

GRUPO I. CLASIFICACIÓN DE DANA POINT

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA Y RESTO. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Carlos Pindado Rodríguez, Marta de Riva Silva, Miguel Ángel Gómez Sánchez

RESUMEN

El diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar se basa en la realización del cateterismo del lado derecho, tras un proceso diagnóstico secuencial. Debe realizarse una valoración pronóstica inicial que evalúe la severidad y estabilidad del paciente. Los objetivos terapéuticos se basan en alcanzar la situación clínica estable y de buen pronóstico. El tratamiento consiste en la adopción de medidas generales, inicio de la terapia de soporte y la remisión del paciente a un centro de referencia. La prueba aguda de vasorreactividad debería realizarse en todos los pacientes del grupo I. En aquellos pacientes candidatos a la terapia con calcio-antagonistas deberá confirmarse el mantenimiento de la respuesta a los 3-4 meses de haber iniciado el tratamiento. Los pacientes no respondedores agudos en clase funcional II (OMS) deberían tratarse con un antagonista de la endotelina (ARE) o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPD5). Los no respondedores agudos, los respondedores agudos que persisten en clase funcional III (OMS) o que progresan a ella serían candidatos a tratamiento con un ARE, IPD5, o un prostanóide. En clase funcional IV (OMS) se emplea la prostaciclina intravenosa y también debe considerarse el tratamiento combinado de inicio. En el caso de obtener una respuesta inadecuada, se planteará terapia de combinación secuencial. Las asociaciones más comunes son ARE con IPD5, o un prostanóide con ARE o

IPD5. En muchas ocasiones se debe llegar a utilizar triple terapia. Si, a pesar de una terapia óptima, o en ausencia de tratamiento médico, la respuesta es inadecuada, se indicará septostomía con balón o trasplante.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) pertenece al grupo I de la clasificación de Dana Point⁽¹⁾. Es el grupo en donde se han realizado mayores avances terapéuticos en los últimos años. El valor pronóstico, demostrado en pacientes con HAP de etiología idiopática (HAPI), de tres parámetros hemodinámicos clásicos: presión de aurícula derecha, índice cardíaco y presión arterial pulmonar media, confirma la importancia de la progresión del fracaso ventricular derecho en la evolución de estos pacientes. La modificación de este componente hemodinámico y el pronóstico del paciente están relacionados con una compleja relación fisiopatológica entre la progresión de los cambios obstructivos en la microcirculación pulmonar y el comportamiento de un ventrículo derecho sobrecargado, lo que a su vez podría estar determinado genéticamente.

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

La realización de un cateterismo del lado derecho es necesaria para confirmar el diagnóstico y valorar la severidad de la afectación hemodinámica. La hipertensión pulmonar (HP) se ha definido tradicionalmente como una pre-

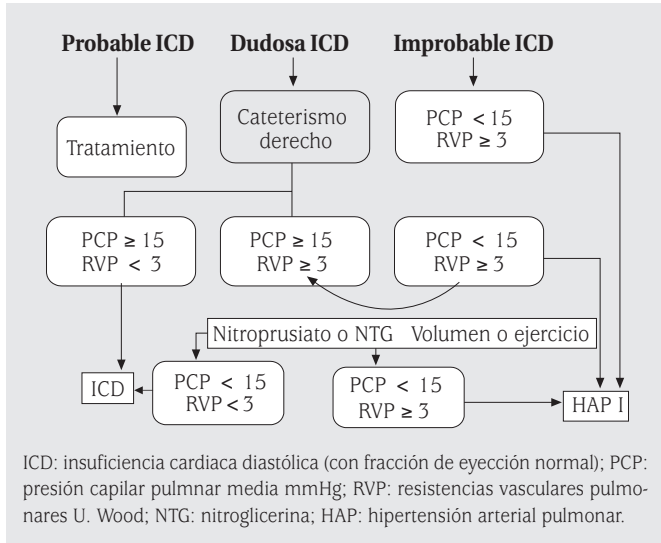


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico para distinguir la HAP de la HP causada por disfunción diastólica.

sión arterial pulmonar media (PAPm) en reposo > 25 mmHg, o con el ejercicio superior a 30 mmHg⁽²⁾. El grupo I de la clasificación (HAP) añade el criterio de que la presión arterial pulmonar de enclavamiento debe ser ≤ 15 mmHg. La presión arterial pulmonar media (PAPm) normal en reposo es de aproximadamente $14 \pm 3,3$ mmHg, y el límite superior de la normalidad, de aproximadamente 20,6 mmHg⁽⁵⁾. Se ha abandonado el criterio de HP en el ejercicio, pues existe mucha variabilidad en su definición incluyendo, por ejemplo, el hecho de que el nivel, el tipo y la postura del ejercicio no han sido especificados. Además, resulta conocido cómo la presión arterial pulmonar en el ejercicio varía con la edad. Durante el ejercicio ligero la PAPm fue 32 (supino) y 30 mmHg (bipedestación); y durante el ejercicio máximo fue 37 (supino) y 35 mmHg (vertical)⁽⁴⁾.

La hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal y disfunción diastólica puede presentar valores de presión capilar pulmonar (PCP) levemente elevados o normales. En ocasiones, esta entidad plantea un problema diagnóstico diferencial con la HAP, al estar la PCP en rango de normalidad. Con frecuencia se requiere realización de ejercicio o sobrecarga de volumen para demostrar

un aumento desproporcionado de la PCP, aunque estas maniobras diagnósticas no se encuentran suficientemente estandarizadas (Fig. 1).

