



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 Y ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES DE ENDOTELINA EN EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN
ARTERIAL PULMONAR

VIVANCO LUCAS ANGÉLICA SOFIA
MÉDICA

MACHALA
2017



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 Y ANTAGONISTAS
DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA EN EL MANEJO DE
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

VIVANCO LUCAS ANGÉLICA SOFIA
MÉDICA

MACHALA
2017



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 Y ANTAGONISTAS DE LOS
RECEPTORES DE ENDOTELINA EN EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PULMONAR

VIVANCO LUCAS ANGÉLICA SOFIA
MÉDICA

ZAMBRANO LUNA JUSTINO ALBERTO

MACHALA, 23 DE NOVIEMBRE DE 2017

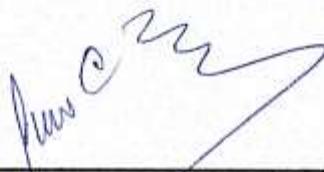
MACHALA
23 de noviembre de 2017

Nota de aceptación:

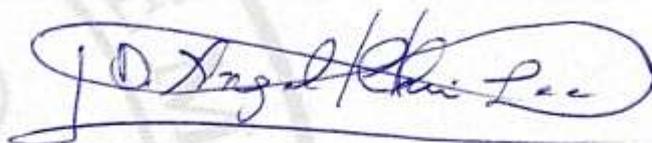
Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA EN EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



ZAMBRANO LUNA JUSTINO ALBERTO
0923563266
TUTOR - ESPECIALISTA 1



OJEDA CRESPO ALEXANDER OSWALDO
0700915085
ESPECIALISTA 2



CHU LEE ANGEL JOSE
1201780382
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: lunes 20 de noviembre de 2017 - 10:39

Urkund Analysis Result

Analysed Document: VIVANCO LUCAS ANGÉLICA.docx (D32136776)
Submitted: 11/6/2017 10:03:00 PM
Submitted By: asvivanco_est@utmachala.edu.ec
Significance: 2 %

Sources included in the report:

52e50c4b-4c74-489d-b1c1-f4329411bfc3

Instances where selected sources appear:

4

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, VIVANCO LUCAS ANGÉLICA SOFIA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA EN EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

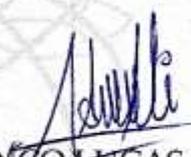
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de noviembre de 2017


VIVANCO LUCAS ANGÉLICA SOFIA
0706246824

RESUMEN

Introducción: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica y progresiva de la vasculatura pulmonar, en la que paulatinamente aumenta la resistencia vascular pulmonar y la presión arterial pulmonar; resultado de una combinación de mecanismos multifactoriales que producen disfunción endotelial, remodelado vascular y trombosis in situ. Es considerada una enfermedad rara pero con un gran impacto, debido a su fatal pronóstico, disminución en la calidad de vida y baja supervivencia si no es tratada de manera adecuada. En los últimos años se han dado avances espectaculares para disponer de tratamientos vasodilatadores eficaces centrándose en el mecanismo patogénico, destacando los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los antagonistas de los receptores de endotelina, por su nivel de evidencia científica. **Objetivo:** Analizar la eficacia de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los antagonistas de los receptores de endotelina en el manejo de hipertensión arterial pulmonar; y además determinar cuál es la principal etiología de esta entidad. **Método:** Revisión bibliográfica de artículos académicos actualizados con estudios controlados aleatorizados de los últimos 5 años, obtenidos en Pubmed, ScienceDirect, Google académico. **Conclusiones:** Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los antagonistas de los receptores de endotelina tienen una fuerte evidencia y recomendación, cumpliendo los objetivos del tratamiento al mejorar la sintomatología, calidad de vida y aumentando el tiempo hasta la aparición de eventos desfavorables o complicaciones; por lo que consideramos que son la terapia más efectiva en la HAP. La forma idiopática es la causa más frecuente de HAP en el mundo occidental.

Palabras claves: hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, antagonistas de receptores de endotelina, tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronic and progressive disease of the pulmonary vasculature, in which pulmonary vascular resistance and pulmonary arterial pressure gradually increase; result of a combination of multifactorial mechanisms that produce endothelial dysfunction, vascular remodeling and in situ thrombosis. It is considered a rare disease but with a great impact, due to its fatal prognosis, decrease in quality of life and low survival if it is not treated properly. In recent years there have been spectacular advances to have effective vasodilator treatments focusing on the pathogenic mechanism, highlighting the inhibitors of phosphodiesterase 5 and endothelin receptor antagonists, for their level of scientific evidence. **Objective:** To analyze the efficacy of phosphodiesterase 5 inhibitors and endothelin receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension; and also determine what is the main etiology of this entity. **Method:** Literature review of academic articles updated with randomized controlled studies of the last 5 years, obtained in Pubmed, ScienceDirect, Google academic. **Conclusions:** Phosphodiesterase 5 inhibitors and endothelin receptor antagonists have strong evidence and recommendation, fulfilling the treatment objectives to improve the symptomatology, quality of life and increasing the time until the appearance of unfavorable events or complications; for what we consider to be the most effective therapy in PAH. The idiopathic form is the most frequent cause of PAH in the western world.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, phosphodiesterase 5 inhibitors, endothelin receptor antagonists, treatment.

