

Vasodilatadores pulmonares Parte 1

Pulmonary Vasodilators. Part 1

CLARA PATRICIA GARCÍA, MD⁽¹⁾

Resumen

Los vasodilatadores pulmonares actualmente son fármacos empleados en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, los cuales se han introducido en los últimos años y muchos de ellos ya están disponibles en Colombia para su uso. Sin embargo, el advenimiento de estas terapias amerita un conocimiento más profundo de sus acciones, potenciales interacciones, mecanismos de acción y efectos adversos, así como de los beneficios demostrados en los diversos estudios clínicos que permiten que el médico haga una selección más adecuada para cada individuo que padece esta enfermedad según su grupo, comorbilidades y clase funcional, al igual que para educar tanto al médico como al paciente acerca del reconocimiento de sus potenciales eventos adversos.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, vasodilatadores, prostaciclina, endotelina, guanilato ciclasa.

Abstract

Pulmonary vasodilators are drugs which are currently used in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. They have been introduced over the last few years, and many of them are already available in Colombia. However, the advent of these therapies demands a deeper knowledge of their actions, potential interactions, mechanisms of action, and adverse effects, as well as the benefits which have been demonstrated in several clinical trials, so that the physician is able to make the best choice for each individual suffering from this disease according to group, comorbidities, and functional class, as well as to teach both the physician and the patient to recognize their potential adverse events.

Keywords: pulmonary hypertension, vasodilators, prostacyclin, endothelin, guanylate cyclase.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar es una entidad que ha mostrado grandes avances en su manejo en las últimas dos décadas, lo cual ha tenido un impacto en la mortalidad y en la sobrevida de los pacientes. Esto, a su vez, ha llevado a la introducción de un número importante de medicamentos con diversos mecanismos de acción, dirigidos a dianas diferentes que se ven afectadas en la fisiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, son drogas con muy alto costo económico, con interacciones farmacológicas potenciales, así como con efectos adversos que ameritan una comprensión más profunda al momento de su selección individual.

1. Terapias con prostaciclina

Las prostaciclinas y sus análogos, los prostanoides, poseen diferentes propiedades:

⁽¹⁾Internista, Neumóloga. Clínica Universitaria Bolivariana. Hospital Pablo Tobón Uribe. Fundación Antioqueña de Infectología. Medellín, Antioquia.

Correspondencia: Clara Patricia García. Correo electrónico: patogar@hotmail.com
Recibido: 26-01-2013. Aceptado: 15-06-2013.

- Vasodilatadoras (acción sobre las células de músculo liso).
- Antitrombóticas (acción sobre las plaquetas inhibiendo su agregación y su activación. Su efecto es diez veces más potente que el de la prostaciclina natural. Esta inhibición es mediada por ADP, colágeno y adrenalina y se revierte una a cuatro horas después de suspender la droga) (1, 2).
- Antiproliferativas y antiinflamatorias (disminución de la secreción por parte de la matriz de células de músculo liso, endoteliales, fibroblastos y leucocitos).

Estos efectos son importantes en pacientes con hipertensión arterial pulmonar donde hay vasoconstricción, trombosis y proliferación los cuales son efectos probablemente atribuidos a falta de prostaciclina en estos pacientes.

El primer análogo fue probado en un paciente en 1984.

La principal diana de los prostanoides es el receptor de prostaglandina I (IP) el cual se expresa de forma importante en:

- Vasos sanguíneos.
- Leucocitos
- Trombocitos.

Este receptor se acopla con una proteína Gs lo cual activa la adenil ciclasa (AC) y hace que aumente el AMP cíclico que activa una proteína quinasa induciendo vasodilatación. También actúa sobre un receptor de prostaglandina E (EP receptor) el cual está localizado tanto en la superficie de la célula como en su núcleo y a los PPAR δ en el núcleo. Los PPAR inducen apoptosis y angiogénesis.

Otros mecanismos de vasodilatación son la activación de una bomba de calcio que induce flujo del calcio desde el citosol, la activación de canales de potasio que hiperpolarizan la célula y la inhibición de quininas de miosina

Si activa a Gq se produce el efecto contrario de vasoconstricción (3).

1.1 Diferencias entre los prostanoides

1.1.1 Epoprostenol

Compuesto químicamente inestable

Vida media de 3 a 5 minutos.

Una vez se prepara el compuesto debe usarse en 12 a 24 horas porque hace degradación espontánea a 6-oxo-prostaglandina F1a y a otros productos menores. El 82% se elimina por los riñones y el 4% en las heces de acuerdo con estudios de radioactividad. Si se administra por vía periférica produce irritación dolorosa en poco tiempo, por lo cual solo puede ser usado mediante un catéter central (3).

