

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Actualización de Clasificación y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar.

Mora VM, Martínez A, Cifrián JM, Iturbe D, Fernández S, Zurbano F.

Unidad de Transplante Pulmonar e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Palabras Clave:

Hipertensión arterial pulmonar, Hipertensión pulmonar, Antagonistas de los receptores de la endotelina, Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, Análogos de la prostaciclina.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension, Pulmonary hypertension, Endothelin receptor antagonists, Phosphodiesterase type 5 inhibitors, Prostacyclin analogues.

Resumen:

La Hipertensión Pulmonar (HP) se define por un aumento en la presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardiaco derecho, y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) como un grupo de enfermedades crónicas que cursan con HP precapilar y unas resistencias pulmonares aumentadas, y que comparten mecanismos fisiopatológicos y síntomas similares. Existen diferentes alternativas terapéuticas para la HAP, aunque ninguna de ellas es curativa. Estas opciones terapéuticas engloban una serie de medidas generales y un tratamiento de soporte, al que se asocian diferentes fármacos específicos con diferentes dianas terapéuticas, bien sea en monoterapia o en combinación entre ellos en función de la clase funcional. Estos tratamientos específicos incluyen los análogos de la prostaglandinas, los antagonistas de los receptores de la endotelina, y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Todos ellos han demostrado mejoras en parámetros clínicos, hemodinámicos y tolerancia al ejercicio, entre otros.

Abstract:

Pulmonary hypertension (PH) is defined as an increase in mean pulmonary arterial pressure ≥ 25 mmHg at rest as assessed by right heart catheterization. Pulmonary arterial hypertension (PAH) describes a group of PH patients characterized by the presence of pre-capillary PH with increased pulmonary resistance, and this disorders share similar symptoms and pathophysiologic mechanisms. There are different treatment options for PAH, although none is curative. These treatment options include general measures, supportive treatment, and specific drugs with different therapeutic targets. The specific treatments include prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type 5 inhibitors. All of them have demonstrated improvements in clinical and hemodynamic parameters, exercise tolerance, and others.

Correspondencia: jmcifrian@humv.es

1. Introducción

Se ha definido la Hipertensión Pulmonar (HP) como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardiaco derecho (CCD)¹. La PAP media normal en reposo es de 14 ± 3 mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg^{1,2}. La importancia de una PAP normal entre 21 y 24 mmHg no está del todo clara.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1) es una *enfermedad clínica* que se caracteriza por la presencia de

HP precapilar, definida por una presión de arteria pulmonar enclavada de < 15 mmHg y unas resistencias pulmonares aumentadas (> 3 Unidades Wood) en ausencia de otras causas de HP precapilar, como son la HP causada por enfermedades pulmonares, HP tromboembólica crónica u otras enfermedades raras¹.

Para evitar posibles confusiones entre los términos HP y HAP, sus definiciones específicas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1
Definiciones importantes

La hipertensión pulmonar (HP) es una *enfermedad hemodinámica y fisiopatológica* definida como un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en reposo evaluada por el cateterismo cardiaco derecho. La HP puede darse en múltiples enfermedades clínicas (tabla 3)

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1) es una *enfermedad clínica* que se caracteriza por la presencia de HP precapilar y aumento de las resistencias vasculares pulmonares (>3 Unidades Wood) (tabla 2) en ausencia de otras causas de HP precapilar, como la HP causada por enfermedades pulmonares, HP tromboembólica crónica u otras enfermedades raras. La HAP incluye diferentes formas que comparten un cuadro clínico similar y cambios patológicos prácticamente idénticos.

No hay datos suficientes para respaldar una definición de HP durante el ejercicio.

En la tabla 2 se recogen diferentes definiciones de HP de acuerdo a las distintas combinaciones de parámetros hemodinámicos. La HP precapilar incluye los grupos clínicos 1, 3, 4 y 5, mientras que la HP poscapilar incluye los grupos clínicos 2 y 5.

Tabla 2
Definiciones según parámetros hemodinámicos de la HP

Definición	Características	Grupos Clínicos
Hipertensión pulmonar (HP)	PAP media ≥ 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAP media ≥ 25 mmHg PEP ≤ 15 mmHg; GC normal o reducido	1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP causada por enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP por mecanismo poco claro o multifactorial

Tabla 2
Definiciones según parámetros hemodinámicos de la HP

Definición	Características	Grupos Clínicos
HP poscapilar	PAP media ≥ 25 mmHg; PEP > 15 mmHg	2. HP causada por cardiopatía izquierda 5. HP por mecanismo poco claro o multifactorial
HP poscapilar aislada	GPT < 7 mmHg y/o RVP ≤ 3 UW	
HP combinada pre-capilar y post-capilar	GPT ≥ 7 mmHg y/o RVP > 3 UW	

HP = Hipertensión pulmonar; PAP = Presión arteria pulmonar; PEP = Presión de enclavamiento pulmonar; GPT = Gradiente de presión transpulmonar; RVP = Resistencias vasculares pulmonares; UW = Unidades Wood.

