

Hipertensión pulmonar primaria y su tratamiento

C. CRESPO MARTÍNEZ, V. MORALES LEÓN, H. ALONSO RAMOS,
B. ALONSO ORTIZ¹, R. MOLERO GÓMEZ

*Servicios de Farmacia. ¹Servicio de Medicina Interna. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria*

Resumen

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por un incremento de la presión arterial pulmonar. Tradicionalmente, su tratamiento se ha basado en la utilización de la terapia vasodilatadora con antagonistas del calcio. Actualmente existen tratamientos que no sólo corrigen la vasoconstricción sino también otros efectos patogénicos asociados a la HPP, como son el remodelado vascular y la trombosis. Estos últimos tratamientos incluyen: a) análogos de prostaciclina con diferentes vías de administración; b) antagonistas de los receptores de la endotelina; y c) fármacos que afectan a la vía metabólica del óxido nítrico. Estos avances farmacológicos han conseguido reducir el número de trasplantes pulmonares en los pacientes con HPP, que es la última alternativa terapéutica.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Prostaciclina. Óxido nítrico. Sildenafil. Bosentan.

Summary

Primary pulmonary hypertension (PPH) is a disease of unknown etiology that is characterized by an increase in pulmonary arterial pressure. Traditionally its treatment has been based on the administration of the vasodilator therapy with calcium channel blockers. At present there are some treatments which not only correct the vasoconstriction but also other pathogenic PPH associated effects, such as vascular remodelling and the thrombosis. These treatments include: a) analogous of prostacyclin with different administration routes; b) endothelin-receptor antagonists; and c) drugs that affect the metabolic pathway of nitric oxide. These pharmacological advances have reduced the number of pulmonary transplants in the patients with HPP, which is the last therapeutic alternative.

Recibido: 14-03-2003
Aceptado: 03-07-2003

Correspondencia: Cristina Crespo Martínez. Servicio de Farmacia. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria.

Key words: Pulmonary hypertension. Prostacyclin. Nitric oxide. Sildenafil. Bosentan.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por un incremento de la presión pulmonar por encima de 25 mmHg en reposo y de 30 mmHg con el ejercicio, como consecuencia de una vasoconstricción del árbol vascular pulmonar (1-3).

El primer caso fue descrito en 1891 por E. Romberg, mediante la descripción de la autopsia de un paciente que presentaba engrosamiento de la arteria pulmonar sin signos de enfermedad cardíaca o pulmonar. En 1951 se dio el nombre a la enfermedad cuando se describieron 39 casos más en EE.UU. Entre 1967 y 1973 se produjo un aumento inexplicable de los casos de HPP en Europa Central. Este aumento se atribuyó finalmente al consumo de derivados anfetamínicos para el control del apetito introducidos en Europa en 1965. Una vez fueron retirados del mercado disminuyó la incidencia de HPP. Más recientemente en EE.UU. y Francia, la HPP se ha asociado con el consumo de anorexígenos como la fenfluramina y dexfenfluramina, retirados del mercado en el año 1997 por su efecto sobre las válvulas cardíacas (3). La incidencia actual de la HPP es baja, entre 1-2% de casos por millón de habitantes, afectando mayoritariamente al sexo femenino (relación 5:1) y en edades comprendidas entre los 20-40 años, aunque el promedio es de 23 años (1).

La HPP es el resultado de procesos que afectan directamente a los vasos pulmonares, aunque se cree que la mayoría de las personas que desarrollan esta enfermedad

son especialmente sensibles a determinados factores externos e internos que producen vasoconstricción cuando son expuestos a estos. Así, se ha observado que en pacientes VIH, mujeres embarazadas, consumidores de anorexígenos y cocaína y personas con la enfermedad de Raynaud, existe un mayor riesgo de desarrollar HPP (3,4). Por otro lado, en el año 2000 dos grupos científicos demostraron que pacientes con mutaciones en el gen II de las proteínas morfogenéticas del hueso BMP2 (perteneciente a la superfamilia de los receptores del factor de crecimiento transformante β), encargado de regular el crecimiento y desarrollo del pulmón, están asociadas a una predisposición a padecer HPP (5). Defectos en este gen conducen a una proliferación anormal de células pulmonares que es una de las características de la HPP. Aunque ambos grupos establecen que esta mutación está implicada en el desarrollo de la HPP, no la identifican

como causa única de la enfermedad, por tanto sugieren que otros factores estarían implicados en el control del crecimiento tisular (3,6-8). Además se ha observado que pacientes que presenten defectos en los canales de potasio de las células musculares lisas del tejido pulmonar, son igualmente susceptibles de desarrollar hipertensión pulmonar (4).