Viene en viales de 500 mcg (0,5 mg) de epoprostenol con un vial de 50 mL de glicina y un filtro. A esta disolución se le denomina ahora disolución concentrada y contiene 10.000 ng por mL de epoprostenol

Dosis

- Intervalo de dosis de corta duración (agudo): se usa para determinar la velocidad de perfusión de larga duración. Se puede usar un catéter central o una vena periférica iniciando a 2 ng/kg/min y se aumenta 2 ng/kg/min cada 15 minutos hasta que se logra en beneficio hemodinámico máximo o efectos farmacológicos limitantes.
- Perfusión continúa de larga duración: se hace mediante catéter central. Se inicia 4 ng/kg/min menos que la velocidad máxima establecida en un intervalo de corta duración. Si la velocidad de perfusión máxima tolerada es inferior a 5 ng/kg/min se inicia con la mitad de la dosis.
- Ajustes: se hacen según la persistencia, el deterioro o la recurrencia de los síntomas o por efectos adversos. En caso de deterioro se aumenta 1-2 ng/kg/min cada 15 minutos hasta nueva dosis máxima y se observa al paciente varias horas a fin de percibir cambios ortostáticos de la presión y del ritmo cardiaco (pueden haber taqui o bradicardias). Y en caso de efectos adversos se bajan 2 ng/kg/min cada 15 minutos hasta que desaparecen los efectos adversos. Si hay hipotensión sostenida severa con pérdida del conocimiento se

sugiere suspender la infusión; en los demás casos se recomiendan reducciones graduales.

No se tiene información para su uso en niños ni en ancianos mayores de 65 años.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la droga. Falla cardíaca congestiva pero derivada de disfunción grave del ventrículo izquierdo. Edema pulmonar durante la infusión. (enfermedad pulmonar veno-oclusiva). No tiene una contraindicación de uso con anticoagulantes pero se debe continuar la monitoria de la anticoagulación. Puede reducir la eficacia trombolítica del activador de plasminógeno tisular por aumento de su aclaramiento hepático. Puede aumentar el riesgo de sangrado cuando se usa de forma concomitante con otros antiagregantes plaquetarios y AINE. En estudios de ratas y de conejos, no ha mostrado ser teratogénico ni afectar la fertilidad pero no hay estudios en mujeres embarazadas por lo cual se deja a consideración el riesgo beneficio. Tampoco hay información sobre efectos en la lactancia.

Reacciones adversas (37) (Tabla 1)

1.1.2 Iloprost

Compuesto estable. Pico de inicio de acción de 3 a 4 minutos.

Vida media de 30 minutos.

Aumenta el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) y el COX2, e inhibe el activador del

plasminógeno, CYR61 (proteína angiogénica rica en cisteína) y la proteína quimiotáctica de los monocitos lo cual disminuye la disfunción endotelial y el remodelamiento en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Tiene una biodisponibilidad del 80% y unión a proteína plasmática del 75% a la albúmina (3).

Se metaboliza por β oxidación de la cadena lateral de carboxilo, lo cual produce tres grupos que carecen de actividad farmacológica activa y se eliminan por vía renal en más del 70%, detectándose en orina en el 80% al 90% a las 14 horas de su dosis administrada, y 12% se elimina por heces. En estudios de pacientes renales crónicos en diálisis se ha visto que la eliminación del iloprost se reduce en un factor de 3 cuando la depuración es tan baja como 5 ± 2 mL/min pero no cambia con depuraciones cercanas a 18 ml/min (4).

Es un análogo que se utiliza por vía inhalada lo cual le ofrece como ventaja la vasodilatación pulmonar selectiva que se asocia con menos efectos sistémicos en la presión arterial. Adicionalmente, se dice que la droga llega a zonas bien ventiladas por lo cual tiene selectividad intrapulmonar; luego vasodilata lechos bien ventilados lo cual no afecta tanto la oxigenación.

Su utilidad se basa en la proximidad de las vías aéreas en relación con el lecho vascular arteriolar y capilar con la pared alveolar, pues la membrana alvéolo-arterial es muy delgada para el paso de la medicación. No es un efecto por recirculación del lecho arterial bronquial (3).

Tabla 1. Reacciones adversas de los prostanoideos.

Muy frecuentes >10%	Frecuentes ≥ 1 y <10%	Poco frecuentes $\geq 0,1$ y < 1%	Raras $\geq 0,01\%$ y <0,1%	Muy raras <0,01%
Cefalea Flush facial Náuseas Vómito Dolor en la mandíbula	Sepsis Trombocitopenia Ansiedad y nerviosismo Taquicardia en <5 ng/kg/min Bradicardia en >5 ng/kg/min Hipotensión Cólico Erupción Artralgias Dolor en el sitio de infusión	Xerostomía Diaforesis	Infección local	Agitación Palidez Oclusión del catéter

Hay cuatro factores que influyen en el depósito de una droga; éstas son: el tamaño de la partícula donde aquellas mayores a 10 μm se quedan en la nariz, las de 5 a 10 μm en la vía aérea de conducción y las menores a 5 μm ingresan al tracto respiratorio inferior hasta los alvéolos; la velocidad de las partículas, la geometría del aparato respiratorio y la tecnología del dispositivo de inhalación. Ningún aerosol es monodisperso, lo cual significa que sus partículas siempre son de diferente tamaño (4).