2. Clasificación de la HP

La clasificación clínica de la HP ha sufrido una serie de cambios desde la primera versión propuesta en 1973 en la primera conferencia internacional sobre hipertensión pulmonar primaria respaldada por la Organización Mundial de la Salud. Han sido varias las clasificaciones posteriores, y las últimas y más asentadas en la actualidad han sido basadas en torno a definiciones clínicas. Esta clasificación ha sido recientemente actualizada en la última guía publicada en Septiembre de 2015 sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la HP, elaborada conjuntamente por la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)³.

En esta última clasificación, las enfermedades clínicas con HP se dividen en cinco grupos según características clínicas, y se recoge en su totalidad en la tabla 3.

Tabla 3

Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Heredable
 - 1.2.1. Mutación BMPR2
 - 1.2.2. Otras mutaciones
- 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
- 1.4. HAP asociada a:
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo (ETC)
 - 1.4.2. Infección por el VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Enfermedad cardiaca congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis

- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
 - 1'.1 Idiopática
 - 1'.2 Heredable
 - 1'.2.1 Mutación EIF2AK4
 - 1'.2.2 Otras mutaciones
 - 1'.3 Inducida por fármacos, toxinas y radiación
 - 1'.4 Asociado a:
 - 1'.4.1 Enfermedades del tejido conectivo
 - 1'.4.2 Infección por el VIH

- 1". Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda

- 2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
- 2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
- 2.3. Enfermedad valvular
- 2.4. Miocardiopatías congénitas y enfermedades congénitas o adquiridas del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo
- 2.5. Estenosis de venas pulmonares congénitas o adquiridas

3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos (restrictivos y obstructivos)
- 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
- 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a la alta altitud
- 3.7. Anomalías del desarrollo

Tabla 3

Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de las arterias pulmonares

- 4.1 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- 4.2 Otras obstrucciones de las arterias pulmonares
 - 4.2.1 Angiosarcoma
 - 4.2.2 Otros tumores intravasculares
 - 4.2.3 Arteritis
 - 4.2.4 Estenosis congénita de arterias pulmonares
 - 4.2.5 Parásitos (Hidatidosis)

5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales

- 5.1. Desórdenes hematológicos: síndromes mieloproliferativos, esplenectomía, anemia hemolítica crónica
- 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis
- 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
- 5.4. Otros: microrangiopatía trombótica tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica con/sin diálisis, hipertensión pulmonarsegmentaria

Modificado de: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).

3. Tratamiento

En los últimos años, el tratamiento de la HAP ha experimentado una evolución extraordinaria, que ha generado la aprobación de múltiples fármacos con diferentes dianas terapéuticas. Las terapias modernas producen una mejora considerable en la calidad de vida, así como un descenso en la mortalidad y comorbilidad en los pacientes tratados con fármacos específicos, pero a pesar de todo ello, la HAP continúa siendo una enfermedad crónica, sin cura y con una alta morbi-mortalidad.

Es muy importante destacar que el algoritmo de tratamiento solo se aplica a los pacientes del grupo clínico 1. No se aplica a los pacientes de otros grupos clínicos y sobre todo no se aplica a aquellos que tienen HP del grupo 2 (asociadas a cardiopatía izquierda) o del grupo 3 (asociadas a enfermedades pulmonares). Los diferentes tratamientos han sido evaluados en ensayos clínicos principalmente en la HAP idiopática, la HAP heredable, la HAP causada por

los fármacos anorexígenos y en la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (ETC) o por cortocircuitos (corregida quirúrgicamente o no)⁴.

El tratamiento de la HAP se basa en la combinación de una serie de medidas generales, una serie de fármacos de apoyo y la administración de fármacos específicos:

3.1 - Medidas generales

Los pacientes con HAP precisan de consejos sobre las actividades generales de la vida diaria y necesitan adaptarse a una enfermedad crónica grave que puede poner en peligro sus vidas. Entre estas medidas generales se consideran:

3.1.1. Actividad física y rehabilitación dirigida: Se recomienda que los pacientes permanezcan activos dentro de los límites de sus síntomas y deben evitar una actividad física excesiva que les cause síntomas como dificultad para respirar, mareos, síncope o dolor torácico.⁴

3.1.2. Embarazo, control de natalidad y terapia hormonal posmenopáusica: El embarazo es una contraindicación para las pacientes con HAP puesto que supone un aumento del riesgo de mortalidad de un 30-50%. Además, hay que tener en cuenta que los fármacos del grupo de antagonista de los receptores de la endotelina pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

En caso de que la paciente quedase embarazada, debería ser informada del alto riesgo y se debería hablar con ella sobre la interrupción del embarazo. Las pacientes que decidan continuar con el embarazo deberían recibir un tratamiento específico, con un parto programado y con una colaboración estrecha entre los obstetras y el equipo a cargo de la HAP.