No se saben exactamente las causas y la totalidad de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la HPP, sí se conocen determinados acontecimientos que suceden y favorecen el desarrollo de la enfermedad en pacientes susceptibles, sin llegar a diferenciar si son causas o consecuencias de la enfermedad. Todos ellos contribuyen a la vasoconstricción de los vasos sanguíneos pulmonares (Fig. 1):

—Alteración histológica y/o funcional de las células endoteliales de los vasos sanguíneos pulmonares. Como

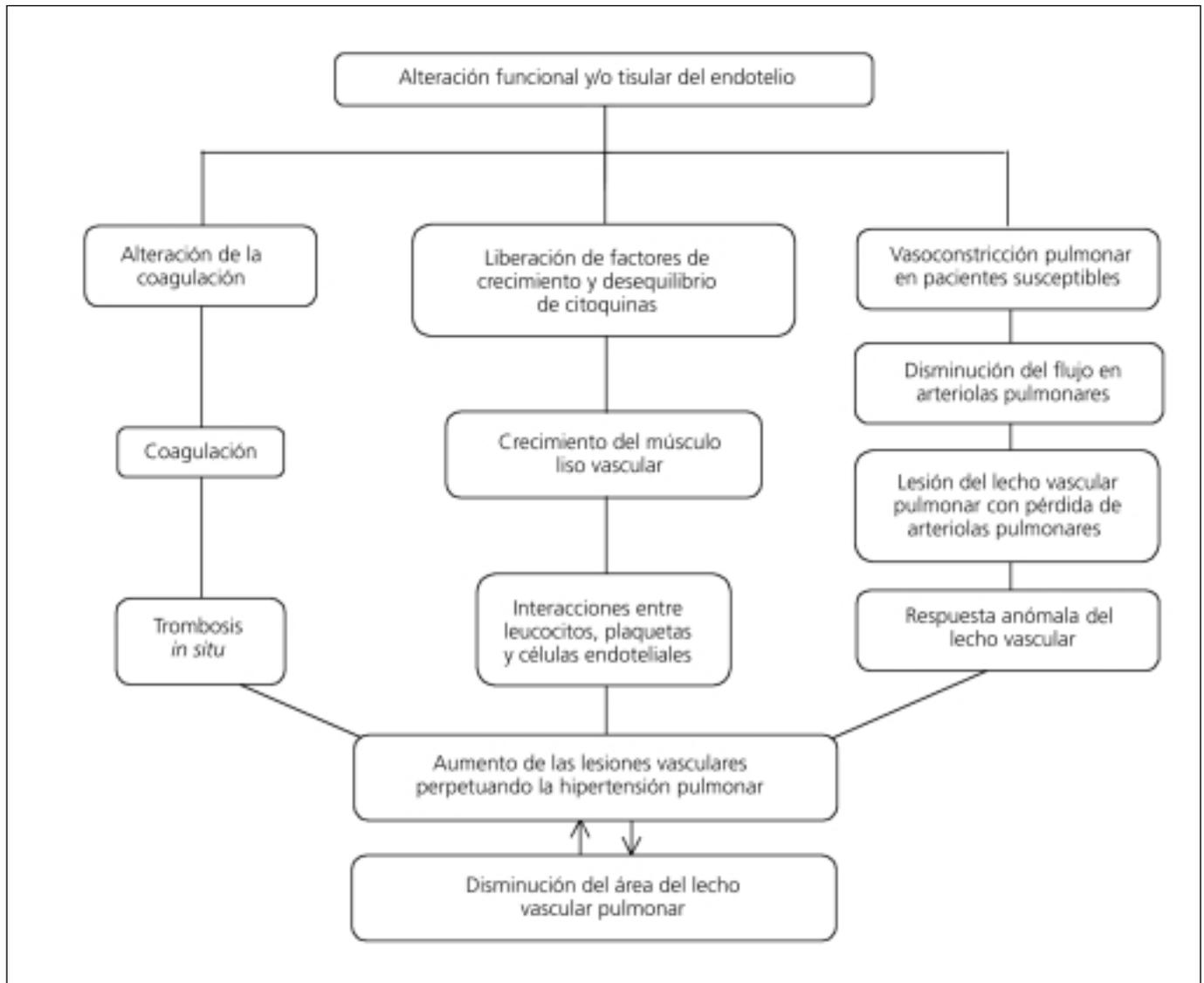


Fig. 1. Posible patogénesis de la hipertensión pulmonar primaria.

resultado de la alteración histológica de las células endoteliales, existe una interacción entre las células endoteliales y las células del músculo liso de la pared de los vasos provocando que se contraigan en exceso. Aun cuando las células endoteliales no presentan alteraciones histológicas, pueden tener alteradas sus funciones, induciendo vasoconstricción, puesto que las células endoteliales se encargan de regular el tono de los vasos sanguíneos manteniéndolo en estado relajado.

—*Proliferación de células musculares lisas.* Las células musculares lisas proliferan en respuesta a varios factores de crecimiento liberados por el endotelio y las plaquetas como son el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), y el factor de crecimiento transformante (TGF). Como consecuencia de ello se produce el engrosamiento de las paredes de los vasos y aparecen células musculares en pequeñas arterias pulmonares que habitualmente carecen de él.

—*Reducción de la producción de óxido nítrico (NO).* Se ha observado una disminución de la producción endotelial de NO, con acción vasodilatadora, en los pacientes con HPP como consecuencia de una menor expresión de la enzima encargada de su síntesis, la óxido nítrico sintasa (NOS) (4).

—*Aumento de la producción de mediadores vasoconstrictores y disminución de mediadores vasodilatadores.* El endotelio arterial pulmonar libera diversos mediadores activos que regulan el tono vascular pulmonar y la proliferación de las células de la musculatura lisa, manteniendo la presión del lecho vascular pulmonar. Entre los mediadores vasodilatadores se encuentran el óxido nítrico, las prostaciclina, y los mediadores similares a la heparina. Los mediadores vasoconstrictores son la endotelina-1, el tromboxano y la serotonina (9).