Las partículas del aerosol de la medicación son de 3 μm , lo cual asegura su depósito en alvéolos, pero dada su pequeña vida media se debe administrar por vía inhalada seis a nueve veces en un día (3).

Respecto a los beneficios de la terapia inhalada farmacológicamente se ve un rápido aumento en la saturación arterial y venosa de oxígeno con un incremento en el gasto cardiaco y un descenso en la presión de arteria pulmonar y de la presión venosa central (8). Evita shunts de derecha a izquierda y no requiere infusión por catéter central ni refrigeración.

Dosis

Ampolla de 10 mcg en 2 mL, la cual se trasfiere a la cámara del nebulizador idealmente ultrasónico, ya disponible en Colombia. Se recomiendan sesiones de inhalación de siete minutos. Seis a nueve inhalaciones por día.

No hay interacción con la digoxina. No ejerce influencia en el metabolismo por la citocromo P 450 por lo cual no tiene tantas interacciones medicamentosas. No se ha evidenciado presencia de sangrados en pacientes que lo usan de manera concomitante con anticoagulantes.

Efectos adversos

Tos, enrojecimiento facial, dolor en la mandíbula. Ante estos efectos se sugiere reducir la dosis en la boquilla a 2,5 μm o aumentar el tiempo a la siguiente inhalación.

Según la bibliografía del producto no se debe usar en:

1. Casos comprobados de hipersensibilidad a la medicación.
2. Cardiopatía coronaria o angina inestable en los últimos seis meses.

3. Accidente cerebrovascular en los últimos tres meses.
4. Riesgo de antiagregación plaquetaria en casos de hemorragias digestivas o sangrados intracraneanos.
5. Enfermedad veno-oclusiva.
6. Defectos valvulares congénitos.
7. Embarazo y lactancia. Estudios en ratas observaron anomalías en las falanges aisladas en las patas delanteras, pero se cree que no es teratogenicidad sino alteraciones en la unidad fetoplacentaria por cambios hemodinámicos. No se han reproducido en otras especies (4).

1.1.3 Beraprost

Compuesto estable.

Vida media de 30 minutos.

Tabletas que se absorben rápidamente tras su administración oral en ayuno. Con un inicio en 30 minutos, máximo en 35-40 minutos (3).

Su dosis es de 80 mcg, 4 veces en un día.

1.1.4 Treprostinil

Vida media menor a 4,5 horas.

Se administra de forma subcutánea, intravenosa o inhalada. También es inotrópico ya que estimula el efecto de las catecolaminas sobre el ventrículo por lo cual puede tener utilidad en falla ventricular derecha.

Su potencia es mayor que la de iloprost y beraprost (3).

1.2 Efectos hemodinámicos

Los efectos hemodinámicos y secundarios son similares en esta clase de drogas pero el modo de aplicación, la dosis y los cambios adaptativos de los pacientes afectan los efectos y la tolerabilidad. De esta manera, si una droga intravenosa se infunde y gradualmente se va aumentando su dosis, habrá efectos positivos sobre la reducción de la resistencia vascular periférica (RVP) y menores efectos de la reducción de resistencia venosa sistémica. Si la dosis

se infunde rápidamente, la vasodilatación sistémica inducirá hipotensión.

Si la dosis se administra continuamente sin cambios, se produce desensibilización de los receptores de IP y se pierde la vasodilatación. Hay estudios que han mostrado que la dosis de 4 mg/kg/min debe aumentarse a 20 ng/kg/min en un año y la de 0,5 mg/kg/min a 2,5 ng/kg/min para mantener el mismo efecto.

Si la droga se administra por vía inhalada cada tres horas no se pierde el efecto benéfico hemodinámico y hay menor desensibilización (3).

1.3 Estudios clínicos

1.3.1 Epoprostenol

Fue el primer tratamiento.

N = 81. NYHA III – IV

Aleatorizaron a epoprostenol vs. terapia convencional (oxígeno, warfarina vasodilatadores orales) por 12 semanas.

- En caminata de 6 minutos: aumento de 32 metros con epoprostenol vs. reducción de 15 metros con convencional ($p < 0,003$).
- PAPm: reducción del 8% con epoprostenol vs. aumento del 3% en convencional ($p < 0,002$).
- RVP: disminución de 21% vs. aumento del 9% con convencional ($p < 0,001$).
- Mortalidad: 0 en epoprostenol vs. 8 en convencional ($p = 0,003$) (5).
- Supervivencia (tabla 2).

