



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Tratamiento médico en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Pilar Escribano Subias*, María José Ruiz Cano y Ángela Flox

Unidad de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Bosentan
Sildenafil
Epoprostenol
Treprostinil

La tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección en los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Sin embargo, hay campos en los que el tratamiento médico específico de la hipertensión pulmonar (HP) puede ser una alternativa o desempeñar un papel complementario a la cirugía. Así, en los pacientes desestimados para cirugía por obstrucción trombótica distal, los que presentan HP residual o persistente tras la cirugía y los pacientes con HP muy severa y perfil hemodinámico de alto riesgo, el tratamiento médico puede contribuir a mejorar su evolución y el resultado final de la tromboendarterectomía.

Los pacientes con obstrucción distal en el árbol pulmonar y los pacientes con HP residual tras la cirugía presentan deterioro clínico y hemodinámico por la progresión de la vasculopatía pulmonar en las arteriolas de pequeño calibre. El tratamiento convencional con diuréticos, anticoagulantes y oxigenoterapia ha demostrado escasa eficacia. En la última década, se han incorporado multitud de fármacos al tratamiento de la HP: análogos de la prostaciclina, antagonistas de los receptores de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5, con acción fundamental en el remodelado vascular de las arteriolas de pequeño calibre. Aunque la evidencia de su eficacia en la HP y la similitud histológica de la vasculopatía de pequeño vaso en la HPTEC con la de otras formas de HP, aportan el fundamento racional para el uso de estos fármacos en los pacientes con HPTEC, la evidencia sustentada en ensayos clínicos es todavía limitada.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
Sildenafil bosentan
Epoprostenol
Treprostinil

Medical treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

ABSTRACT

Pulmonary thromboendarterectomy is the treatment of choice in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). However, specific medical treatment of pulmonary hypertension (PH) can be an alternative or play a complementary role to surgery. Thus, in patients unsuitable for surgery due to distal thrombotic obstruction, residual or persistent PH after surgery or very severe PH and a high-risk hemodynamic profile, medical treatment may improve their clinical course and the outcome of thromboendarterectomy.

Patients with distal obstruction in the pulmonary tree and those with residual PH after surgery show clinical and hemodynamic deterioration due to progression of the pulmonary vascular disease in the small-caliber arterioles. Conventional treatment with diuretics, anticoagulants and oxygen therapy has been demonstrated to have little effectiveness. In the last decade, numerous drugs have been developed for the treatment of PH: prostacyclin analogs, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase-5 inhibitors acting principally in vascular remodelling of small-caliber arterioles.

Although evidence of the effectiveness of these drugs in PH and the histological similarity of small-vessel vasculopathy in CTEPH to that of other forms of PH provide the main rationale for the use of these drugs in patients with CTEPH, the evidence from clinical trials is still limited.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pilar.escribano@telefonica.net (P. Escribano Subias).

Introducción

La base fisiopatológica que subyace en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) está en la resolución incompleta de los trombos en el interior de las arterias pulmonares con reorganización del material trombótico en el interior de la pared vascular, con la consiguiente obstrucción progresiva del flujo pulmonar y aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP)¹.

Se estima que la resolución incompleta del trombo se produce en un 3,8% de los pacientes a los 2 años de haber presentado un episodio de embolia pulmonar². En contraste con otras formas de hipertensión pulmonar (HP) en las que los vasos pulmonares afectados son los de menos de 300 μ m de diámetro, este proceso afecta primordialmente a las arterias pulmonares elásticas. Esto hace que la enfermedad sea potencialmente curable con cirugía.

Sin embargo, otra alteración fisiopatológica se produce paralelamente en los vasos pulmonares no afectados por la reorganización trombótica: una vasculopatía que afecta a arterias musculares y arteriolas pulmonares. La disfunción endotelial y el remodelado vascular que se produce es histopatológicamente indistinguible de la microvasculopatía que se ha descrito en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática. La vasculopatía de pequeño vaso es uno de los principales mecanismos de la persistencia de HP tras la cirugía en los pacientes con HPTEC con lesiones quirúrgicamente accesibles, y de la HP desproporcionada al grado de obstrucción trombótica de las arterias lobares y segmentarias observadas en las técnicas de imagen.

