

## Hipertensión pulmonar. Tratamiento

ALEJANDRO GALLEGO MARTÍNEZ<sup>1</sup>

*Universidad de Salamanca*

*alex\_gallego@usal.es*

### RESUMEN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad grave, de difícil diagnóstico debido a unos síntomas y signos inespecíficos, que puede ser primaria (idiopática o familiar) o secundaria a otras patologías. El tratamiento de base está constituido por oxígeno, diuréticos, digoxina y calcio antagonistas. Actualmente está siendo sustituido o complementado por prostaciclina y fármacos más actuales como el bosentan, el sildenafil y la L-arginina (en fases de investigación).

*Palabras clave:* Hipertensión pulmonar, tratamiento, bosentan, sildenafil.

### SUMMARY

Pulmonary hypertension is a serious illness, difficult to diagnose because of non-specific symptoms and signs, which may be primary (idiopathic or familiar) or secondary to other pathologies. The basic treatment consists of oxygen, diuretics, digoxin and calcium antagonists. Nowadays being replaced or supplemented by prostacyclins and drugs like bosentan, sildenafil and L-arginine (in phases of research).

*Keywords:* Pulmonary hypertension, treatment, sildenafil, bosentan.

<sup>1</sup> Alejandro Gallego Martínez es estudiante de cuarto de Medicina en la Universidad de Salamanca.

## 1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad con una escasa prevalencia en la población y en consecuencia con un tratamiento farmacológico en fases de optimización. Por esta razón es importante avanzar en el estudio del tratamiento de esta patología, por un lado explicando las bases terapéuticas utilizadas actualmente y, por otro lado, las posibles aplicaciones futuras de fármacos ya existentes; así como la utilidad de nuevos fármacos probada y confirmada científicamente por artículos de investigación y ensayos clínicos<sup>2</sup>.

Con este fin se pretende unificar, en la medida de lo posible, el tratamiento de la hipertensión pulmonar, para que pueda haber una pauta en la que poder basarse para el tratamiento de esta patología. Un elemento fundamental para poder profundizar en el tratamiento de la hipertensión pulmonar es investigar el mecanismo que la produce a escala molecular, el cual todavía no se conoce con certeza.

## 2. DEFINICIÓN

Estado de la circulación pulmonar caracterizada por aumento del tono vasomotor y de la resistencia vascular pulmonar. Se define como una elevación de la presión sistólica en arteria pulmonar mayor de 35 mmHg o la presión media de la arteria pulmonar por encima de 25 mmHg en reposo o 30 mmHg en esfuerzo<sup>3</sup>. Es una enfermedad grave y progresiva con una vida media sin tratamiento de 2,8 años<sup>4</sup>.

## 3. CLASIFICACIÓN DE LA OMS

### 3.1. CATEGORÍA I: HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

- Hipertensión pulmonar primaria
- Esporádica
- Familiar

2 Para la realización de este artículo se han seguido los siguientes libros: A. Goodman Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, México D.F. 81996, y J. Flórez, *Farmacología humana*, Barcelona 52008.

3 Valores de referencia establecidos por el *National Institute of Health* (NIH) estadounidense.

4 G. E. D'Alonzo – R. J. Barst – S. M. Ayres et al., "Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from national prospective registry", *Ann Intern Med* 115 (1991) 343-9.

- Asociada a:
  - Enfermedad del colágeno
  - Cortocircuitos izquierda-derecha sistémicos
  - Hipertensión portal
  - Infección por VIH
  - Fármacos (anorexígenos)
  - Toxinas (síndrome del aceite tóxico o SAT)
  - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

A su vez la hipertensión pulmonar primaria se divide en cuatro grados según su clasificación funcional:

- 1) Sin limitación en la actividad física normal
- 2) Limitación de la actividad física normal, produce disnea
- 3) Importante disminución de la actividad física normal, disnea de mínimos esfuerzos
- 4) Cualquier actividad física produce disnea, disnea de reposo