Encontraron factores de mal pronóstico:

- Índice cardiaco

Tabla 2.

Supervivencia	Un año	Dos años	Tres años
Antes del tratamiento	58%	46,4%	35,4%
Con epoprostenol	87,8%	76,3%	62,8%

Mc Laughlin y colaboradores (6)

- Tolerancia al ejercicio
- Frecuencia cardiaca
- Presión arterial pulmonar

Factores de mal pronóstico: falla del ventrículo derecho y NYHA estado IV.

Otros factores fueron caminata de 6 minutos menor a 250 metros. Presión de aurícula derecha mayor de 12 mm Hg, y PAP m menor a 65 mm Hg o que no disminuye un 30% (7).

Utilidad en patologías específicas

- Aprobado en pacientes con HAP clase funcional III y IV.
- Esclerodermia: aumenta la capacidad de ejercicio.
- *Shunts* congénitos de izquierda a derecha.
- VIH.
- Resultados ambiguos en hipertensión portopulmonar.
- No usar en disfunción del ventrículo izquierdo.
- Disminuyó la necesidad de trasplante a 2/3 de los pacientes en lista en los Estados Unidos.

Limitaciones

Necesidad de catéter central, preparación diaria de la droga, mantenimiento en fría en cassettes, educación al paciente y a su familia en técnicas de esterilización, riesgos de infección (sepsis 0,1-0,6 casos por paciente por año), trombosis por el catéter y mal funcionamiento de la bomba con hipertensión pulmonar de rebote (3).

Efectos adversos (3)

Flush facial, cefalea, diarrea, náuseas, dolor en los pies (suela y tobillos), dolor en la mandíbula.

1.3.2 Iloprost

Está aprobado para pacientes con (3):

- Clase funcional III y IV.
- Tromboembolia inoperable.
- Idiopática.

- Enfermedad del tejido conectivo.
- Familiar.

Estudios

El grupo alemán de hipertensión pulmonar primaria estudió 19 pacientes con falla progresiva del ventrículo derecho a pesar de terapia óptima convencional. Encontraron una tasa de mortalidad del 21% en pacientes severos, pero la clase funcional mejoró de IV a III en 42% y la caminata de 6 minutos mejoró 148 m ($p=0,048$) con una mejoría hemodinámica en general desde los valores preinhalatorios con el iloprost (9).

El AIR (*Aerosolised Iloprost Randomised*) fue un estudio aleatorio, controlado, doble ciego con 203 pacientes con HTP idiopática, HTP crónica tromboembólica, con enfermedades del colágeno y por anorexígenos en clases funcionales III o IV. Se estudiaron por 12 semanas y su objetivo principal fue un incremento en la caminata de 6 minutos del 10% y mejoría de la clase funcional sin deterioro clínico definido por hipotensión sistémica sostenida, falla del ventrículo derecho, falla cardiogénica, hepática o renal una caída del 30% de la caminata de 6 minutos y deterioro hemodinámico o muerte. Estos autores demostraron el objetivo en 16,8% de los pacientes vs. 4,9% con placebo ($p=0,007$). Otros desenlaces favorables fueron: 40% de aumento en caminata de 6 minutos y 24,8% de los pacientes mejoraron al menos un punto del NYHA. El promedio de aumento de la caminata de 6 minutos fue de 36,4 m ($p=0,004$) siendo mayor en el grupo de HAP primaria. También mejoraron en las escalas de calidad de vida significativamente en comparación con el placebo (10).

En el estudio AIR-2 se siguieron pacientes durante dos años y comparado con la cohorte histórica tenían sobrevida del 61,3%; los pacientes que siguieron en iloprost tenían una probabilidad de sobrevida del 85% a dos años (11).

El estudio STEP realizó un seguimiento a doce semanas, doble ciego aleatorizado, en el se evaluó el uso de iloprost como droga adicional al bosentán, en 67% con HTP idiopática. El estudio mostró tendencia a la mejoría en la capacidad de ejercicio comparado contra placebo ($p=0,051$), mejoría significativa

en la clase funcional ($p=0,002$) y tiempo al deterioro clínico ($p=0,022$) (12).

Supervivencia a cinco años (tabla 3).

Tabla 3.

Sin tratamiento	32%
Tratamiento con iloprost	49%

Sin embargo, el tiempo libre de eventos definido por muerte, trasplante, necesidad de agregar otra droga oral o hacer cambio a intravenoso, fue pobre pues cayó a 13% a cinco años, lo cual sugiere que no hay un beneficio sostenido como monoterapia a largo plazo. Sin embargo, es preciso que tener en cuenta que se trataba de pacientes con enfermedad severa y la dosis no se modificaba a largo plazo (13).

