



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
HIPERTENSIÓN PULMONAR.
TRATAMIENTO Y OBJETIVOS TERAPÉUTICOS.**

Autor: Cristina Loscos Merino

Tutor: Profa. Dra. Estefanía Hernández Benito

Convocatoria: Junio 2018.

RESUMEN

La hipertensión pulmonar, es una patología relacionada con la circulación menor, poco conocida mundialmente. Existen diferentes tipos clasificados por la OMS. Dentro de estos, la hipertensión arterial pulmonar, es el grupo con más estudios desarrollados en el campo terapéutico, y por ende, con más fármacos autorizados. Es por ello, que el presente trabajo se centrará en este tipo en particular. Dentro de la hipertensión arterial pulmonar existen subtipos, que presenta algunos matices en cuanto a la terapia. En general, los fármacos más usados hoy en día, son los relacionados con la vía de endotelina, fosfodiesterasa-5 y prostaciclina. La medicación es asignada en función de la gravedad del paciente y, los beneficios se reflejan en la mejora de la capacidad física y la estabilidad del mismo. La combinación de fármacos, es una de las últimas novedades que ha dado resultados satisfactorios en el tratamiento, en comparación con la monoterapia usual. Se contemplan también, los últimos avances en genética e investigación de nuevas dianas terapéuticas, como la implicación de la aromatasa en esta patología.

En referencia a la hipertensión del grupo II y III, se afirma que a pesar de ser las de mayor prevalencia, no existe terapia específica. Lo mismo ocurría hasta hace pocos años con el tipo IV, actualmente cuenta con terapia específica.

PALABRAS CLAVE

Hipertensión pulmonar, endotelina, óxido nítrico, prostaciclina.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una patología relacionada con la circulación pulmonar. Esta circulación, junto con el ventrículo derecho participan en el intercambio gaseoso. Es un sistema de baja presión y alto flujo. Modificaciones en este sistema pueden provocar patologías como la HP.¹

La hipertensión pulmonar (HP) se define por una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo. Es un trastorno fisiopatológico que puede complicar y/o estar ligado a patologías cardiovasculares o respiratorias, o bien ser idiopático.²

Afecta aproximadamente a un 1% de la población mundial, llegando al 10% en mayores de 65 años. La mayoría de casos, se asocia a enfermedades del corazón izquierdo y afecciones crónicas pulmonares, siendo la hipertensión arterial pulmonar (HAP) la más infrecuente, y sin embargo, la más avanzada en terapéutica.³

La última clasificación elaborada en Niza (2013), en función de las características clínicas y patológicas, ha ayudado a desarrollar nuevas terapias teniendo en cuenta la fisiopatología de cada tipo.⁴ Se distinguen cinco grupos I-V determinados así por la OMS.⁵

- I. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- II. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca izquierda
- III. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia
- IV. Hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar crónico (HPTEC)
- V. Hipertensión pulmonar con mecanismo incierto o multifactorial.

En la práctica clínica, se utilizan diferentes indicadores para guiar los tratamientos. La clase funcional, es un indicador global de los síntomas del paciente y las limitaciones en su vida diaria. La escala utilizada es la de NYHA-WHO (New York Heart Association Functional Classification), que establece las siguientes clases:

Clase	Limitaciones para realizar actividad física
Clase I	Sin limitaciones
Clase II	Leve limitación. La realización de ejercicio ordinario produce disnea y fatiga
Clase III	Limitación marcada de la actividad
Clase IV	Incapacidad de realizar actividad física sin síntomas. Fatiga y disnea presentes en reposo.

Figura 1. Clasificación propuesta por NYHA-WHO según limitaciones en la actividad física. 5

Por otra parte, está la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M), existiendo protocolos internacionales ya establecidos, donde se indica cómo realizarla. Los pacientes deberán caminar los máximos metros posibles en 6 minutos. Esta prueba se relaciona directamente con la clase funcional, como se muestra en la figura 2. Los pacientes de clase IV, no tienen la capacidad física suficiente para

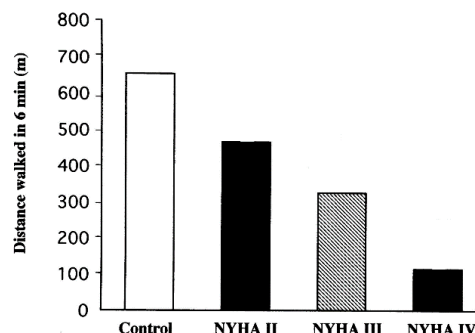


Figura 2. Relación de la clase funcional con la PM6M.

caminar como, lo hacen los controles o los pertenecientes a la clase II. También se correlaciona con la mortalidad, si caminan menos de 332 metros la supervivencia será menor. La distancia recorrida durante la PM6M, es el objetivo principal de muchos ensayos clínicos. Por tanto, los tratamientos que en ensayos clínicos aumenten la distancia recorrida, serán mayormente beneficiosos, ya que se verá modificada la capacidad de realizar ejercicio físico, y así mejor calidad y esperanza de vida.^{3,6}

OBJETIVOS

El objetivo principal es la realización de una revisión lo más actualizada posible de la hipertensión pulmonar, fisiopatología, tratamientos y últimos avances en investigación. Mediante la comparación de diferentes tratamientos a través de ensayos realizados.

