otras alternativas al epoprostenol, se ha intentado obtener fármacos con un mejor perfil farmacocinético que permitan rutas alternas para la administración en forma periódica y no necesariamente por sistemas de administración de infusión continua, es así como surgen fármacos como el treprostinil, el iloprost y el beraprost.

**Treprostinil.** Es un análogo de la prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ), también conocido como UT-15 o uniprost, de aplicación subcutánea, con perfil fisiológico y químico similar al epoprostenol, estable a temperatura ambiente. Es un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, con un efecto antiproliferativo sobre las células de músculo liso de las arterias pulmonares. Su absorción es completa desde el tejido subcutáneo con mayor vida media en comparación con la administración intravenosa<sup>3</sup>. Su vida media plasmática es de 45min si se administra por vía intravenosa y de 3-4 horas por vía subcutánea, esto último reduce la posibilidad del efecto rebote.

La forma de administración es a través de una pequeña bomba portátil que libera el medicamento en el tejido celular subcutáneo del abdomen a través de un fino catéter, muy similar a las bombas de infusión de insulina que utilizan los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. El dispositivo es de fácil manejo y el paciente prepara la medicación, incrementa la dosis y modifica el lugar de infusión. No se requiere procedimiento quirúrgico alguno ni asepsia absoluta.

En el estudio multicéntrico de treprostinil, este fue doble ciego, aleatorizado, placebo-controlado, se comparó placebo con treprostinil en 470 pacientes con HAPP, HP asociada a enfermedades de la colágena así como cardiopatías congénitas, en clase funcional II-IV de la New York Heart Association (NYHA)<sup>4</sup>. Posterior a 12 semanas de tratamiento, se demostró que el treprostinil mejora la capacidad de esfuerzo evaluada por la prueba de caminata de 6min con incremento de 17m en el grupo de es-

tudio; además, mejora la disnea, los signos y síntomas de HP, así como la calidad de vida y los parámetros hemodinámicos que definen el pronóstico de los pacientes con HP.

Se encontró una clara relación dosis-efecto en aquellos pacientes que toleraron dosis por arriba de 13.8ng/kg/min, quienes tuvieron mejor tolerancia al ejercicio (incremento promedio de 36m en la caminata). La mortalidad fue igual para cada grupo (siete pacientes por grupo).

Los efectos adversos son similares a la prostanclina y están asociados a su acción farmacológica: diarrea, cefalea, dolor mandibular y náuseas. Los de la vía de administración son: dolor, eritema e induración en el lugar de infusión, en ningún caso son graves y, en general, no implican la disminución de la dosis ni obligan a suspender el tratamiento. Estas complicaciones se manejan satisfactoriamente cambiando de lugar el catéter, aplicando calor o frío y administrando analgésicos como antiinflamatorios esteroides y no esteroides orales y/o tópicos. No se han descrito complicaciones graves derivadas del sistema de infusión.

El treprostinal no altera ninguno de los datos obtenidos de laboratorio ni produce daño renal o hepático. Actualmente, está autorizado por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de los síntomas de aquellos pacientes con HAP severa en clase funcional II y III de la NYHA<sup>5</sup>, no respondedores en la prueba de reactividad vascular pulmonar aguda, o que presentan deterioro cuando están bajo tratamiento con calcio antagonistas, pudiendo asociarlo a éstos. En su uso a largo plazo, se ha referido que su efecto persiste por períodos de hasta 18 meses<sup>6</sup>. Barst y colaboradores<sup>7</sup> mostraron que la mejoría en la caminata de 6min de 80m en ocho de sus pacientes, persistía al evaluarlos seis meses después. McLaughlin encontró una mejoría a largo plazo en el gasto cardíaco (GC), resistencia vascular pulmonar (RVP), y la distancia recorrida en la caminata de 6min en 10 pacientes que estudiaron a 11.8 meses en promedio. Sin embargo, queda por demostrar su efecto sobre la supervivencia, ya que algunos estudios recientes indican que el tratamiento con treprostinal es más costoso que el tratamiento convencional con epoprostenol, sin una ganancia apreciable en cuanto a calidad de vida ajustada a años<sup>8</sup>.