### 3.2. CATEGORÍA II: HIPERTENSIÓN PULMONAR VENOSA (POSTCAPILAR)

- Valvulopatía del lado izquierdo del corazón
- Cardiopatía auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón
- Compresión extrínseca de las venas pulmonares centrales:
  - Mediastinitis fibrosante
  - Adenopatías/Tumores
- Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

### 3.3. CATEGORÍA III: HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A NEUMOPATÍAS O HIPOXEMIA (PRECAPILAR)

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Es la causa más frecuente de hipertensión pulmonar
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Síndrome de apnea del sueño (SAS)
- Trastornos por hipoventilación alveolar
- Exposición crónica a grandes alturas
- Enfermedad pulmonar del neonato
- Displasias pulmonares

### 3.4. CATEGORÍA IV: HIPERTENSIÓN PULMONAR POR TROMBOSIS CRÓNICA O ENFERMEDAD EMBÓLICA

- Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
- Obstrucción de las arterias pulmonares distales:
  - Embolismo pulmonar
  - Trombos, tumor, huevos y/o parásitos, material extraño
  - Trombosis in situ
  - Anemia de células falciformes

### 3.5. CATEGORÍA V: HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDADES DE LA VASCULATURA PULMONAR

- Inflamatoria:
  - Esquistosomiasis
  - Sarcoidosis
- Hemangiomatosis capilar pulmonar

## 4. DIAGNÓSTICO

Es importante conocer los síntomas y signos característicos de la enfermedad, aunque, para confirmar el diagnóstico, siempre habrá que realizar pruebas complementarias. Asimismo estas pruebas servirán para descartar causas secundarias y para evaluar la gravedad de la enfermedad.

### 4.1. SÍNTOMAS

- Disnea de esfuerzo
- Angina
- Síncope (asociado a mal pronóstico y más característico de la hipertensión pulmonar primaria)
- Dolor precordial de tipo anginoso
- Edema periférico
- Fenómeno de Raynaud (alrededor del 10%, más frecuente en mujeres y asociado a un peor pronóstico)

#### 4.2. SIGNOS (EXAMEN FÍSICO)

- Segundo ruido cardíaco reforzado
- Galope ventricular derecho por tercer y cuarto tono
- Frémito palpable en el borde esternal izquierdo por hipertrofia ventricular derecha
- Presión venosa yugular aumentada
- Soplo de Graham-Still (soplo diastólico decreciente por dilatación del anillo valvular en el foco pulmonar)
- Signos de insuficiencia cardíaca derecha (taquicardia, cardiomegalia, ritmo de galope, signos de hipertensión venosa sistémica: congestión hepática, ingurgitación yugular, edemas, trastornos gastrointestinales, oliguria, ascitis, etc.)

#### 4.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- En la radiografía de tórax se verá una dilatación de las arterias pulmonares centrales (vasos pulmonares parahiliares de mayor calibre) y una atenuación de los vasos periféricos del pulmón. También podremos ver, aunque con menor frecuencia, una dilatación del ventrículo derecho y de la aurícula derecha. Asimismo, cuando la hipertensión pulmonar está asociada a otras causas (como una EPOC o una enfermedad intersticial) aparecerán en la radiografía de tórax signos relacionadas con las mismas.
- El electrocardiograma mostrará una hipertrofia ventricular derecha (predominio de R en el QRS de V1 y V2, con inversión de la onda T y depresión de ST en V1, V2 y V3, y una desviación a la derecha del eje QRS) y una hipertrofia auricular derecha.
- Con el ecocardiograma veremos la hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho y la dilatación de la aurícula derecha, asimismo en caso de que la hipertensión estuviera asociada a causas cardíacas proporcionará información sobre las mismas. Con el sistema doppler podremos calcular la presión pulmonar sistólica.
- La evaluación hemodinámica es necesaria en todos los pacientes que se estudien por hipertensión arterial pulmonar, y debe ser realizada en un centro especializado en el manejo de esta patología. Esta evaluación se realizará mediante un cateterismo del lado derecho del corazón, usándose un catéter balón tipo Swan-Ganz. Los parámetros hemodinámicos a estimar mediante el cateterismo diagnóstico del paciente con hipertensión arterial pulmonar son:

- Presión auricular derecha media
- Presión ventricular derecha (sistólica y telediastólica)
- Presión arterial pulmonar (sistólica y diastólica)
- Presión capilar pulmonar
- Saturación de oxígeno (sistémica y pulmonar)
- Gasto cardíaco

El diagnóstico definitivo de hipertensión pulmonar implica una presión arterial pulmonar media en reposo superior a 25 mmHg. La determinación de la presión capilar pulmonar permitirá excluir la hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías del lado izquierdo.

- Estudio de la función pulmonar, gasometría arterial, gammagrafía pulmonar.
- Serología donde se estudiará especialmente la función hepática y la función tiroidea, el anticuerpo antinuclear y la posible existencia de infección por VIH.
- Otras pruebas adicionales para completar el diagnóstico son el TAC de alta resolución, la angiografía y la polisomnografía si se sospecha de un SAS (síndrome de apnea del sueño).

## 5. FISIOPATOLOGÍA

Fisiopatológicamente, la hipertensión pulmonar se caracteriza por vasoconstricción pulmonar, hipertrofia del músculo liso e hiperplasia de la íntima con disfunción celular endotelial y trombosis *in situ*. La trombosis *in situ* se localiza con más frecuencia en las arteriolas de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar y generalmente es producida por factores añadidos como la insuficiencia cardíaca, el sedentarismo y una predisposición trombofílica. Las teorías más aceptadas admiten la existencia de un endotelio disfuncionante, en el que se produciría un desequilibrio entre las sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y las vasodilatadoras como óxido nítrico y la prostaciclina. Se postulan a este respecto, tres vías, fisiopatológicamente hablando, que podrían ser utilizadas como dianas terapéuticas:

- 1) Vía de la endotelina: A nivel del endotelio disfuncionante se produce aumento de producción de la endotelina, la cual a través de los receptores A y B produce vasoconstricción y proliferación.
- 2) Vía del Óxido Nítrico: La L-Arginina producida en el endotelio produce óxido nítrico (NO), el cual a través del GMPc produce vasodilatación e

inhibe la proliferación. La fosfodiesterasa-5 produce inhibición del GMPc disminuyendo por tanto la vasodilatación y la inhibición de la proliferación.

- 3) Vía de la prostaciclina: A partir del ácido araquidónico se produce PGI<sub>2</sub> que a través del AMPc produce vasodilatación e inhibe la proliferación.

## 6. TRATAMIENTO

### 6.1. TERAPIA BÁSICA O CONVENCIONAL

En caso de hipoxemia crónica, está indicado un suplemento de oxígeno para mantener la saturación de oxígeno mayor del 90%. En los pacientes con hipertensión pulmonar son frecuentes los episodios de desaturación durante el ejercicio y nocturna<sup>5</sup>. De este modo manteniendo la saturación de oxígeno por encima del 90% disminuyen los síntomas, la policitemia secundaria y la viscosidad de la sangre.

Los anticoagulantes orales se utilizan para prevenir el riesgo de trombosis (principalmente venosas). En la hipertensión pulmonar se produce un estado de hipercoagulabilidad debido al incremento de la agregabilidad plaquetaria y alteraciones de la hemostasia (aumento de los niveles serotonina, del inhibidor de activador del plasminógeno y del fibrinopéptido tipo A, junto a una disminución de la trombosmodulina, entre otros). La anticoagulación reduce la trombosis y ralentiza la velocidad de progresión de la enfermedad. Todos los pacientes con hipertensión arterial pulmonar deben ser anticoagulados con dicumarínicos de forma crónica en ausencia de contraindicaciones específicas (hemoptisis de repetición, hemorragias digestivas y alteraciones severas de la coagulación), estando demostrado que prolonga significativamente la supervivencia en estos pacientes<sup>6</sup>. Se recomienda un nivel de anticoagulación referido al INR entre 2-2,5 veces el control, exigiendo niveles más altos en los pacientes con etiología tromboembólica crónica, INR 2,5-3 veces el control.