3.1.3. Desplazamientos: Aunque ningún estudio ha utilizado la simulación de vuelo para determinar la necesidad de O₂ suplementario durante los vuelos prolongados en pacientes con HAP, a partir de los conocimientos de los efectos fisiológicos conocidos de la hipoxia, se recomienda que debería considerarse la administración de O₂ para los pacientes en clase funcional III o IV de la OMS y para aquellos con una presión de O₂ en sangre arterial <60 mmHg. Se recomienda administrar un flujo de 2 litros/min, que aumentaría la presión de O₂ inspirado hasta valores observados a nivel del mar. De igual manera, estos pacientes deberían evitar subir a altitudes superiores a los 1.500-2.000 metros sin O₂ suplementario.

3.1.4. Apoyo psicosocial: La ansiedad y la depresión constituyen una comorbilidad importante en la enfermedad, que conlleva un gran deterioro en la calidad de vida, por lo que frecuentemente es necesario el uso de diferentes herramientas, como la derivación a psicólogos, psiquiatras, grupos de apoyo y otros recursos disponibles para el apoyo a estos pacientes⁵.

3.1.5. Prevención de infecciones: Aunque no existen ensayos controlados, se recomienda la vacunación contra la gripe y la neumonía neumocócica por un aumento del riesgo del desarrollo de neumonías, que suponen el 7% de las muertes en estos pacientes⁶.

3.1.6. Cirugía electiva: La cirugía tiene un mayor riesgo en los pacientes con HAP, y aunque no está claro qué forma de anestesia es preferible, probablemente la epidural sea mejor tolerada que la anestesia general.⁷ Los pacientes que estén recibiendo tratamiento vía oral pueden necesitar un cambio temporal a las formas inhaladas, subcutáneas o endovenosas hasta que puedan tolerar nuevamente su medicación oral habitual.

3.2 - Terapia de soporte

3.2.1. Anticoagulantes orales: Puesto que hay múltiples factores implicados en constituir un estado pro-trombótico en la enfermedad, se recomienda la anticoagulación en la HAP, con un INR objetivo entre 1,5-2,5. La evidencia a favor de la anticoagulación oral se limita a los pacientes con HAP idiopática, HAP heredable y cada vez es más controvertido su uso en la HAP causada por anorexígenos. Los beneficios potenciales de la anticoagulación oral deberían evaluarse frente a los riesgos en los pacientes con otras formas de HAP, especialmente cuando hay mayor riesgo de hemorragia, como es el caso de la hipertensión portopulmonar con varices esofágicas graves. El uso de los nuevos anticoagulantes no está aclarado en el tratamiento de la HAP.

3.2.2. Diuréticos: Se recomienda la administración de diuréticos del asa en los pacientes con síntomas y signos de insuficiencia cardiaca derecha, con ajuste de dosis en función de las necesidades y de la situación clínica del paciente, con una vigilancia estrecha de la función renal y los iones, y debería tenerse en cuenta la adición de antagonistas de la aldosterona en pacientes refractarios.

3.2.3. Oxígeno: Aunque se ha demostrado que la administración de O₂ reduce las resistencias pulmonares en los pacientes con HAP, no hay datos aleatorizados que indiquen que el O₂ a largo plazo mejore la mortalidad. Extrapolando la experiencia existente en la EPOC, se recomienda administrar O₂ durante al menos 16 horas/día cuando la presión de O₂ en sangre arterial es < 60 mmHg o con saturaciones de O₂ < 90%. También se recomienda la administración de O₂ ambulatorio cuando hay evidencia de beneficio sintomático y de desaturación corregible durante el ejercicio.

3.2.4. Digoxina: Se ha demostrado que la digoxina mejora el gasto cardiaco de forma aguda en la HAP idiopática, aunque se desconoce su eficacia cuando se administra de manera crónica⁸, y puede usarse para enlentecer la respuesta ventricular en los pacientes con HAP que desarrollan taquiarritmias auriculares.

3.2.5. Tratamiento de las arritmias: Las arritmias son un problema clínico en aumento en los pacientes con HAP. Al contrario de lo que ocurre en los pacientes con cardiopatía izquierda, las arritmias ventriculares malignas, como la taquicardia y la fibrilación ventricular son raras. El mantenimiento del ritmo sinusal estable debe ser un objetivo importante en los pacientes con HAP idiopática.