ÍNDICE

Introducción.....	4-5
Desarrollo.....	6
Definición.....	6
Epidemiología.....	6
Etiología.....	7
Clasificación.....	8
Fisiopatología.....	10
Tratamiento.....	12
· Vía del óxido nítrico: Inhibidores de la fosfodiesterasa 5.....	13
· Sildenafil.....	13
· Tadalafilo.....	14
· Vía de la endotelina: Antagonistas de los receptores de endotelina.....	15
· Bosentan.....	15
· Macitentan.....	16
· Ambrisentan.....	16
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20-23

INTRODUCCIÓN

Hablar de Hipertensión arterial pulmonar (HAP) es sumergirse en un amplio y fascinante tema que durante muchos años pasó desapercibido por la comunidad médica y científica, pero que en los momentos actuales es razón de extensas investigaciones sobre su mecanismo patogénico y nuevas terapias a nivel mundial. Cuando por primera vez en 1973 se reunieron expertos de la OMS en Ginebra, esta enfermedad era considerada huérfana por no contar con tratamientos efectivos, siendo su diagnóstico una sentencia de muerte para los pacientes que la padecían¹.

Es considerada una enfermedad rara que tiene en promedio una prevalencia de acuerdo a varios registros mundiales entre 15 a 26 casos por millón de habitantes mayores de 14 años, que a pesar de los gigantescos avances sigue siendo una entidad con morbimortalidad bastante elevada, con una supervivencia a los 5 años del 65%²; razón por la cual este tema merecía una investigación en lo personal.

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que puede estar asociado a otras entidades clínicas y complicar enfermedades respiratorias o cardiovasculares, o puede ser idiopática denominada también hipertensión arterial pulmonar perteneciente al grupo 1 de la clasificación de la OMS; en las últimas tres décadas se han dado impresionantes avances en la comprensión de sus mecanismos moleculares que han dado paso a nuevas estrategias de tratamiento³.

La HAP es una enfermedad progresiva del sistema vascular pulmonar que afecta a las arteriolas pulmonares, resultado de una combinación de varios mecanismos como disfunción endotelial, vasoconstricción, proliferación y remodelado de células musculares lisas, trombosis in situ que conducen a un estrechamiento progresivo de los vasos sanguíneos, aumentando la resistencia vascular pulmonar y las presiones en la arteria pulmonar⁴.

Han surgido 3 tendencias principales en el tratamiento farmacológico de esta entidad, la eficacia de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, los antagonistas de los receptores de endotelina y los análogos de la prostaciclina; estos fármacos han logrado una validación basada en evidencia para el manejo de hipertensión arterial pulmonar⁵.

El presente trabajo es una investigación bibliográfica acerca de los 2 principales grupos de fármacos, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los antagonistas de los receptores de endotelina 1; analizando su eficacia en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar, principalmente por mejorar la sintomatología de los pacientes y aumentar el tiempo hasta la aparición de eventos desfavorables, es decir complicaciones. Además haremos un breve recuento acerca de la definición, epidemiología, etiología, clasificación y fisiopatología de esta entidad clínica.

DESARROLLO

Definición

La hipertensión pulmonar (HP) es la elevación de la presión arterial pulmonar caracterizada por una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) mayor o igual a 25 mmHg en reposo, calculado mediante cateterismo cardiaco derecho⁶; definición tomada del último Simposio mundial sobre Hipertensión Pulmonar en el año 2013.

La Hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un grupo de la hipertensión pulmonar que se caracteriza porque hemodinámicamente los pacientes presentan hipertensión pulmonar precapilar, es decir una presión de enclavamiento pulmonar (PEP) menor o igual a 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor a 3 unidades Wood (UW)⁷.

Epidemiología

La Hipertensión arterial pulmonar tiene una prevalencia estimada de 15 a 50 casos por millón de individuos⁸. Los datos de registros actuales aportan información significativa acerca de la epidemiología de la hipertensión arterial pulmonar y el fenotipo de la enfermedad. Se han visto importantes cambios durante las últimas décadas con respecto a la edad, sexo, comorbilidades y supervivencia⁹.