La prueba aguda de vasoreactividad se realiza en el momento del cateterismo derecho diagnóstico, con objeto de identificar a pacientes con respuesta mantenida al tratamiento con antagonistas del calcio, ofreciendo información pronóstica adicional. Únicamente debe realizarse con fármacos de acción corta, seguros, fáciles de administrar y con limitados efectos sistémicos. En el momento actual, el agente más usado es el óxido nítrico por vía inhalada. También se ha utilizado epoprostenol y adenosina por vía intravenosa⁽⁵⁾. El iloprost inhalado y el sildenafil oral pueden presentar marcados efectos vasodilatadores; recientemente el iloprost inhalado ha demostrado capacidad para predecir la respuesta al tratamiento con antagonistas del calcio⁽⁶⁾. Los propios calcioantagonistas están contraindicados, para demostrar vasoreactividad de forma aguda, habiéndose descrito resultados fatales con este uso. La respuesta positiva se define como una reducción en la PAP media ≥ 10 mmHg, alcanzando un valor absoluto ≤ 40 mmHg con un gasto cardiaco mantenido o aumentado. Menos de un 15% de los pacien-

tes de este grupo presentan esta respuesta. De los pacientes respondedores agudos con HAP de etiología idiopática (HAPI), alrededor de la mitad mantienen la respuesta a largo plazo con el tratamiento oral con antagonistas del calcio⁽⁷⁾. Sólo en estos casos está indicado continuar con este tratamiento en monoterapia. Esta prueba ha demostrado ser útil en la etiología idiopática. En otros tipos de HAP, como la hereditaria, la asociada a conectivopatías y la asociada a VIH, la utilidad es menos clara, aunque expertos recomiendan la continuidad de su práctica. No hay datos de su utilidad en la HAP asociada a cardiopatías congénitas donde su práctica es controvertida. No se recomienda su realización en los grupos clínicos 2, 3, 4 y 5 de la clasificación de Dana Point.

El proceso diagnóstico comienza con la identificación de los grupos clínicos más comunes de hipertensión pulmonar, la enfermedad de corazón izquierdo y las patologías pulmonares (grupos 2 y 3, respectivamente). A continuación se descarta la enfermedad tromboembólica crónica (grupo 4) y, finalmente, se reconocen los diferentes tipos que integran el grupo 1 y las raras condiciones del grupo 5. La etiología idiopática es un diagnóstico por exclusión⁽⁵⁾ (ver Fig. 2)

El ecocardiograma bidimensional Doppler es de gran ayuda en el proceso diagnóstico de HP. Con objeto de evitar falsos diagnósticos, se recomienda un punto de corte por encima de la presión sistólica en la arteria pulmonar mayor de 50 mmHg como dato específico para encontrar HP.

El *screening* ecocardiográfico se recomienda para la detección de hipertensión pulmonar, en pacientes sintomáticos con enfermedades del espectro esclerodermia (Grado de recomendación y nivel de evidencia: IB), pacientes sintomáticos con el resto de conectivopatías (IC) y en todos los casos donde se sospeche HAP asociada a conectivopatías (IC). Por el mismo motivo se realiza en pacientes sintomáticos con enfermedad hepática y/o candidatos a trasplante hepático (IB). También se

indica en pacientes con infección por VIH y con disnea no explicada, para detectar complicaciones cardiovasculares asociadas al VIH (IC)⁽⁵⁾.

VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD

El pronóstico depende significativamente de la etiología. En términos generales, la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo cursa con peor pronóstico que la HAP idiopática. A su vez esta última, en ausencia de tratamiento específico, tiene peor pronóstico que la HAP asociada a cardiopatías congénitas⁽⁸⁾.

La capacidad funcional es un fuerte predictor de supervivencia. Las edades extremas (< 14 y > 65 años), la reducción de la capacidad de ejercicio, la presencia de síncope, hemoptisis y signos de fallo derecho, conllevan un pronóstico pobre en la etiología idiopática. Determinados parámetros ecocardiográficos han demostrado su valor pronóstico: presencia de derrame pericárdico, área indexada de la aurícula derecha, índice de excentricidad del ventrículo izquierdo, índice Doppler del ventrículo derecho (Tei) y la excursión del anillo tricúspide (TAPSE)^(9,10). Algunos estudios sugieren que la saturación arterial pulmonar de oxígeno reducida, la baja presión arterial sistólica y una frecuencia cardíaca elevada también se asocian a peor pronóstico. El índice cardíaco, la presión de la AD y la presión media de la arteria pulmonar fueron incorporados en una fórmula para predecir en pronóstico de la HAP idiopática previa a la aparición de terapia específica para esta patología. No está claro que pueda aplicarse en la práctica clínica actual.

La valoración de la capacidad de ejercicio se realiza con el test de la marcha de seis minutos. Una distancia recorrida inferior a 332 m y la desaturación > 10 % indican peor pronóstico⁽¹¹⁾. El incremento de la distancia recorrida es un objetivo primario en muchos ensayos clínicos controlados de HAP. Esta prueba no está suficientemente validada en todos los subgrupos de HAP y se ve influenciada por la edad, peso, talla, género y motivación del