Los diuréticos se emplean en los casos que hay insuficiencia cardíaca derecha descompensada, para reducir los signos y síntomas derivados de la retención de líquidos (edema periférico, congestión venosa sistémica y la congestión hepática). Deben usarse a dosis bajas y vigilando la función renal.

5 J. Simon – R. Gibbs – T. W. Higgenbottan – C. Black et al., “Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice”, *Heart* 86/1 (2001).

6 V. Fuster – P. M. Steele – W. D. Edwards et al., “Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis”, *Circulation* 70 (1984) 580-7.

La digoxina se utiliza sobre todo si la hipertensión pulmonar cursa con fibrilación auricular crónica o intermitente. En los pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria ha demostrado incrementar el gasto cardíaco y reducir los niveles de noradrenalina<sup>7</sup>.

Los vasodilatadores sólo se emplean si el test vasodilatador agudo es positivo<sup>8</sup>. Los vasodilatadores de elección son los calcio antagonistas: nifedipino, diltiazem o amlodipino. El tratamiento crónico con altas dosis de nifedipino y diltiazem produce una mejoría clínica, con reducción mantenida de los parámetros hemodinámicos, regresión de la hipertrofia ventricular derecha y una importante disminución de la mortalidad a largo plazo<sup>9</sup>. En los pacientes con datos hemodinámicos de disfunción ventricular derecha se utilizará el amlodipino. No se debe iniciar el tratamiento con calcio antagonistas en pacientes con clínica de insuficiencia cardíaca derecha y habrá que tener cuidado al administrar estos vasodilatadores, pues pueden originar hipotensión, hipoxemia y taquicardia.

## 6.2. PROSTACICLINAS

Son un metabolito de ácido araquidónico producido sobre todo en el endotelio, siendo un potente vasodilatador que afecta tanto a la circulación pulmonar como a la sistémica, además tienen un efecto de antiagregación plaquetaria y anti-proliferativa.

El epoprostenol mejora la tolerabilidad al ejercicio, la hemodinámica y el aumento de la supervivencia en años de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria. Pero la efectividad de este fármaco tiene una serie de inconvenientes: necesita administrarse en perfusión intravenosa continua con catéter central porque su vida media en sangre es de 6 minutos, los efectos son dosis dependientes, es inestable a temperatura ambiente y puede producir hipotensión

7 S. Rich – M. Seidlitz – E. Dodin et al., “The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension”, *Chest* 114 (1998) 787-92.

8 Un test vasodilatador agudo es positivo cuando la disminución de la presión pulmonar media y de las resistencias vasculares pulmonares es mayor del 20%, sin disminución significativa de la tensión arterial media ni del gasto cardíaco. La respuesta positiva al test vasodilatador permite identificar al paciente que responderá adecuadamente al tratamiento crónico con vasodilatadores. Es imprescindible realizar este test en todos los pacientes con hipertensión pulmonar antes de iniciar el tratamiento con vasodilatadores.

9 S. Rich – E. Kaufmann – P. S. Levy, “The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension”, *N Engl J Med* 327 (1992) 76-81. S. Rich – B. H. Brundage, “High-dose calcium channel-bloking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long term reduction in pulmonary artery pressure and regression of right ventricular hypertrophy”, *Circulation* 76 (1987) 135-41.

sistémica. Otros efectos secundarios son cefalea, enrojecimiento, dolor mandibular, etc.