METODOLOGÍA

La realización de esta revisión, se ha llevado a cabo fundamentalmente a través de la búsqueda en diferentes plataformas de bases de datos tales como PubMed, biblioteca electrónica SciELO, Scholar Google. La búsqueda se centró en ensayos y revisiones publicadas mayoritariamente en los últimos 6 años, no obstante, hay artículos que datan de fechas anteriores, que se incluyeron debido a su importancia. Asimismo, se seleccionaron informes concluyentes, incluidos en páginas web de organismos oficiales como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y el Ministerio de Sanidad. Tras la búsqueda, se llevó a cabo una síntesis que incluyó la información más relevante de acuerdo con los objetivos propuestos.

RESULTADO Y DISCUSIÓN

I. Hipertensión arterial pulmonar.

Los pacientes de este grupo presentan hipertensión pulmonar precapilar, ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood.⁷

La prevalencia es escasa, entre 15 y 50 casos por millón de individuos. La supervivencia ha mejorado notablemente gracias al abanico de opciones en cuanto al tratamiento.

La etiología es diferente dentro del mismo grupo, pudiendo ser idiopática (HAPI), hereditaria, y/o estar asociada a otras patologías como enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, VIH, hipertensión portal. Siendo HAPI el subtipo más común, representa entre el 30-50% de los casos de HAP.⁸

Muchas de las alteraciones fisiológicas están condicionadas genéticamente. El gen más significativo es *BMPR2*, perteneciente a la vía de señalización de proteínas morfogenéticas óseas, que participa en el control de la proliferación de células vasculares. El riesgo asociado a una mutación en *BMPR2* no distingue de sexos, pero si se relaciona con la edad existiendo peor pronóstico en pacientes menores de 30 años. También se han descubierto mutaciones en *KCK3* y *TBX4*.⁹

Los genes relacionados con el receptor *ALK-1* están vinculados con un mayor remodelado vascular pulmonar, y por tanto también mayor resistencia. Además, tienden a responder peor a los vasodilatadores agudos, de esta manera se refleja como la genética no solo afecta al aumento de probabilidad de padecer HP, sino también, se relaciona con el tratamiento y su eficacia.^{10,11}

Los factores ambientales, al igual que los genéticos, influyen en la susceptibilidad. Los mecanismos epigenéticos son un propósito en investigación, referidos a posibles alteraciones adquiridas a lo largo de la vida del individuo en la secuencia génica.¹²

A la hora de proponer un tratamiento existen objetivos a cumplir, entre ellos mantener al paciente en CF-OMS II y una buena prueba de marcha de 6 minutos (PM6M). De aquí la denominación de *estrategia orientada por metas*, que permite guiar el tratamiento posibilitando la intervención temprana y así un cambio de terapia antes del irreversible deterioro funcional, aumentando la esperanza de vida.¹³

Existe una estrategia terapéutica, donde se diferencian tres pasos a seguir: medidas generales, tratamiento farmacológico específico y trasplante, como última opción.

En primer lugar, se adoptan medidas generales como realizar ejercicio físico. No sustituye la terapia farmacológica, sino se trata de una medida complementaria.

Dentro de las medidas generales existen tratamientos farmacológicos no específicos, entre ellos los anticoagulantes orales y diuréticos.⁷

La justificación de uso de estos fármacos se debe a la etiopatogenia de la enfermedad. Se ha observado la presencia de trombos intravasculares, anomalías en las vías de coagulación y fibrinólisis en necropsias.

Tratamiento farmacológico específico

Cuando se sospecha que el paciente presenta HAP se deriva a un centro especializado, para valorar la vasodilatación aguda del lecho vascular pulmonar. En caso de vasoconstricción arterial pulmonar, se indica de forma indefinida tratamiento con **bloqueantes de canales de calcio**. En caso de no-vasoreactivos, se pautan diferentes fármacos aceptados para la HAP, ya que los calcio antagonistas pueden producir reacciones adversas graves.^{14,15}

Los calcio-antagonistas más usados son diltiazem o dihidropiridinas como nifedipino y amlodipino. La frecuencia cardiaca en el momento de iniciar el tratamiento es el determinante para pautar uno u otro. En caso de bradicardia, se recomienda el uso de nifedipino y amlodipino por el contrario, ante taquicardia, diltiazem. La seguridad y la eficacia de este tratamiento deben controlarse con el seguimiento severo del paciente, incluyendo reevaluaciones del estado vasoreactivo a los 4 meses del tratamiento. Si no se consiguen los objetivos deseados, se deberá pautar algún tratamiento adicional para la HAP, como los que se desarrollaran a continuación.

Muy pocos pacientes se benefician de los antagonistas de calcio, la prevalencia de vasoreactividad positiva no llega al 11% en España.

Es por ello, que actualmente, las terapias más importantes algunas de ellas todavía en estudio son las que van dirigidas a las diferentes vías patogénicas, objetivo-específicas como son:⁵

- Vía de la endotelina

La endotelina juega un papel importante en la HAP, dentro de las tres isoformas existentes, predomina la endotelina 1 (ET-1). Principalmente se sintetiza en el endotelio vascular, jugando un papel importante en su regulación, concretamente en la unión a sus receptores específicos ET-A y ET-B. Las respuestas difieren en función del tipo de receptor, produciéndose vasoconstricción en caso de unión a ET-A, presentes en musculo liso vascular. Así mismo la unión a ET-B desencadena vasoconstricción en células del musculo liso, sin embargo, en células endoteliales presenta efecto vasodilatador. Se han