Existen otros procesos que no contribuyen directamente a la vasoconstricción pero sin embargo implican un aumento de la resistencia vascular pulmonar y favorecen el desarrollo de la enfermedad.

—*Remodelado de la pared vascular pulmonar.* El remodelado de la pared vascular aparece como consecuencia de la fibrosis de pequeñas arterias y arteriolas pulmonares convirtiéndose en vasos engrosados y rígidos que puede causar una completa oclusión vascular. Este proceso desencadena una amplia destrucción de arteriolas pulmonares provocando una reducción del área del lecho vascular pulmonar (4). Los factores de crecimiento liberados por las plaquetas y el endotelio son los que favorecen la proliferación de la íntima, el proceso inflamatorio y la síntesis de la matriz extracelular.

—*Desarrollo de trombosis en pequeñas arterias pulmonares que conduce a la obstrucción vascular.* Se ha descrito que los pacientes con HPP presentan alteraciones en la coagulación, en la función plaquetaria y en la fibrinólisis. La función plaquetaria puede estar promovida por el daño tisular del endotelio que deja al descubierto el colágeno. Como consecuencia de ello se adhieren

las plaquetas, se activan y agregan. La activación plaquetaria no sólo favorece el proceso trombótico sino que además conlleva a la liberación de gránulos que contienen agentes mitógenos y sustancias vasoconstrictoras. Además, el riesgo de trombosis en pacientes con HPP aumenta por la vida sedentaria a la que están sometidos estos pacientes, la insuficiencia venosa que presentan, y la dilatación de ventrículo izquierdo que padecen en los estadios finales.

Uno de los efectos asociados a la HPP es la sobrecarga del ventrículo derecho como consecuencia de la vasoconstricción y del aumento de la resistencia vascular pulmonar. Para mantener un flujo adecuado de sangre hacia los pulmones inicialmente el ventrículo derecho responde con un aumento de la contractilidad, se hipertrofia e incrementa la demanda de oxígeno del ventrículo derecho. Esto puede favorecer el desarrollo de isquemia ventricular y disminución de la contractilidad, en consecuencia el corazón empieza a debilitarse, disminuye el gasto cardiaco, pierde su capacidad para bombear suficiente sangre a los pulmones, aparece congestión venosa sistémica, edema periférico, y de no tratarse esta insuficiencia cardiaca sobreviene la muerte, siendo esta la causa más frecuente de mortalidad en pacientes con HPP (3,4).

Los síntomas clínicos van a depender de cada individuo, pero de forma general cabe destacar, cansancio, disnea, vértigos, mareos, síncope, edema en miembros inferiores, cianosis, angina, taquicardia (3).

La HPP raramente se diagnostica en un examen rutinario, y en sus últimas etapas los signos de la enfermedad se pueden confundir con otros signos cardíacos o pulmonares. La HPP se diagnostica por exclusión descartando otras causas de hipertensión como: EPOC, tromboembolismo pulmonar o enfermedades cardíacas congénitas.

Una vez diagnosticada la HPP, se clasifica la enfermedad de acuerdo al sistema desarrollado por la *New York Heart Association (NYHA)*: esta clasificación se basa en la sintomatología que presentan los pacientes en estado de reposo y en función del ejercicio físico que pueden realizar (3, 10).

—Clase I: pacientes sin síntomas en reposo y en los que el ejercicio físico no provoca fatiga, palpitaciones, disnea y dolor anginoso.

—Clase II: pacientes sin síntomas en reposo pero que aparecen de forma leve con el desarrollo de la actividad física.

—Clase III: pacientes sin síntomas en reposo pero que aparecen con el mínimo esfuerzo realizado.

—Clase IV: pacientes que presentan síntomas incluso en estado de reposo.

TRATAMIENTO

La HPP es una enfermedad que presenta una evolución progresiva y para la cual no se dispone de tratamiento

curativo a pesar de los avances que se han producido en las dos últimas décadas. El objetivo primario del tratamiento ha sido desde la descripción de la enfermedad hasta la actualidad mejorar la sintomatología y la supervivencia (1).

Las posibilidades terapéuticas están basadas en terapia vasodilatadora, de soporte y el trasplante pulmonar o cardiopulmonar.

Terapia de soporte

Suplementos de oxígeno

La oxigenoterapia consigue aliviar la hipoxia arterial y atenúa la hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha e hipoxemia intensa. No obstante, su efecto a largo plazo y las concentraciones de O₂ a utilizar están todavía por definir por lo que en la actualidad no se puede recomendar su utilización de forma generalizada (11,12).

Anticoagulantes

Los pacientes con HPP tienen un elevado riesgo de padecer trombosis intrapulmonar y tromboembolismo debido al enlentecimiento del flujo sanguíneo pulmonar, dilatación del ventrículo derecho, insuficiencia venosa y vida sedentaria. El uso de anticoagulantes orales está altamente recomendado en los pacientes con HPP con el objetivo de reducir el riesgo de formación de coágulos y mantener un flujo sanguíneo adecuado, aunque su eficacia es difícil de demostrar. Diversos estudios sugieren un aumento significativo en la supervivencia de aquellos pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante respecto a aquellos que no lo recibieron (13,14). El anticoagulante mayoritariamente empleado es la warfarina, que debe ajustarse para mantener un INR alrededor de 2 (2, 15).

