

## Hipertensión arterial pulmonar: perspectivas terapéuticas



Carlos Sáenz de la Calzada

*Catedrático de Cardiología de la Universidad Complutense. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

En los últimos años los conocimientos de biología y genética celular del vaso pulmonar han introducido el concepto de enfermedad del vaso pulmonar como base fisiopatológica de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). En efecto, el vaso pulmonar de pequeño calibre es el que, tras diversas agresiones de naturaleza conocida o desconocida, pierde la capacidad reguladora del tono, su homeostasis y su composición y estructura (remodelado vascular) dando lugar, de forma progresiva, a un aumento de la resistencia vascular que, después, genera aumento de presión<sup>1</sup>. Dicha respuesta tiene, además, una marcada susceptibilidad individual ligada a factores genéticos<sup>1,2</sup>. La presencia de estas alteraciones anatomofuncionales, que ocurren inicialmente en el vaso pulmonar todavía sin HAP es lo que define el concepto de enfermedad vascular pulmonar. A tenor de este importante concepto, la elevación de la presión pulmonar es más una consecuencia tardía, no la causa de la lesión vascular como antes se creía, aunque el aumento del estrés de pared que conlleva el incremento de presión es, de hecho, otra agresión añadida que cierra el círculo vicioso. En ocasiones, como ocurre en las situaciones de hiperflujo pulmonar, la elevación inicial de la presión pulmonar, unida a otros factores desconocidos, es el estímulo para el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar, que tardíamente origina HAP grave. El remodelado vascular comienza por una disfunción endotelial, seguida de proliferación de células musculares lisas (y alteraciones de sus canales iónicos), infiltrados inflamatorios, proliferación de la matriz extracelular y coagulación intravascular<sup>1</sup>. Es decir, el remodelado vascular pulmonar recuerda a la lesión ateromatosa, pero sin lípidos.

El concepto de remodelado vascular pulmonar tiene otra importante consecuencia terapéutica, ya que explica, en parte, que los efectos beneficiosos de fármacos como la prostaciclina y el óxido nítrico, empleados inicialmente como vasodilatadores, puedan estar más en relación con un efecto «antirremodelado vascular»<sup>2,3</sup>. Sólo así podrían explicarse los efectos beneficiosos, a largo plazo, en pacientes con nula respuesta vasodilatadora aguda inicial<sup>2,3</sup>. Por tanto, en la HAP está sucediendo algo similar a lo que sucedió con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la insuficiencia cardíaca, donde sus iniciales propiedades vasodilatadoras han sido superadas por las propiedades antirremodelado ventricular y de reparación miocárdica.

Basándose en el concepto de enfermedad vascular pulmonar, la nueva clasificación de la Organización Mundial de la

Salud de 1998<sup>4</sup> contempla, bajo el epígrafe de HAP, la forma primaria (esporádica o familiar) y otras relacionadas con colagenosis, *shunts* arteriovenosos, hipertensión portal, virus de inmunodeficiencia humana, fármacos y tóxicos (anorexígenos, aceite de colza u otros) y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Todos estos tipos de HAP, aparentemente muy distintos, tienen en común una semejante lesión vascular pulmonar, y por tanto, similar clínica y tratamiento. Un ejemplo de ello es el trabajo publicado en este número de *MEDICINA CLÍNICA* por García Hernández et al<sup>5</sup>, donde se trata con igual protocolo la HAP primaria y la asociada a lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, con resultados tan beneficiosos como los de otros estudios<sup>6</sup>. Muy recientemente se está añadiendo sildenafil a la prostaciclina (intravenosa o inhalada) para potenciar el efecto terapéutico. Tal es la experiencia de Stiebellehner et al<sup>7</sup> con prostaciclina intravenosa<sup>7</sup> y la de Ghofrani et al<sup>8</sup> con la inhalada. Como apuntan García Hernández et al<sup>5</sup>, la asociación de sildenafil y prostaciclina intravenosa también puede servir para rescatar a los pacientes que no responden al tratamiento inicial sólo con prostaciclina intravenosa.