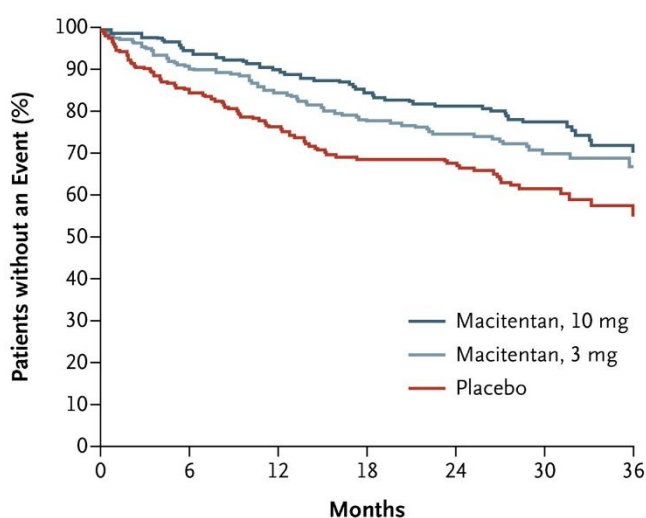
observado elevados niveles de ET-1 en pacientes con HAP, el papel patogénico de la ET-1 posibilita una de las vías terapéuticas más utilizadas.

El primer fármaco de administración oral para el tratamiento de HP, autorizado en 2002, fue **bosentán**. Se trata de un antagonista dual de ambos receptores de endotelina. Este fármaco presenta numerosos ensayos clínicos donde se verifica principalmente la mejora en la capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos.⁷

Ambrisentan (Volibris ®) comercializado más tarde, pertenece a la clase del ácido propanóico actuando como antagonista selectivo de los receptores de endotelina (ARE) ET-A. Su selectividad, permite la conservación del efecto vasodilatador gracias a la producción de NO y prostaciclina mediada por el receptor ET-B. En 2005 se declaró como medicamento huérfano, ya que esta enfermedad se considera “rara” por el escaso número de pacientes afectados. Las evaluaciones clínicas realizadas sobre éste, avalan una mejora en la capacidad de ejercicio tras 12 semanas de tratamiento superando en 27 m en la PM6M.^{16,17}

Hoy en día no existen estudios que comparen la eficacia y seguridad de ambos, son dos alternativas en la clínica. Principalmente la elección está basada en la valoración de la eficiencia.

El último fármaco autorizado de la vía de las endotelinas ha sido **macitentán** (Opsumit®), un ARE dual pero más selectivo para ET-A en células del músculo liso de la arteria pulmonar. También se considera medicamento huérfano. La eficacia ha sido estudiada en un único ensayo a largo plazo, SERAPHIN. El objetivo principal fue



determinar la eficacia en cuanto a la disminución de la morbilidad y mortalidad. En la figura 3, se refleja como macitentán 10 mg mantiene durante más tiempo a una mayor proporción de pacientes sin ningún evento adverso, referido a mortalidad o empeoramiento de la enfermedad. Los resultados favorables llevaron a autorizar

Figura 3. Evolución de los pacientes tratados con macitentán y placebo, en el ensayo SERAPHIN.²⁰

macitentan, para el tratamiento a largo plazo de HAP. ^{18,19,20}

En la clínica, este grupo de fármacos se utiliza en pacientes de clase funcional II-III, para la mejora de los síntomas y el mantenimiento, previniendo complicaciones mayores. Los tres están indicados para HAPI y HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo. Además, bosentan, ambrisentan, macitentan presentan indicaciones específicas como son el síndrome de Eisenmenger, HAP asociada a infección por VIH y HAP asociada a cardiopatías corregidas simples, respectivamente.

- Vía de las prostaciclina

Dentro de las prostaglandinas existen varios tipos con diferentes funciones, las de mayor transcendencia en este tema son la prostaciclina (PGI₂), prostaglandinas E₁ y E₂ y el tromboxano A₂. PGI₂ producida por las células endoteliales, se une a receptores específicos (IP) de células musculares lisas y plaquetas. El receptor está acoplado a proteína G, al unirse induce la producción de AMPc en el lecho vascular pulmonar, disminuye los niveles de calcio intracelular, produciendo así acción vasodilatadora. Es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Por el contrario, PGE₂, PGE₃ y TXA₂ son vasoconstrictores y facilitan la agregación. Los valores de PGI₂ están disminuidos en la HAP debido a un defecto en la síntesis de la misma, siendo una de las causas de la disfunción endotelial en la HAP. ¹³

El primer fármaco comercializado para la HAP fue **epopostenol** sódico intravenoso, se trata de una prostaciclina sintética. Hoy en día sigue considerándose el más efectivo del mercado, demostrado para la HAPI y HPTC no operable. Análisis realizados sobre la mortalidad total demuestran una reducción del riesgo de mortalidad en un 70%. ²¹

A pesar de su elevada efectividad, cuenta con importantes desventajas relacionadas con la farmacocinética, como inestabilidad a temperatura ambiente y vida media corta. La administración debe llevarse a cabo en un máximo de 12 horas a temperatura ambiente. Esta limitación se ha mejorado mediante un cambio de excipiente. En el estudio EPITOME-2, se muestra como el uso de arginina y sacarosa en vez de glicina y manitol mantiene la eficacia, tolerabilidad y seguridad del tratamiento, permitiendo así mantener la estabilidad a temperatura ambiente hasta 72 horas. ²²

