

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 Generales

Hipertensión pulmonar se define como una presión media de la arteria pulmonar de  $\geq 25$  mmHg en reposo, medido por cateterismo derecho. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como presión media de la arteria pulmonar de  $\geq 25$  mmHg, presión de enclavamiento pulmonar (PCP)  $\leq 15$  mmHg y resistencias vasculares pulmonares (RVP)  $\geq 3$  unidades Woods<sup>1</sup>. El único grupo al que se conoce como HAP es el grupo 1, que se caracteriza por lesión de arterias pulmonares distales, con hipertrofia de la media, proliferación de la íntima con cambios fibróticos, engrosamiento de la adventicia con infiltrados inflamatorios perivasculares moderados, lesiones plexiformes y dilatadas y lesiones trombóticas<sup>2</sup>.

Las causas de hipertensión pulmonar son diversas, divididas en 5 grupos catalogados de acuerdo a los hallazgos patológicos, características hemodinámicas y similitud en el manejo.

De acuerdo al cuarto Simposio mundial de hipertensión pulmonar en Dana Point, California en 2008, modificada en 2013 en el quinto Simposio en Niza, Francia. la hipertensión pulmonar se clasifica en 5 grupos<sup>3</sup>:

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP), que incluye las formas idiopática, hereditaria (mutaciones en receptor de proteína morfogenética del hueso 2 (BMP2), cinasa similar a activina 1 (ALK-1), endoglina (ENG), Mothers against decapentaplegichomolog 9) SMAD9, caveolina 1 (CAV1), canal de potasio subfamilia K miembro 3 (KCNK3) y desconocidas), inducida por drogas y toxinas, y asociada a enfermedades del tejido conectivo, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, cardiopatía congénita, esquistosomiasis.

1': Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomas capilar

1'': Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

2: Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda.

3: Hipertensión pulmonar asociada a neumopatía o a hipoxia crónica.

4: Hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica

5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o no clarificados.

La HAP es una entidad relativamente rara y su incidencia real no se conoce a ciencia cierta. Se ha estimado que existen alrededor de 15 casos por millón de habitantes<sup>4</sup> y aunque la mortalidad ha disminuido (gracias a la introducción de fármacos específicos) permanece aún elevada y no satisfactoria. El Registro REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) realizado en Estados Unidos muestra una supervivencia promedio actual de 7 años, comparada con 2.8 años en el registro del National Institute of Health (NIH)<sup>5</sup>, los pacientes eventualmente desarrollan falla ventricular derecha y muerte prematura.

En la fisiopatología destaca la pérdida de balance entre factores vasculares como prostaciclina, tromboxano A<sub>2</sub>, endotelina-1, óxido nítrico, serotonina, adrenomedulina, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y péptido intestinal vasoactivo (VIP). Participan factores ambientales como hipoxia, drogas anorexigénicas, estimulantes del sistema nervioso central. Así como presencia de patologías asociadas como esclerosis sistémica, infección por VIH, virus del herpes 8,

hipertensión portal, trombocitosis, hemoglobinopatías y telangiectasia hereditaria hemorrágica.

El método de confirmación diagnóstica es la medición de presiones por cateterismo derecho que, además, ofrece información de valor pronóstico, pero este procedimiento no está indicado en todos los casos de hipertensión pulmonar, por lo que, en pacientes en quienes se sospecha esta patología es necesario hacer un abordaje no invasivo inicial, que tiene como propósito determinar la etiología. Las herramientas con que se cuenta son radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, gammagrama ventilatorio-perfusorio (V/Q), angiogramografía, pruebas de función respiratoria, en las que se puede incluir la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)<sup>2</sup>. En los casos en los que se sospecha hipertensión del grupo 1 o 4 y en sujetos del grupo 2 o 3 en los que la presión pulmonar por ecocardiograma esta en desproporción con las alteraciones funcionales está indicado realizar cateterismo derecho o derecho e izquierdo<sup>6</sup>.