En el artículo “Experiencia de 10 años en el tratamiento con epoprostenol en perfusión intravenosa continua en hipertensión pulmonar arterial grave”, publicado por la *Revista Española de Cardiología*<sup>10</sup>, se describe el estudio retrospectivo realizado entre 1990 y 2000, comparando un grupo de 31 pacientes con hipertensión pulmonar arterial grave en clase funcional III/IV de la NYHA que recibieron tratamiento con epoprostenol (en perfusión intravenosa continua a través de catéter tipo Hickman y bomba de perfusión portátil) con un grupo de 16 pacientes tratados convencionalmente (terapia básica o convencional). De los 31 pacientes tratados con epoprostenol en el estudio, diecisiete cursaban con hipertensión pulmonar en forma primaria, ocho asociada a SAT (síndrome del aceite tóxico), cinco asociada a colagenosis (tres esclerodermias y dos enfermedades mixtas de tejido conectivo) y una asociada a infección por el VIH. Del grupo constituido por 16 pacientes con hipertensión pulmonar severa, diez estaban asociadas a SAT, tres a esclerodermias y tres eran formas primarias.

El estudio concluye que los pacientes tratados con epoprostenol mejoraron su capacidad de esfuerzo, perfil hemodinámico y supervivencia respecto a los que recibieron únicamente el tratamiento convencional. Además, se apreció una mejoría significativa en la capacidad funcional y en los metros recorridos en el test de los 6 minutos<sup>11</sup> en el grupo tratado con epoprostenol<sup>12</sup>. Los pacientes del estudio presentaban hipertensión pulmonar arterial de diferentes etiologías, pero al tener un curso clínico y unas características histopatológicas similares a la forma primaria, se pueden extender a todas las clases de hipertensión pulmonar del estudio las conclusiones. La principal complicación del tratamiento son las infecciones relacionadas con el sistema de infusión. También hay que valorar que el estudio tiene sus limitaciones, como la diferencia de tamaño entre ambos grupos, el hecho de que sean reducidos<sup>13</sup> y que al ser un estudio retrospectivo hay que considerar la dificultad de realizar un análisis homogéneo.

10 M. Pombo Jiménez – P. Escribano Subías – R. Tello de Meneses – M. Ángel Gómez-Sánchez – J. Delgado et al., “Experiencia de 10 años en el tratamiento con epoprostenol en perfusión intravenosa continua en hipertensión pulmonar arterial grave”, *Revista Española de Cardiología* 56/3 (2003) 230-5.

11 Mide la capacidad de esfuerzo, midiendo la distancia recorrida por el sujeto objeto de estudio en 6 minutos. Es una prueba submáxima (provoca un estrés fisiológico que no demanda el máximo de la capacidad aeróbica de un sujeto), objetiva y clínicamente útil para medir la capacidad funcional del sujeto.

12 Este test no se pudo realizar en cuatro de los 31 pacientes tratados al estar en clase funcional IV.

13 En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la prevalencia de la enfermedad es muy baja (aproximadamente 1 y 2 casos por millón de habitantes al año). Vid. G. E. Dalanzo - R. J. Barst

El tepoprostenil es un análogo de prostaciclina que a diferencia del epoprostenol es estable a temperatura ambiente, se puede administrar por vía subcutánea y tiene una vida media de 3 horas. Tiene efectos hemodinámicos similares al epoprostenol pero no aumenta significativamente la supervivencia de los pacientes. En cuanto a los efectos secundarios, son muy similares a los del epoprostenol.

En el artículo “Tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la infección por VIH con tepoprostenil”, publicado por la *Revista Española de Cardiología*<sup>14</sup>, describe el seguimiento al año de 3 pacientes con hipertensión pulmonar asociada a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana tratados con tepoprostenil, en el Hospital Universitario 12 de Octubre en Madrid. Los 3 pacientes mejoraron clínicamente según la clase funcional NYHA, pues la distancia caminada en el test de los 6 minutos aumento al menos 75 metros y en dos pacientes disminuyó la presión pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía. Al no observarse ninguna complicación grave en el año de seguimiento se concluyó que el tepoprostenil parece ser una opción de tratamiento segura y eficaz en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. De este modo se puede afirmar que el tepoprostenil es la prostaciclina de elección para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a VIH. Aunque hay poca experiencia en el tratamiento de estos pacientes con epoprostenol, sí que parece aportar beneficios a pesar del elevado número de complicaciones asociadas, en especial infecciones. Ello ha provocado que existan reservas para aplicar el tratamiento con epoprostenol, sobre todo en pacientes con mayor grado de inmunosupresión. Aun así este estudio no puede ser concluyente tanto por el número de pacientes como por el tiempo de estudio.