**Iloprost.** Es un análogo de la PGI<sub>2</sub>, se administra por vía intravenosa y por inhalación, siendo esta última vía la de mayor uso. Su efecto es de mayor duración que el epoprostenol<sup>9</sup> y de acción selectiva sobre el lecho vascular pulmonar. La inhalación de iloprost en pacientes con HAP tiene una duración de 30-90 minutos. Para su administración se han utilizado varios dispositivos, entre ellos el nebulizador ultrasónico Halolite<sup>MR</sup>, el nebulizador neumático Optineb 2 y otros. Estos dispositivos son de fácil manejo, portátiles, el paciente se desplaza con ellos y prepara su medicación. La efectividad de estos dispositivos se basa en: el tipo de nebulizador a utilizar, del espacio muerto, del volumen de líquido, del fármaco a nebulizar y de la cooperación del paciente. Varios estudios abiertos no controlados indican que el tratamiento a corto plazo con iloprost inhalado produce una importante mejoría clínica<sup>10,11</sup>.

En el estudio multicéntrico europeo, doble ciego, controlado con placebo (AIR: *Iloprost Aerosol Randomized*)<sup>12</sup>, se incluyeron 203 pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA, con diagnóstico de HAP, HP asociada enfermedades del tejido conectivo, ingesta de anorexígenos y tromboembolia crónica no quirúrgica. Posterior a 12 semanas de tratamiento, los resultados mostraron una mejoría clínica sustancial, combinando los resultados de la capacidad de esfuerzo evaluada con la prueba de caminata de 6min y la clase funcional de la NYHA, con una mejoría del 10% alcanzada en el 17% de los pacientes que recibieron iloprost. La diferencia en la distancia recorrida entre los dos grupos fue de 36m en promedio (hasta 57m para el grupo con HAP) a favor del grupo con iloprost.

El iloprost mejora al perfil hemodinámico después de la inhalación, produciendo una reducción significativa de la PAPm y de las RVP, así como un aumento en el GC; esta mejoría en los parámetros hemodinámicos persiste a las 12 semanas de tratamiento, a diferencia de los pacientes con tratamiento convencional que se deterioran. Aunque este punto continúa siendo controversia, por datos antagónicos en cuanto a la duración de los efectos, la diversidad observada puede explicarse por una variabilidad de la respuesta individual al fármaco.

Los efectos adversos reportados son escasos, leves y transitorios: tos, cefalea, enrojecimiento facial, sin necesidad de retirar el tratamiento. El iloprost inhalado es eficaz, seguro y goza de una excelente tolerancia como tratamiento de los pacientes con HAP.

Actualmente, se considera que el iloprost es una alternativa para el tratamiento de los pacientes con HAP en la clase funcional III-IV de la NYHA no respondedores en la prueba de reactividad vascular pulmonar aguda y para aquellos respondedores que no evolucionan adecuadamente con calcio antagonistas. Dada su acción selectiva pulmonar, es adecuado para la combinación con otros fármacos con efecto sistémico. Una limitante a este tratamiento es la necesidad de administrarse las inhalaciones cada 1 a 2h. En su efecto a largo plazo del iloprost, Hoeper y colaboradores<sup>13</sup>, en su estudio demostraron que la mejoría que se observa en la capacidad de ejercicio y la hemodinamia de forma aguda, se sostenía durante el uso prolongado del iloprost, constatado en un período de un año de seguimiento que realizaron en 24 pacientes.

**Beraprost.** Es un análogo de PGI<sub>2</sub>, se administra por vía oral. Tiene un efecto vasodilatador, antiagregante plaquetario y antiproliferativo sobre las células musculares lisas, además de efecto citoprotector sobre el endotelio vascular e inhibidor de la producción de citocinas. Tiene una vida media de 30-40min, alcanzando concentraciones pico a los 30min de haberse administrado.

En el estudio clínico europeo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, ALPHABET (*Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial*)<sup>14</sup>, incluyó a 130 pacientes con HAPP, HP asociada a enfermedades del tejido conectivo, cardiopatía congénita, hipertensión portal, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en clase funcional II-III de la NYHA, estos pacientes fueron aleatorizados (beraprost frente a placebo), y se demostró en el análisis de los datos que beraprost mejora significativamente la capacidad de ejercicio y los síntomas de la HAP; observando una diferencia entre grupos de la distancia recorrida de 25.1m y una diferencia en cuanto a síntomas evaluados por la escala de Borg de -0.94. Esta mejoría es más evidente en el subgrupo de pacientes con

HAPP, para quienes la diferencia del promedio de distancia recorrida fue de 46.1m. Además, se observó cierta tendencia a mejorar los parámetros hemodinámicos y la clase funcional de la NYHA, aunque dicho estudio no tuvo cambios estadísticamente significativos.