La vasculopatía de pequeño vaso puede ser más severa en los pacientes con derivación ventriculoatrial por hidrocefalia, infecciones en el cable de marcapasos, esplenectomía, enfermedades inflamatorias intestinales, antecedentes de neoplasias e hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo. En algunas series³, la presencia de estos factores de riesgo condiciona peor pronóstico de la HPTEC, independientemente del tratamiento seleccionado, y menos posibilidades de ser candidato a tromboendarterectomía.

Condliffe et al⁴ aportan un estudio descriptivo y retrospectivo de la supervivencia y la evolución de los pacientes con HPTEC durante 3 años, que ofrece una visión global de la realidad sanitaria obtenida a partir de los datos de un grupo de centros de referencia a los que todos los pacientes con HPTEC del Reino Unido son remitidos para evaluar el tratamiento más indicado desde el año 2002 al 2006. De un total de 469 pacientes estudiados, 148 (32%) tenían una forma distal y no accesible a cirugía. El manejo terapéutico de estos pacientes ha cambiado a lo largo del tiempo, el 70% de los pacientes diagnosticados antes del año 2002 recibieron tratamiento con fármacos específicos de HAP (el 17% con inhibidores de la endotelina y el 83% con análogos de la prostaciclina) y el 90% en los diagnosticados a partir del año 2002 (el 56% con inhibidores de la endotelina, el 33% con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y el 11% con análogos de la prostaciclina). La supervivencia de estos pacientes con HPTEC no quirúrgicos fue del 82% a 1 año y del 70% a 3 años, muy superior al 10% a 3 años que se describía de forma clásica en los pacientes no operados con presión pulmonar media > 30 mmHg que recibieron tratamiento clásico con oxigenoterapia, diuréticos y anticoagulantes. Los pacientes que recibieron tratamiento médico mejoraron su capacidad de ejercicio inicialmente, pero no persistió tras 2 años de evolución.

De los 321 pacientes candidatos a cirugía, ésta se realizó en 236 pacientes (el 50% del total de pacientes con HPTEC), se desestimó por comorbilidad en un 9%, por HP leve en un 3% y por rechazo del paciente a la cirugía en un 9%. La mejoría en la clase funcional (CF), en el perfil hemodinámico y en la supervivencia fue mayor en los pacientes operados (fig. 1). La mortalidad perioperatoria de toda la serie fue de un 16%, y de un 11% a partir de 2003. Se produjo HP residual (presión arterial pulmonar (PAP) media > 25 mmHg) en un 35% de los pacientes tras la cirugía. Sin embargo, los pacientes con HP

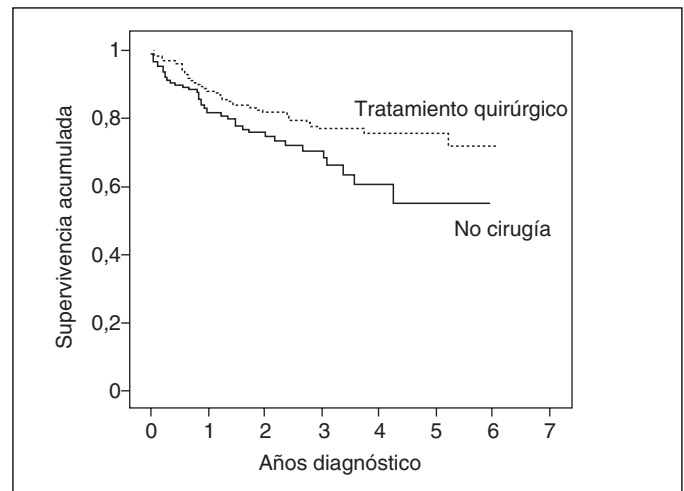


Figura 1. Supervivencia acumulada desde el diagnóstico en los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica con tratamiento quirúrgico y sin cirugía en Reino Unido. Modificada de Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1122-7.

significativa (PAP media > 30 mmHg o CF III) son sólo un 14% al año de la cirugía y tuvieron una excelente supervivencia con tratamiento específico para la HP (el 92% a los 3 años) y clara mejoría de su CF.

Se ha observado un incremento significativo en la incidencia de HPTEC en Reino Unido, de 1,02 casos/año/millón de habitantes en 2001 a 1,75 casos/año/millón de habitantes en 2005.