Diuréticos

Parecen tener un marcado beneficio en la sintomatología de los pacientes con HPP. Sus efectos beneficiosos se manifiestan especialmente en aquellos pacientes con fallo del ventrículo derecho y congestión venosa sistémica. El uso de diuréticos tiene como factor limitante la hipotensión sistémica que se produce por su repercusión sobre el gasto cardiaco. La administración de diuréticos requiere controles de electrolitos para evitar hiponatremia e hipokalemia. Las dosis de diuréticos van a depender del equilibrio existente entre su relación beneficio/riesgo, llegando incluso a requerir algunos pacientes dosis muy altas de hasta 250-500 mg/día de furosemina.

Digitálicos

El uso de digitálicos permite mejorar la perfusión coronaria por su efecto inotrópico positivo sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno. A pesar de ser el fallo cardiaco una de las causas más frecuentes de muerte en pacientes con HPP, no se ha estudiado la eficacia del tratamiento inotrópico crónico, aunque se ha demostrado en el tratamiento agudo que aumenta el gasto cardiaco en pacientes con HPP y fallo ventricular. Los digitálicos deben administrarse con cautela debido al elevado riesgo de toxicidad que supone, sobre todo en su asociación con diuréticos (4, 11). La dosis de digitálicos variará en función de las características intrínsecas del paciente manteniendo los niveles séricos en el rango terapéutico entre 0,8 y 2 ng/ml.

Terapia vasodilatadora

Durante mucho tiempo se ha considerado la vasoconstricción pulmonar que acontece en la HPP como el único aspecto tratable (9). De acuerdo con esto, desde los años 70, el tratamiento se ha centrado en la administración de vasodilatadores orales con el objetivo de reducir la presión arterial pulmonar y aumentar el gasto cardiaco. Varios grupos farmacoterapéuticos se han estudiado con estos fines, nitratos, hidralazina, isoprostenerol, tolazolina, fentolamina, siendo los antagonistas del calcio la familia que revela mayor interés (12).

La comprensión de los mecanismos etiopatogénicos de la HPP se ha desarrollado fundamentalmente a partir de la identificación del endotelio como regulador clave de la función vascular. Este descubrimiento permitió identificar sustancias de síntesis endotelial que tienen un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad, como el óxido nítrico, la prostaciclina, y la endotelina. Estos hallazgos han contribuido a modificar radicalmente el tratamiento de la HPP y se ha pasado de una estrategia dirigida a corregir estrictamente la vasoconstricción a otra cuyo objetivo es corregir el desequilibrio de sustancias con propiedades vasoactivas derivadas del endotelio (16).

Antagonistas del calcio

El tratamiento con antagonistas del calcio ha demostrado mejoría en los síntomas, en la tolerancia al ejercicio, en la hemodinámica cardiopulmonar y en la supervivencia por su acción vasodilatadora sobre la musculatura lisa vascular pulmonar. Desgraciadamente sólo en un pequeño número de pacientes (20-25%) (9,11,17) el tratamiento con antagonistas del calcio resulta beneficioso, y de hecho es el tratamiento de elección en este tipo de pacientes, aunque cuando la función ventricular derecha está alterada se desaconseja su uso, ya que el efecto ino-

tropo negativo podría anular cualquier beneficio esperable del tratamiento. El tratamiento en pacientes no respondedores conduce a numerosos efectos adversos (hipotensión sistémica, edema pulmonar, insuficiencia ventricular derecha y muerte) contraindicándose su administración.

La dosis a utilizar en el tratamiento a largo plazo viene determinada por la prueba vasodilatadora, se ha de administrar cada 6-8 h la mitad de la dosis que produjo respuesta positiva en la misma. Se ha utilizado nifedipino en dosis que varían desde 30 mg a 340 mg/día y diltiazem 120-900 mg/día en caso taquicardia en reposo. No se recomienda el uso de verapamilo por su acción inotrópica negativa (16). El tratamiento debe iniciarse en régimen de ingreso hospitalario, con incrementos progresivos de dosis y de acuerdo con la mejoría de los síntomas y tolerancia al ejercicio (12).

Prostaciclina

Las prostaciclina, descritas en 1976 por Moncada (18), pertenecen a la familia de las prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico. Son el principal producto derivado del ácido araquidónico en los tejidos vasculares y son producidos mayoritariamente por las células endoteliales.

La prostaciclina es uno de los vasodilatadores más potentes conocidos, además inhibe la agregación plaquetaria y tiene la capacidad de disolver agregados ya formados. Estos efectos los ejerce por su unión a un receptor de membrana acoplado a proteína G, con la consiguiente activación de la adenilato ciclasa, lo que provoca un aumento en la producción de 3'5'adenosina monofosfato cíclico (AMP) disminuyendo los niveles intracelulares de calcio (Ca^{2+}). También ejerce otros efectos como son:

- Mejoría de la lesión celular endotelial.
- Inhibición de la proliferación y migración de las células vasculares.
- Revertir el remodelado vascular pulmonar.
- Favorece la eliminación de endotelinas tipo 1.
- Efecto inotrópico positivo.
- Aumento de la oxigenación del músculo esquelético.