Los efectos adversos son los propios de la PGI<sub>2</sub>: cefalea, enrojecimiento facial, dolor mandibular, diarrea y náuseas. Aparecen durante la fase de titulación y disminuyen durante la fase de mantenimiento, en ningún caso obligan a suspender el tratamiento.

Hasta el momento actual, se requieren más estudios para concretar sus indicaciones, pudiendo elegirse como primera opción en pacientes con HAP leve-moderada (clase funcional I-II de la NYHA) de los pacientes no respondedores en la prueba de reactividad vascular pulmonar aguda; promete ser una alternativa para los pacientes con HAP moderada-severa, en la clase funcional II-III NYHA no respondedores, o aquellos que presenten deterioro con calcio antagonistas.

Su efectividad a largo plazo es similar a la obtenida con epoprostenol<sup>15</sup>, al menos en un estudio de seguimiento durante un año realizado sólo con 13 pacientes; hacen falta estudios con mayor número de pacientes para valorar su papel definitivo en el manejo de la HAP severa. No existen datos concluyentes en cuanto a la supervivencia con el uso de beraprost, aunque Nagaya y colaboradores<sup>16</sup>, evaluaron retrospectivamente a 58 pacientes con HAPP comparando beraprost con aquellos que recibían el tratamiento convencional; en un período de 30 ± 20m mostraron cuatro muertes de 24 pacientes tratados con beraprost en comparación de 27 muertes del grupo de 34 pacientes con tratamiento convencional.

S55

## ANTAGONISTAS DE LA ENDOTELINA

**Bosentán.** Antagonista de los receptores A y B de la endotelina 1 (ET-1), se administra por vía oral. La ET-1 es un potente vasoconstrictor endógeno, induce proliferación de las células musculares lisas de las paredes de las arterias pulmonares a través de su receptor de endotelina-A, pero también puede inducir vasodilatación a través de los receptores de endotelina-B<sup>17</sup>. Ante el estímulo de la hipoxia los valores de ET-1 y la expresión de sus receptores A y B en el lecho vascular pulmonar se

elevan, esto se ha correlacionado en la fisiopatogénesis de la HAP, así como con la severidad de la enfermedad y el pronóstico. Los receptores son abundantes en las lesiones plexiformes vasculares de los pacientes con HAP.

El primer estudio placebo-controlado que utilizó bosentán fue presentado por Channick y colaboradores<sup>18</sup>, en el que se estudiaron 32 pacientes con HAP e HP asociada a escleroderma. En este estudio se demostró mejoría en la capacidad de ejercicio en la caminata de 6min con un incremento de 70m en el grupo tratado, así como mejoría en los parámetros hemodinámicos y la clase funcional, dicha mejoría se sostuvo a las 12 semanas de tratamiento.

Posterior a este estudio piloto se realizó un proyecto multicéntrico, aleatorizado, placebo, controlado: *BREATH-1 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Receptor Antagonist Therapy for Pulmonary Hypertension)*<sup>19</sup> que incluyó a 213 pacientes con HAP e HP asociada a enfermedades del tejido en clase funcional III-IV de la NYHA. Se estudió el efecto del bosentán sobre la capacidad de ejercicio y los síntomas en dos dosis (125 y 250mg c/12h). Los resultados demostraron una mejoría en la distancia recorrida por los pacientes tratados en la caminata de 6min de 44m. Así como una mejoría de los síntomas, sobre todo la disnea valorada por la escala de Borg. Al parecer, retrasa el deterioro clínico de los pacientes con HP. Los efectos adversos descritos en este estudio fueron: cefalea, nasofaringitis, enrojecimiento facial, hipotensión y síncope. Se encontraron alteraciones del perfil hepático en el 14% de los pacientes, que son dependientes de la dosis y fueron reversibles al reducir o retirar el medicamento. Bosentán puede interferir con el metabolismo dependiente del citocromo P-450, lo que puede alterar significativamente la farmacodinámica de la warfarina.