El papel del óxido nítrico (NO) parece principal en el tratamiento de la HAP, ya que la NO sintetasa del endotelio vascular de la HAP<sup>1,3,9</sup> y por ello la administración de NO inhalado se usa, con éxito, para el test vasodilatador agudo<sup>10</sup>. En efecto, el NO está en el endotelio, célula muscular lisa, polimorfonucleares y macrófagos, y por ello tiene efectos vasodilatadores y acciones antiproliferativas<sup>11</sup>. En este sentido, actualmente se dispone de dos tipos de fármacos liberadores o potenciadores del NO. La L-arginina (que aumenta la producción de NO) todavía está pendiente de más estudios para conocer su papel en el tratamiento crónico de la HAP<sup>12</sup>. La otra sustancia es el citrato de sildenafil, potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5, que ya ha demostrado efectos beneficiosos sobre la HAP<sup>13-15</sup>, aunque se requieren más estudios a largo plazo. El potencial terapéutico de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en diversas enfermedades cardiovasculares parece prometedor, pero todavía está en sus albores<sup>16</sup>. No obstante, en un reciente trabajo de HAP hipóxica en ratas se ha visto que la célula muscular lisa de arterias y vénulas pulmonares presenta inmunorreactividad para la fosfodiesterasa 5 y que el sildenafil reduce la muscularización de las arterias en un 28% y significativamente la presión pulmonar<sup>15</sup>. Es decir, que el sildenafil también tiene efectos antirremodelado vascular, además de efecto vasodilatador<sup>15,16</sup>.

Las perspectivas futuras del manejo y tratamiento de la HAP implican dos aspectos principales. La primera de las perspectivas es el desarrollo de nuevos fármacos, sobre todo por vía oral, para evitar las frecuentes, y a veces graves, complicaciones de la perfusión continua de prostaciclina intravenosa. La otra perspectiva es poder hacer un diagnóstico más temprano de la vasculopatía pulmonar, cuando todavía la HAP no exista, o sea mínima.

Correspondencia: Dr. C. Sáenz de la Calzada.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, Km 5.400. 28041 Madrid. España.

Recibido el 2-9-2003; aceptado para su publicación el 15-9-2003.

Las prostaciclinales orales (beraprost) poseen efecto antiproliferativo y citoprotector, y ya han demostrado mejorar la capacidad funcional y los parámetros hemodinámicos<sup>17,18</sup>. Los antagonistas de la endotelina por vía oral<sup>19</sup> tienen efectos beneficiosos, pero también se requieren más estudios para analizar su papel sobre la supervivencia. Los fármacos liberadores de NO (L-arginina y sildenafil) ya han sido comentados. Por último, está el tratamiento génico que todavía tiene mucho camino que recorrer antes de poder usarse en la práctica clínica<sup>1,2</sup>.

La segunda perspectiva del manejo de la HAP es el diagnóstico temprano de la vasculopatía pulmonar. Lamentablemente, cuando se diagnostica a un paciente de HAP la enfermedad está avanzada y con presiones pulmonares muy elevadas y, por tanto, con gran daño vascular. Sin duda, el diagnóstico temprano de la enfermedad vascular pulmonar es un problema difícil de abordar y hay muy pocos estudios al respecto. Con motivo de la epidemia del síndrome del aceite tóxico, en el Hospital 12 de Octubre se realizó hace 14 años un estudio hemodinámico de esfuerzo en 10 pacientes afectados de síndrome tóxico, sin datos clínicos de HAP. Se vio que en todos las presiones pulmonares se elevaban con el esfuerzo<sup>20</sup>. Recientemente, Grünig et al<sup>21</sup> han hecho un estudio con eco-Doppler de esfuerzo en familiares, no afectados, de pacientes con HAP primaria familiar, observando también incremento de las presiones pulmonares en varios casos. En ambos estudios se diagnostica la enfermedad vascular pulmonar sólo manifestada por un déficit en la capacidad vasodilatadora pulmonar ante el esfuerzo; por ello, el aumento de presión pulmonar sólo aparece con el esfuerzo.