El descubrimiento de las prostaciclina permitió introducir en la terapéutica de la HPP al más potente vasodilatador. Este descubrimiento marcó el final de una etapa en la que la muerte sobrevinía al poco tiempo del diagnóstico de la enfermedad y permitió mejorar la calidad de vida de estos pacientes (19). La primera aplicación de la prostaciclina fue con fines diagnósticos debido a su rapidez y brevedad de acción, lo que imponía unos límites a su utilización terapéutica a largo plazo. Posteriormente, se utilizó en el tratamiento cuando la administración en perfusión continua fue evaluada en diversos ensayos clínicos poniendo de manifiesto una mejoría en la tolerancia al ejercicio, en variables hemodinámicas y clínicas (20) así

como en la supervivencia (21). Estos ensayos también demostraron esta mejoría incluso en los pacientes que no respondían de forma aguda a las pruebas de vasodilatación (4,10,12), que podría ser consecuencia de la acción de las prostaciclina sobre el crecimiento vascular, el remodelado y la obstrucción de los vasos pulmonares (18, 22).

La única prostaciclina actualmente comercializada en España e indicada en el tratamiento de la HPP en pacientes pertenecientes a la clase funcional III y IV de la NYHA es el epoprostenol (Flolan®). Existe otra prostaciclina comercializada en España pero que no presenta entre sus indicaciones la HPP, iloprost (Ilomedin®). Otras no comercializadas en España y utilizadas en el tratamiento de la HPP son el uniprost y el beraprost. Las vías de administración, dosis y semividas de estos fármacos se recogen en la tabla I.

Tabla I

	Vía de admón.	Dosis	$t_{1/2}$
Epoprostenol (Flolan®)	IV	2-15 ng/kg/min	6 min
Iloprost (Ilomedin®)	Aerosol	50-250 µg/día	30 min
Uniprost	SC	1,2-2,2 ng/kg/min	2-4 h
Beraprost	VO	60-360 µg/día	35-40 min

El epoprostenol es rápidamente hidrolizado y de forma espontánea a 6-ceto PG $F_{1\alpha}$ en el torrente sanguíneo por lo que su semivida es muy corta. Por ello, requiere que sea administrado en infusión continua por catéter venoso central con el consecuente riesgo de infección y trombosis. La dosis del epoprostenol aumenta en función del tiempo de tratamiento debido al desarrollo de tolerancia, comenzando con dosis de 2-4 ng/kg/min y estableciendo el límite de dosis en la aparición de efectos adversos hasta un máximo de 10-15 ng/kg/min. La perfusión continua de epoprostenol presenta otros inconvenientes como son el efecto rebote o incremento de los síntomas tras la interrupción de la perfusión, (12) la necesidad de ser preparado diariamente por el paciente, conservado en el frigorífico y la incomodidad que supone transportar la bomba de infusión.

Debido a los inconvenientes que presenta el uso de epoprostenol IV derivados principalmente del complejo sistema de perfusión (infecciones relacionadas con el catéter, trombosis, funcionamiento de la bomba de perfusión) y sus limitaciones en tratamientos prolongados, se han desarrollado análogos de prostaciclina más estables que permiten otras vías de administración como es el iloprost (23).

El iloprost (Ilomedin®) es un análogo estable de la prostaciclina, con efecto vasodilatador de mayor duración (60-120 min) que el epoprostenol. Se ha administrado tanto por vía IV como por vía inhalatoria, prefiriendo-

se esta última por presentar el efecto vasodilatador de forma selectiva sobre el lecho vascular pulmonar y reduciendo de esta forma los efectos sistémicos no deseados de la prostaciclina. Sin embargo, la vía inhalatoria presenta como inconveniente la necesidad de repetir frecuentemente las inhalaciones, de 6 a 12 veces/día.

Diversos estudios han evaluado la eficacia del tratamiento con iloprost (24-26), sin embargo los resultados obtenidos son muy discutidos. Hay autores que concluyen que el tratamiento con iloprost en periodos prolongados es seguro y tiene efectos beneficiosos tanto en las propiedades hemodinámicas como en la capacidad para realizar ejercicio (24), por su capacidad de mejorar el gasto cardiaco y la circulación venosa y arterial en este tipo de pacientes (26) mientras que otros establecen que aunque la administración de iloprost por vía inhalada a corto plazo ha demostrado efectos favorables en las propiedades hemodinámicas, en tratamientos prolongados no puede ser utilizado como alternativa vasodilatadora en pacientes con hipertensión pulmonar severa debido a la aparición de signos de fallo cardiaco y a la corta duración de los efectos hemodinámicos (25).

El uniprost o treprostinil también conocido como UT-15, es un análogo de prostaciclina de administración subcutánea, aprobada por la FDA para el tratamiento de la HPP pero no en España. El uniprost presenta efectos antiproliferativos y hemodinámicos similares a los de la prostaciclina. Su larga vida media plasmática (2-4 horas) reduce la posibilidad de que se produzca el efecto rebote, lo que supone una ventaja frente a las prostaciclina de administración intravenosa. Sin embargo presenta como principal desventaja los inconvenientes propios de una administración subcutánea como son: dolor, eritema e induración en el lugar de inyección (9,18,23).