3.2.6. Anemia y déficit de hierro: El déficit de hierro es frecuente, y hasta el 43% de los pacientes con HAP idiopática lo padecen⁹, por lo que se recomienda su monitorización

analítica y reposición con tratamiento cuando los niveles sean bajos. Algunos estudios sugieren que la absorción de hierro está reducida en pacientes con HAP, por lo que se recomienda su administración vía endovenosa.

3.3 - Terapia específica de fármaco

3.3.1. Bloqueadores de los canales de calcio (BCC): Sólo un pequeño número de pacientes con HAP idiopática muestran una respuesta favorable a la prueba vasodilatadora que debería hacerse en el momento del diagnóstico en el cateterismo cardíaco derecho, y son solo estos mismos los que se beneficiarían con los BCC^{10,11}.

Los BCC más utilizados en los estudios han sido el nifedipino, el diltiazem y el amlodipino, en especial los dos primeros. Las dosis diarias de estos fármacos con eficacia demostrada en HAP idiopática son relativamente altas. Es aconsejable comenzar con una dosis baja y progresivamente ir aumentando hasta llegar a la dosis máxima tolerada. Los factores limitantes para el aumento de la dosis suelen ser la hipotensión sistémica y el edema periférico en extremidades inferiores.

Si el paciente no muestra una respuesta adecuada o una mejoría hemodinámica notable en el test vasodilatador, debería iniciarse una terapia de HAP con fármacos específicos. Los pacientes que no se han sometido a un test vasodilatador o aquellos con un resultado negativo, no deberían ser tratados con un BCC por los graves efectos secundarios potenciales (hipotensión, síncope e insuficiencia del VD).

3.3.2. Antagonistas del receptor de la endotelina (ARE): Se ha demostrado la activación del sistema de la endotelina en el plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con HAP¹². Aunque no está claro si los aumentos de las concentraciones plasmáticas de la endotelina 1 son una causa o una consecuencia de la HAP, estos datos respaldan un papel predominante del sistema de la endotelina en la patogénesis de la enfermedad. La endotelina 1 tiene efectos vasoconstrictores uniéndose a dos receptores, los receptores de la endotelina A y de la endotelina B.

Bosentán: El bosentán es la primera de las moléculas de su tipo en ser sintetizada y es un antagonista dual de los receptores A y B de la endotelina, y que es activo por vía oral. El bosentán se ha evaluado en la HAP idiopática, asociada a enfermedad del tejido conectivo (ETC) y en el síndrome de Eisenmenger. Varios ensayos clínicos (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 y EARLY y COMPASS 2)¹³⁻¹⁷ han mostrado una mejoría en la capacidad de ejercicio, la clase funcional, parámetros hemodinámicos, ecocardiográficos y variables Doppler, y ha demostrado retrasar el tiempo de empeoramiento clínico.

El uso de bosentán está autorizado en el tratamiento de la HAP en pacientes en la CF II de la OMS y también en pacientes con HAP asociada a cortocircuitos sistémicos pulmonares congénitos y al síndrome de Eisenmenger. El tratamiento con bosentán se inicia a una dosis de 62,5 mg dos veces al día y con un ajuste ascendente de la dosis de 125 mg dos veces al día después de 4 semanas.

Un 10% de los pacientes de los ensayos clínicos presentaron elevaciones de las enzimas hepáticas, aunque dependiente de la dosis y reversibles después de la reducción de

la dosis o de su abandono, por lo que se debería realizar controles analíticos periódicos.

Ambrisentán: Es un ARE selectivo para el receptor de endotelina A. Fue evaluado en diferentes ensayos clínicos (ARIES 1 y 2)¹⁸, en los que demostró eficacia sobre los síntomas, la capacidad de ejercicio, los valores hemodinámicos y el tiempo hasta el empeoramiento clínico en pacientes con HAP idiopática y HAP asociada a ETC e infección por el VIH.

La actual dosis aprobada es de 5 mg una vez al día, que puede aumentarse hasta 10 mg al día cuando el fármaco es bien tolerado. La incidencia de alteración de pruebas de función hepática varía desde el 0,8 al 3% por lo que los pacientes tratados con ambrisentán precisan de una vigilancia estrecha de las pruebas de función hepática, y también se ha asociado a un aumento en la incidencia de edemas periféricos.