También hay estudios de iloprost combinado con sildenafil con efectos seguros y efectivos (14, 15).

1.3.3 Beraprost

Estudio:

N= 130

12 semanas, aleatorizado doble ciego.

Placebo vs. beraprost.

Con HTP idiopática, asociada a enfermedad del tejido conectivo, *shunt* congénito de izquierda a derecha, hipertensión portal y VIH.

Se encontró un incremento promedio en la caminata de 6 minutos de 25 m ($p=0,04$) que fue significativo únicamente en el grupo de la forma idiopática (promedio de 46 m). No hubo mejoría respecto a la clase funcional o los parámetros hemodinámicos.

Por lo anterior, mejora solo la capacidad de ejercicio pero al parecer su efecto no se mantiene por más de tres a seis meses. Está aprobado en Japón y Corea del Sur únicamente (16).

La terapia con beraprost también se ha usado en HTP crónica tromboembólica; un estudio de 43 pacientes que no podían ser llevados a cirugía se encontró una mejoría en la clase funcional en solo diez de los pacientes pero con una reducción significativa

de la presión de la arteria pulmonar de 18 ± 6 a 15 ± 8 uw ($p < 0,05$) con mayor número de muertes en el grupo convencional vs. beraprost a 44 meses (17).

1.3.4 Treprostinil

Es un análogo de la prostaciclina que debido a su vida media más larga, la neutralidad del pH y su estabilidad a temperatura ambiente se puede administrar de manera intravenosa (vida media de 4,4 horas) o subcutánea (vida media de 4,6 horas). En esta última forma de administración, la medicación premezclada se infunde por vía de un catéter subcutáneo autoinsertado con inyección continua con jeringa por una bomba ambulatoria. El catéter debe cambiarse idealmente cada tres a cuatro días.

El efecto adverso principal es el dolor (85% de los casos), por lo cual se aplica anestésico tópico o de suministran AINE así como pregabalina o gabapentín (3).

Está aprobado por la FDA en NYHA II-IV desde el 2002.

En un estudio doble ciego se incluyeron 470 pacientes con formas idiopáticas, asociadas a cardiopatías congénitas, o con enfermedad del tejido conectivo.

Por doce semanas, aleatorizaron a treprostinil subcutáneo vs. placebo.

La medicación mejoró los siguientes parámetros (18):

- Disnea.
- Fatiga.
- Signos y síntomas de HTP.
- Calidad de vida.
- Caminata de 6 minutos.
- Hemodinámica en la presión de la aurícula derecha, PAP media, RVP y gasto cardiaco.

Adicionalmente, se ha visto beneficio en la supervivencia a largo plazo de pacientes con esta medicación de manera similar a lo observado con epoprostenol.

En la administración intravenosa aventaja al epoprostenol porque el cassette se cambia cada 48 horas

y no requiere refrigeración. Así mismo, su vida media más larga disminuye el riesgo de colapso cardiovascular en caso de interrupción en el sitio de la infusión.

Estudio de Tapson et al.

N= 16

NYHA III – IV

La caminata de 6 minutos mejoró 82 metros.

La presión media pulmonar se redujo 4,2 mm Hg ($p=0,03$), el índice cardiaco 0,47 L/min ($p=0,002$) y el RVP mejoró 9,4 U*m2 ($p=0,001$) (19).

En forma inhalada ha sido comparada con el iloprost inhalado y se ha encontrado que su efecto máximo ocurre en promedio 18 ± 2 min vs. 8 ± 1 min ($p < 0,001$) pero sus efectos eran más duraderos ($p < 0,0001$); mientras que el efecto hemodinámico con iloprost desapareció en una hora con iloprost permaneció más de 2 horas con treprostinil. Hubo una pequeña caída transitoria de la presión arterial con iloprost mas no con treprostinil (20).

2. Terapias con estimulantes de la guanilato ciclasa

El óxido nítrico derivado del endotelio actúa sobre las células de músculo liso en los sujetos sanos induciendo la vasodilatación al aumentar la producción de segundos mensajeros tipo GMPc activando una guanilato ciclasa soluble. En los pacientes con hipertensión pulmonar la producción del óxido nítrico (ON) del endotelio por parte de la óxido nítrico sintetasa, está disminuida en los pulmones en comparación con sujetos sanos (21).

En el pulmón normal el ON tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la relación V/Q. Los niveles de ON están reducidos en zonas de baja ventilación (resultando en vasoconstricción) y elevados en zonas de alta ventilación (ocasionando vasodilatación), fenómeno que hace que el flujo de sangre se mantenga preferentemente a zonas de buena ventilación, asegurando una buena oxigenación (21).