El beraprost es un análogo de prostaciclina de administración oral, como todos los análogos de prostaciclina posee efecto vasodilatador, antiagregante plaquetario y antiproliferativo. Se necesitan más estudios para determinar sus indicaciones pero promete ser una alternativa para los pacientes con HPP no respondedores a antagonistas del calcio (18,23).

Los efectos adversos más frecuentes de las prostaciclina, que se han descrito en los estudios anteriormente señalados, debidos a su acción sistémica como son: rubor facial, dolor mandibular, de cabeza, espalda y piernas, náuseas, hipotensión, síncope y trastornos digestivos. En el caso del iloprost son escasos, leves y transitorios (tos, cefalea y enrojecimiento facial) que no obligan a retirar el tratamiento.

Antagonistas de receptores de endotelinas

La endotelina-1 es un péptido vasoconstrictor secretado por las células endoteliales que juega un papel importante en la regulación del tono vascular pulmonar. Además de su potente acción vasoconstrictora, favorece la

fibrinólisis, la proliferación celular, hipertrofia cardiaca, el remodelado vascular y presenta propiedades proinflamatorias. Todos estos efectos son mediados por la unión de la endotelina a sus dos receptores, A y B presentes en el lecho vascular pulmonar. La activación de los receptores B produce vasodilatación y producción de NO, mientras que la del receptor A conduce a la vasoconstricción y proliferación de las células del músculo liso (4,7).

El bosentan (Tracleer®) es un antagonista de los receptores A y B de la endotelina-1 que se administra por vía oral aprobado recientemente en España para el tratamiento de la HPP y la secundaria a la esclerodermia. El mejor perfil beneficio-riesgo se ha logrado con la dosis de 125 mg/12 h. Bosentan es eliminado por excreción biliar después de su metabolismo hepático. El bosentan mejora la capacidad de ejercicio, retrasa el deterioro clínico y la sintomatología de la enfermedad. Los efectos adversos que presenta más frecuentemente son: cefalea, nasofarinitis, enrojecimiento facial, hipotensión y síncope (7,23). Los antagonistas de receptores de endotelinas permiten, al actuar por mecanismos distintos a las prostaciclina, la posibilidad de utilizar terapias combinadas.

Existe otro antagonista de receptores de endotelinas, el sitaxsentan, que es un antagonista selectivo de receptores A pero que actualmente se encuentra en fase de estudio.

Óxido nítrico

El NO es sintetizado en el endotelio vascular a partir de la L-arginina por acción del enzima óxido nítrico sintasa (NOS). El NO difunde a las células del músculo liso vascular activando a una guanilato ciclasa citoplasmática que cataliza el paso de GTP a GMPc. Altos niveles de GMPc provocan la activación de proteínas quinasas inactivas que tras la fosforilación de diversas proteínas conducen a una disminución del Ca^{2+} intracelular. La disminución del Ca^{2+} citosólico tiene como efecto final la relajación del músculo liso endotelial (Fig. 2). El NO ejerce otras funciones como son la inhibición de la proli-

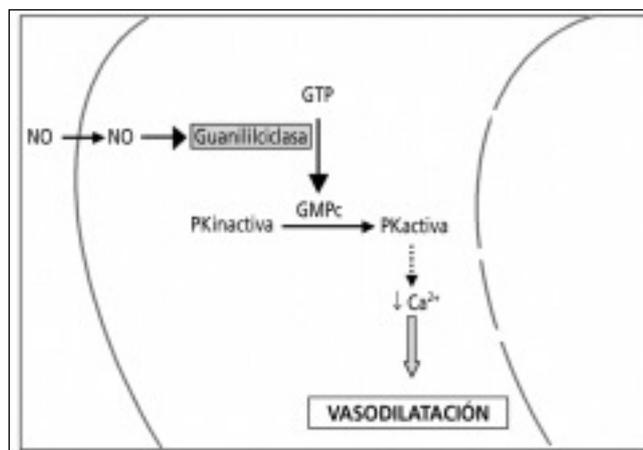


Fig. 2. Mecanismo de acción del NO.

feración del músculo liso vascular y la alteración de la expresión génica de factores de crecimiento, vasoconstrictores y moléculas de adhesión endotelial (27).

El NO se administra por vía inhalatoria en dosis de 5 a 180 ppm. La ausencia de efectos sistémicos significativos se relaciona con su inactivación por la hemoglobina formando la nitrosilhemoglobina. El NO tiene una elevada afinidad por la hemoglobina, del orden de 400.000 veces superior a la del O₂, es por todo ello por lo que tiene una semivida corta de 3-6 s. La acción del NO es de corta duración debido a que los niveles de GMPc disminuyen rápidamente por la acción de una enzima que es una fosfodiesterasa responsable de la degradación del GMPc en las células musculares lisas.

La eficacia del NO ha sido evaluada a corto plazo como agente vasodilatador en las pruebas de vasodilatación que se realiza a los pacientes con HPP, resultando una alternativa eficaz, segura a la prostaciclina (28). Aunque se desconoce la posibilidad de desarrollar tolerancia y sus efectos tóxicos.