El registro español de hipertensión pulmonar (REHAP)⁵ es un registro voluntario de pacientes con HAP e HPTEC que ofrece la posibilidad de conocer el manejo de esta entidad en España. Se analizaron los pacientes evaluados entre enero de 1998 y abril de 2009 en 33 hospitales. Se dividieron en 2 grupos: diagnóstico previo a 2002 (259 pacientes) y diagnóstico posterior a 2002 (877 pacientes). La distribución porcentual de la etiología de la HP en ambos grupos era del 37, el 14 y el 9% para la idiopática, la conectivopatía y la HPTEC, respectivamente, antes de 2002, y del 30, el 17 y el 19%, respectivamente, posterior a 2002, mostrando un claro incremento en el diagnóstico de la HPTEC. Únicamente el 32% de los 166 pacientes con HPTEC incluidos en el registro ha recibido tratamiento quirúrgico con tromboendarterectomía pulmonar. El tratamiento médico recibido ha sido de un 21% sildenafil, un 10% análogos de la prostaciclina y un 61% antagonistas de los receptores de la endotelina. La incidencia de HPTEC estimada de julio de 2007 a julio de 2008 en España fue 0,89 casos/año/millón de habitantes.

Por tanto, según los datos de REHAP, la incidencia de HPTEC es menor que en Reino Unido, aunque el diagnóstico se ha incrementado en los últimos años. Sólo un minoría de pacientes (de forma inversa a lo descrito en la mayor parte de la series en la bibliografía) recibe tratamiento quirúrgico. De forma similar a Reino Unido, el fármaco más utilizado para el tratamiento de la HPTEC fue bosentan.

Indicaciones del tratamiento médico en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

El tratamiento médico⁶ está indicado en: a) los casos desestimados para cirugía por obstrucción trombótica distal; b) los pacientes con HP muy severa y perfil hemodinámico de alto riesgo, el tratamiento médico previo a la cirugía puede contribuir a estabilizar su situación clínica y disminuir la mortalidad perioperatoria; c) los pacientes con HP residual o persistente tras la cirugía de tromboendarterectomía, y d) cuando la cirugía no se realiza por negativa del paciente o presencia de comorbilidades que incrementan severamente su mortalidad.

Pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable

La HP se produce inicialmente por la obstrucción trombotica de los vasos pulmonares centrales. Con el tiempo, el incremento de su severidad y el progresivo deterioro funcional parece estar relacionado con la vasculopatía que se produce en los pequeños vasos. En general, cuanto mayor es el grado de contribución de la vasculopatía distal y de las obstrucciones tromboticas distales no accesibles para el cirujano, en el total de la RVP, mayor es el riesgo de mortalidad perioperatoria y menores las posibilidades de obtener un buen resultado hemodinámico con la tromboendarterectomía.

Entre un 10-50% de los pacientes con HPTEC no son candidatos a la cirugía por HP desproporcionada a la obstrucción trombotica accesible.

La valoración de la viabilidad quirúrgica debe realizarse siempre en un centro con experiencia en tromboendarterectomía pulmonar, por un equipo multidisciplinar en el que es parte fundamental el cirujano responsable de la técnica.

Tratamiento médico como puente a la cirugía

En esta opción hay 2 posibles escenarios en los que el tratamiento médico preoperatorio puede resultar beneficioso. Una parte importante de pacientes con HPTEC está inestable en el período preoperatorio incrementado el riesgo de la cirugía, en este grupo se incluye a los pacientes en CF IV o con perfil hemodinámico de alto riesgo (PAP media > 50 mmHg, índice cardíaco > 2 l/min/m², RVP > 1.000 din·s·cm⁻⁵). En este contexto, el tratamiento con fármacos específicos para la HP puede contribuir a estabilizar clínicamente al paciente y disminuir en cierto grado la RVP. Sin embargo, hay un acuerdo general de que no se deben establecer períodos de tratamiento médico prolongados que demoren la cirugía.

Una segunda posibilidad se da cuando debe demorarse la cirugía por no estar disponible en el hospital que ha realizado el diagnóstico. En estas circunstancias debe iniciarse tratamiento médico para detener el progresivo deterioro clínico-hemodinámico del paciente hasta que sea operado en un hospital de referencia.