La experiencia con el uso de bosentán a largo plazo es limitada, los datos hasta ahora obtenidos sugieren que el mejor perfil beneficio riesgo se ha logrado con la dosis de 125mg c/12h. Aún desconocemos su efecto sobre la sobrevida. Sin embargo, en una cohorte de pacientes con HAP asociada a enfermedades de tejido conectivo, Galie y colaboradores<sup>20</sup>, analizaron la morfología cardiaca por ecocardiograma encontrando que, en los pacientes tratados con bosentán a diferen-

cia del grupo placebo existe una tendencia a disminuir la dilatación del ventrículo derecho (VD), incrementar el tamaño del ventrículo izquierdo (VI), así como incremento del volumen sistólico, índice cardíaco y un mejor vaciamiento del VD con un mejor llenado del VI. También se asoció con mejores efectos sobre el diámetro de la vena cava inferior y el tamaño de derrame pericárdico. Con estos datos los autores concluyen que el bosentán tiene un papel significativo en disminuir la tasa de progresión de la enfermedad.

Desde noviembre de 2001 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la HP sintomática, con la recomendación de que se debe monitorizar el funcionamiento hepático semanalmente. Con los datos obtenidos de los dos estudios mejor diseñados sobre su efectividad, hoy día se ha recomendado como tratamiento de primera línea para pacientes con HAP moderada a severa, en clase II-III de la NYHA<sup>21</sup> y, como una alternativa en no respondedores a la prueba de reactividad vascular pulmonar aguda, o aquellos que se deterioran bajo tratamiento con calcio antagonistas.

Al no ser un derivado de prostaglandinas, da pauta a la posibilidad de tratamientos combinados; se encuentra en fase de estudio administrar bosentán en los pacientes con uso prolongado de prostaciclina.

Existen experiencias con otro tipo de antagonistas de endotelinas más específicos como el sitaxsentán antagonista específico de los receptores de endotelina-A. Barst y colaboradores<sup>22</sup>, en un estudio de 20 pacientes con HAP sintomática, demostraron que el tratamiento durante 12 semanas (4 a 6 mg/kg 2 veces al día) con sitaxsentán se asoció a un incremento en la distancia recorrida en la caminata de 6min (515m en el grupo de estudio y 466m del grupo placebo), así como disminución de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) y de la RVP. Sin embargo, dos pacientes desarrollaron hepatitis aguda que en un caso fue fatal. Sitaxsentán permanece bajo estudio, pero no es viable para su uso clínico.

## SUSTITUTOS DEL ÓXIDO NÍTRICO

NO o factor relajante derivado del endotelio, es un potente vasodilatador vascular, se administra vía inhalada. Similar a la prostaglandina, el NO juega un papel importante para mantener en la

vasculatura pulmonar un estado de relajación y no proliferativo<sup>23</sup>. Diferentes estudios han mostrado que en los pacientes con HAPP muestran disminución en la expresión de la sintetasa de NO<sup>24</sup>, lo que ha dado origen a la investigación de la disfunción endotelial y los cambios en la expresión de mediadores derivados del endotelio que regulan el tono vascular y el crecimiento celular de las arterias pulmonares en los pacientes con enfermedad pulmonar moderadamente afectada por EPOC e incluso en pacientes fumadores con función pulmonar normal<sup>25,26</sup>.

La administración del NO en forma de gas para ser inhalado, ha mostrado que causa una vasodilatación pulmonar selectiva, con reducción de la presión arterial pulmonar, de ahí que se utilice como fármaco en la prueba de reactividad vascular pulmonar aguda. Su papel terapéutico a largo plazo en la HAP es desconocido, aunque en los Estados Unidos su uso está aceptado en la HP persistente del recién nacido. Existe un estudio piloto, no controlado, del uso de NO en forma ambulatoria en cinco pacientes a través de una cánula nasal; durante las 12 semanas que duró el estudio se mostró una mejoría en la PAPm y el GC en tres de los pacientes<sup>27</sup>.

Sin embargo, su vida media tan corta, los costos y las dificultades técnicas en los equipos para administrar este gas, han originado también la búsqueda de sustitutos de éste.

**L-arginina.** Debido a que el NO es sintetizado del aminoácido L-arginina por medio del NO sintetasa, la administración de suplementos de L-arginina por vía oral podría tener un efecto sobre la HP. Datos preliminares reportan que la L-arginina mejora la capacidad de ejercicio y la hemodinámica de los pacientes con HP.

Nagaya y colaboradores<sup>28</sup> demostraron que el uso de L-arginina en 19 pacientes con HAP precapilar tanto primaria como secundaria, tiene efectos hemodinámicos importantes con la disminución del 9% de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs) y 16% de RVP con mínimo efecto sobre las resistencias vasculares sistémicas (RVS); además de encontrar, después de una semana de administración de L-arginina, mejoría en el consumo de oxígeno y en la capacidad de ejercicio.