La necesidad de administración por vía intravenosa en infusión continua, conlleva a infecciones en el catéter y sepsis entre otros inconvenientes. ⁸ Este hecho ha motivado a

la búsqueda de otros principios activos, que puedan administrarse por diferentes vías, como por ejemplo, **teprostnil**. Se trata de un análogo de prostaciclina con funciones muy similares al epoprostenol. Se ha estudiado su administración por cuatro vías, intravenosa, subcutánea, inhalatoria y oral. Como ocurre con epoprostenol en caso de administración subcutánea, el uso está condicionado por el dolor en el punto de inyección. Tanto teprostenil como epoprostenol son indicados en pacientes graves de clase funcional III o IV, según la escala NYHA-WHO.¹⁴

Selexipag es el último fármaco para esta patología autorizado por la AEMPS (2016). Se trata de un agonista selectivo del receptor de prostaciclina (IP), es administrado por vía oral. En el hígado, se obtiene el metabolito activo MRE-269 mucho más potente que el propio Selexipag, que también se une a los receptores IP. Su efecto farmacológico es similar a los anteriores, vasodilatación y efectos antitrombóticos principalmente. A diferencia de los dos anteriores, selexipag fue aprobado para el tratamiento a largo plazo en adultos con HAP y clase funcional II-III, pudiéndose utilizar en monoterapia si los otros dos grupos de fármacos específicos para la patología no los pueden recibir, o en terapia combinada en caso de un control deficiente con ARE y/o PDE-5.^{23,24}

- Vía del óxido nítrico (NO)

El NO tiene efecto vasodilatador arterial impidiendo la formación de trombos y la proliferación celular. La molécula de NO induce a la activación de la enzima guanilato ciclasa, produciendo un aumento de guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La fosfodiesterasa 5 (PDE-5) predomina en la vasculatura pulmonar y actúa metabolizando al GMPc, acelerando el proceso normal de degradación y limitando así los efectos vasodilatadores del NO.

Se ha descrito un aumento de los niveles de PDE-5 y una biodisponibilidad reducida del NO en pacientes con HAP, contribuyendo a la desregulación de la función endotelial. Una de las estrategias terapéuticas consiste en el aumento de óxido nítrico mediado por GMPc, inhibiendo su rotura por la PDE-5. De forma que existen dos grupos de fármacos con diferente mecanismo de acción. Por una parte los inhibidores de fosfodiesterasa-5 y por otra los estimuladores de la guanilato ciclasa.^{13,25,26}

Los inhibidores de PDE-5 impiden que se degrade el GMPc, por bloqueo de la enzima, disminuyendo los niveles citoplasmáticos de calcio y favoreciendo vasodilatación. Estos son conocidos y muy utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil, pero a

diferentes dosis. En España, están autorizados **sildenafil** (Revatio ®) y **tadalafilo** (Adcirca ®). Ambos inhiben selectivamente la PDE-5, suelen administrarse por vía oral. Para sildenafil se ha aprobado una solución inyectable apta para pacientes con tratamiento a largo plazo e incapacidad de ingerir temporalmente. El mayor beneficio está en la mejora de la capacidad de ejercicio en pacientes de clase II o III. ^{27,28}

Se ha observado en modelos animales como el sildenafil puede inhibir la PDE-1, que se encuentra aumentada en esta patología. Esto permite revertir la remodelación vascular y la hipertrofia del ventrículo derecho, de esta forma se abre un nuevo objetivo terapéutico en el tratamiento de la HAP. ^{26,29}

Las diferencias entre ellos están relacionadas con la rapidez y duración del efecto. La semivida plasmática es más prologada en tadalafilo, permitiendo una única administración diaria, en comparación con la dosificación diaria necesaria en sildenafil, esto favorece la adherencia al tratamiento. Difieren también en las reacciones adversas, el tadalafilo tiene cierta afinidad por PDE-11 ubicada en el músculo esquelético, siendo responsable de dolores de espalda y mialgias. En cambio, sildenafil puede inhibir PDE-6 en la retina, apareciendo alteraciones visuales. ^{30,31}

Riociguat (Adempas ®) estimula directamente la guanilato ciclasa, aumentando los niveles de GMPc y produciendo vasodilatación. Su uso está encaminado a mejorar la capacidad de realizar actividad física en adultos, que padezcan HAP de clase funcional II o III, en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de endotelina.

Sin embargo, es un fármaco con más importancia para la HPTEC, ya que ha sido el primer medicamento autorizado para esa patología en concreto. Su uso incluye pacientes con HPTC inoperable, crónica o recurrente después cirugía para mejorar la capacidad física. Se decidió aprobar a pesar de los efectos adversos que puede llegar a ocasionar como la hemoptisis y hemorragia pulmonar. Es un medicamento huérfano y está sometido a un seguimiento adicional de su seguridad, por ser un principio activo autorizado recientemente, en el año 2014. ^{32,33}

Dentro de la terapia farmacológica la introducción de la terapia combinada fue un gran avance. Permite que las tres vías patogénicas se dirijan de forma simultánea, mostrando efectos beneficiosos y en algunos casos sinérgicos. El tratamiento inicial puede ser combinando o puede llevarse a cabo una terapia combinada secuencial, en función de los resultados clínicos y las necesidades del paciente. ³⁴

AMBITION, es de los estudios más importantes en lo referido al tratamiento combinado. Hubo un claro beneficio en pacientes que comenzaron con terapia doble, reduciéndose el número de hospitalizaciones, los síntomas y manteniéndose la clase funcional, es decir, sin empeoramiento. Se refleja como el porcentaje de pacientes que se mantienen sin empeoramiento es mayor a lo largo del tiempo, en la terapia combinada. También se observa una tendencia a converger después de la semana 144. Esta convergencia debería ser contemplada en estudios posteriores. Sería necesario valorar la relación coste-beneficio en pacientes con un tratamiento de larga duración, ya que a lo mejor en este tipo de pacientes el resultado a largo plazo es el mismo en terapia combinada y monoterapia. De ser así se optaría por monoterapia, para ahorrar en los costes del tratamiento.³⁵