Por lo anterior las drogas que sean sinérgicas con el ON ocasionarán vasodilatación a áreas bien ventiladas para mantener adecuadamente la V/Q mientras

que los vasodilatadores no selectivos, como los análogos de prostaciclina y el antagonista del receptor de la endotelina, empeorarán la relación V/Q, lo cual generará más hipoxemia, motivo que los restringe en HTP secundaria a enfermedad pulmonar.

Esto ha dado pie al uso de agentes que actúen sobre la vía del ON. El ON inhalado es un vasodilatador de corta duración, muy útil en la identificación de sujetos que responderán a calcioantagonistas si bien no ha sido exitoso a largo plazo debido a un gran número de no respondedores y al desarrollo de tolerancia o problemas serios como rebote de la hipertensión pulmonar con la discontinuación del tratamiento.

Por tanto, las moléculas de la vía del ON han sido mejores blancos para el tratamiento, como en el caso de sildenafil que previene la degradación del GMPC al inhibir la fosfodiesterasa 5, pero su efectividad depende de un eje ON-GCs-GMPc intacto por lo cual se ven limitadas en pacientes con bajos niveles de ON. Por lo anterior, se desarrolló riociguat que activa directamente la guanilato ciclasa estimuladora (21).

2.1 Mecanismo de acción

La guanilato ciclasa estimuladora (GCs) es un heterodímero con dos subunidades: la alfa y la beta. Una vez el ON se liga a la guanilato ciclasa se sintetiza un segundo mensajero GMPc el cual activa una proteína Kinasa G que regula la concentración de calcio citosólico lo cual desensibiliza la actina-miosina e induce vasodilatación.

Esta GCs está aumentada en ratones a los que se les ha inducido hipertensión pulmonar hipóxica y esto también se ha demostrado en biopsias pulmonares de pacientes con HTP en comparación con sujetos sanos.

El riociguat *in vitro* estimula la GCs setenta y tres veces su valor normal y lo hace independiente del ON sin efectos en PDE's. Se ha demostrado que reduce la hipertensión pulmonar y revierte la hipertrofia del ventrículo derecho y el remodelamiento en ratones con HTP por vasoconstricción hipóxica (21).

2.1.1 Estudios

Riociguat en tabletas de 2,5 mg o en solución de 0,25-5 mg.

Tiempo medio al pico en plasma de 0,5-1,5 horas y dura entre 5-9 horas.

Con relación a las dosis es bien tolerado en tabletas de 2,5 mg y menos con la dosis de 5 mg donde se presentan efectos adversos como son:

- Cefalea.
- Congestión nasal.
- Flush.
- Hipotensión ortostática.
- Palpitaciones.

La frecuencia cardíaca aumentaba de forma proporcional entre las dosis de 1 a 5 mg (21).

En la actualidad el principal efecto adverso con la dosis de 2,5 mg versus placebo, es el síncope, y está contraindicado con sildenafil por causar hipotensión (62). La seguridad, tolerabilidad, farmacodinámica y farmacocinética de riociguat administrado como solución oral, fue evaluada en el estudio Alemán. En la primera parte descartaron la dosis de 5 mg pues inducía hipotensión asintomática. Los pacientes recibieron dosis de 1 mg y de 2,5 mg y se compararon los efectos respecto al ON inhalado.

Los pacientes solo experimentaron efectos menores como mareo, congestión nasal y enrojecimiento facial sin cambios en el intercambio gaseoso, el ECG o los signos vitales. Hubo una mejoría estadísticamente significativa del RVP, la PAPm y el índice cardíaco, así como una leve disminución de la presión sistólica aunque nunca menor a 110 mm Hg (22-24).

El estudio PATENT con 443 pacientes demostró mejoría en capacidad de ejercicio, clase funcional, tiempo al deterioro clínico y hemodinamia. Está aprobado en hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (62).

3. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

Los pacientes con hipertensión pulmonar se caracterizan por la disminución en la producción de

ON endotelial y el aumento de la expresión de fosfodiesterasa tipo 5. Ésta hidroliza el GMPc, lo cual aumenta el calcio intracelular así como el potasio, e induce vasoconstricción, proliferación de células de músculo liso y resistencia a la apoptosis. Por ello hay beneficio con el uso de inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5, puesto que al frenar la hidrólisis, aumenta el GMPc y se induce vasodilatación al igual antiproliferación; es además proapoptótica, lo cual revierte el remodelamiento vascular (25).

La fosfodiesterasa tipo 5 se expresa mínimamente en otros vasos sistémicos diferentes al lecho pulmonar y los localizados en el pene, hecho que le ofrece selectividad. El efecto sobre el lecho vascular está mediado más por la proteína cinasa G, la cual se expresa menos en el miocardio donde hay evidencia que adicionalmente aumenta la contractilidad del ventrículo derecho al inhibir la fosfodiesterasa 3, que a su vez aumenta el AMPc y activa la proteína cinasa A, mejorando el gasto de dicho ventrículo (25).