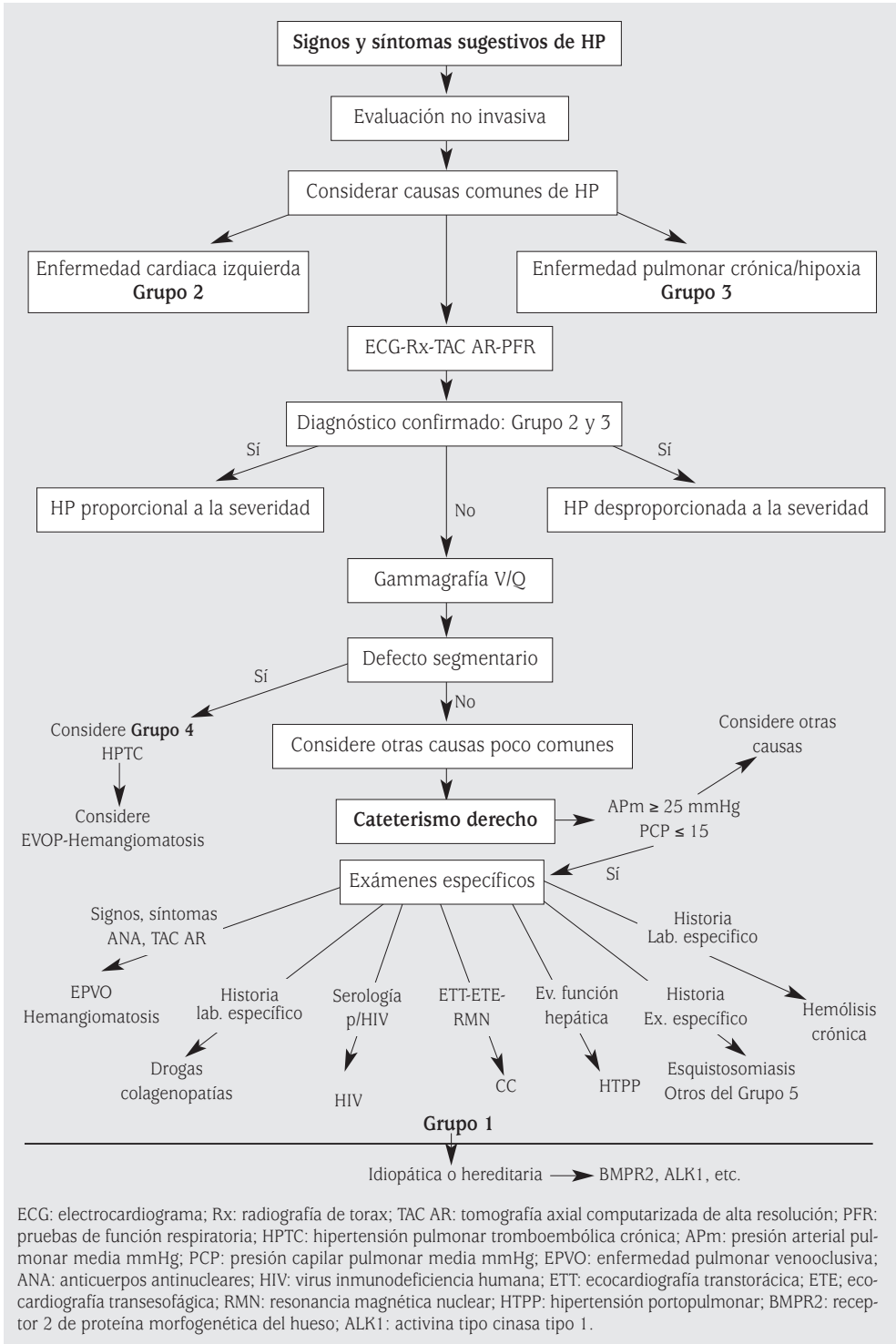


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico de la HP.

TABLA 1. **Parámetros que deben ser evaluados en el seguimiento de los pacientes con HAP**

Mejor pronóstico	Parámetros evaluados	Peor pronóstico
No	Presencia de insuficiencia cardiaca derecha	Sí
Lenta	Velocidad de progresión	Rápida
No	Síncope	Sí
I, II	Clase funcional (OMS)	IV
Larga (> 500 m)*	T6MC	Corta (< 300 m)
Normal o casi-normal	Niveles plasmáticos de BNP/NT-proBNP	Muy elevados y en aumento
No derrame pericárdico TAPSE > 2.0 cm	Hallazgos ecocardiográficos†	Derrame pericárdico TAPSE < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2,5 L/min/m ²	Hemodinámica	PAD > 15 mmHg o IC ≤ 2,0 L/min/m ²

*Varía con la edad y es preciso adaptar los protocolos.

† TAPSE y el derrame pericárdico se han seleccionado porque pueden ser medidos en la mayoría de los pacientes.

OMS: Organización Mundial de la Salud; T6MC: test de 6 minutos caminando; BNP/NT-proBNP: péptido natriurético cerebral; TAPSE: excursión sistólica posterior del anillo tricuspídeo; PAD: presión aurícula derecha, mmHg; IC: índice cardíaco, L/min/m².

paciente. En el momento actual, debido a la falta de estandarización en la realización de la prueba de ejercicio cardiopulmonar, el test de seis minutos caminando sigue siendo la prueba aceptada para la valoración de los efectos del tratamiento en la HAP. Por otro lado, en la ergoespirometría, el consumo pico de oxígeno, el pulso de O₂, la presión sistólica pico con el esfuerzo y la valoración de la eficiencia ventilatoria mediante la pendiente ventilación minuto/producción de CO₂ proporciona información importante acerca de la función del ventrículo derecho durante el ejercicio⁽¹²⁾.

Biomarcadores como el BNP o el NT-proBNP son de utilización recomendada para realizar una estratificación de riesgo inicial y pueden ser utilizados para monitorizar el efecto del tratamiento⁽¹³⁾. En la práctica, el valor pronóstico de la determinación de niveles de ácido úrico es muy limitado por la interferencia del tratamiento habitual del paciente, que

a menudo requiere diuréticos y control de la hiperuricemia que éstos inducen con alopurinol. El valor de la monitorización de la troponina T aún requiere confirmarse en nuevos estudios.

Un conjunto de parámetros nos permite separar, grupos de pacientes con mejor y peor pronóstico (Tabla 1). Sin embargo, no existe un umbral claramente definido para cada parámetro, dejando un grupo intermedio cuyo pronóstico es más difícil de definir. En estos casos, además de tales parámetros, también debemos considerar conjuntamente otros factores como: edad, etiología y comorbilidad⁽⁵⁾. Es importante no fiarse únicamente de un parámetro, pues con frecuencia múltiples mediciones arrojan resultados divergentes. No es preciso valorar la totalidad de los parámetros en cada visita. En la tabla 2 se propone la relación de pruebas y temporalidad de las mismas en el segui-

TABLA 2. Estrategia sugerida para el seguimiento de pacientes con HAP

	Basal (previo al trat.)	Cada 3 meses*	Cada 6-12 meses*	Empeoramiento clínico*	3 meses después de cambios en el tratamiento
Evaluación clínica/clase funcional (OMS)	X	X		X	X
6 min caminando	X	X		X	X
NT-proBNP	X	X		X	X
Pulsioximetría	X	X	X	X	X
Ecocardiograma	X		X	X	X
Cateterismo derecho	X		X†	X†	X†