Es en la anemia de células falciformes, que se asocia frecuentemente a HAP, en donde se ha estudiado ampliamente la utilización oral de

L-arginina. Recientemente Morris y colaboradores<sup>29</sup> encontraron una reducción del 15.2% en la PAPs después de cinco días de administración de la L-arginina en 10 pacientes, con mínimos efectos sobre la vasculatura arterial sistémica. Sin embargo, hasta este momento se requieren estudios controlados que confirmen estos datos.

**Inhibidores de fosfodiesterasa.** El grupo de las fosfodiesteras (PDE, por sus siglas en inglés) en los mamíferos, consiste al menos de 11 isoenzimas, de las cuales la 3 y 4 están involucradas en la hidrólisis del AMP cíclico (AMPc) y en menor medida del GMP cíclico (GMPc). El AMPc actúa como segundo mensajero, responsable de la acción vasodilatadora de las prostaglandinas; mientras el GMPc media la acción vasodilatadora dependiente del NO. Hasta el momento, se han reportado solamente estudios experimentales con inhibidores selectivos de la PDE 3/4 (tolafentriptina), pero no hay experiencia clínica en casos de HAP. Por el contrario, la experiencia con inhibidores de PDE distintas a la 3 y 4 (sildenafil) ha dado respuestas satisfactorias en el área clínica de la HAP.

**Sildenafil.** El citrato de sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la PDE 5/6, originalmente desarrollado para el tratamiento de la disfunción eréctil. La inhibición de la PDE-5 incrementa principalmente la concentración del GMPc intracelular y secundariamente del AMPc; además, el GMPc en grandes cantidades inhibe a la PDE3.

El uso del sildenafil en el tratamiento de la HAP fue demostrado en un estudio placebo-controlado, aleatorizado de 10 voluntarios sanos. Sildenafil (100mg vo) atenúa el incremento de la presión arterial pulmonar asociados con los cambios hipóticos sin tener efectos sobre la presión arterial sistémica<sup>30</sup>. Experiencias recientes indican que la administración oral de sildenafil produce una potente acción vasodilatadora del lecho vascular pulmonar en los pacientes con HAP pre o poscapilar.

En un estudio de pocos pacientes, aleatorizados, con HAP primaria o secundaria a embolismo crónico, se observaron los efectos hemodinámicos agudos de la terapia con iloprost inhalado, sildenafil y a su vez dos en combinación. Por separado, se observó una mayor reducción de la PAPs con el uso de iloprost inhalado (media

9.4mmHg) que con sildenaftilo (media 6.4mmHg); además que la reducción de la PAPs con sildenaftilo fue máxima después de la primera dosis. Pero la combinación de los dos fármacos mostró la mayor reducción de la PAPs (media 13.8mmHg) que cualquiera de ellos por separado, y no se presentaron efectos sistémicos adversos<sup>31</sup>. También se ha asociado con disminución de los cortocircuitos intrapulmonares y mejoría de la oxigenación. Sin embargo, se precisan estudios controlados para definir el papel de este agente en el tratamiento de la HAP primaria. Actualmente, se encuentra en espera los resultados del estudio multicéntrico con sildenaftilo.

#### AGENTES QUE AFECTAN VÍAS DISTINTAS A LAS MEDIADAS POR EL ENDOTELIO, TERAPIAS EXPERIMENTALES

**Inhibidores de elastasa.** Anormalidades externas al endotelio pulmonar están presentes en los pacientes con HAP, entre ellas se incluyen a la matriz extracelular, a través de las serin-elastasas vasculares y las metaloproteinasas de la matriz extracelular, ambas incrementan la proliferación del músculo liso.

El reconocimiento de que la proliferación del músculo liso vascular puede dirigir la progresión en algunos casos de HAP representa nuevos objetivos terapéuticos. No hay aún estudios en humanos, pero los modelos experimentales parecen ser promisorios. Un ejemplo es la administración oral de la elastasa peptidil-trifluorometilcetona serina<sup>32</sup> con nombre científico M249314 que, en modelos de ratas con HAP inducida por monocrotalina después de dos semanas de administración mostraron normalización de la presión arterial pulmonar y de la estructura de la arteria pulmonar en 86 de las sobrevivientes. Presumiblemente este efecto es mediado vía inducción de la apoptosis del endotelio, sin embargo su utilidad en humanos aún queda por determinarse.