Macitentán (NUEVO): Es el último fármaco en ser añadido a este grupo de fármacos. Es una antagonista dual del receptor de la endotelina. Un ensayo clínico aleatorizado estudió 742 pacientes tratados con macitentán a dosis de 3 mg y 10 mg frente al placebo durante 100 semanas¹⁹. Una de las peculiaridades de este estudio con respecto a los estudios clásicos realizados en esta enfermedad fue su diseño y su objetivo principal, que fue el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el primer evento adverso, definido como empeoramiento clínico en la evolución del paciente, o como la aparición de muerte, la necesidad de septostomía auricular, necesidad de trasplante pulmonar o necesidad de adición de medicación con análogos de la prostaciclina por vía endovenosa o subcutánea. Macitentán redujo significativamente el componente de morbi-mortalidad que constituía el objetivo principal y aumentó la capacidad de ejercicio. De entre sus efectos adversos, a diferencia de los otros de su misma clase, no se produjeron alteraciones de las pruebas de función hepática, pero se observó un descenso de la hemoglobina de ≤ 8 g/dl en un 4,3% de los pacientes que recibieron tratamiento con la dosis de 10 mg.

3.3.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5: La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), que es la enzima que degrada el GMPc, produce una vasodilatación a través de la vía del óxido nítrico (NO)/GMPc, y se ha demostrado que la vasculatura pulmonar contiene cantidades elevadas de PDE-5, por lo que su inhibición tiene efecto vasodilatador.

Sildenafil: El sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la PDE-5, que es activo por vía oral. El sildenafil tiene efectos favorables en la HAP idiopática, la HAP asociada a ETC, cortocircuitos y en la HP tromboembólica crónica (HPTC)²⁰⁻²². Un ensayo clínico (SUPER-1) realizado en 278 pacientes tratados con 20, 40 y 80 mg de sildenafil tres veces al día confirmó los resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas y los parámetros hemodinámicos. En la práctica clínica, se necesita un ajuste ascendente de la dosis más allá de 20 mg tres veces al día (principalmente, 40-80 mg tres veces al día). La mayoría de los efectos secundarios del sildenafil fueron leves-moderados y, sobre todo, en relación con la vasodilatación (dolor de cabeza, enrojecimiento, epistaxis).

Tadalafil: El tadalafil es un inhibidor selectivo de la PDE-5 que se administra una vez al día. El ensayo clínico (PHIRST) realizado en 406 pacientes con HAP (aproximadamente, el 50% habían sido tratados previamente con bosentán)²³, tratados con 5, 10, 20 o 40 mg de tadalafil una vez al día, dio resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas, los valores hemodinámicos y el tiempo hasta el empeoramiento clínico con la dosis de 40 mg, con un perfil de efectos secundarios similar al del sildenafil.

Vardenafil: Es un inhibidor de la PDE-5 que se administra dos veces al día. Ha demostrado mejoría en la capacidad del ejercicio, en los parámetros hemodinámicos y un retraso hasta el tiempo de empeoramiento²⁴. El perfil de seguridad es similar al de sildenafil.

Riociguat (NUEVO): Es un nuevo fármaco que tiene una doble vía de acción, disminuyendo la degradación del GMP cíclico y además estimulando la guanilato ciclasa, y por lo tanto, manteniendo elevados los niveles de NO²⁵. Un ensayo clínico con 443 pacientes tratados con dosis crecientes de Riociguat hasta 2,5 mg 3 veces al día demostró una mejoría en la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos, mejoría de la clase funcional y tiempo hasta el deterioro clínico²⁶. El efecto adverso más común fue el síncope. No se recomienda la administración conjunta de Riociguat con otros inhibidores de la PDE-5 por los efectos adversos que se pueden producir, fundamentalmente hipotensión.

3.3.4. Prostanoides: La prostaciclina está producida predominantemente por las células endoteliales e induce una vasodilatación potente de todos los lechos vasculares. Se ha comprobado una reducción de la expresión de la prostaciclina sintetasa en las arterias pulmonares en los pacientes con HAP²⁷, por lo que se ha extendido el uso clínico de la prostaciclina en estos pacientes por diferentes vías de administración.

Epoprostenol: El epoprostenol (prostaciclina sintética) está disponible para su administración endovenosa. Tiene una vida media corta, de 3-5 min, y por lo tanto existe la necesidad de administrarlo continuamente por medio de una bomba de perfusión y un catéter permanente. La eficacia de la administración i.v. continua de epoprostenol ha sido probada en tres ensayos clínicos en pacientes con HAP idiopática y en aquellos con HAP asociada a ETC. El epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y los valores hemodinámicos, y es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia en la HAP idiopática en diferentes ensayos clínicos aleatorizados^{28,29,30}. El tratamiento con epoprostenol se inicia con una dosis de 2-4 ng/kg/min, y la dosis se debe ir aumentando a un ritmo limitado por los efectos secundarios, típicamente enrojecimiento, dolor de cabeza, diarrea y/o dolor de piernas. La dosis óptima varía de un paciente a otro, y oscila en la mayor parte entre 20 y 40 ng/kg/min^{31,32}.

