

## Esperanzas y experiencias en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar severa

Lorenzo Monserrat<sup>a</sup>, Manuel Penas Lado<sup>b</sup> y Alfonso Castro-Beiras<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España. <sup>b</sup>Complejo Hospitalario de Pontevedra. España.

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 1-2 casos/año/1.000.000 de habitantes<sup>1</sup>. Su evolución es insidiosa y su diagnóstico precoz requiere un alto índice de sospecha. Por ello, los pacientes llegan en muchas ocasiones a la consulta del cardiólogo, neumólogo o internista en una fase avanzada de la enfermedad. Durante un tiempo indeterminado la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar han ido aumentando progresivamente en relación con fenómenos de vasoconstricción, remodelado vascular y trombosis. Probablemente en fases iniciales es posible frenar la evolución de la enfermedad o incluso revertirla. El tratamiento con dosis altas de antagonistas del calcio en pacientes con test de vasodilatación aguda positivo produce una mejoría significativa de la capacidad funcional, de los parámetros hemodinámicos y una supervivencia prolongada<sup>1</sup>. Sin embargo, una vez que el remodelado vascular ha progresado, el pronóstico con tratamiento convencional (antagonistas del calcio, diuréticos, anticoagulantes, digoxina, oxigenoterapia) es infausto. Así, la supervivencia a los 5 años con tratamiento convencional en el registro del NIH estadounidense era del 34%, similar a la de los cánceres más agresivos<sup>1</sup>. No obstante, la aparición en los años noventa de una nueva posibilidad terapéutica en la hipertensión pulmonar severa, mediante la administración intravenosa de análogos de las prostaglandinas, abrió una vía de esperanza que tiende a reforzarse 10 años después.

El epoprostenol, una forma sintética de la prostaciclina (PgI<sub>2</sub>), fue el primer análogo de las prostaglandi-

nas aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar severa. Diversos estudios en los noventa demostraron el beneficio a corto plazo de la administración continua de epoprostenol por vía intravenosa. Shapiro et al<sup>2</sup> en 1997 (69 pacientes) y McLaughlin et al<sup>3</sup> en 1998 (29 pacientes) pusieron de manifiesto un beneficio prolongado tanto en parámetros hemodinámicos como en capacidad funcional y supervivencia con este tratamiento. En los años 2002 y 2003 varios estudios, entre los que se encuentra el publicado por Pombo et al en el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, recogen entre 8 y 10 años de experiencia en el tratamiento con epoprostenol por vía intravenosa en la hipertensión arterial pulmonar<sup>4-6</sup>. Todos ellos coinciden en lo fundamental: el tratamiento con epoprostenol intravenoso mejora la supervivencia y la capacidad funcional a largo plazo en la hipertensión pulmonar severa. Pero, en el mejor de los casos, la supervivencia a los 5 años de los pacientes tratados es sólo de un 55%. Por otro lado, el tratamiento con epoprostenol intravenoso se ve lastrado por la elevada frecuencia de complicaciones en relación con el sistema de administración (infecciones, trombosis de catéter, hipertensión pulmonar de rebote por fallo de la bomba). Estos inconvenientes han llevado a la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, entre los que podemos destacar los nuevos análogos de las prostaglandinas de administración subcutánea (treprostinil), oral (beraprost) o inhalada (iloprost)<sup>1,7-9</sup>. Estos nuevos fármacos no sólo han demostrado beneficio en la capacidad de esfuerzo y los parámetros hemodinámicos en estudios no controlados, sino que también han obtenido resultados positivos en ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, que parecen ser similares a los obtenidos con epoprostenol.

Otro grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar severa son los antagonistas de los receptores de la endotelina 1 (ET-1). Las endotelinas son péptidos vasoconstrictores segregados por las células endoteliales. Los niveles de endotelina plasmática se correlacionan directamente con la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmo-

VER ARTÍCULO EN PÁGS. 230-5

Correspondencia: Dr. L. Monserrat Iglesias.  
Servicio de Cardiología. Hospital Juan Canalejo.  
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.  
Correo electrónico: Lorenzo\_Monserrat@canalejo.org

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

nar. El bosentán, un antagonista del receptor de la ET-1, de administración por vía oral, fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en noviembre de 2001 para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA). Estos fármacos mejoran la capacidad funcional y los parámetros hemodinámicos en estos pacientes, pero su utilidad se ve limitada por sus frecuentes efectos secundarios, que incluyen hepatotoxicidad potencialmente severa y teratogenicidad, y por sus múltiples interacciones farmacológicas<sup>1</sup>.

Recientemente se ha comunicado un efecto beneficioso a corto y a largo plazo en pacientes con hipertensión pulmonar severa con tratamiento con sildenafil. El sildenafil inhibe selectivamente la fosfodiesterasa GMPc-específica tipo 5 que abunda en el tejido peneano y pulmonar. Son necesarios estudios más amplios para confirmar estas interesantes expectativas.

La hipertensión pulmonar primaria es muy rara, y es un diagnóstico de exclusión. Probablemente en una consulta de cardiología general no se ven más de uno o dos nuevos casos cada 10 años. El cardiólogo se tiene que enfrentar con frecuencia, sin embargo, al problema de la hipertensión pulmonar secundaria. Los datos existentes apuntan a que el tratamiento con epoprostenol intravenoso es más eficaz en los pacientes con formas primarias y probablemente en las relacionadas con trastornos autoinmunes que en otras formas de hipertensión pulmonar secundaria. Los efectos favorables del tratamiento con epoprostenol sobre la insuficiencia cardíaca derecha en pacientes con hipertensión pulmonar llevaron a la realización de un ensayo clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca biventricular avanzada (estudio FIRST)<sup>10</sup>. En este estudio, la mortalidad fue mayor en los pacientes que recibían epoprostenol, posiblemente en relación con un aumento de la actividad neurohormonal en respuesta a la vasodilatación sistémica.

La experiencia de los cardiólogos en la hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardíaca izquierda, miocardiopatías y cardiopatías congénitas ofrece una enseñanza clave: la hipertensión pulmonar es inicialmente reversible si se corrige el defecto primario; pero si se deja evolucionar, el remodelado vascular

pulmonar lleva a una situación irreversible que prácticamente no tiene otro tratamiento que el trasplante cardiopulmonar. Aunque los datos de los últimos 10 años confirman la posibilidad de aumentar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar severa, nuestro esfuerzo principal se debe dirigir a la prevención (en las causas potencialmente evitables o tratables) y al diagnóstico y tratamiento precoces.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pass SE, Dusing ML. Current and emerging therapy for primary pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 2002;36:1414-23.
2. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, Romano MA, Beckmann XJ, Goegiou D, et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:343-9.
3. McLaughlin VV, Genther DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.
4. Pombo M, Escribano P, Tello R, Gómez-Sánchez MA, Delgado J, Dalmau R, et al. Experiencia de 10 años en el tratamiento con epoprostenol en perfusión intravenosa continua en hipertensión pulmonar arterial severa. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:230-5.
5. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
6. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
7. 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: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
8. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin L, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
9. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Dario C, 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;39:1496-502.
10. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.