Probablemente, y con los medios actuales, la forma de llegar al diagnóstico más temprano de la vasculopatía pulmonar, antes de que se produzca HAP, sea realizar un estudio de eco-Doppler de esfuerzo, cada cierto tiempo, a las poblaciones propensas a padecer HAP (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, hepatopatías crónicas, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, drogadictos, pacientes con antecedentes de haber tomado fármacos adelgazantes o familiares de pacientes con HAP). En el caso de aparecer aumento de la presión pulmonar con el esfuerzo, sería el momento de iniciar el tratamiento combinado con diversos fármacos orales como beraprost, bosentan, L-arginina o sildenafil y tal vez estatinas y aspirina o anticoagulación oral, u otros fármacos que puedan aparecer en el futuro. Obviamente, este planteamiento es todavía especulativo y será el futuro el que demuestre su beneficio. Pero, sin duda, el diagnóstico de HAP y su tratamiento deben hacerse de forma más temprana si se quiere mejorar el infausto pronóstico actual de esta enfermedad, que casi siempre se diagnostica y se trata cuando está demasiado avanzada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Galiè N, Manes A, Branzi A. Características biopatológicas de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol (Supl)* 2002;2:9C-14C.
- Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:367-71.
- Fishman AP. Pulmonary hypertension. Beyond vasodilator therapy. *N Engl J Med* 1998;338:321-2.
- Rich S. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension. 1998. World Health Organization. Disponible en: [www.who.int/cvd/pph.html](http://www.who.int/cvd/pph.html)
- García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Martínez Martínez A, Bautista Lorite A, Santos Ramos B, et al. Tratamiento combinado con prostaciclina intravenosa y sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar: descripción de 4 casos. *Med Clin (Barc)* 2004;122:64-6.
- Escribano Subías P, Lázaro Salvador M, Fernández Casares S, Cea Calvo L, Pindado Rodríguez C, Tascón Perz JC, et al. Tratamiento médico de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2002;2(Supl C):33-9.
- Stiebelhner L, Petkov V, Vombank K, Funk G, Schenk P, Ziesche R, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003;123:1293-5.
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Krechel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-64.
- Chen YF, Oparil S. Endothelin and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(Suppl 2):49-53.
- Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:176-82.
- Budts W, Pokreisz P, Nong Z, Van Pelt N, Gillijns H. Aerosol gene transfer with inducible nitric oxide synthase reduces hypoxic pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in rats. *Circulation* 2000;102:2880-5.
- Maxwell AJ, Anderson B, Cooke JP. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of heart bar. *Vasc Med* 2000;5:11-9.
- Wilkens H, Guth A, König J, Foretier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effects of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22.
- Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342-7.
- Sekki A, Strange JW, Phillips SC, Wharton J, Wilkins MR. Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;107:3230-5.
- Reffermann T, Kloner RA. Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:239-44.
- Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, Lavalle C, Di Marcio P, Padovani D, et al. Long term treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. *Heart* 2001;86:661-5.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Arterial pulmonary hypertension and beraprost european (ALPHABET) study group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502.
- Rubin LJ, Badesch D, Barst R, Galiè N, Black C, Keogh H, et al. For the bosentan randomized trial of endothelin antagonist therapy study group. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
- Gómez Sánchez MA, Alonso Gutiérrez M, Díaz de Azañi J, Martín Escribano P, Gómez Pajuelo C, Sáenz de la Calzada C. Dynamic pulmonary hypertension: a new form of pulmonary hypertension in patients with impaired pulmonary diffusing capacity due to toxic oil syndrome. *Proceedings of the V International Symposium on Pulmonary Circulation*; 1989; July 5-7; Praga.
- Grünig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, et al. Abnormal pulmonary pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000;102:1145-50.