Los efectos adversos graves incluyen disfunción de la bomba de infusión, la infección local, obstrucción del catéter y sepsis. La interrupción repentina de la infusión de epoprostenol debe evitarse, ya que en algunos pacientes puede causar una HP de rebote con inestabilidad hemodinámica e incluso la muerte.

Treprostnil: El treprostnil es un análogo del epoprostenol, con la suficiente estabilidad química para poder administrarse a temperatura ambiente, por lo que permite su administración por vía i.v. y subcutánea (sc). La administración sc de treprostnil puede efectuarse por medio de una bomba de microinfusión y un pequeño catéter subcutáneo. Los efectos del treprostnil en la HAP se estudiaron en el ensayo clínico más extenso del mundo realizado sobre esta enfermedad, y reveló mejoras en la capacidad de ejercicio, en los valores hemodinámicos y en los síntomas³³. La mayor mejora del ejercicio se observó en los pacientes que estaban más comprometidos en la línea basal y en los sujetos que podían tolerar las dosis más elevadas. El efecto adverso más común del treprostnil fue el dolor local en el punto de infusión, que causó el abandono del tratamiento en el 8% de los casos y limitó el aumento de la dosis.

El tratamiento con treprostnil sc se inicia con una dosis de 1-2 ng/kg/min, que se aumenta a un ritmo generalmente limitado por los efectos secundarios (dolor local, enrojecimiento, dolor de cabeza). La dosis óptima varía según cada paciente, y en la mayoría oscila entre 20 y 80 ng/kg/min. El treprostnil ha sido aprobado también para su uso iv en pacientes con HAP, y sus efectos parecen comparables a los del epoprostenol, pero a una dosis que es entre 2 y 3 veces más alta.

Se ha estudiado el uso treprostnil inhalado en pacientes tratados previamente con bosentán y/o sildenafil, y demostró mejorías en el test de marcha, en los parámetros de calidad de vida y valores de NT-proBNP.

La administración de treprostnil oral ha sido estudiada en pacientes con HAP previamente tratados con bosentán y/o sildenafil, pero no demostró mejoría en el objetivo principal, que fue la mejoría en el test de marcha.

Iloprost: El iloprost es un análogo de la prostaciclina químicamente estable disponible para su administración i.v., oral o en aerosol. La terapia inhalada para la HAP es un concepto atractivo que tiene la ventaja teórica de ser selectiva para la circulación pulmonar. El iloprost inhalado ha sido evaluado en un ensayo clínico (AIR) en el que repetidas inhalaciones de iloprost diarias (6-9 veces, 2,5-5 µg/ inhalación, con una media de 30 µg/día) se compararon con inhalaciones de placebo en pacientes con HAP y HPTC³⁴. El estudio reveló un aumento en la capacidad de ejercicio y una mejora en los síntomas, en las resistencias vasculares pulmonares y en los efectos clínicos. Un segundo ensayo (STEP) en 60 pacientes que ya habían sido tratados con bosentán, mostró un aumento en la capacidad de ejercicio ($p < 0,051$) en los sujetos aleatorizados a la adición de iloprost inhalado en comparación con placebo³⁵. En términos generales, el iloprost fue bien tolerado, con enrojecimiento y dolor mandibular como efectos secundarios más frecuentes. La administración i.v. continua de iloprost parece ser tan efectiva como el epoprostenol, y todavía no se ha evaluado los efectos del iloprost oral en la HAP.

Beraprost: El beraprost es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y activo por vía oral. El ensayo clínico ALPHABET demostró una mejoría en la capacidad de ejercicio que, por desgracia, solamente persistió 3-6 meses, y no hubo beneficios hemodinámicos³⁶.

Selexipag (NUEVO): Es un nuevo fármaco que aunque actúa por la misma vía que los previos, no es realmente un análogo, sino que actúa como agonista del receptor de las prostaciclina, con posibilidad de su administración oral. Selexipag ha demostrado reducir las resistencias vasculares pulmonares tras 17 semanas de tratamiento en pacientes con tratamiento previo con antagonistas de la endotelina y/o inhibidores de la PDE-5³⁷, y ha demostrado ya sea en combinación o en monoterapia, reducir en un 40% la morbi-mortalidad, incluyendo la mortalidad, hospitalizaciones, deterioro clínico en lo que se refiere a la necesidad de trasplante pulmonar, septostomía auricular o necesidad de análogos de las prostaglandinas o de necesidad crónica de oxígeno.