Actualmente la supervivencia en pacientes con esta enfermedad ha mejorado notablemente conforme aumentaron las opciones de tratamiento. Los datos actuales del registro U.S. REVEAL mencionan que la supervivencia media es en promedio 7 años, en comparación con 2.8 del Registro del Instituto Nacional de Salud (NIH) de EE. UU hace varios años¹⁰.

Así mismo la edad media de presentación de la enfermedad en los registros REVEAL (2006-2007) y COMPERA (2007-2013) ha sido de 54 y 68 años respectivamente, comparado con el registro NIH (1980-1985) que fue de 36 años anteriormente⁵.

En Europa, la prevalencia de la HAP oscila entre 15-60 sujetos/millón de habitantes y la incidencia en 5-10 casos/millón de habitantes por año respectivamente⁷. Aproximadamente la mitad de los casos son de origen hereditario, idiopático o secundarios a fármacos; dentro de las enfermedades que predisponen a desarrollar hipertensión arterial pulmonar, las enfermedades del tejido conectivo son las más frecuentes¹¹.

Etiología

La HAP puede ser idiopática, es decir que no está relacionada con historia familiar o enfermedad conocida; hereditaria; o estar asociada con otras patologías como enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, VIH, hipertensión portal. En casos menos frecuentes la enfermedad venooclusiva pulmonar o la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido causan HAP⁴.

La forma idiopática es el subtipo más común que conlleva al desarrollo de HAP, con un porcentaje estimado de 30 a 50% del total de casos, en segundo orden se encuentra la HAP relacionada con enfermedades del tejido conectivo de 15 a 30%, seguido de cardiopatías congénitas en un 10 a 23% y finalmente HAP asociada a hipertensión portopulmonar entre 5 a 10% respectivamente en el mundo occidental⁸.

A pesar de que la hipertensión arterial pulmonar claramente puede ser heredada de modo autosómico dominante, hay probabilidades más altas de que un paciente desarrolle enfermedad idiopática, tenga una mutación espontánea o HAP secundaria a patología concomitante⁴. Se estima que las mutaciones en el gen BMPR2 son causa de 75% de casos de HAP familiar y del 25% de HAP esporádica aproximadamente. El gen BMPR2 codifica un receptor de tipo 2 para proteínas morfogenéticas óseas que intervienen controlando la proliferación de células vasculares⁷.

Factores de riesgo que predisponen al desarrollo de HAP han sido reconocidos; se entienden como cualquier factor o patología sospechosa de favorecer la aparición de la HAP; estos se

han clasificado en definitivos, probables o posibles, según la intensidad que tienen de asociarse y tener un papel causal con la hipertensión pulmonar⁷.

Tabla 1.

Factores de riesgo: fármacos y toxinas		
Confirmado	Probable	Posible
<ul style="list-style-type: none"> - Aminorex - Fenfluramina - Dexfenfluramina - Aceite de colza - Benfluorex - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina 	<ul style="list-style-type: none"> - Anfetaminas - Dasatinib - L-triptófano - Metanfetaminas 	<ul style="list-style-type: none"> - Cocaína - Fenilpropanolamina - Hierba de San Juan - Análogos de las anfetaminas - Interferón alfa y beta - Ciertos quimioterápicos como agentes alquilantes (mitomicina C, ciclofosfamida)

Fuente: Galié Nazzareno, 2016⁷

Realizado: Vivanco Lucas Angélica

Clasificación

Expertos de todo el mundo se reunieron en el Quinto Simposio mundial sobre Hipertensión Pulmonar llevado a cabo en Niza en el año 2013 donde entre otras cosas, se perfeccionó la clasificación de esta entidad clínica.

La hipertensión pulmonar tiene una clasificación clínica en la cual se estratifica en categorías múltiples patologías, ordenándose en 5 grupos por la semejanza en su presentación clínica, características patológicas, hemodinámicas y manejo terapéutico⁷. La clasificación de la hipertensión pulmonar según la OMS 2013 menciona los siguientes grupos:

- Primer grupo, hipertensión arterial pulmonar;
- Segundo grupo, hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda;

- Tercer grupo, hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia;
- Cuarto grupo, asociada a tromboembolismo crónico y otras obstrucciones de la arteria pulmonar;
- Quinto grupo, hipertensión pulmonar debido a mecanismos poco claros y/o multifactoriales¹².

Refiriéndonos al primer grupo que es el centro del presente trabajo, como ya lo hemos mencionado, este puede asociarse a múltiples patologías o tratarse de formas hereditarias/familiares o idiopáticas. Además se incorporaron nuevas entidades que ahora son subgrupos del grupo 1; 1' la enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar, y 1'' la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido ¹¹.

Tabla 2.

Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar	
Clasificación clínica	
1 Hipertensión arterial pulmonar	1.1 idiopática
	1.2 heredable: 1.2.1 mutación en BMP2 1.2.2 otras mutaciones
	1.3 inducida por drogas y toxinas
	1.4 asociada a: 1.4.1 enfermedad del tejido conectivo 1.4.2 infección por el VIH 1.4.3 hipertensión portal 1.4.4 cardiopatías congénitas 1.4.5 esquistosomiasis
1' Enfermedad venooclusiva pulmonar/Hemangiomas capilar pulmonar	1'.1 idiopática
	1'.2 heredable 1'.2.1 mutación EIF2AK4 1'.2.2 otras mutaciones
	1'.3 inducida por drogas, toxinas y radiación

	1°.4 asociada a: 1°.4.1 enfermedad del tejido conectivo 1°.4.2 infección por el VIH
1" Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	

Fuente: Galié Nazzareno, 2016⁷

Realizado: Vivanco Lucas Angélica

Fisiopatología

La fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar es compleja por abarcar varios mecanismos que finalmente convergen en la aparición de la enfermedad, entre los cuales están la disfunción endotelial, proliferación de células musculares lisas de los vasos pulmonares, inflamación vascular, desequilibrio del sistema inmune, defectos metabólicos y mitocondriales, estimulación excesiva del factor de crecimiento, los defectos de canales iónicos y las mutaciones genéticas; todo ello produce un estrechamiento progresivo de la vasculatura pulmonar con vasoconstricción excesiva, aumento de la resistencia vascular pulmonar y presión arterial pulmonar, y un fenotipo pro-proliferativo resistente a la apoptosis de células vasculares pulmonares^{8,11}.

Especial mención merecen las células endoteliales de los vasos sanguíneos, pues son identificadas como los más grandes reguladores de la función pulmonar porque contribuyen con la homeostasis de moléculas y mediadores, por lo tanto la disfunción endotelial es la base del desequilibrio que se produce en la síntesis de vasoconstrictores y vasodilatadores, de activadores e inhibidores de la proliferación de células musculares lisas, su crecimiento y migración; de mediadores protrombóticos y antitrombóticos y asimismo de señales proinflamatorias y antiinflamatorias¹³.

Diversas moléculas implicadas en el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar han sido estudiadas, la prostaciclina y el tromboxano A2, ambos metabolitos del ácido araquidónico; donde por un lado la prostaciclina PGI₂ es un potente vasodilatador pulmonar endógeno, que actúa inhibiendo la proliferación de células musculares lisas y la agregación plaquetaria, a través de activación de AMP cíclico; por otro lado el tromboxano A2 es un potente

vasoconstrictor que favorece la agregación plaquetaria. En la hipertensión arterial pulmonar la síntesis de prostaciclina está disminuida y el tromboxano A₂ está aumentado en las células endoteliales^{14,13}.

El óxido nítrico es también un vasodilatador pulmonar e inhibidor de la agregación plaquetaria, el cual actúa mediante la vía del guanosin monofosfato cíclico GMPc, la producción de ON es catalizada por la óxido nítrico sintetasa, la cual se encuentra disminuida en pacientes con hipertensión arterial pulmonar^{14,15}.

La endotelina-1 es un péptido producido en el endotelio de los vasos sanguíneos, considerado como un potente vasoconstrictor que además estimula la proliferación de células musculares lisas y la remodelación de la vasculatura pulmonar; posee dos receptores en las células musculares lisas de arterias pulmonares, los endotelina A ETA y endotelina B ETB, al unirse a ETA activa la vía de la protein quinasa C; la evidencia actual afirma que ET-1 desempeña un papel importante en el desequilibrio vasoconstrictor/vasodilatador y en el remodelado vascular pulmonar, encontrándose sus niveles aumentados en la hipertensión arterial pulmonar^{13,15}.

Además se han relacionado otras moléculas con la aparición de HAP, entre ellas la serotonina (5-hidroxitriptamina), el péptido intestinal vasoactivo VIP, la adrenomedulina y los factores de crecimiento endotelial vascular VEGF¹⁴.

En cuanto a las bases genéticas de la enfermedad se han encontrado mutaciones en el gen receptor de proteína morfogenética ósea de tipo II (BMPR2) en >70% de afectados con hipertensión arterial pulmonar hereditaria y entre 11-40% de individuos con HAP idiopática. Asimismo se encontraron mutaciones en varios genes entre ellos ALK1, el gen endoglina, el gen SMAD9, el gen Caveolin-1, y actualmente se ha identificado al gen KCNK3; hay evidencia de que los pacientes que presentan mutaciones genéticas desarrollan enfermedad grave y fallecen a edades más tempranas que aquellos que no tienen mutaciones; sin embargo la mayoría de los casos de HAP no tienen desencadenantes genéticos lo que sugiere el desarrollo de anormalidades epigenéticas¹⁶.