## 1.2 Específicos

En la década de los 90's se detectaron moléculas que participan en la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar destacando una disminución de la prostaciclina en relación al tromboxano<sup>7</sup> y del óxido nítrico, este último observado en un estudio de 1995 en el que se encontró una disminución de la expresión de sintasa del óxido nítrico en tejido pulmonar de pacientes con lesiones plexiformes en comparación con controles<sup>8</sup>. También se demostró aumento de en los niveles de endotelina-1 y enzima convertidora de endotelina-1 en tejido pulmonar de pacientes con hipertensión arterial pulmonar comparados con controles<sup>9-10</sup>. En base a estos hallazgos se han desarrollado 11 medicamentos cuyas dianas terapéuticas son estas moléculas, a estos fármacos se les conoce como terapia específica para hipertensión pulmonar. En base a su mecanismo principal de acción se dividen en 3 grupos: las prostaciclina o sus agonistas (cuyo segundo mensajero es el AMPc), los antagonistas de receptores de endotelina 1, y los vasodilatadores que utilizan la vía del óxido nítrico (cuyo segundo mensajero es el GMPc) y que incluyen a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (que degradan al GMPc) y los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, que aumenta la producción de GMPc aún cuando no exista óxido nítrico<sup>11</sup>. Previo al desarrollo de estos fármacos, la única opción terapéutica eran los bloqueadores de canales de calcio, que no se consideran terapia farmacológica específica para HAP; actualmente su uso está limitado a un grupo pequeño de pacientes con hipertensión pulmonar:

- Bloqueadores selectivos de canales de calcio: nifedipino, diltiazem, amlodipino. Estas drogas producen relajación de músculo liso vascular, son utilizadas solamente en hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) en pacientes que cumplen criterios de vasorreactividad (disminución de presión media de la arteria pulmonar  $\geq 10$ mmHg, presión media de arteria pulmonar post vasodilatador  $\leq 40$ mmHg y gasto cardiaco normal o aumentado)<sup>12</sup>. Se ha demostrado que aproximadamente un 10% de los pacientes presentan una prueba de vasorreactividad positiva, de estos, el grupo que demostró beneficiarse del tratamiento con bloqueadores de canales de calcio tras un año

fue el de pacientes con una caída más pronunciada de la presión media de la arteria pulmonar que llegaron a un valor total más bajo. Se usan a dosis altas, aunque el incremento de ésta se ve limitado por hipotensión y edema periférico de miembros inferiores<sup>13</sup>.

- **Prostanoides:** La prostaciclina es un potente vasodilatador común en todos los lechos vasculares, producido predominantemente por las células endoteliales, es inhibidor de la agregación plaquetaria y parece tener un efecto antiproliferativo y citoprotector. En la hipertensión arterial pulmonar se ha demostrado una disregulación de ésta molécula. El epoprostenol que es un análogo de prostaciclina que se administra de forma intravenosa, por medio de una bomba de infusión continua. Fue el primer fármaco aprobado y hasta ahora la única droga que ha mostrado mejorar de manera prospectiva y controlada la supervivencia de los pacientes con HAP<sup>6</sup>. El iloprost puede administrarse vía intravenosa, vía oral o como aerosol inhalado, fue evaluado en el ensayo clínico aleatorizado AIR (Arosolised Iloprost Randomised) en pacientes con hipertensión pulmonar severa en el que se probó incremento en la capacidad de ejercicio y mejora en síntomas<sup>14</sup>. Treprostinil tiene formulaciones vía oral, subcutánea e intravenosa y ha probado mejora en capacidad de ejercicio, hemodinámica y síntomas a corto y largo plazo en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, con mejores resultados en pacientes con mayor deterioro basal y que lograron tolerar dosis mayores. El efecto adverso más común con este medicamento es dolor en el sitio de infusión subcutánea, situación que limita el aumento de dosis y lleva a suspensión del medicamento<sup>15-17</sup>. Selexipag es un agonista de receptor de prostaglandina I<sub>2</sub> que actualmente se encuentra en evaluación en el estudio aleatorizado, multicéntrico internacional fase III GRIPHON (PGI<sub>2</sub> receptor agonist in pulmonary hypertension), disponible vía oral. Los resultados se encuentran pendientes<sup>18</sup>.
- **Antagonistas de receptores de endotelina 1 (ARE-1):** la endotelina 1 es un agente vasoconstrictor y mitogénico que trabaja sobre los receptores de endotelina A y B en las células de músculo liso vascular; los receptores B se encuentran también en las células endoteliales y su activación lleva a la liberación de sustancias vasodilatadoras y antiproliferativas. La eficacia de los medicamentos antagonistas del receptor específico A, y los no selectivos (antagonismo A y B) parece ser comparable. Los medicamentos de este grupo que se encuentran disponibles son: bosentan (dual), ambrisentan (selectivo A), macitentan (específico tisular) y sitaxentan (selectivo A), medicamento que fue retirado por el desarrollo de toxicidad hepática. Estos medicamentos han demostrado mejora en la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos, síntomas y tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico. También se asocian en mayor o menor medida a elevación de enzimas hepáticas. Estos datos han sido obtenidos de los ensayos clínicos aleatorizados internacionales, multicéntricos como el BREATHE (Bosentan: Randomised trial of Endothelin Antagonist THERapy) y EARLY (Endothelin Antagonist trial in mildLy sYmptomatic PAH Patients) para bosentán, STRIDE (Sitaxentan To Relieve Impaired Exercise) para sitaxentán, ARIES (Ambrisentan for the treatment of