3.4 - Combinaciones

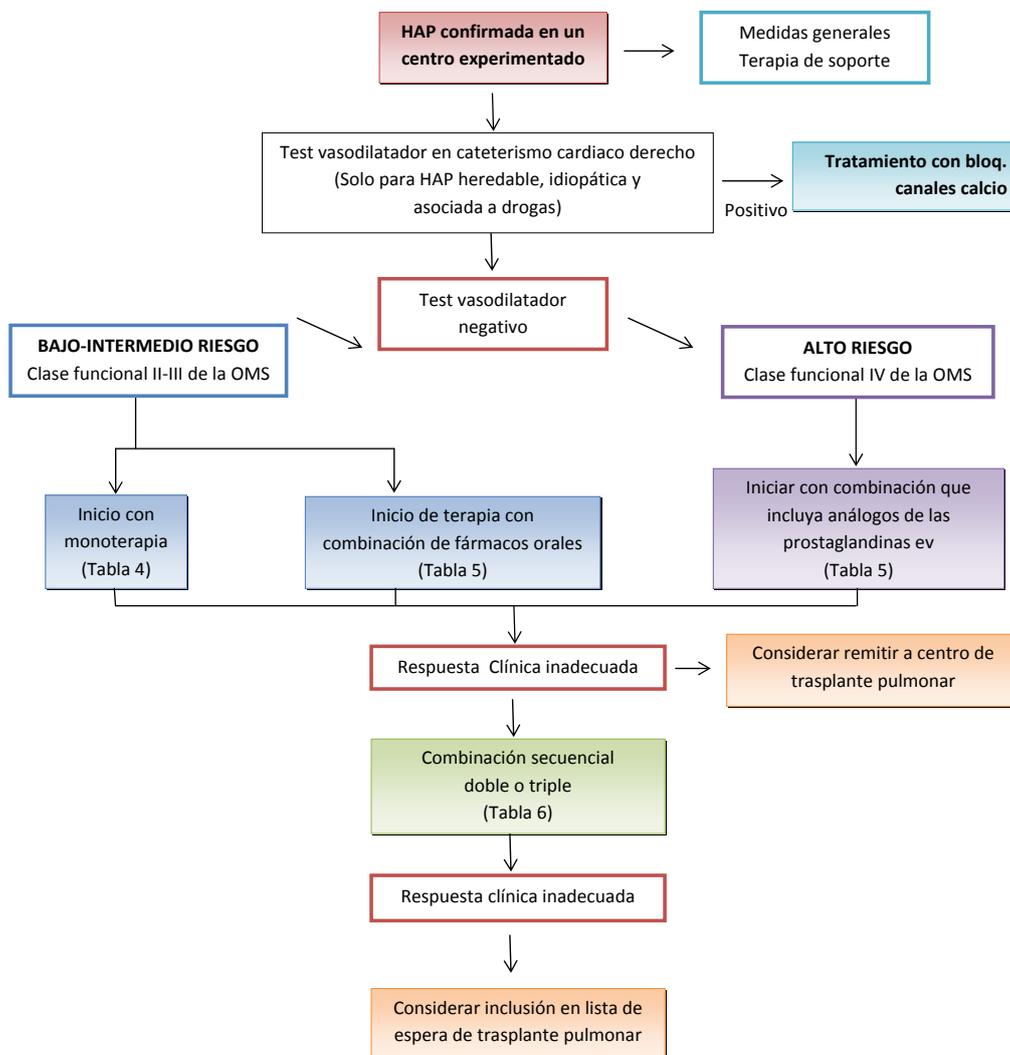
El término terapia de combinación describe el uso simultáneo de más de una clase de fármacos específicos para la HAP. Numerosas series de casos han indicado que varias combinaciones de fármacos parecen ser seguras y efectivas.

La terapia de combinación de fármacos comprobados para la HAP se recomienda para los pacientes que no respondan adecuadamente a la monoterapia, pero la terapia de combinación debería llevarse a cabo únicamente en centros expertos en este tipo de tratamientos por la complejidad que conlleva. Si la respuesta a la monoterapia es suficiente o no, sólo podrá decidirse individualmente en cada paciente.

Hay que tener en cuenta que en este documento no se describe el tratamiento de algunos subgrupos específicos, como la enfermedad veno-oclusiva, con diferentes matices y peculiaridades importantes, pero que por su complejidad se reservan para grupos experimentados en este tipo de patologías.

El esquema de tratamiento se resume en la figura 1 y en las tablas 4, 5 y 6.

Figura 1: Esquema de tratamiento de la HAP



Modificado de: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).