La expresión de la fosfodiesterasa 5 en el ventrículo derecho y en los pulmones de los adultos sanos, normalmente es mínima, mientras que se sobreexpresa en pacientes con esta entidad, lo que la convierte en nueva diana de manejo (25). Sildenafil y tadalafil fueron aprobados en 2005 y 2009, respectivamente.

3.1 Farmacología

Después de la ingesta oral, sildenafil hace un pico en plasma a la hora de su administración y su vida media es de tres a seis horas. La comida reduce su absorción. El 92% de la droga se absorbe por la pared intestinal pero debe hacer un primer paso hepático, con lo que su biodisponibilidad se reduce al 38%-41% y tiene unión del 96% a proteínas. La eliminación por orina es del 13% dado que es muy lipofílica con baja excreción renal y alta reabsorción tubular. Su metabolismo es hepático por N-demetilación por medio de la citocromo p450 y sus isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9a UK-103,320 que es 50% activo; por ende ketoconazol, eritromicina, cimetidina y ritonavir aumentan sus concentraciones. Las concentraciones de sildenafil

en plasma se elevan en pacientes mayores de 65 años y con depuración de creatinina menor de 30 mL/min y enfermedad hepática severa. En dichas condiciones se recomienda una dosis de inicio de 25 mg y titular (26).

Entre tanto, tadalafil adquiere niveles a las dos horas de su administración oral pero su vida media es más prolongada por un tiempo de diecisiete horas promedio. No se ve afectado por las comidas. Tiene un 94% de unión a proteínas y se elimina principalmente por vía hepática por metabolismo de la CYP3A4, eliminándose un 61% en las heces y un 36% en la orina (27).

3.2 Estudios clínicos

Estudio SUPER (sildenafil)

N= 287, doce semanas.

En pacientes con HTP idiopática, shunts congénitos corregidos o enfermedad del tejido conectivo. Clase funcional II y III.

Administración de sildenafil 20, 40 y 80 mg tres veces al día vs. placebo.

Se excluyeron los pacientes que caminaban menos de 100 m o más de 450 m. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en comparación con placebo (tabla 4)

En una extensión de este estudio la dosis de 80 mg x 3 mantuvo la mejoría en la caminata de 6 minutos de forma sostenida en 51 m. No obstante, dado que no hay un efecto grande dosis-dependiente la FDA y la EMEA recomiendan la dosis de 20 mg vía oral cada ocho horas y titular según efectos adversos (tolerancia) pues hay aumento en la capacidad funcional con las dosis de 225 mg día (28).

Efectos adversos (28):

- Cefalea 46%.
- Congestión nasal o epistaxis 9%.
- Dispepsia 13%.
- Flush 10%.

No se ha descrito teratogenicidad a diferencia de los antagonistas de endotelina. También hay

Tabla 4. Estudio SUPER con sildenafil.

Dosis	20 mg x 3	40 mg x 3	80 mg x 3
Mejoría en caminata de 6 minutos	45 m	46 m	50 m
Disminución de la resistencia vascular pulmonar (dyn*sec*cm ⁻⁵)	171	190	310
PAPm	- 2,1	- 2,6	- 4,7
Mejoría en el IC	0,21 L/min/m ₂	0,34 L/min/m ²	0,37L/min/m ²
Mejoría en una clase funcional vs. 7% en placebo	28%	21%	42%

evidencia de su uso en pacientes con hipertensión pulmonar crónica tromboembólica que son inoperables cuya plexopatía histológicamente es similar a la de pacientes con formas idiopáticas (29).

Estudio PHIRST (tadalafil)

N=405, dieciséis semanas

Clase funcional II o III

Con o sin bosentán

Dosis de 2,5, 10, 20, 40 mg vs. placebo

Solo el grupo con dosis de 40 mg mostró mejoría en el desenlace principal (caminata de 6 minutos) la cual aumentó en 33 metros.

Aquellos que no recibieron bosentán tuvieron mayor incremento (44 vs. 23 m)

No mejoró la clase funcional pero se prolongó el tiempo al deterioro clínico.

Efectos adversos (30):

- Cefalea, mialgia, enrojecimiento facial.

Con base en estos estudios están indicados en pacientes con:

HTP con clase funcional II y III.

No hay evidencia para avalar su uso en pacientes con:

- Clase funcional IV.
- Caminata de 6 minutos menor a 100 m o mayor de 450 m.
- Clase funcional I.

El tadalafil pudiera ser menos efectivo pero con la ventaja de ser administrado solo una vez por día. Su desventaja es la necesidad de ajustar la dosis a 20 mg día si hay falla renal (28).