*Dependiendo de la severidad y estabilidad del paciente. † Varía con la experiencia del centro.

miento de pacientes con HAP. Con esta información podemos clasificar la condición del paciente como: *estable y satisfactoria*, cuando cumple la mayoría de los parámetros de “mejor pronóstico”. *Estable y no satisfactoria*, en la que no se cumplen algunos de los criterios del grupo de “mejor pronóstico” y a menudo se requiere reevaluación y plantear cambio o incorporación de nuevos tratamientos seguido de una valoración completa en un centro de referencia de esta patología. *Inestable y deteriorándose*, cuando se reúna la mayoría de los criterios de “peor pronóstico”. El incremento de edemas, necesidad de diuréticos, frecuencia e intensidad de angina y frecuencia de síncope son síntomas ominosos, como expresión de bajo gasto cardíaco, y requieren atención inmediata. Las arritmias supraventriculares son relativamente frecuentes en esta condición y contribuyen a un mayor deterioro clínico. La restauración del ritmo sinusal en pacientes con HAP supone una mejor supervivencia a largo plazo, mientras que la persistencia en fibrilación auricular se asocia a una mortalidad por encima del 80% a los 2 años. Las arritmias ventriculares son raras en pacientes con HAP⁽¹⁴⁾.

TRATAMIENTO

Medidas generales

El esquema general del tratamiento de la HAP se refleja en la figura 3.

La HAP es una enfermedad crónica para la que no existe, en el momento actual, tratamiento médico curativo. La única opción de curación es el trasplante pulmonar o cardiopulmonar, cuando es aceptable asumir la comorbilidad que conlleva. El tratamiento médico moderno permite mejorar la sintomatología de los pacientes y frenar su deterioro clínico. Los casos más avanzados requieren terapias médicas e intervencionistas invasivas y con efectos adversos significativos.

Los pacientes requieren consejos prácticos en relación a las actividades de la vida diaria y necesitan adaptarse a la incertidumbre que acompaña a padecer una enfermedad crónica muy grave. El aislamiento social es frecuente. El apoyo ofrecido por grupos de ayuda para pacientes y familiares suele ser positivo. La ansiedad y la depresión que acompañan al detrimento en calidad de vida puede requerir del tratamiento psicológico o psiquiátrico.

Recientemente se ha demostrado que el entrenamiento realizado dentro de un pro-

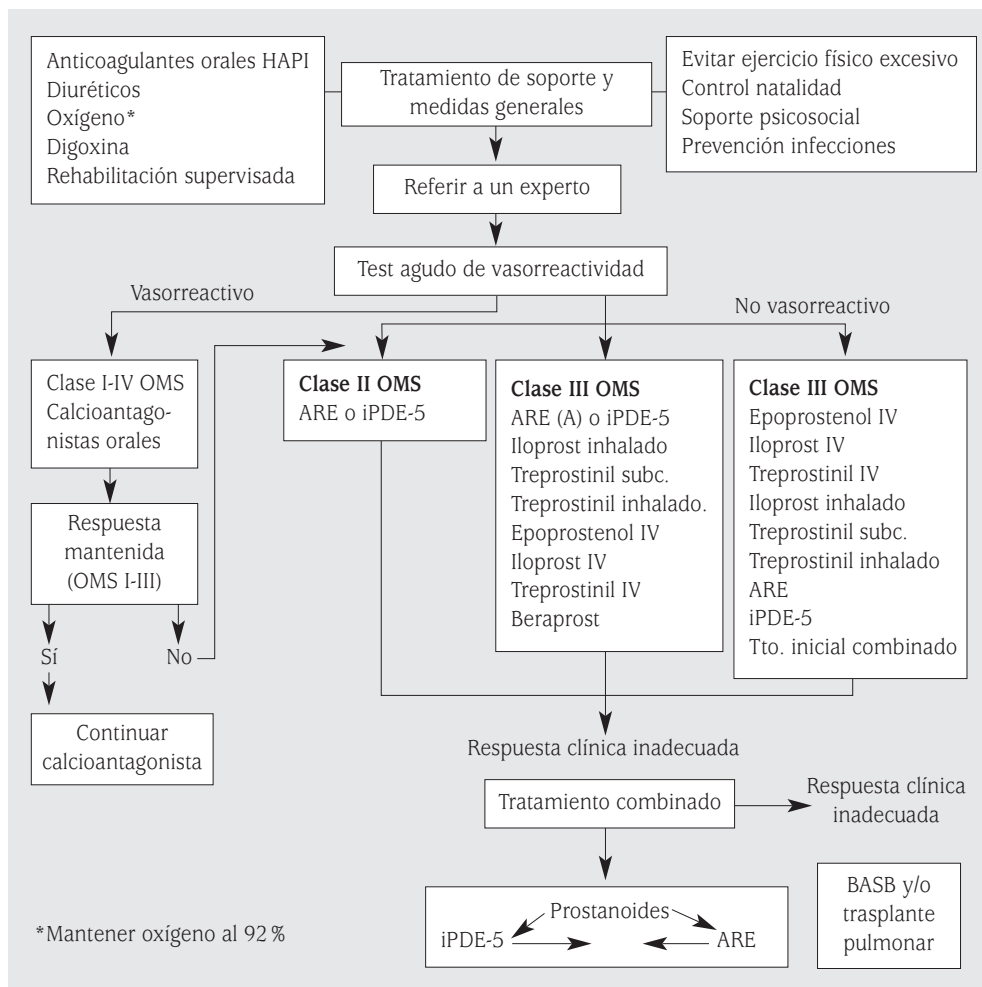


FIGURA 3. Tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, basado en la evidencia.

grama controlado de rehabilitación corrige la pérdida de masa muscular periférica y mejora la capacidad de ejercicio, en la misma medida que algunos tratamientos médicos. Sin embargo, la actividad física excesiva puede desencadenar síntomas alarmantes, por lo que debe evitarse.