También hay otros análogos de prostaciclina útiles en la hipertensión pulmonar: el iloprost y el beraprost. El iloprost inhalado es mejor vasodilatador que el óxido nítrico, pero con una vida media muy corta de 20-25 minutos, por lo que hacen falta de 6 a 12 inhalaciones al día para mantener el efecto. El tratamiento con beraprost oral (3-4 tomas diarias) mejora a largo plazo la capacidad para el ejercicio y el estado funcional, además de optimizar a largo y a corto plazo los parámetros hemodinámicos en pacientes con hipertensión pulmonar moderada (de clase II y III según la NYHA); especialmente con hipertensión pulmonar primaria y tromboembólica crónica. Un reciente estudio<sup>15</sup> sugiere que el tratamiento con

---

- S. M. Ayres, “Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective study”, *Ann Intern Med* 115 (1991) 343-9.

14 L. Cea – Calvo – P. Escribano Subías – R. Tello de Menesses – M. Lázaro Salvador – M.A. Gómez Sánchez et al., “Tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la infección por VIH con tepoprostenil”, *Revista Española de Cardiología* 56 (2003) 421-5.

15 R.J. Barst – M. McGoon – V. McLaughlin – V. Tapson – S. Rich – L. Rubin et al., “Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension” *J Am Coll Cardiol* 41/12 (2003) 2119-25.

beraprost puede ser beneficioso en fases iniciales del tratamiento en pacientes con hipertensión pulmonar de clase II y III de la NYHA, aunque este efecto disminuiría con el tiempo.

### 6.3. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA-1 (BOSENTAN)

La endotelina-1 es un péptido de 21 aminoácidos con dos enlaces disulfuro producido por el endotelio vascular humano. Como se ha expuesto en el apartado de fisiopatología, a nivel del epitelio dañado se produce un incremento de la secreción de endotelina que tiene una acción proliferativa y vasoconstrictora, siendo uno de los vasoconstrictores endógenos más potentes, hasta 100 veces más que la noradrenalina. Además desempeña un papel importante en la estimulación de la secreción de neurohormonas, inflamación, la fibrosis y la hipertrofia e hiperplasia celulares. Se han encontrado concentraciones plasmáticas elevadas de endotelina-1 en el infarto agudo de miocardio, en el shock cardiogénico y endotóxico, en la insuficiencia renal aguda, en algunos tipos de cáncer y en el tema que nos ocupa: la hipertensión pulmonar.

Se han identificado dos subtipos de receptores de endotelina-1: ETA y ETB. Estos receptores tienen una amplia distribución (corazón, pulmón, hígado, riñón, cerebro, intestino, placenta y útero). El receptor ETA se encuentra en las células musculares lisas y produce vasoconstricción. El receptor ETB en las células musculares lisas produce vasoconstricción y en las células endoteliales vasculares provoca vasodilatación mediante la liberación de NO y la producción de prostacilinas. El bosentan es un antagonista dual de ETA y de ETB.

### 6.4. INHIBIDORES DE LA 5- FOSFODIESTERASA (SILDENAFILO)

En el tejido pulmonar dañado se detectan altas concentraciones de isoenzimas de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), que degrada el GMPc. El sildenafil inhibe a la PDE-5, por lo que reduce la hidrólisis de GMPc, cuyas concentraciones se acumulan en el músculo liso de la vasculatura pulmonar. Con la activación de la GMPc quinasa se abren canales de potasio, lo que produce vasodilatación pulmonar. La combinación de NO y sildenafil actúa en forma sinérgica, con mayor aumento de los niveles de GMPc arterial en comparación con cualquiera de las drogas por separado.