Estas observaciones proporcionan claves para la utilización escalonada de los fármacos descritos y/o de su asociación, con objeto de revertir o evitar la progresión del daño vascular, restaurando la función normal del endotelio pulmonar.

**Péptido intestinal vasoactivo (PIV).** Es un neuromodulador de suma importancia en la fisiología intestinal. Es un potente vasodilatador que regula

la actividad del músculo liso, la secreción celular epitelial, y el flujo sanguíneo del tracto intestinal. Se caracteriza igual que un mensajero químico, funcionando como neurohormona y mediador paracrino, siendo liberado de la terminación nerviosa y actuando localmente sobre el receptor presentado por las células. El PIV pertenece a la familia de los péptidos intestinales, junto con la secretina y el glucagón a los que está estructuralmente relacionado. Se ha demostrado que es un potente vasodilatador sistémico y de la vasculatura pulmonar, reduciendo la resistencia vascular pulmonar en modelos de conejos con HP inducida por monocrotalina<sup>33</sup>. El PIV también inhibe la activación plaquetaria y la proliferación del músculo liso vascular.

El efecto de la infusión de PIV en humanos ha sido evaluada en un pequeño número de pacientes con HAP<sup>34</sup>. La concentración basal de PIV fue menor en los pacientes con HAP que en los controles, y la infusión se asoció a una disminución de las resistencias vasculares. Los pacientes con HAP tratados durante 12 semanas mostraron una significativa disminución de la PAPm, también como incremento en el GC y en la distancia recorrida en la caminata de 6min. Estos resultados preliminares son promisorios y se requieren grandes estudios controlados antes de indicar este tratamiento.

#### FUTURAS DIRECCIONES

Por último, la mirada de la terapéutica del futuro se encuentra aparte de los ya mencionados sobre la genoterapia. Los mecanismos patogénicos resultantes de las mutaciones del gene BMPR2 requieren ser bien dilucidadas. Así como la identificación de los factores ambientales que modifican estos genes. Por otro lado, el conocimiento de la fisiopatología aumentará nuestros recursos terapéuticos, buscando nuevas alternativas, en forma especial las de menor costo para los pacientes. Una vez resueltas estas dudas, nuevas terapias podrán ser desarrolladas para contrarrestar el desarrollo de la enfermedad.

#### MANEJO ACTUAL Y CONCLUSIONES

Debido al conocimiento del endotelio vascular pulmonar como punto clave en el desarrollo de la HP se han obtenido nuevos tratamientos, siendo