En resumen, la fisiopatología de la HAP es heterogénea, compleja y multifactorial, las mutaciones genéticas no son necesarias ni suficientes para la aparición de la enfermedad; la hipótesis actual es que los individuos presentan una predisposición genética para HAP y se suma a ello un factor ambiental superpuesto (infección, inflamación, autoinmunidad)¹⁵.

Tratamiento

Como ya hemos mencionado en el apartado de fisiopatología, la HAP es una enfermedad que se caracteriza por una remodelación vascular pulmonar que aumenta la presión arterial pulmonar, y conduce a la insuficiencia ventricular derecha. La mejor comprensión de los mecanismos patogénicos en los últimos años condujo al desarrollo de agentes terapéuticos específicos; la farmacoterapia en la HAP ha ido evolucionando progresivamente demostrando su eficacia en el manejo de esta patología, gracias a esto actualmente la supervivencia en los pacientes ha aumentado notablemente y el retraso en el empeoramiento clínico es evidente, sin embargo la mortalidad a 1 año es del 15%^{15,17}.

Los fármacos que se encuentran aprobados para el manejo de la HAP están dirigidos a las tres principales vías fisiopatológicas del remodelado vascular: la vía del óxido nítrico (inhibidores de la fosfodiesterasa 5: sildenafil y tadalafil), la vía de la endotelina (antagonistas de los receptores de endotelina: bosentan, macitentan y ambrisentan), la vía de la prostaciclina (prostanoides: epoprostenol, iloprost y treprostínil); estos fármacos son seguros y además eficaces mejorando el perfil hemodinámico de la vasculatura pulmonar, la sintomatología y en algunos casos la supervivencia^{14,17}.

Son varios los objetivos a alcanzar con el tratamiento farmacológico en la HAP, entre ellos la mejoría en la sintomatología, mejora de la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes; además recuperar el equilibrio del tono vascular pulmonar entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras del endotelio, intentar revertir o detener el remodelado vascular procurando la regeneración del lecho vascular pulmonar para restablecer la homeostasis tanto funcional como estructural de los vasos sanguíneos^{14,18}.

La American College of Cardiology Foundation y la American Heart Association en sus recomendaciones actuales mencionan que según la clase funcional de la OMS, la monoterapia con los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los antagonistas de los receptores de endotelina se indican en la clase funcional II o III, es decir en las etapas recientes de la enfermedad, y los análogos de la prostaciclina o prostanoides en etapas más avanzadas clase funcional IV de la HAP¹⁹.

Vía del óxido nítrico: Inhibidores de la fosfodiesterasa 5

El guanosín monofosfato cíclico (GMPc) es formado por la unión de óxido nítrico y guanilato ciclasa soluble (GCs), los efectos de GMP cíclico son equilibrar el calcio intracelular para generar vasodilatación y a su vez reducir la proliferación celular de músculo liso de los vasos sanguíneos; la enzima que metaboliza el guanosín monofosfato cíclico es la fosfodiesterasa 5²⁰.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 son fármacos que ejercen su acción inhibiendo la enzima que metaboliza el GMP cíclico produciendo vasodilatación por esta vía y efectos antiproliferativos; los vasos sanguíneos pulmonares contienen altas concentraciones de fosfodiesterasa 5, a esto se debe el importante beneficio clínico de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en la hipertensión arterial pulmonar²¹. En la hipertensión pulmonar los pacientes presentan niveles bajos de óxido nítrico y guanosín monofosfato cíclico mientras que la fosfodiesterasa 5 se encuentra elevada, todo esto contribuye al desequilibrio de la función endotelial²².

En la actualidad sildenafil y tadalafil son los únicos fármacos de este grupo aprobados por la FDA en el tratamiento de la HAP. No es el caso de Vardenafil otro inhibidor de la fosfodiesterasa 5, cuya eficacia aún no se demuestra por la limitada evidencia²³.

Sildenafil

Es un fármaco con alta selectividad por la fosfodiesterasa 5 y ejerce un potente efecto inhibidor sobre esta, se administra por vía oral 3 veces al día; a pesar de ser un fármaco bien

tolerado los pacientes suelen presentar efectos secundarios como cefalea, rubicundez facial y epistaxis entre otros^{20,24}.