3.3 Cautela en pacientes con VIH

Ya que son drogas que se metabolizan por la citocromo P-450 (CYP3A4), los inhibidores de proteasas como saquinavir y ritonavir prolongan la vida media de sildenafil así como la eritromicina.

El bosentán induce la enzima CYP3A4, lo cual disminuye los niveles plasmáticos un 50% del sildenafil en combinación con bosentán, menos pronunciado que con tadalafil. Otra consideración es el uso de nitratos junto con estos agentes puesto que produce riesgo de hipotensión refractaria (28).

3.4 Costos

En los Estados Unidos sildenafil 20 mg VO cada ocho horas cuesta \$13.000 dólares año vs. bosentán \$40.000 dólares año (28).

3.5 Terapias combinadas

Hasta el momento hay estudios que avalan el uso de sildenafil en combinación con análogos de la protaciclina o con epoprostenol (31-35).

3.6 Ausencia de evidencia

No hay evidencia de su uso en pacientes con enfermedad pulmonar fibrosante (36).

Conclusión

Dentro de la gama de medicamentos disponibles para el tratamiento de la hipertensión arterial en el mundo, están las terapias con análogos de la prostaciclina, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y las terapias con análogos de la guanilato ciclasa (GC). Los primeros tienen como virtudes sus propiedades vasodilatadoras, antitrombóticas, antiproliferativas y antiinflamatorias. Los segundos también son vasodilatadores y antiproliferativos pero adicionalmente son proapopóticos y previenen el remodelamiento vascular de la arteria pulmonar con un efecto benéfico descrito sobre la contractilidad del ventrículo derecho. Finalmente, los análogos de la GC por ser sinérgicos con el óxido nítrico ocasionarán vasodilatación preferentemente a áreas bien ventiladas para mantener adecuadamente la V/Q.

Con esto es evidente que son medicamentos que solos o en combinación pueden ejercer efectos benéficos a través de distintos mecanismos, no solo sobre el tono vascular del músculo liso; sin embargo, es importante conocer de las vías de administración de cada uno de ellos, sus beneficios clínicos y hemodinámicos, así como sus potenciales efectos adversos e interacciones con el objetivo de hacer una selección individualizada más acertada según la condición del paciente, la etiología de su hipertensión arterial y sus comorbilidades, que pueden hacer que un medicamento sea el más acertado y seguro.

Encuentre la segunda parte de esta revisión en el siguiente número de la Revista.

Bibliografía

- Darius H, Hossmann V, Schrör K. Antiplatelet effects of intravenous iloprost in patients with peripheral arterial obliterative disease. A placebo-controlled dose-response study. *Klin Wochenschr.* 1986;64:545-51.
- Johnson EJ, Mackie IJ, Machin SJ, Brozović B. Preservation of platelet function in cryopreserved platelet concentrates with prostacyclin. *Clin Lab Haemat.* 1984;6:141-4.
- Gomberg M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008;31:891-901.
- Monografía Ventavis®
- Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE. *Circulation* 1982;66:334-8.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
- 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;40:780-78.
- Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W. Aerosolised prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996;124:820-4.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med.* 2000;132:435-43.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-329.
- Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest.* 2003;124:1294-304.
- 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;174:1257-63.
- Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2005;26:1895-1902.
- Wilkins H et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104:1218-22.
- Ghofrani HA, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:158-164.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 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;39:1496-1502.
- Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest.* 2003;123:1583-88.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
- Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest.* 2006;129:683-688.
- Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, et al. Favourable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1672-1681.
- Ghofrani HA, Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur Respir Rev.* 2009;18:35-41.
- Ghofrani HA, Weimann G, Frey R, et al. BAY 63-2521, an oral soluble guanylate cyclase stimulator, has a favourable safety profile, improves cardiopulmonary haemodynamics and has therapeutic potential in pulmonary hypertension. *BMC Pharmacology.* 2007;7:S8.
- Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:785-92.
- Ghofrani HA, Weimann G, Frey R, et al. BAY 63-2521, an oral soluble guanylate cyclase stimulator, has a favourable safety profile, improves cardiopulmonary haemodynamics and has therapeutic potential in pulmonary hypertension. *BMC Pharmacology.* 2007;7:S8.

25. Archer S, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension, *N Engl J Med.* 2009;361:1864-71.
26. Muirhead GJ, Rance DJ, Walker DK, Wastall P. Comparative human pharmacokinetics and metabolism of single-dose oral and intravenous sildenafil citrate. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:13S-20S.
27. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wris-hko R, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:280-288.
28. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57.
29. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:922-7.
30. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009;119:2894-903.
31. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
32. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, 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.
33. Gombert-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2005;96: 1334-6.
34. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:521-30.
35. Archer S, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361:1864-71.
36. Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis The Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical Research Network. *N Engl J Med.* 2010;363:620-628.
37. GlaxoSmithKline. Ficha Técnica Flolan®. Marzo 2007.