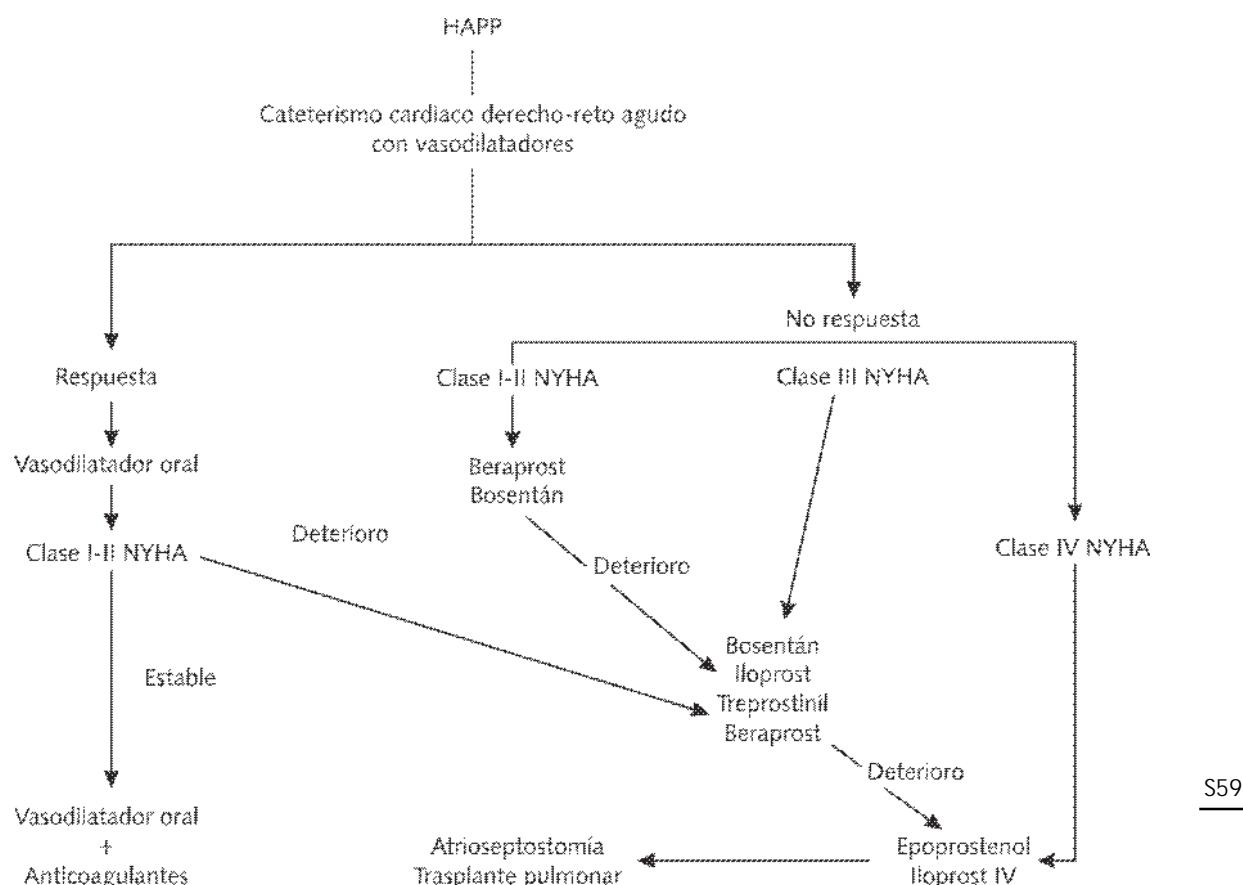


Figura 1. Esquema de tratamiento de la HAPP con uso de nuevos fármacos. Modificado de Hoeper MH, et al<sup>21</sup>.

el espectro terapéutico más amplio hasta hace unas décadas. La selección de un tratamiento adecuado para cada paciente, depende de múltiples factores que van desde la experiencia en el uso de los fármacos por el equipo médico que los trata, las preferencias del equipo médico, la tolerancia del paciente, el costo del tratamiento hasta la disponibilidad de los fármacos.

Sin embargo, de acuerdo a la evidencia en la literatura médica, se han generado algunas recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con HAPP (Figura 1).

Los pacientes con HAPP leve (clase I-II NYHA), que se clasifican como respondedores al reto agudo con vasodilatadores (NO, PGI<sub>2</sub> o adenosina), el tratamiento con calcio antagonistas, parece ser la elección; el uso de prostaglandina IV o inhalada no parece tener ningún beneficio adicional. En los pacientes con clase II de la

NYHA y que no responden al reto agudo, del uso de prostaglandinas orales (beraprost) o inhaladas (ilo prost) o antagonistas de endotelina (bosentán), debe ser considerado. Teniendo en cuenta que hay reportes de mejores resultados con el uso de prostaglandinas orales (beraprost) en las clases II de la NYHA, mientras que la experiencia es mayor en clases más avanzadas con el bosentán. En pacientes con enfermedad moderada-severa (clases III de la NYHA) respondedores o no al reto agudo, la decisión debe ser en cuanto a la elección como fármacos de primera línea entre prostaglandinas no parenterales o inhibidores de endotelina. Por último, en pacientes con enfermedades graves (clase funcional IV de la NYHA) o que han empeorado aun con los tratamientos anteriores, no es recomendado el uso de prostaglandina subcutánea u oral ya que el tiempo para la respuesta clínica es muy largo; en ellos, la re-

comendación es el uso de prostaglandinas IV (epoprostenol o iloprost) o en algunos casos prostaglandinas inhaladas.

Hay que tener en cuenta que éstas son sólo sugerencias, sin olvidar todos los factores que interfieren en la elección del tratamiento que vamos a administrar a nuestros pacientes.