Sildenafil ha sido el primer fármaco perteneciente a este grupo en ser aprobado para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar gracias al estudio controlado aleatorizado SUPER-1 que probó su eficacia incluyendo a 278 pacientes con clase funcional II-III que recibieron sildenafil 20-40 y 80 mg frente a placebo 3 veces/día por un periodo de 12 semanas; encontrándose que el grupo que recibió sildenafil logró un incremento en la prueba de caminata de 6 minutos de 45, 46, 50 metros ($p < 0.001$); disminución de la PAPm 2.1, 2.6, 4.7 mmHg ($p < 0.001$); disminución de las resistencias pulmonares 122, 143, 261 dyn.sec.cm-5 ($p < 0.001$); aumento del índice cardiaco 0.21, 0.24, 0.27 l/min/m²; y mejoría en la clase funcional. La dosis aprobada para el tratamiento de HAP es de 20 mg 3 veces/día^{24,25}.

Además se ha probado su eficacia en cinco estudios controlados aleatorizados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en los cuales el uso de sildenafil demostró resultados positivos en los síntomas, hemodinamia, y capacidad de ejercicio, por lo que la FDA aprobó su uso en pacientes con HAP clase funcional II y III^{4,21}.

Tadalafil

Es un fármaco que se administra por vía oral una vez al día, con elevada selectividad por la fosfodiesterasa 5, estructuralmente es diferente a sildenafil por sus propiedades farmacocinéticas y una vida media más prolongada. Se evaluó por primera vez su eficacia en el estudio controlado aleatorizado PHIRST-1 en el que incluyeron 405 pacientes con HAP en clase funcional II-III que previamente estuvieron en tratamiento con bosentan un 53%, aleatoriamente recibieron tadalafil 2.5-10-20 y 40 mg al día o placebo durante 16 semanas; resultando en un incremento en la prueba de la marcha de 6 minutos con la dosis de 40 mg en 33 metros ($p < 0.01$), retraso en el empeoramiento clínico ($p = 0.041$); en la clase funcional no mostró cambios significativos; los efectos secundarios que se presentaron con mayor frecuencia fueron mialgia, enrojecimiento facial y cefalea^{24,25}.

La mayoría de las pruebas que respaldan la eficacia de tadalafil en dosis de 40 mg en el tratamiento de HAP se derivan del estudio PHIRST-2 con extensión de 52 semanas que le siguió al primer ensayo, demostrando mejoría significativa en la prueba de marcha, hemodinamia, la calidad de vida y el tiempo de empeoramiento clínico²³.

Vía de la endotelina: Antagonistas de los receptores de endotelina

La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor, sintetizado y liberado por las células endoteliales principalmente, su acción la ejerce sobre 2 tipos de receptores ETA y ETB; el receptor A se encuentra en el músculo liso de los vasos, es responsable de promover la proliferación de células del músculo liso; el receptor B se encuentra predominantemente en las células endoteliales aunque también en las células musculares lisas, promueve vasodilatación o proliferación celular y vasoconstricción²⁵.

Los niveles plasmáticos de endotelina 1 se encuentran elevados en los pacientes con HAP, lo cual pone de manifiesto la importancia de esta vía en el manejo de la enfermedad, desarrollándose antagonistas duales del receptor ETA y ETB bosentan y macitentan, y antagonistas selectivos del receptor ETA ambrisentan; constituyeron la primera clase de medicamentos vía oral en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar^{22,26}.

Bosentan

Es un fármaco que antagoniza competitivamente la unión de endotelina 1 a los receptores A y B, bloqueando de manera irreversible su actividad; ha sido evaluado en 5 ensayos controlados aleatorizados: Study-351, BREATHE-1-2-5 y EARLY; demostrando mejoría en la clase funcional, hemodinamia, capacidad de ejercicio en la prueba de marcha, y retraso en el tiempo hasta el empeoramiento clínico^{21,27}.

Se demostró su eficacia en el ensayo clínico controlado aleatorizado más importante de este grupo EARLY que incluyó 185 pacientes con HAP en clase funcional II de 21 países, los cuales recibieron bosentan o placebo por un periodo de 6 meses; como resultado bosentan disminuyó la resistencia vascular pulmonar 22.6% ($p < 0.0001$) y el tiempo hasta el

empeoramiento clínico ($p = 0,0114$)²⁸. En el estudio BREATHE-1 que incluyó 213 pacientes en clase funcional III-IV; se reportó una ganancia de 44 m en la prueba de caminata de 6 minutos y una mejora en la clase funcional a las 16 semanas²⁵.

Bosentan se encuentra disponible en casi todo el mundo tras su aprobación por FDA en el año 2001; se asoció a elevación reversible de las transaminasas en un 10.1% por lo que requiere monitorización mensual de la función hepática, sin embargo no hubo daño hepático permanente, además se notificaron efectos teratogénicos por lo que el embarazo es una contraindicación, otros efectos adversos son cefalea, edema, anemia^{26,27}.