El embarazo está contraindicado, pues se asocia con una mortalidad del 30-50% en estos pacientes, debiendo utilizarse una combinación de dos métodos anticonceptivos. Bosentan puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. Llegado el caso, debe plantearse

la interrupción del embarazo tras informar a la paciente de elevado riesgo en caso de continuar con el mismo⁽¹⁵⁾.

La cirugía electiva supone un riesgo aumentado en pacientes con HAP. Aunque no está claro qué modalidad de anestesia es preferible, probablemente la epidural será mejor tolerada que la general. Los pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento oral pueden requerir conversión temporal a tratamiento intravenoso o nebulizado.

Debe considerarse la administración de oxigenoterapia durante el vuelo a pacientes en

clase funcional (CF-OMS) III-IV y aquellos con PO_2 persistentemente por debajo de 60 mmHg. Un flujo de 2 L/min elevará la presión de oxígeno inspirada a un nivel equivalente al existente a nivel del mar.

Los pacientes con HAP son propensos a padecer neumonía, la cual es la causa de muerte en un 7% de los casos.⁽¹⁶⁾ Aunque no se dispone de ensayos controlados, se recomienda la vacunación antigripal y la antineumocócica.

Terapia de soporte

La evidencia a favor de la anticoagulación oral se limita a la etiología idiopática, hereditaria y asociada a la ingesta de anorexígenos. Es generalmente retrospectiva y se basa en la experiencia de un único centro. Debe valorarse la relación riesgo/beneficio, especialmente cuando el riesgo de sangrado es elevado, como en la hipertensión portopulmonar o en la asociada a cardiopatías congénitas. En esta última se indica en presencia de trombosis de arteria pulmonar y en ausencia de hemoptisis, o con leve hemoptisis. Generalmente los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con prostaglandinas por vía intravenosa son anticoagulados, en ausencia de contraindicaciones, debido en parte al riesgo añadido de trombosis del catéter.

Aunque no hay ensayos clínicos controlados, los diuréticos han demostrado un claro beneficio sintomático en pacientes con sobrecarga de volumen. Debe considerarse la adición de antagonistas de la aldosterona. Es importante la monitorización de la función renal, debiendo evitarse la hipopotasemia y la hipovolemia, lo que podría derivar en fallo prerenal.

No hay estudios randomizados que sugieran que la oxigenoterapia a largo plazo es beneficiosa. No se ha demostrado que prolongue la supervivencia, al menos administrada sólo por la noche, pero puede mejorar la sintomatología en determinados casos. En la indicación se suele seguir la evidencia basada en EPOC: cuando la PO_2 es consistentemente menor de 60 mmHg se instaura, para alcan-

zar una $PO_2 > 60$ mmHg, durante al menos 15 h al día.

En la HAP asociada a cardiopatías congénitas cianógenas debe evitarse la flebotomía rutinaria. Estará indicada si aparecen síntomas de hiperviscosidad y el hematocrito es $> 65\%$. Debe realizarse con reposición de volumen. La deficiencia de hierro debe corregirse.

La digital puede ser utilizada para el control de frecuencia cardiaca en pacientes con HAP que desarrollan taquiarritmias auriculares. Fármacos antiarrítmicos sin efecto inotrópico negativo, como la amiodarona, deben considerarse para intentar restaurar el ritmo sinusal. La información disponible sobre su eficacia en este contexto es escasa y deben valorarse las posibles interacciones con otros fármacos.

La terapia inmunosupresora combinando glucocorticoides y ciclofosfamida puede producir mejoría clínica en pacientes con HAP asociada a lupus eritematoso o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Terapia específica

Antagonistas del calcio

Sólo un pequeño número de pacientes con HAP que demostraron respuesta favorable en el test agudo vasodilatador mantienen el beneficio a largo plazo. Aunque otras etiologías del grupo 1 pueden responder positivamente en la prueba aguda, la respuesta mantenida se asocia, casi exclusivamente, a la etiología idiopática. Los antagonistas del calcio más utilizados en los estudios realizados han sido nifedipino y diltiazem seguidos de amlodipino. Dependiendo de la frecuencia cardiaca en reposo del paciente se basaba la elección de la molécula. La bradicardia favorecía el uso de nifedipino o amlodipino y la taquicardia relativa favorecía el uso de diltiazem. Se desaconseja el uso de verapamilo, en este contexto, debido a su efecto inotrope negativo. Las dosis diarias utilizadas son relativamente altas: 120-240 mg de nifedipino, 240-720 de diltiazem y hasta 20 mg de amlodipino. Se debe

comenzar con dosis bajas de estos fármacos: 30 mg de nifedipino de liberación retardada dos veces al día, 60 mg de diltiazem 3 veces al día o 2,5 mg de amlodipino una vez al día. Debe aumentarse la dosis lentamente, bajo un seguimiento estrecho, hasta alcanzar la máxima dosis tolerada. Los factores limitantes suelen ser la hipotensión y el edema periférico en miembros inferiores; este último puede mejorar parcialmente con el tratamiento diurético. Se debe realizar un seguimiento cercano de estos pacientes y reevaluar con cateterismo del lado derecho a los 3-4 meses de haber iniciado el tratamiento⁽⁷⁾.

Prostanoides

El uso clínico de la prostaciclina en pacientes con HAP se ha extendido gracias a la síntesis de análogos estables, que poseen diferentes propiedades farmacocinéticas pero comparten cualitativamente similares efectos farmacodinámicos.

Epoprostenol tiene una vida media corta (3-5 min) y es estable a temperatura ambiente durante 8 horas. Debe ser administrado en bomba de infusión continua y mediante un catéter permanente (Hickman). Su eficacia ha quedado demostrada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAPI y en HAP asociada a esclerodermia. Mejora la sintomatología, la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos. Es el único tratamiento que ha demostrado prolongar la supervivencia en un estudio randomizado⁽¹⁷⁾. Se ha observado la persistencia de su eficacia a largo plazo en HAPI, en HAP asociada a diferentes condiciones, incluyendo la HAP asociada a enfermedad tromboembólica crónica no susceptible de cirugía. La dosis de inicio es de 2-4 ng/kg/min y la dosis óptima suele ser alrededor de 20-40 ng/kg/min. Efectos secundarios, como el rubor, la cefalea, la diarrea y el dolor en miembros inferiores limitan la escalada de dosis. Los eventos adversos de mayor gravedad se deben al sistema de administración: malfuncionamiento de la bomba, infección local, obstrucción del catéter y sepsis. La inte-

rrupción brusca de la infusión puede producir un rebote de la hipertensión pulmonar con deterioro sintomático e incluso la muerte.