El NO resulta efectivo para valorar la respuesta a otros vasodilatadores convencionales como son los antagonistas del calcio (29). Se ha descrito que los pacientes que responden a NO también lo hacen a nifedipino, mientras que los que no responden a NO tampoco lo hacen a nifedipino (30). La eficacia en periodos prolongados de tiempo no ha sido ampliamente estudiada, sin embargo sí que se ha descrito algún caso de tratamiento durante 12 meses, en el que se sugiere al NO como una alternativa al epoprostenol IV con menor coste y menor dificultad de preparación (27).

También se ha observado que en pacientes no respondedores inicialmente al NO, la perfusión continua de epoprostenol incrementa la respuesta al NO, debido quizá al efecto que produce el epoprostenol administrado en periodos prolongados, reduciendo la resistencia vascular (22) o a los mecanismos celulares implicados (31).

Sildenafil

El sildenafil es un análogo estructural (isómero) de la cafeína y otras bases xánticas. Actúa inhibiendo la hidrólisis del GMPc, al bloquear la GMPc fosfodiesterasa (PDE), provocando un incremento de los niveles de GMPc. Se ha demostrado que presenta una mayor selectividad por la PDE5 que por las isoformas 1, 3, 4 y 6. La PDE5 es el subtipo que mayoritariamente se encuentra en el lecho vascular pulmonar y es más abundante en el pulmón que en cualquier otro tejido. Esto permite que el sildenafil produzca una vasodilatación pulmonar selectiva con un mínimo efecto sistémico. Su mecanismo de acción, así como su selectividad pulmonar, hacen que la utilización del sildenafil constituya una nueva estrategia terapéutica en el manejo de la HPP. Sin embargo la única indicación aprobada actualmente para el sildenafil es la disfunción eréctil.

El rango de dosis utilizadas ha sido 50-100 mg (32). El sildenafil se absorbe rápidamente tras la administración oral y posee una biodisponibilidad del 40% con el estómago vacío, ya que los alimentos retrasan su absorción. Su vida media de eliminación es de 4 horas. Se metaboliza mayoritariamente vía citocromo P450, por la isoenzima CYP3A4 fundamentalmente y minoritariamente por la CYP2C9. Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son: rubor, dolor de cabeza, dispepsia, y dolor muscular.

Se ha propuesto que el sildenafil oral puede resultar beneficioso en pacientes con HPP por su efecto vasodilatador selectivo pulmonar, su capacidad para disminuir las resistencias vasculares periféricas y corregir la hipoxia que acontece en la HPP (32-34).

Se han realizado diversos estudios sobre la eficacia del sildenafil comparada con prostaciclina inhalada y NO en el tratamiento de la HPP (35,36). Los estudios comparativos con el NO demuestran que el sildenafil reduce la presión arterial pulmonar en mayor medida que el NO y ambos reducen la resistencia vascular pulmonar con la misma eficacia. Sus efectos vasodilatadores son aditivos a nivel pulmonar pero no a nivel sistémico. Esto se explica por el efecto sinérgico que presentan sobre los niveles de GMPc (33). En los estudios comparativos con iloprost se establece una mayor potencia vasodilatadora pulmonar con el sildenafil que con iloprost. Esta potencia vasodilatadora pulmonar se define como la máxima reducción de la resistencia vascular pulmonar y aumento del gasto cardiaco. Además la asociación de ambos fármacos supone una acción sinérgica.

Trasplante de pulmón

La mejora progresiva en el control farmacológico de la HPP ha dado buenos resultados en cuanto a la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, sin embargo no en todos los pacientes mejora la situación clínico-hemodinámica y es necesario recurrir al trasplante pulmonar como última alternativa terapéutica. El número de trasplantes pulmonares realizados en todo el mundo ha ido aumentando a lo largo del tiempo, sin embargo la indicación de trasplante pulmonar por hipertensión pulmonar ha descendido desde el 17% en 1990 hasta el 5% en 1998. Esta disminución ha sido atribuida a la mejora en el tratamiento médico de estos pacientes (1,4,37).

COMENTARIO

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos alcanzados en las dos últimas décadas, ha permitido un gran avance en la terapéutica, basándose no sólo en tratar la vasoconstricción sino también en revertir el remodelado vascular y prevenir la trombosis. En este sentido las prostaciclina han abierto un amplio abanico

co de posibilidades que pueden suponer una herramienta de gran utilidad en el tratamiento de la HPP, actualmente en estudio.

El hecho de disponer de alternativas al tratamiento clásico (antagonistas del calcio), como son las prostaciclina iv e inhaladas, NO y sus productores, ha supuesto una mejora en la calidad de vida y disminución de la mortalidad, además de un puente salvavidas al trasplante pulmonar en estos pacientes. El gran problema que presentan estas alternativas terapéuticas es que no todas ellas están

actualmente autorizadas en España en el tratamiento de la HPP y requieren para su uso solicitar la tramitación por vía compasiva.

Desgraciadamente a pesar de los avances, esta enfermedad sigue siendo incurable, sin embargo la continua búsqueda de fármacos y otras alternativas, como son los antagonistas de receptores de endotelinas y la terapia génica, nos permiten ser optimistas en lograr detener la progresión y aumentar la supervivencia en pacientes con hipertensión pulmonar primaria.