pulmonary arterial hypertension) para ambrisentán, SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve cliNical outcome) y, actualmente, el MERIT (Macitentan in the tReatment of Inoperable chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) para macitentan<sup>12</sup>.

- Vasodilatadores por la vía del óxido nítrico. Este grupo incluye:
  - Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5i): la fosfodiesterasa-5 es la enzima que degrada al guanósín monofosfato cíclico (GMPC), molécula que se produce en presencia de óxido nítrico y provoca vasodilatación. Además, tiene efectos antiproliferativos. A este grupo pertenecen sildenafil, tadalafil, vardenafil, medicamentos que se han estudiado en pacientes del grupo 1 y 4 demostrando mejora en la capacidad de ejercicio, síntomas, parámetros hemodinámicos y tiempo hasta el deterioro clínico. Los efectos adversos se relacionan con vasodilatación (cefalea, epistaxis, rubor). Los efectos de sildenafil fueron evaluados en el ensayo clínico aleatorizado SUPER (Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension) que confirmó resultados favorables en capacidad de ejercicio, síntomas y parámetros hemodinámicos<sup>19</sup>. Tadalafil es otra droga del mismo grupo, evaluada en el ensayo PHIRST (Pulmonary arterial Hypertension and ResponSe to Tadalafil) mostrando mejora en la capacidad de ejercicio, síntomas, parámetros hemodinámicos y tiempo transcurrido hasta el deterioro a dosis máxima<sup>20</sup>.
  - Estimuladores de la guanilato ciclasa soluble: riociguat es una molécula que produce vasodilatación por la vía del óxido nítrico (ON), pero independiente de la presencia de este. El ensayo clínico aleatorizado que evaluó su eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar fue PATENT-1 (Pulmonary Arterial hyperTension soluble guaNYlate-cyclase stimulator Trial), resultando en mejora de la capacidad de ejercicio (metros caminados en caminata de 6 minutos), hemodinámica pulmonar, síntomas y clase funcional y sus efectos más comunes en el grupo de mayor dosis fueron cefalea, síntomas gastrointestinales, edema periférico y fiebre<sup>21</sup>. Esta molécula se ha estudiado también en paciente con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica demostrando mejora en la capacidad de ejercicio, disminución de las resistencias vasculares pulmonares, mejora de clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de los niveles de NT-proBNP (N terminal pro Brain Natriuretic Peptide)<sup>22</sup>.

El Instituto Nacional de Cardiología (INC) es un centro de referencia de esta patología a nivel nacional, donde se ha usado terapias específicas desde 1999 como parte de protocolos multicéntricos de estudio clínico. Los protocolos que se han realizado incluyen los siguientes grupos de medicamento: análogos de las prostaciclina (treprostinil subcutáneo, treprostinil oral y selexipag), antagonistas de receptores de endotelina 1 (bosentan, sitaxsentan, ambrisentan, macitentan), y fármacos vasodilatadores por la vía del óxido nítrico (sildenafil adultos, sildenafil pediátrico y riociguat). En pacientes con hipertensión pulmonar de grupo 1 y, recientemente,

grupo 4. Los protocolos realizados consisten en una fase doble ciego, aleatorizada en la que el paciente puede recibir terapia con fármaco activo o placebo, esta fase tiene una duración limitada entre 12 y 16 semanas. Y una fase abierta, en la que los pacientes reciben tratamiento con el principio activo por tiempo indeterminado.