Iloprost es un análogo estable disponible por vías intravenosa, oral e inhalada. La terapia inhalada tiene la ventaja teórica de la selectividad por la circulación pulmonar. Se administran en dosis de 2,5-5 µg/inhalación, 6-9 veces al día. Es generalmente bien tolerado, los efectos secundarios más frecuentes son en el rubor y el dolor mandibular. Ha demostrado mejorar la sintomatología, la capacidad de ejercicio, las resistencias vasculares pulmonares y los eventos clínicos⁽¹⁸⁾. En administración intravenosa continua parece ser tan efectivo como el epoprostenol. No se han valorado sus efectos por vía oral en HAP.

Teprostinil es un análogo del epoprostenol con suficiente estabilidad como para ser administrado a temperatura ambiente. Puede administrarse por vía subcutánea. Se inicia a una dosis de 1-2 ng/kg/min⁽¹⁹⁾. La dosis óptima varía entre 20-80 ng/kg/min. El dolor en la zona de infusión es el efecto adverso más frecuente. Conlleva la interrupción del tratamiento en un 8% de los casos y limita el ascenso de dosis en otro porcentaje adicional de casos. El rubor y la cefalea también limitan la escalada de dosis. Mejora la sintomatología, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y parece prolongar la supervivencia^(20,21). El mayor beneficio, en cuanto a mejora de la capacidad de ejercicio, lo obtienen los pacientes con estado basal más comprometido y que toleran dosis más elevadas. Por vía intravenosa, el efecto parece ser comparable al del epoprostenol pero a una dosis entre dos y tres veces mayor. El reservorio puede ser cambiado cada 48 h en lugar de cada 12 h, como sucede con el epoprostenol. Se están realizando ensayos clínicos controlados con esta droga administrada por vía oral y recientemente se ha comprobado su eficacia por vía inhalada.

Beraprost es el primer análogo estable y activo por vía oral de la prostaciclina. Ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio pero el beneficio no se mantiene trascurri-

dos 3-6 meses. No se han obtenido beneficios hemodinámicos con este fármaco.

Antagonistas del receptor de la endotelina

La eficacia en la HAP de los antagonistas de endotelina-1 con efecto sobre las dos isoformas del receptor (A y B) parece similar a los que presentan selectividad por el receptor A.

Bosentan, antagonista oral de la endotelina (ARE) no selectivo, fue la primera molécula sintetizada. Ha sido evaluado en varios ensayos clínicos controlados (en HAPI, HAP asociada a conectivopatías y síndrome de Eisenmenger) demostrando mejoría en la capacidad de ejercicio, clase funcional, tiempo hasta el deterioro clínico, variables hemodinámicas y ecocardiográficas. Ha sido aprobado para su uso en CF (OMS II) y en pacientes con circuitos sistémico-pulmonares congénitos y síndrome de Eisenmenger⁽²²⁻²⁴⁾. El tratamiento se inicia a dosis de 62,5 mg dos veces al día y se incrementa hasta 125 mg dos veces al día, trascurridas 4 semanas. La duración de su efecto a largo plazo ha quedado demostrada. Un 10% de los pacientes presentan una elevación de transaminasas. Este efecto es dosis dependiente y reversible tras la reducción de dosis o interrupción del tratamiento. Por este motivo, la función hepática debe monitorizarse mensualmente en pacientes que reciben bosentan. Se ha observado la disminución en los niveles de hemoglobina y el deterioro de espermatogénesis con este fármaco.

Sitaxentan, antagonista oral selectivo para el receptor de endotelina-A, ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados en pacientes con clase funcional (OMS II y III) (en HAPI, HAP asociada a conectivopatías y síndrome de Eisenmenger). Ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y la durabilidad de sus efectos a lo largo del tiempo (1 año)^(25,26). Con la dosis aprobada de 100 mg una vez al día, la incidencia de alteración en la función hepática es del 3-5%. La función hepática debe monitorizarse mensualmente. Interacciona con dicumarínicos.

Ambrisentan, antagonista oral selectivo para el receptor de endotelina-A, evaluado en

dos grandes ensayos clínicos controlados^(27,28). Ha demostrado eficacia en la mejoría de los síntomas, capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y tiempo hasta el deterioro clínico en la etiología idiopática y HAP asociada a conectivopatías e infección por VIH. También ha demostrado la durabilidad de sus efectos durante al menos un año. Aprobado para su uso en CF (OMS II y III) a una dosis de 5 mg una vez al día. Si se tolera la dosis puede incrementarse hasta 10 mg una vez al día. La alteración del perfil hepático ocurre en un 0,8-3% de los casos. La función hepática debe monitorizarse mensualmente. Se ha descrito un aumento de incidencia de edema periférico con su uso.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPD5) producen vasodilatación mediante la inhibición de la degradación del GMPc y presentan adicionalmente efectos antiproliferativos.

Sildenafil, potente inhibidor selectivo de la PD5 activo por vía oral, ha demostrado beneficio, en un ensayo clínico controlado, en la capacidad de ejercicio, síntomas y parámetros hemodinámicos⁽²⁹⁾. Se ha estudiado en la HAPI, HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas y enfermedad tromboembólica crónica. La dosis aprobada es de 20 mg pero la durabilidad del efecto hasta un año se ha demostrado sólo con la dosis de 80 mg. En la práctica clínica, con frecuencia es necesario escalar hasta dosis de 40-80 mg. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y relacionados con la vasodilatación: cefalea, rubor y epítaxis.