Macitentan

Es un antagonista dual del receptor de la endotelina, que se desarrolló a partir de la modificación estructural de bosentan para mejorar su seguridad y eficacia; se une sostenidamente al receptor y penetra mejor en el tejido. En el estudio controlado aleatorizado SERAPHIN, se incluyó 742 pacientes de 151 centros en 39 países, en clase funcional II-III y IV, recibieron macitentan 3 y 10 mg frente a placebo. La duración del estudio fue 100 semanas en promedio; se demostró que macitentan redujo significativamente la morbilidad y mortalidad, redujo el empeoramiento clínico 30% con la dosis 3 mg ($p = 0.01$) y 45% con la dosis de 10mg ($p < 0.001$); aumentó la capacidad de ejercicio 7.4 metros con 3 mg y 12.5 metros con 10 mg, y además redujo la resistencia vascular pulmonar. Los efectos adversos frecuentes fueron cefalea, anemia y nasofaringitis²⁹.

Este fármaco fue aprobado por la FDA para el tratamiento de HAP; las ventajas de macitentan son la administración una vez al día, menos interacción con fármacos, y no se asocia con alteración de la función hepática ni edema^{17,21}.

Ambrisentan

Es un antagonista selectivo de los receptores de endotelina A, es un fármaco aprobado para el tratamiento de HAP en pacientes con clase funcional II y III; su eficacia ha sido demostrada en estudios controlados aleatorizados ARIES 1-2 evidenciando mejoría en los síntomas,

capacidad de ejercicio en la prueba de caminata de 6 minutos a las 6 semanas de 31 metros y 59 metros en ARIES 1 y 2 respectivamente, tiempo hasta el empeoramiento clínico y hemodinamia; su efecto secundario más frecuente es el edema periférico^{21,30}. Es un fármaco con bajo potencial de interacciones farmacológicas con la ventaja de una sola administración diaria; y bajo riesgo de alteración de la función hepática²⁷.

Tabla 3.

Resumen de los tratamientos aprobados por su evidencia clínica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar				
Fármaco/Familia	Evidencia/ Estudio	Efectos	Dosificación	Efectos secundarios
<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa 5</i>				
Sildenafil	SUPER 1,2	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento en la capacidad de ejercicio. - Disminución de la clase funcional - Disminución de la PAPm 	Inicio: 20 mg c/8h Max: 40-80 mg c/8h	Cefalea, mialgia, rubicundez, dispepsia, epistaxis.
Tadalafilo	Galie et al.	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento en la capacidad de ejercicio - Aumento del tiempo hasta el evento - Disminución en el porcentaje de eventos 	40 mg 1 vez/día	Cefalea, mialgia, rubicundez, dispepsia, epistaxis.
<i>Antagonistas de los receptores de endotelina</i>				

Bosentan	BREATHE 1 EARLY	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento en la capacidad de ejercicio - Disminución de la clase funcional - Disminución de la PAPm y RVAP - Aumento del tiempo hasta el evento 	Inicio: 62,5 mg c/12h Max: 125 mg c/12h	Hipertransaminase mia (10%), anemia, edema periférico, nasofaringitis.
Ambrisentan	ARIES	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento en la capacidad de ejercicio - Disminución de la clase funcional - Disminución del marcador BNP 	Inicio: 5 mg/24 h Max: 5-10 mg/24 h	Hipertransaminase mia (3%), edema periférico
Macitentan	SERAPHIN	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento del tiempo hasta el primer evento, - Disminución de la mortalidad y morbilidad - Aumento de la capacidad de ejercicio - Disminución de la clase funcional 	10 mg 1 vez/día	Anemia (< 8 g/dl en un 4%)