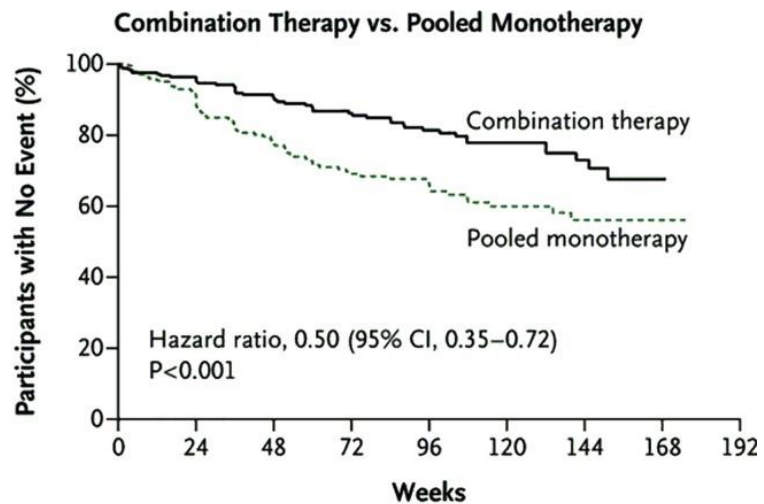


Figura 4. Estudio AMBITION. Evolución de los pacientes tratados con terapia combinada y monoterapia.

Otro estudio relacionado con la terapia combinada es el realizado por Aline Frey y cols, llamado GRIPHON, que permitió evaluar la adición de Selexipag a una terapia doble previa con ARA y PDE, en pacientes estables. Se centró principalmente en la eficacia, seguridad y tolerabilidad del mismo, mostró una alta eficacia en HAPI, HAPH, HAP asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo y HAP asociadas a cardiopatías congénitas simples.^{23,36}

A parte de dirigir la terapia a estas tres vías y seguir avanzando en ellas, se está investigando en otros cambios biopatológicos, que se han observado en pacientes con HAP. El abanico de posibilidades es muy grande, hay números ensayos clínicos puestos en marcha. Muchos en fases iniciales, por lo que la información aún es escasa. Algunos de los principios activos que se están ensayando hoy en día son los siguientes:

Medicamento	Mecanismo de acción	Fase clínica
Jugo de remolacha	Aumenta óxido nítrico	Fase I
Ranolazina	Inhibición de la corriente de sodio	Fase I-II
Dicloroacetato	Inhibición piruvato DH kinasa	Fase I
Carvedilol	Síntesis ON	Fase II
Tacrolimus	Aumenta la señal BMPR2	Fase I
Simvastatina	Efecto pleiotrópico	Fase I-II
Tocilizumab	Bloquea IL-6	Fase II

Figura 5¹²

Algunos estudios dirigidos a nuevas opciones terapéuticas, ya han mostrado resultados favorables. Es el caso de la ranolazina, inhibidor de la oxidación de ácidos grasos. Se refleja como en un estudio piloto se mejoró la clase funcional, de la mayor parte de los pacientes en el transcurso de 3 meses, con el uso de ranolazina.

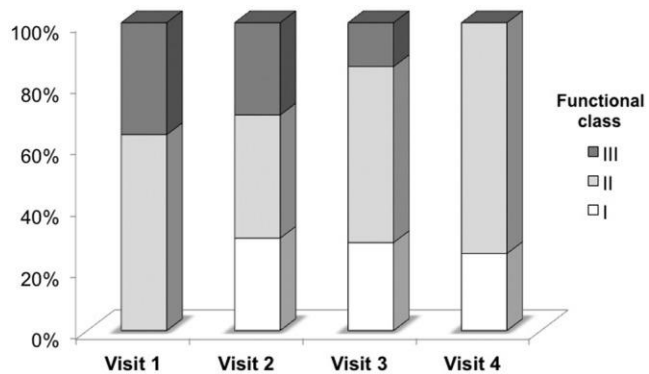


Figura 6. Relación de la clase funcional con el uso de ranolazina.³⁷

Estos resultados son prometedores, pudiendo en un futuro ser la ranolazina un complemento en el tratamiento para mejorar de forma directa y rápida los síntomas.³⁷

Otra nueva vía de tratamiento que parecía muy prometedora es Imatinib, la experiencia aún es muy escasa. Imatinib es un antagonista del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, por tanto antiproliferativo. Su uso se basa en la implicación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en la HAP, su expresión esta aumentada al igual que la de sus receptores. Tras un estudio, donde se usó como terapia complementaria imatinib, IMPRES, se observó una mejoría en la capacidad de ejercicio y en parámetros hemodinámicos, en pacientes con HAP graves. Pero los resultados no fueron del todo favorables, se requieren más estudios para determinar el balance riesgo-beneficio.³⁹

También es una novedosa línea de investigación la implicación de la aromatasa en la HAP. Anastrozol es un inhibidor de la aromatasa, capaz de bloquear la conversión de andrógenos a estrógenos. En la figura 7 se demuestra como en un ensayo de fase I llevado a cabo en 2017, incrementaron hasta 26 metros en la PM6M los pacientes que estuvieron