Tadalafil, inhibidor selectivo de la PD5, se dispensa una vez al día. En un ensayo clínico controlado, con dosis de 5-40 mg al día, ha demostrado eficacia en la mejoría de los síntomas, capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y tiempo hasta el deterioro clínico. También ha demostrado la durabilidad de su efecto. La dosis eficaz es de 40 mg al día. Los efectos secundarios son similares a los del sildenafil⁽³⁰⁾.

Fármacos experimentales y estrategias médicas alternativas

A pesar de los progresos realizados en el tratamiento de la HAP, el grado de limitación funcional y el mal pronóstico asociado hacen que los recursos terapéuticos actuales sean insuficientes. Es por esta razón que se están desarrollando diferentes estrategias farmacológicas, que se adapten a los cambios observados en la biopatología de esta enfermedad. Existen estudios en marcha, actualmente en fases II y III con: estimuladores independientes del óxido nítrico, estimuladores del GMPc, vasopéptido intestinal activo, agonistas no prostanoideos de los receptores de prostaciclina, antagonistas de los receptores tisulares de endotelina, inhibidores de la tirosín-cinasa y con antagonistas serotoninérgicos. Otros compuestos se encuentran en estadios precoces de desarrollo como: inhibidores de la R-cinasa, inhibidores de los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial, inhibidores de la angiopoyetina 1 y los inhibidores de la elastasa. El tratamiento con células madre ha sido eficaz en el modelo animal (ratas con monocrotalina) y se está ensayando en pacientes con HAP⁽⁵⁾.

Tratamiento combinado

La terapia de combinación se ha convertido en un estándar de tratamiento en muchos centros de HAP, a pesar de que su seguridad y eficacia no ha sido completamente estudiada. Numerosas series de casos sugieren que combinaciones de varios fármacos parecen ser efectivas y seguras. Diversos ensayos clínicos controlados realizados hasta el momento demuestran el efecto aditivo de la superposición de fármacos, fundamentalmente en relación con la mejora de la capacidad de ejercicio y, en mayor a menor grado, dependiendo de la combinación elegida. Muchas cuestiones quedan por resolver: la elección de los agentes a combinar, si debe empezar de inicio con terapia combinada o introducir secuencialmente los fármacos según respuesta a las ya instauradas, cuándo cambiar y cuándo aso-

ciar un nuevo fármaco. En general, se recomienda la terapia combinada, con fármacos ya establecidos, para pacientes que no responden adecuadamente con la monoterapia. Este tratamiento debería ser instaurado en centros experimentados y dentro de ensayos clínicos o registros, siempre que sea posible. Deben considerarse las principales interacciones farmacológicas entre estos agentes, y de éstos con otros fármacos recogidos en la tabla 3. En esta tabla se muestran las interacciones más importantes, pero no se incluyen interacciones teóricamente posibles no comprobadas que, sin embargo, podrían ser clínicamente relevantes.

Trasplante

El trasplante es la alternativa final al tratamiento de la HAP. Esta técnica está limitada por la escasez de donantes. No obstante, el número de pacientes en lista de espera ha disminuido por el efecto positivo de la terapia específica actualmente disponible. Se calcula que, una cuarta parte de los pacientes con tratamiento intensivo, evolucionan mal, siendo candidatos a trasplante. Existen recomendaciones para referir a los pacientes a un programa de trasplante y cuándo deben entrar en lista de espera. En cualquier caso, cuando los pacientes se encuentran inestables y con datos de mal pronóstico bajo tratamiento intensivo máximo, deben ser evaluados para trasplante. El peor pronóstico se observa para la enfermedad veno-oclusiva pulmonar y la hemanjomatosis capilar pulmonar, dada la falta de eficacia de la medicación específica. Estos pacientes deberían remitirse para inclusión en un programa de trasplante en el momento del diagnóstico. En cuanto a la técnica quirúrgica, la opción más habitual es el doble trasplante pulmonar dado que la función del ventrículo derecho suele presentar recuperación postoperatoria y que, tras el trasplante uni-pulmonar, la presencia de cualquier complicación se asocia a una hipoxemia severa. Los pacientes con síndrome de Eisenmenger por cardiopatías complejas deben ser considerados

TABLA 3. Interacciones farmacológicas potencialmente significativas con la terapia específica para HAP

Terapia para HAP	Droga de interacción	Modo de interacción
<i>Bosentan</i>	Sildenafil	Los niveles de sildenafil se reducen a la mitad. Los de bosentan se duplican. Podría no requerirse el ajuste de dosis de cada fármaco
	Ciclosporina	Los niveles de ciclosporina se reducen a la mitad. Los de bosentan se elevan por cuatro. Combinación contraindicada
	Eritromicina	Los niveles de bosentan se elevan. Podría no requerir ajuste de dosis durante un ciclo corto
	Ketoconazol	Los niveles de bosentan se duplican
	Glibencamida	Aumenta la incidencia de elevación de transaminasas. Potencial reducción del efecto hipoglucemiante de la glibencamida. Combinación contraindicada
	Fluconazol, Amiodarona	Los niveles de bosentan se elevan considerablemente. Combinación potencialmente contraindicada
	Rifampicina, Fenitoína	Los niveles de bosentan se reducen un 58%. Podría ser necesario ajustar la dosis
	Estatinas	Los niveles de simvastatina se reducen a la mitad. Efecto similar sobre la atorvastatina. Los niveles de colesterol deben ser monitorizados
	Dicumarínicos	Aumenta el metabolismo de los dicumarínicos, pudiendo ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante. Se recomienda una monitorización cercana tras el inicio del tratamiento
	Anticonceptivos hormonales	Los niveles hormonales descienden y el efecto anticonceptivo es poco fiable
<i>Sitaxentan</i>	Dicumarínicos	Inhibe el metabolismo de dicumarínicos. La dosis de dicumarínicos debe reducirse en un 80% cuando se inicia sitaxentan y debe intensificarse la monitorización de INR
	Ciclosporina	Incrementa los niveles de sitaxentan. Combinación contraindicada
<i>Ambrisentan</i>	Ciclosporina, ketoconazol	La co-administración de estos fármacos con ambrisentan debe realizarse con cautela
<i>Sildenafil</i>	Bosentan	Los niveles de sildenafil se reducen a la mitad. Los de bosentan se duplican. Podría no requerirse el ajuste de dosis de cada fármaco
	Estatinas	Puede incrementar los niveles de simvastatina/atorvastatina por competición en el metabolismo. Los niveles de sildenafil pueden elevarse. Posible incremento en el riesgo de rabiomíolisis.
	Inhibidores de la proteasa VIH	Ritonavir y saquinovir aumentan marcadamente los niveles de sildenafil. Suele ser necesario ajustar la dosis de sildenafil

.../...