Bibliografía

- Farreras P, Rozman C. Medicina Interna 14ª. Ed. Mosby/Doyma Libros, 1998, p. 956-8.
- Carey CF, Lee HH, Woeltje KF. Manual Washington de terapéutica médica. 10 ed. 1999.
- MD Consult. Clinical Topic Tours 28 Aug 2002. Primary Pulmonary Hypertension. (<http://www.home.mdconsult.com/das/stat/view/25507836/ctt?nid=84496&sid=156191025>).
- Braunwald: heart disease: a textbook of Cardiovascular Medicine, 6ª ed., 2001. p. 1912-28.
- Olsckewski H, Rose F, Grunig E, Ghofrani HA, Walmrath D, Schulz R, et al. Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hipertensión. J Lab Clin Med 2001; 138 (6): 367-77.
- Newman JH. Treatment of primary pulmonary hypertension- the next generation. N Eng Med 2002; 346: 933-5.
- Barbera JA. Nueva nomenclatura y clasificación de la hipertensión pulmonar primaria. Arch Bronconeumol 2002; 38 (S1): 3-9.
- Santos S, Peinado VI. Conceptos actuales sobre la patogenia de la hipertensión pulmonar primaria. Arch Bronconeumol 2002; 38 (S1): 10-5.
- Channick RN, Rubin LJ. New and experimental therapies for pulmonary hipertensión. Clin Chest Med 2001; 22 (3): 539-45.
- Regional Drug and Therapeutics Centre. The use of iloprost and epoprostenol in the management of pulmonary hypertension. NHS Northern and Yorkshire. 2001: 1-29. (<http://www.ukmi.nhs.uk>).
- Barst RJ. Medical therapy of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001; 22 (3): 509-15.
- Lobo JL. Pauta de tratamiento de la hipertensión pulmonar. Arch Bronconeumol 2002; 38 (S1): 24-8.
- Frank, H, Mlczoch, J, Huber, K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hipertensión. Chest 1997; 112: 714.
- Hassell KL. Altered hemostasis in pulmonary hypertension. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9: 107-17.
- UptoDate 9.1. Treatment of primary pulmonary hipertensión. Rubin JL.
- Barberá JA. Nueva nomenclatura y clasificación de la hipertensión pulmonar. Arch Bronconeumol 2002; 38 (S1): 3-9.
- Newman JH. Treatment of primary pulmonary hipertension the next generation. N Eng Med 2002; 346: 933-5.
- Galie N, Manes A, Branzi A. Medical therapy of pulmonary hypertension. The prostacyclins. Clin Chest Med 2001; 22 (3): 529-37.
- Fishman AP. Epoprostenol (Prostacyclin) and Pulmonary Hypertension. Ann Intern Med 2000; 132: 500-2.
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990; 112: 485-91.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hipertension. The primary pulmonary hipertension Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 296-302.
- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (protacyclin) therapy in primary pulmonary hipertensión. N Engl J Med 1998; 338: 237-77.
- Gómez MA, Lázaro M, Escribano P, Delgado JF, Tello R, Cea L, et al. Nuevos tratamientos médicos. Arch Bronconeumol 2002; 38 (S1): 29-32.
- Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-Term treatment of primary pulmonary hipertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. N Engl J Med 2000; 342 (25): 1866-70.
- Schenk P, Petkov V, Madl C, Kramer L, Kneussl M, Ziesche R, et al. Aerosolized iloprost therapy could not replace long-term IV epoprostenol prostacyclin administration in severe pulmonary hipertension. Chest 2001; 119: 296-300.
- Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hipertensión. Ann Intern Med 1996; 124 (9): 820-4.
- Pérez-Peñate G, Juliá GJ, Pulido JM, Górriz E, Cabrera P. One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hipertension. Chest 2001; 119 (3): 970-4.
- Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hipertension. Lancet 1991; 338: 1173-4.
- Olsckewski H, Rose F, Grunig E, Ghofrani HA, Walmrath D, Schulz R, et al. Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hipertensión. J Lab Clin Med 2001; 138 (6): 367-77.
- Ricciardi MJ, Knight BP, Martínez FJ, Rubenfire M. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hipertensión: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. J Am Coll Cardiol 2001; 38 (4): 1267-8.
- Ziesche R, Petkov V, Wittmann K, Kopatschka J, Stiebellehner L, Schenk P, et al. Treatment with epoprostenol reverts nitric oxide non-responsiveness in patients with primary pulmonary hipertension. Heart 2000; 83: 406-9.
- Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hipertension. N Engl J Med 2000; 343:1342 Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits Hypoxia-induced pulmonary hipertensión. Circulation 2001; 104: 424-8.
- Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits Hypoxia-induced pulmonary hipertension. Circulation 2001; 104: 424-8.
- Michelais E, Tymchak W, Lien D, Webtser L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilatador in patients with pulmonary arterial hipertension. Circulation 2002; 105: 2398-403.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olsckewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hipertension. Ann Intern Med 2002; 136: 515-22.
- Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hipertension. Circulation 2001; 104: 1218-22.
- Ussetti P, Varela A. Alternativas quirúrgicas en el tratamiento de la hipertensión pulmonar grave. Arch Bronconeumol 2002; 38 (S1): 33-8.