### 6.5. BOSENTAN (TRACLEER) VS. SILDENAFILO (REVATIO)

El bosentan y el sildenafil son dos fármacos que se están demostrando como una alternativa fiable al tratamiento convencional y con prostaciclina. Pero al ser dos fármacos recientemente aprobados por la FDA<sup>16</sup> (en 2002 el bosentan y en 2005 el sildenafil) están todavía en fase de control e investigación de posibles nuevas utilidades en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. En esta apartado se recoge un estudio comparativo de estos dos fármacos concluyendo cuál de los dos podría ser el fármaco de elección.

Farmacocinética: ambos se administran por vía oral, tienen una biodisponibilidad similar alrededor del 50%, el metabolismo es hepático (principalmente CYP3A4, también CYP2C9) y la unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 95%. La eliminación del bosentan es por vía biliar un 94% y un 6% por orina, y la eliminación del sildenafil es por heces un 80% y por orina un 20%. El bosentan presenta una serie de ventajas de acuerdo a su farmacocinética, dado que se podrá administrar con o sin presencia de alimentos a diferencia del sildenafil, que deberá administrarse en ayunas. Además tiene una vida media de 5,4 horas frente a las 4 horas del sildenafil. Una posible ventaja de este último es que alcanzará la concentración máxima en plasma sanguíneo media hora antes que el bosentan, siendo la diferencia de 60 a 90 minutos.

Dosis: el bosentan se administrará cada 12 horas, es decir, dos veces al día a razón de 62,5mg las primeras cuatro semanas y luego se aumentará la dosis hasta 125mg al día (en España se comercializa en estas mismas dosis de 62,5 y 125mg con el nombre de Tracleer y por los laboratorios Actelion Registration Limited). El sildenafil actualmente se comercializa en España en dosis de 20mg con el nombre de Revatio y por los laboratorios Pfizer. Aunque en los ensayos clínicos la dosis puede variar de 20 a 150mg<sup>17</sup>, todos coinciden en que deberá administrarse 3 veces al día. En los dos casos es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes mayores de 65 años porque se ha comprobado que el aclaramiento estará reducido y la concentración plasmática podría aumentar hasta en un 40%. Habrá que tener un cuidado especial en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha descompensada. En caso de retirar el medicamento habrá que hacerlo

16 La FDA es la United States Food and Drug Administration (Administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos). En ese mismo año (2002 y 2005 respectivamente) fueron aprobados por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) para su comercialización en España.

17 En el artículo "Sildenafil citrate for adult pulmonary arterial hypertension" publicado en enero de 2004 por The National Horizon Scanning Centre, Department of Public Health and Epidemiology University of Birmingham, refiere dosis entre 25 y 150mg en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

reduciendo la dosis de forma gradual al estar demostrado el efecto rebote en el bosentan, pero por precaución también se retirará el sildenafil de forma gradual.

Usos en hipertensión pulmonar: el sildenafil se utilizará en pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria grado funcional III que nunca esté asociada con otras causas. Esto representa una gran ventaja del bosentan dado que se podrá utilizar en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a otras causas como la hipoxemia crónica y el VIH. Además se podrá utilizar en niños a diferencia del sildenafil por falta de estudios con pacientes menores de 18 años. Actualmente se está estudiando la posible utilidad del sildenafil en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, como recoge el doctor Prakeshkumar Shah de la Universidad de Toronto en su artículo *Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates*, publicado en 2007. El bosentan en un principio no se combinará con otros fármacos a no ser que después de 8 semanas no se observe la respuesta esperada. El sildenafil, dependiendo del ensayo clínico, se podrá utilizar en monoterapia<sup>18</sup>, asociado a la terapia convencional o a prostaciclina (sobre todo el epoprostenol<sup>19</sup>). La ventaja del sildenafil en monoterapia es que retrasa el uso de prostaciclina y es mucho más cómodo al ser su administración oral, aunque casi siempre se utiliza asociado a otras opciones terapéuticas.