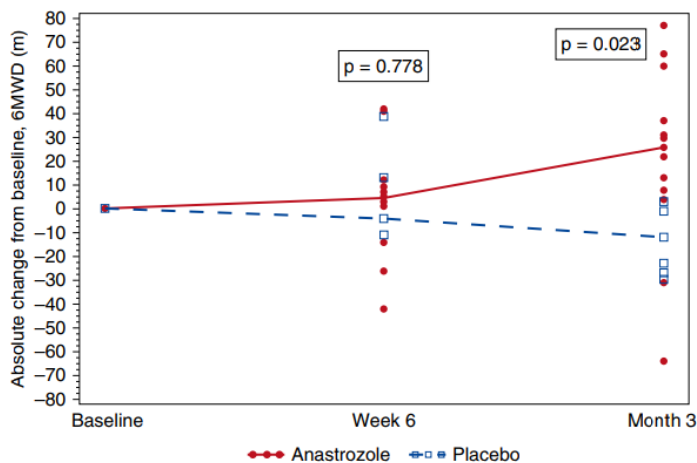


Figura 7. Comparación de los metros caminados en la prueba PM6M en pacientes tratados con placebo y anastrozol..³⁸

en tratamiento con anastrozol, en comparación con los de placebo. Esto apoya la realización de ensayos clínicos de fase II, de una mayor duración y extensión en cuanto a pacientes, que ayuden a confirmar la eficacia y seguridad de anastrozol en la HAP.³⁸

Dentro de la hipertensión arterial pulmonar existen grupos específicos, en los cuales se añaden pequeños matices a la terapia anteriormente expuesta.

Destacan los casos de HAP pediátrica, HAP asociada a cardiopatía congénita, HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo y HAP asociada al VIH.⁷

En cuestión de pediatría, se carece de estudios aleatorizados no habiendo por tanto recomendaciones sólidas. Al igual que ocurre con los adultos las dosis deben ser individualizadas, y en este caso aún más estudiadas, ya que muchos sistemas enzimáticos están vagamente desarrollados. Las recomendaciones se extrapolan de las de los adultos, usando los fármacos anteriores en dosis menores. Los más usados en hipertensión pulmonar infantil son bosentán, ambrisentán, iloprost, nifedipino y diltiazem, entre otros.

El estudio STARTS afirma la buena tolerancia de sildenafil en pediatría aunque se precisa mayor investigación para una dosificación óptima, lo mismo ocurre con tadalafil. Solo se reconoce en Europa una formulación pediátrica para el bosentán de 2 mg/kg, además la formulación es diferente y cuenta con una mayor aceptación por parte de este tipo de pacientes.^{40,41}

La HAP está asociada a la cardiopatía congénita del adulto hasta en el 30% en algunos países de la Unión Europea. Habitualmente se debe a cortocircuitos-pulmonares ventriculares o de grandes arterias donde el flujo sanguíneo pulmonar es elevado, se produce una desestructuración pulmonar y un aumento en la RVP. Esto suele acabar en inversión del corto circuito, conocido como síndrome de Eisenmerger.⁴²

Por otra parte, la HAP puede ser consecuencia de enfermedades como esclerosis sistémica y lupus eritematoso. En este último caso el tratamiento específico de la HAP se combina con glucocorticoides. El fármaco autorizado con especificidad para esta HAP es Selexipag.

También puede estar asociada con el virus de la inmunodeficiencia humana. En los últimos años, se han mejorado los tratamientos antirretrovirales y esto ha derivado en una menor incidencia de HAP asociada. Las pautas de tratamiento son las mismas que para la HAPI, más los antirretrovirales pautados.⁷

En definitiva, en la práctica habitual se sigue el siguiente diagrama terapéutico.

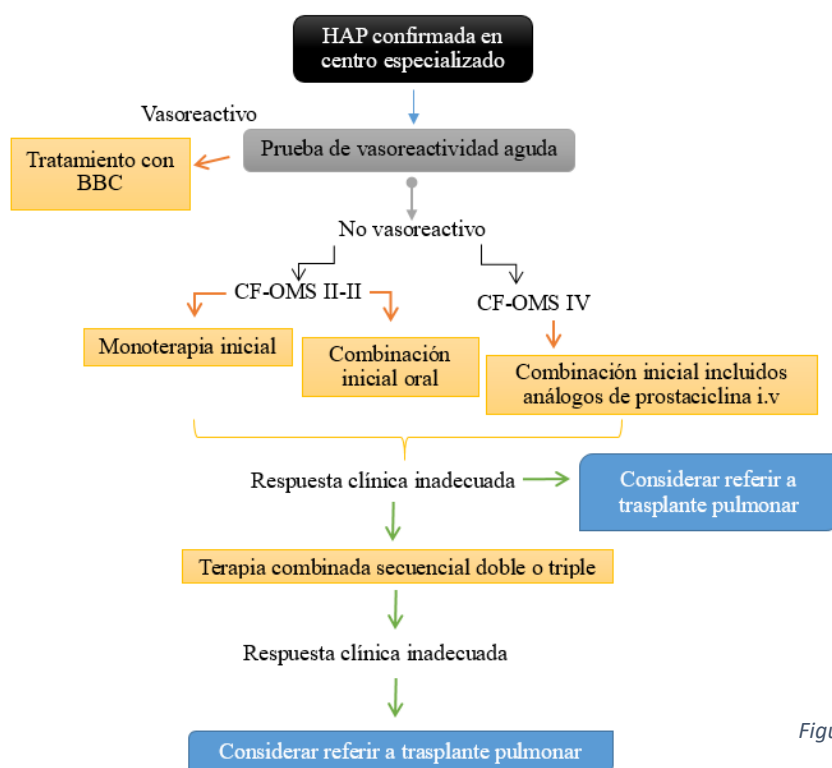


Figura 8

A: La combinación ambrisentán y tadalafilo es la más usada como terapia de inicio en pacientes de clase II-III. En función de las características del paciente, puede cambiarse por otro ARE e inhibidor de PDE-5, como macitentan + sildenafil, riociguat + bosentan. B: El análogo de prostaciclina utilizado por excelencia es epoprostenol. C: La terapia triple se refiere a Selexipag + ARE+PDE-5i.

II. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda

Siendo la más común, la tasa de supervivencia es menor que para la HAP, al igual que la calidad de vida. Las causas específicas y más comunes de HP debido a una cardiopatía izquierda son la enfermedad de la válvula mitral y la insuficiencia cardiaca congestiva.

Por el momento no se ha encontrado ninguna vinculación genética, como si ocurría en el grupo 1.⁷

Los objetivos del tratamiento se basan en la mejora de la disnea, capacidad funcional y reducción en mortalidad y morbilidad. La prioridad no es la HP sino la cardiopatía estructural antes de evaluar la HP. En la actualidad, no existen fármacos específicos, ningún tratamiento eficaz para HAP se puede recomendar en pacientes con IC e HP. Los ensayos realizados no han mostrado aún beneficios notables, se estudia el uso de los mismos fármacos presentados para la HAP.⁴³ Existe una inminente necesidad de investigaciones que esclarezcan la fisiopatología, con ello se ayudaría al diagnóstico, tratamiento y prevención.

III. Hipertensión pulmonar causada por enfermedades pulmonares o hipoxia.

Suele ser de carácter leve en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), solo llega a ser grave en caso de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Habitualmente la gravedad de la HP se asocia con la gravedad de la enfermedad subyacente.

Como ocurría en el grupo anterior, no existe un tratamiento específico y no están recomendados a día de hoy los fármacos que se usan en la HAP. En casos de hipoxia, se indica oxigenoterapia a largo plazo, siguiendo las recomendaciones para la EPOC. Se han estudiado recientemente el uso de losartán en HP secundaria a EPOC, pero los resultados fueron desfavorables, no obteniendo mejoras significativas en comparación con el grupo control.^{7,44}

IV. Hipertensión pulmonar tromboembólica.

Este tipo de HP principalmente es causada por tromboembolismo venoso, resultado de la obstrucción de vasos pulmonares mayores. En algunos casos surge como complicación a largo plazo de la embolia pulmonar. La incidencia está entre 3-30 casos por millón en la población general.⁴⁵

De por vida está indicada la terapia anticoagulante (warfarina), con la finalidad de prevenir la trombosis en la arteria pulmonar. Tras el diagnóstico, el personal especializado determina si el paciente es operable. En caso de serlo la tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección, eliminación de las placas ateromatosas. Presenta beneficios

a corto plazo, mejora inmediata de los síntomas y normalización de la hemodinámica. Es el único potencialmente curativo.⁴⁶

Una intervención emergente para los pacientes que no se pueden beneficiar del tratamiento anterior es la angioplastia pulmonar, basada en la dilatación de arterias pulmonares. En cuanto al tratamiento no quirúrgico, gracias a la existencia de similitudes biopatológicas entre la HAP y HPTEC, durante años un número notable de pacientes han sido tratados con tratamientos no aprobados específicamente para HPTEC. Tras numerosos estudios, se aprobó el primer fármaco para la HPTEC, Riociguat, desarrollado en el apartado anterior de HAP. Hoy en día es el único indicado para el tratamiento de este tipo de HP.^{7,47,48}

CONCLUSIONES

La hipertensión pulmonar es una patología poco conocida en la clínica habitual. La OMS establece una clasificación, que permite dirigir eficazmente los tratamientos.

La hipertensión arterial pulmonar cuenta con un gran arsenal terapéutico. A pesar de ello, la mayoría de los fármacos indicados para la misma, están registrados como huérfanos, con lo que ello conlleva desde el punto de vista científico, una escasez de estudios. A la vez, que una falta de inversión económica en la investigación de la misma.

Existen tres vías de tratamiento encaminadas a favorecer la remodelación vascular, la vía de la endotelina, prostaciclina y óxido nítrico.

En la vía de la endotelina son bosentán y ambrisentán los más utilizados. En relación con la fosfodiesterasa-5, tadalafilo es el más empleado en la clínica, por su mayor vida media. Ambos grupos de fármacos están indicados para sujetos de clase funcional II-III. Ambrisentán y tadalafilo se indican conjuntamente, en terapia combinada, una estrategia con mayores beneficios que la monoterapia. En pacientes muy graves, clase IV, se usan los análogos de prostaciclina, priorizando epoprostenol intravenoso.

El avance en el conocimiento de bases moleculares y genéticas conduce a nuevos estudios y estrategias terapéuticas, como el uso de imatinib, anastrozol y ranolazina, que ya han dado resultados positivos.

Las hipertensiones derivadas de cardiopatía izquierda o enfermedad pulmonar, siendo las más prevalentes, carecen de terapia específica. En ambas prevalece el tratamiento de la enfermedad precedente.

La hipertensión pulmonar tromboembólica, ha evolucionado en su tratamiento hasta la aprobación de un fármaco específico, riociguat.