Tabla 4									
Recomendaciones de tratamiento de monoterapia según clase funcional									
		Clase funcional II de la OMS		Clase funcional III de la OMS		Clase funcional IV de la OMS			
		Clase	Nivel	Clase	Nivel	Clase	Nivel		
Calcio antagonistas		I	C	I	C	-	-		
ARE	Ambrisentán	I	A	I	A	IIb	C		
	Bosentán	I	A	I	A	IIb	C		
	Macitentan	I	B	I	B	IIb	C		
Inh PDE-5	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C		
	Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C		
	Vardenafilo	IIb	B	IIb	B	IIb	C		
Estimulador de la guanilato ciclasa	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C	
Análogos de las prostaciclina	Epoprostenol		iv	-	-	I	A	I	A
	Iloprost	Inh	-	-	I	B	IIb	C	
		iv	-	-	IIa	C	IIb	C	
	Treprostinil	Sc	-	-	I	B	IIb	C	
		Inh	-	-	I	B	IIb	C	
		iv	-	-	IIa	C	IIb	C	
		Oral	-	-	IIa	B	-	-	
Beraprost		-	-	IIb	B	-	-		
Agonistas de los receptores de las prostaglandinas	Selexipag		I	B	I	B	-	-	

ARE = Antagonista del receptor de la endotelina; Inh = Inhalado; ev = endovenoso; sc = subcutáneo; PDE-5 = Fosfodiesterasa 5
Modificado de: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).

Tabla 5							
Combinación de fármacos para inicio de terapia de acuerdo a la clase funcional							
		Clase funcional II de la OMS		Clase funcional III de la OMS		Clase funcional IV de la OMS	
		Clase	Nivel	Clase	Nivel	Clase	Nivel
Ambrisentán + Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C
Otro ARE + Inh PDE-5		IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentán + Sildenafil + Epoprostenol ev		-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentán + Epoprostenol ev		-	-	IIa	C	IIa	C
Otro ARE ó Inh PDE-5 + Treprostinil sc		-	-	IIb	C	IIb	C
Otro ARE ó Inh PDE-5 + Otro análogo ev de la prostaciclina		-	-	IIb	C	IIb	C

ARE = Antagonista del receptor de la endotelina; Inh = Inhalado; ev = endovenoso; sc = subcutáneo; PDE-5 = Fosfodiesterasa 5
Modificado de: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).

Tabla 6
Recomendaciones para terapia de combinación secuencial de acuerdo a la clase funcional

	Clase funcional II de la OMS		Clase funcional III de la OMS		Clase funcional IV de la OMS	
	Clase	Nivel	Clase	Nivel	Clase	Nivel
Macitentan añadido a Sildenafil	I	B	I	B	Ila	C
Riociguat añadido a Bosentan	I	B	I	B	Ila	C
Selexipag añadido a ARE y/o Inh PDE-5	I	B	I	B	Ila	C
Sildenafil añadido a epoprostenol ev	-	-	I	B	Ila	B
Treprostinil inh añadido a Sildenafil o Bosentan	Ila	B	Ila	B	Ila	C
Iloprost inh añadido a Bosentan	Ilb	B	Ilb	B	Ilb	C
Tadalafil añadido a Bosentan	Ila	C	Ila	C	Ila	C
Ambrisentan añadido a Sildenafil	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C
Bosentan añadido a epoprostenol ev	-	-	Ilb	C	Ilb	C
Bosentan añadido a Sildenafil	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C
Sildenafil añadido a Bosentan	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C
Otras dobles combinaciones	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C
Otras triples combinaciones	Ilb	C	Ilb	C	Ilb	C
Riociguat añadido a Sildenafil u otro Inh PDE-5	III	B	III	B	III	B

ARE = Antagonista del receptor de la endotelina; Inh = Inhalado; ev = endovenoso; PDE-5 = Fosfodiesterasa 5

Modificado de: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).

Bibliografía:

- Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl):D42–D50.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects A systematic review. *Eur Respir J* 2009;34: 888–894.
- Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2015 Aug 29.
- Galié N, Hoepfer M, Humbert M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 de abril de 2011. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1464.e1–e58.
- Guillemin L, Armstrong I, Aldrighetti R, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013;22:535–542.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
- Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of non-cardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302–1307.
- Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–792.
- Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1386–1391.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–1739.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359.
- Galié N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
- Galié N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114: 48–54.
- Galié N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–535.

19. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809–818.
20. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, et al. Immediate and longterm hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1207-13.
21. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2003;108:2066-9.
22. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1139-41.
23. Galié N, Brundage B, Ghofrani A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009;119:2894-903.
24. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723–1729.
25. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–221.
26. Ghofrani HA, Galié N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–340.
27. Galié N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137.
28. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491.
29. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller C, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jońbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
30. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–434.
31. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-8.
32. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
33. Simonneau G, Barst RJ, Galié N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
34. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
35. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–1263.
36. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
37. Simonneau G, Torbicki A, Hoepfer MM, et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–880.