## REFERENCIAS

- Rich S, Danzker DR, Ayres SM, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, et al. Primary Pulmonary Hypertension: a National Prospective Study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
- Runo JR, Loyd JE. Primary Pulmonary Hypertension. *Lancet* 2003;361:1533-1544.
- Wade M, Baker FJ, Roscigno R, DellaMaestra W, Hunt TL, Lai AA. Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of Treprostinil Sodium Administered by Acute Subcutaneous Infusion. *J Clin Pharmacol* 2004; 44(1):83-88.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-804.
- Pharmaceutical Approvals Monthly FDC reports. Chevy Chase, MD, USA, 2002;7(6):56.
- Hamilton G, Saba T, Corris P, Delcroix M, Simonneau G, Sitbon O, et al. Improvement of Exercise Tolerance due to Uniprost in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension is Related to Baseline Performance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A540.
- Barst RJ, Horn EM, Widlitz AC. Efficacy of Long-term Subcutaneous Infusion of UT-15 in Primary Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J* 2000;21:104-115.
- Highland KB, Strange C, Mazur J, Simpson KN. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: a Preliminary Decision Analysis. *Chest* 2003Dec;124(6):2087-92.
- Olschewski H, Walmarth D, Schermuly R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized Prostacyclin and Iloprost in Severe Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820-824.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Walmarth D, Temmefeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Recovery from Circulatory Shock in Severe Pulmonary Hypertension (PPH) with Aerosolization of Iloprost. *Intensive Care Med* 1998;24:631-634.
- Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wikens H, Winkler J, Borst MM, et al. Comparison of the Acute Hemodynamic Effects of Inhaled Nitric Oxide and Aerosolized Iloprost in Primary Pulmonary Hypertension. *German PPH Study Group*. *J Am Cardiol* 2000;35:176-182.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2002;347: 322-329.
- Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schueremeyer A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long Term Treatment of Primary Pulmonary Hypertension with Aerolized Iloprost, a Prostacyclin Analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866-1870.
- Galie 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, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1496-1502.
- 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;86:661-665.
- Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Effect of Orally Active Prostacyclin Analogue on Survival of Outpatients with Primary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1188-1192.
- Cacoub P, Dorent R, Nafat P, Carayon A, Riquet M, Noe E, et al. Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *Cardiovasc Res* 1997;33:196-200.
- 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;358:1119-1123.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. BREATH: Bosentan in Patients with Pulmonary Artery Hypertension: A Randomized, Placebo Controlled, Multicenter Study. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
- Galié N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Puliod T, 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;41:1380-1386.
- Hooper MH, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ. New Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1209-1216.
- Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical Efficacy of Sixtasentan, an Endothelin-a Receptor Antagonist, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Open-label Pilot Study. *Chest* 2002;121:1860.
- Archer S, Hampl V, McKenzie Z. Role of Endothelial-derived Nitric Oxide in Normal and Hypertensive Pulmonary Vasculature. *Semin Respir Crit Care Med* 1994;15:179-189.
- Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.
- Peinado VI, Barbera JA, Ramírez J, Gómez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arteries of Patients with Mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:L908-L913.
- Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, et al. Impairment of Endothelium-Dependent Pulmonary-Artery Relaxation in COPD. *N Engl J Med* 1991;324:1539-1547.
- Channick RN, Yung GL. Long-term Use of Inhaled Nitric Oxide for Pulmonary Hypertension. *Respir Care* 1999;109:1545-1549.

28. 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* 2001;163:887-891.
29. Morris C, Morris S, Hagan W, Waderman J, Claster S, Kepka-Lenhart D, et al. Arginine Therapy. A New Treatment for Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:63-69.
30. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov A, Sa-dykov A, Maripov A, et al. Sildenafil Inhibits Hypoxia-induced Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2001;104:424.
31. Wilkens H, Guth A, Konig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of Inhaled Iloprost Plus Oral Sildenafil in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-1222.
32. Cowan KN, Heilnut A, Humpl T. Complete Reversal of Fatal Pulmonary Hypertension in Rats by Serin Elastase Inhibitor. *Nat Med* 2000;6:698.
33. Gunaydin S, Imai Y, Takanashi Y, Seo K, Hagino I, Chang D, et al. The Effects of Vasoactive Intestinal Peptide on Monocrotaline Induced Pulmonary Hypertensive Rabbits Following Cardiopulmonary Bypass: A Comparative Study with Isoproterenol and Nitroglycerina. *Cardiovasc Surg* 2002; 10:138.
34. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, et al. Vasoactive Intestinal Peptide as a New Drug for Treatment of Primary Pulmonary Hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339.

**Correspondencia:**

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir.  
Clínica de Hipertensión Pulmonar,  
Servicio Clínico 1. Instituto Nacional  
de Enfermedades Respiratorias.  
Calzada de Tlalpan 4502,  
Colonia Sección XVI.  
México DF. 14080  
E-mail: moralesjaime@usa.net