A pesar de los últimos progresos en todos los tipos de hipertensión, la limitación funcional y la supervivencia continúan siendo insatisfactorias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greyson CR. Ventrículo derecho y circulación pulmonar: conceptos básicos. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(01):81-95.
2. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *JAAC.* 2013;62(25):D43-50.
3. Rosenkranz S, Dumitrescu D. Hipertensión pulmonar. Regreso al futuro. *Rev Esp Cardiol.* 2018;70(11):915-923.
4. Bichara M.V, Ventura O. H, Perrone V.S. Hipertensión pulmonar: la mirada del especialista. *Insuf Card.* 2011; 6(2): 65-79.
5. Llancaqueo V., Zagolin B. Hipertensión pulmonar: importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico. *Rev. Med.Clin.CONDES.* 2015; 26(3):344-356.
6. Shoichi M, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *All AJRCCM.* 2000;161(2):487-492.
7. Gringnola JC, Domingo E. Conceptos básicos en circulación pulmonar. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(s1):3-10.
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eu Heart Journal.* 2016;37(1):67-119.
9. Eyries M, Soubrier F. Diagnóstico genético molecular de la hipertensión arterial pulmonar: una complejidad creciente. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(11):1003-1004.
10. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D4-D12.

11. Evans JD, Girerd B, Montani D, Wang XJ, Galiè N, Austin ED, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016;4:129–137.
12. Gómez Mesa JM. Nuevas intervenciones en hipertensión arterial pulmonar. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(s1):75-79.
13. Conde-Camacho R.E, Rodríguez C. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(s1):34-40.
14. Barridos Garrido-Lestache ME, Gómez-Sánchez MA. Estrategia terapéutica en hipertensión arterial. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(s1):41-47
15. Regard L, Montani D. Hipertensión arterial pulmonar. *EMC Tratado de medicina.* 2018;22(1):1-11.
16. Volibris ® Ambrisentán. European public assessment report (EPAR). European Medicines Agency (EMA). [consultado 25/4/2018]. Disponible en: <https://data.europa.eu/euodp/data/dataset/epar-human-medicines>
17. Volibris ® 5mg. Ficha técnica. [consultado 25/4/18]. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf
18. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico macitentan (Opsumit®). 7/2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-macitentan-opsumit.pdf>
19. Opsumit ® Ficha técnica y resumen de las características del producto [consultado 25/4/18].
20. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl Med.* 2013;369:809-818.
21. Mejía Chew CR, Batres SA, Ríos Blanco JJ. Update on pulmonary arterial hypertension. *Rev Clin Esp.* 2016;216(8):436-444
22. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *American Heart Journal.* 2014;167(2):210-217
23. AEMPS. Informe de posicionamiento terapeutico de selexipag (Upravi ®) en hipertensión pulmonar. IPT, 18/2017. V1. Diponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>

24. Furukawa A, Tamura Y, Iwahori H, Goto M, Ohashi N, Okabe T, et al. Successful transition from Treprostinil to Selexipag in patient with severe pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):135.
25. Giad 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. Beltrán-Gómez ME, Sandoval-Zárata J, Pulido T. inhibidores de fosfodiesterasa-5 para el tratamiento de la hipertension arterial pulmonar. *Arch Cardiol Mex.* 2015;85(3):215-224.
27. Revatio® EPAR. EMA [consultado 25/4/18] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-
28. Revatio® 20mg. Ficha técnica y resumen de las características del producto. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-
29. Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G, Dumitrascu R, Tian X, Weissmann N, et al. Phosphodiesterase 1 Upregulation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2017;115:2331-2339.
30. Henrie AM, Nawarskas JJ, Anderson JR. Clinical utility of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension: an evidencebased review. *Core evidence.* 2015;10:99-109.
31. Adcirca ® EPAR. EMA [consultado 25/4/18]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-
32. Riociguat EPAR. EMA [consultado 25/1/18]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-
33. Ghofrani HA, Galiè, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:330-340.
34. Sitbon O, Gaine S. Beyond a single pathway: combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory review.* 2016;25:408-417
35. Galiè N, Barberà JA, Frost EA, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl Med.* 2015;373:834-844.
36. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018;18:37-47.

37. Michael S, Cuttica MJ, Beussink-Nelson L, Kozyleva A, Sanchez C, Mkrdichian H, et al. Effects of ranolazine on exercise capacity, right ventricular indices, and hemodynamic characteristics in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pulm Circ.* 2015;5(3):547-556.
38. Kawut SM, Archer-Chicko CL, DeMichele A, Fritz JS, Klinger JR, Ky B, et al. Anastrozole in Pulmonary Arterial Hypertension A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *AJRCCM.* 2017;195(3):360-368.
39. Hoepfer MH, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, et al. Imatinib Mesylate as Add-on Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2013;127:1128-1138.
40. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *BR J Clin Pharmacol.* 2009;68(6):948-955.
41. Caicedo-Cuenca. Enfoque de la hipertensión pulmonar en el paciente pediátrico. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(s1):89-97.
42. Ocampo-Aristizábal LA, Zapata-Sánchez MM, Días-Medina LH, Lince-Varela R. Hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas del adulto. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(s1):65-74.
43. Gomez-López EA. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiaca izquierda: Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(1):54-64.
44. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research.* 2005;6:88.
45. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013;41:462-468.
46. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). *Circulation.* 2011;124:1973-1981.
47. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J.* 2013;41:985-990.

48. Lázaro Salvador M, Escribano Subias P, Castro Fernández A, Hernández Simón P, Berenguel Senén A, Rodríguez Padial L. Selección de lo mejor del año 2017 en hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:299-300.