Fuente: Garrido-Lestache 2017²²

Realizado: Vivanco Lucas Angélica

CONCLUSIONES

1. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los antagonistas de los receptores de endotelina han sido ampliamente estudiados en múltiples ensayos clínicos aleatorizados, demostrando su efectividad en el tratamiento de la HAP, teniendo impacto en varios objetivos: aumento del tiempo hasta la aparición de eventos desfavorables, mejoría en la sintomatología, aumento en la capacidad de ejercicio en el test de marcha de 6 minutos, disminución de la clase funcional, disminución de la resistencia vascular pulmonar. Su fácil administración los hacen de fácil adherencia; y como todo fármaco no están exentos de efectos adversos, pero su perfil de seguridad es bien documentado. La evidencia de recomendación de estos fármacos son Clase I, nivel A.
2. La causa principal que desencadena la aparición de hipertensión arterial pulmonar es idiopática, es decir que no se conoce cuál es el mecanismo exacto que inicia la cascada de eventos vasoconstrictores, la disfunción endotelial y el remodelado vascular.
3. Adicionalmente, en nuestro país no existen datos publicados ni registros oficiales sobre esta enfermedad, por lo que no se conoce la epidemiología a nivel nacional, a pesar de que los registros a nivel mundial la posicionan como una enfermedad con gran impacto por ser crónica, progresiva con pobre supervivencia y alta mortalidad pese a los avances en farmacoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenkranz S, Dumitrescu D. Hipertensión pulmonar. Regreso al futuro. *Revista Española de Cardiología*. 2017;70(11):901-904. doi:10.1016/j.recesp.2017.04.004.
2. Quezada Loaiza CA, Velázquez Martín MT, Jiménez López-Guarch C, et al. La evolución de la hipertensión arterial pulmonar a lo largo de 30 años: experiencia de un centro de referencia. *Revista Española de Cardiología*. 2017;70(11):915-923. doi:10.1016/j.recesp.2016.12.029.
3. Gómez-Sánchez MÁ, Garrido-Lestache EB. Selección de lo mejor del año 2016 en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2017;70(4):305-306. doi:10.1016/j.recesp.2016.11.025.
4. Lai Y-C, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary Arterial Hypertension: The Clinical Syndrome. *Circulation Research*. 2014;115(1):115-130. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.301146.
5. Maron BA, Galiè N. Diagnosis, Treatment, and Clinical Management of Pulmonary Arterial Hypertension in the Contemporary Era. *JAMA Cardiology*. 2016;1(9):E1-E10. doi:10.1001/jamacardio.2016.4471.
6. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):D42-D50. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.032.
7. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. Guía ESC / ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(2):177.e1-e62. doi:10.1016/j.recesp.2016.01.002.
8. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;1-12. doi:10.1038/nrcardio.2017.84.
9. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(3):197-207. doi:10.1007/s00392-014-0765-4.

10. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: Epidemiology and registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25 SUPPL.):D51-D59. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.023.
11. Mejía Chew CR, Alcolea Batres S, Ríos Blanco JJ. Actualización en hipertensión arterial pulmonar. *Revista Clínica Española*. 2016;xx(xx):1-9. doi:10.1016/j.rce.2016.04.002.
12. Goldberg AB, Mazur W, Kalra DK. Pulmonary hypertension : diagnosis , imaging techniques , and novel therapies. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;7(4):405-417. doi:10.21037/cdt.2017.04.11.
13. Benavides-Luna HM. Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017;xx(xx):1-5. doi:10.1016/j.rccar.2017.07.001.
14. Wills B, Buitrago AF. Nuevos agentes para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2014;21(6):399-408. doi:10.1016/j.rccar.2014.05.007.
15. Montani D, Günther S, Dorfmüller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(97):1-28. doi:10.1186/1750-1172-8-97.
16. Tuder RM, Archer SL, Dorfmüller P, et al. Relevant Issues in the Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):D4-D12. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.025.
17. Kanwar MK, Thenappan T, Vachiéry J-L. Update in treatment options in pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(6):695-703. doi:10.1016/j.healun.2016.01.020.
18. Gaudó J, Sueiro A. Hipertensión pulmonar del adulto. *Medicine (Spain)*. 2014;11(68):4059-4075. doi:10.1016/S0304-5412(14)70883-2.
19. Velayati A, Valerio MG, Shen M, Tariq S, Lanier GM, Aronow WS. Update on pulmonary arterial hypertension pharmacotherapy. *Postgraduate Medicine*. 2016;128(5):460-473. doi:10.1080/00325481.2016.1188664.
20. Roman A, López-Meseguer M, Domingo E. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Medicina Clínica*. 2014;xx(xx):1-5. doi:10.1016/j.medcli.2014.03.033.

21. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):D60-D72. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.031.
22. Garrido-Lestache MEB, Gómez-Sánchez MÁ. Estrategia terapéutica en hipertensión arterial pulmonar. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017;xx(xx):1-7. doi:10.1016/j.rccar.2017.08.007.
23. Henrie AM, Nawarskas JJ, Anderson JR. Clinical utility of tadalafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension : an evidence- based review. *Core Evidence*. 2015;10:99-109. doi:10.2147/CE.S58457.
24. Beltrán-Gómez ME, Sandoval-Zárate J, Pulido T. Inhibidores de fosfodiesterasa-5 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Archivos de Cardiología de México*. 2015;85(3):215-224. doi:10.1016/j.acmx.2015.03.001.
25. Humbert M, Lau EMT, Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014;130(24):2189-2208. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974.
26. McLaughlin V V., Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(18):1976-1997. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.540.
27. Montani D, Chaumais M, Guignabert C, et al. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014;141(2):172-191. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.10.002.
28. Simonneau G, Galiè N, Jansa P, et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *International Journal of Cardiology*. 2014;172(2):332-339. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.179.
29. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):809-818. doi:10.1056/NEJMoa1213917.

30. Rivera-Lebron BN, Risbano MG. Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2017;23(2s):1-12. doi:10.1177/1753465817696040.