TABLA 3. Interacciones farmacológicas potencialmente significativas con la terapia específica para HAP (continuación)

Terapia para HAP	Droga de interacción	Modo de interacción
<i>Sildenafil</i>	Fenitoína	Los niveles de sildenafil pueden descender
	Eritromicina	Los niveles de sildenafil se elevan. Podría no requerir ajuste de dosis durante un ciclo corto
	Ketoconazol	Los niveles de sildenafil se elevan. Podría no requerir ajuste de dosis
	Cimetidina	Los niveles de sildenafil se elevan. Podría no requerir ajuste de dosis
	Nitratos, Nicorandil	Profunda hipotensión sistémica. Combinación contraindicada
<i>Tadalafil</i>	Bosentan	Los niveles de tadalafil se reducen en un 42 %, sin cambios significativos en los niveles de bosentan. Puede no requerir ajuste de dosis
	Nitratos, Nicorandil	Profunda hipotensión sistémica. Combinación contraindicada

para trasplante cardiopulmonar. La supervivencia global a los 5 años postrasplante es del 45-50 %, con evidencia de buena calidad de vida^(31,32). Es importante mencionar que el trasplante para pacientes con enfermedad vascular pulmonar avanzada se realiza actualmente bajo tratamiento de fármacos vasoactivos y/o con soporte circulatorio (ECMO) y, como consecuencia, el grado de prioridad para este tipo de trasplantes es elevado. La infección por VIH se considera generalmente un criterio de exclusión para el trasplante; sin embargo, en algunos centros se ha implementado un programa específico.

Septostomía auricular

La septostomía auricular con balón debe evitarse en pacientes con una presión media de AD > 20 mmHg o una saturación en reposo con aire ambiente < 80 %. Los pacientes deben encontrarse bajo tratamiento óptimo, incluyendo un preacondicionamiento con inotropos intravenosos, antes de considerar la septostomía⁽³³⁾. La evidencia sugiere un beneficio para pacientes en clase IV con insufi-

ciencia cardiaca derecha refractaria a tratamiento médico o con sintomatología sincopal severa. También puede considerarse como un puente al trasplante cuando la terapia médica no está disponible. Su impacto en la supervivencia a largo plazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados. Debe ser considerado como un procedimiento paliativo y debe ser realizado únicamente por centros con experiencia^(34,35).

ENFERMEDAD VENO-OCLUSIVA Y HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR (GRUPO 1')

Parecen representar diferentes manifestaciones fenotípicas de la misma enfermedad. A menudo sólo el estudio anatomopatológico puede distinguir las dos condiciones. Su diagnóstico puede establecerse con alta probabilidad a partir de la sospecha clínica, examen físico, broncoscopia y hallazgos radiológicos. La radiografía torácica puede revelar líneas B de Kerley e infiltrado intersticial periférico, además de otros signos típicos de la HP. El método a seguir es el escáner de TC de alta reso-

lución. Los típicos hallazgos que indican una EVOP son la presencia de líneas septales subpleurales más espesas, opacidades centrolobulares en vidrio esmerilado (que contrastan con la distribución panlobular hallada en la HAPI) y linfadenopatía mediastínica⁽⁵⁶⁾. La asociación de estos tres hallazgos resultó ser el 100 % precisa para la EVOP en casos de HAP, con una sensibilidad del 66 %. Además, su presencia se correlaciona de manera estrecha con el riesgo de edema pulmonar a causa de la terapia con epoprostenol⁽⁵⁷⁾.

Esto puede evitar la realización de biopsia pulmonar (técnica *gold standard*). Se ha informado de mejoría clínica sostenida en algunos pacientes con este tratamiento. No hay datos acerca del uso de ARE e IPD5 en este grupo. La septostomía auricular puede ser utilizada aunque con frecuencia está contraindicada por la hipoxemia, más acentuada en estos pacientes. El único tratamiento curativo es el trasplante. No hay datos de recurrencia de la enfermedad tras el trasplante. En el momento, que se establece el diagnóstico el paciente debe ser remitido a un centro con Unidad de Trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: S43-54.
2. Simonneau G, Galié N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 5S-12S.
3. Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: S55-6.
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009; 34: 888-94.
5. Galié N, Hoesper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-537.
6. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33: 1354-60.
7. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105-11.
8. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126: 78S-92S.
9. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 1157-61.
10. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1034-41.
11. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 487-92.
12. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106: 319-24.
13. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129: 1313-21.
14. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007; 153: 127-32.
15. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*. 2009; 30: 256-65.
16. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 216-23.

17. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 296-302.
18. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 322-9.
19. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 800-4.
20. Barst RJ, Galiè N, Naeije R, et al. Longterm outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.* 2006; 28: 1195-203.
21. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006; 129: 1636-43.
22. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346: 896-903.
23. Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 2093-100.
24. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006; 114: 48-54.
25. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2049-56.
26. Benza RL, Barst RJ, Galiè N, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest.* 2008; 134: 775-82.
27. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 529-35.
28. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117: 3010-9.
29. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2148-57.
30. Galiè N, Brundage B, Ghofrani A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119: 2894-903.
31. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745-55.
32. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report-2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 880-92.
33. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 297-304.
34. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2007; 131: 977-83.
35. Althoff TE, Knebel F, Panda A, et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial-septal occlude in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2008; 133: 283-5.
36. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183: 65-70.
37. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2009; 33: 189-200.