Inconvenientes: el problema del sildenafil para la hipertensión pulmonar es que al estar en fase experimental no hay evaluación a largo plazo; asimismo no se ha estudiado la respuesta en pacientes menores de 18 años y tampoco en embarazadas. El bosentan no se podrá utilizar en embarazadas porque conocemos que aumenta la toxicidad postnatal.

Contraindicaciones: en embarazadas (categoría B de la FDA<sup>20</sup>), lactancia, combinación con inhibidores de la CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir, etc.), cirrosis, insuficiencia hepática grave, hipotensión grave e infarto agudo de miocardio reciente.

Efectos adversos: del bosentan son náuseas, vómitos, dolor de estómago, pérdida de apetito, fatiga, hipotensión, palpitaciones y cefalea; así como los del sildenafil son dolor mandibular y de espalda, adormecimiento de manos, moles-

18 B. K. S. Sastry – C. Nnarasimhan – N. Krishna Reddy – B. Soma Raju, “Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study”, *J. Am. Coll. Cardiol.* 43(2004) 1149-1153.

19 G. Simonneau – L. J. Rubin – N. Galié – R. J. Engel – M. R. Kramer et al., “Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A Randomized Trial”, *Annals of Internal Medicine* 149 (2008) 521-530.

20 La categoría B quiere decir que los estudios del sildenafil en animales no han demostrado efectos adversos sobre el efecto, pero al no haber estudios clínicos en mujeres embarazadas está contraindicado para éstas por precaución.

tias abdominales leves, rubor, mareos, cefalea, edemas periféricos, hipotensión, trastornos visuales (pérdida de visión).

Coste: del tratamiento con bosentan (según las dosis indicadas anteriormente) es de 2534,61€/mes (cajas de 56 comprimidos a razón de 2.365,64€/caja de 62,5 y de 125mg) y el coste al año sería de 30.415,37€. El coste del tratamiento con sildenafil es de 558,05€/mes (3 dosis de 20mg/día) y de 6.696,6€ al año, pero si lo administrásemos en una terapia junto al epoprostenol habría que sumar los 32.500€/año de este último.

Conclusión: A día de hoy el fármaco de elección sería el bosentan frente al sildenafil por todas las razones expuestas anteriormente (farmacocinéticas, posológicas, uso en hipertensión pulmonar asociada a otras causas, en menores de 18 años, mejor respuesta en monoterapia con la consiguiente reducción del gasto económico, dado que el sildenafil se suele administrar junto al epoprostenol, etc.). El principal problema del sildenafil es que, al estar todavía en fase de experimentación, se desconocen sus efectos a largo plazo. Esto se debe a que la hipertensión pulmonar tiene una supervivencia media sin tratamiento de 2,8 años. En el artículo titulado "Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. A randomized trial"<sup>19</sup>, se describe que en el grupo placebo compuesto por 131 pacientes hubo 7 muertes y la mayoría tuvieron que recibir epoprostenol debido a su notable deterioro. En este mismo artículo en el tratamiento a corto plazo con sildenafil de la hipertensión pulmonar severa, se observaron aumentos muy significativos (de hasta 324 metros) de la capacidad de caminar en la prueba de los 6 minutos, lo cual puede ser un buen indicio del futuro del sildenafil en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

## 6.6. OTROS POSIBLES TRATAMIENTOS

Otros tratamientos alternativos son el óxido nítrico, la L-arginina (sustrato de la enzima óxido nítrico sintasa) el péptido intestinal vasoactivo e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. En caso de fallar el tratamiento farmacológico habría que recurrir al tratamiento quirúrgico, pudiendo realizar, dependiendo del caso, una resección pulmonar parcial o total, unilateral o bilateral. Actualmente el trasplante de pulmón está indicado en la hipertensión pulmonar primaria y se realiza excepcionalmente a pacientes en un estadio avanzado de la enfermedad y con muy mal pronóstico.