Hipertensión pulmonar persistente o residual tras la cirugía

Aproximadamente un 10-15% de los pacientes mantiene cierto grado de HP tras la cirugía⁷. Su evolución y pronóstico son mejores de lo que previamente estaba descrito entre los que sobreviven al período perioperatorio.

El tratamiento médico en los pacientes con HP persistente tras la cirugía e inestabilidad hemodinámica es extremadamente complejo y requiere el desarrollo de criterios que sirvan de guía para establecer cuándo debe iniciarse el tratamiento, cuál es el más adecuado y su duración óptima; pudiendo contribuir a disminuir de forma sustancial la mortalidad de la tromboendarterectomía. Asimismo, en los pacientes con HP residual tras la cirugía se deben establecer las indicaciones concretas para iniciar tratamiento específico para su HP.

Opciones terapéuticas

Hay poca información acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento médico en la HPTEC. Recientemente, se ha publicado el único ensayo clínico (Bosentan effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [BENEFIT]) realizado en pacientes con HPTEC. Sin embargo, en la bibliografía va apareciendo un número creciente de experiencias clínicas con distintos fármacos en estos pacientes. A continuación se revisan brevemente los datos existentes de las distintas opciones terapéuticas.

Análogos de la prostaciclina

El fundamento racional para la utilización de análogos de la prostaciclina en la HPTEC es el amplio conocimiento disponible acerca de su acción en el remodelado vascular patológico de las arteriolas en los pacientes con HP. La prostaciclina es una sustancia endógena producida por las células endoteliales que induce vasodilatación, inhibición de la actividad plaquetaria y efectos antiproliferativos. La prostaciclina es deficitaria en los pacientes con HP y se ha observado que su administración produce reducción de la RVP y mejoría de la función del ventrículo derecho.

Epoprostenol

Se ha establecido la hipótesis de que el tratamiento con epoprostenol puede disminuir la RVP secundaria a la vasculopatía del pequeño vaso. Expondremos las 2 series más largas de la bibliografía en 2 escenarios diferentes, epoprostenol previo a la cirugía y HPTEC no quirúrgica.

- Nagaya et al⁸ evalúan los resultados del tratamiento de 6 semanas con epoprostenol antes de la cirugía en pacientes con HP severa (RVP > 1.200 din·s·cm⁻⁵). Se observó mejoría significativa en el índice cardíaco y en la RVP, pero no en la presión pulmonar media en ese período, y se consiguieron excelentes resultados de la tromboendarterectomía pulmonar. Sin embargo, no está claro si los resultados obtenidos se deben sólo a la cirugía o si también jugó un papel beneficioso el tratamiento previo con epoprostenol.
- Cabrol et al⁹ recientemente analizaron los resultados obtenidos al tratar 23 pacientes consecutivos con HPTEC inoperable y 4 pacientes con HP persistente tras la cirugía, severamente sintomáticos en CF III-IV y con HP severa (PAP media de 56 ± 9 mmHg). Tras 3 meses de tratamiento mejoró la clase funcional, la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min (6MWD) (+66 m) y el perfil hemodinámico (reducción del 21% en el índice de RVP). Los pacientes que en la valoración basal caminaban < 240 m tenían peor pronóstico. La supervivencia fue del 73, el 59 y el 41% en el primer, segundo y tercer año, respectivamente.

Treprostinil

La utilización de treprostinil análogo estable de la prostaciclina que permite su administración subcutánea ha demostrado su eficacia y seguridad en distintas etiologías de la HAP. Skoro-Sajer et al¹⁰ exponen su experiencia con 25 pacientes con HPTEC no quirúrgica severamente sintomáticos (PAP media de 52 mmHg, 6MWD < 380 m o insuficiencia cardíaca) y comparan su evolución con 31 pacientes de la misma institución con HPTEC que no recibieron tratamiento para la HP. Tras 1 año de tratamiento mejoró la CF, la 6MWD (+105 m), los valores de péptido natriurético cerebral (BNP) plasmáticos y el perfil hemodinámico (-116 din·s·cm⁻⁵ en la RVP). La supervivencia mejoró significativamente en los pacientes tratados con treprostinil (fig. 2).

Iloprost

El ensayo clínico Aerosolized Randomized Iloprost Study (AIR), es el único que ha incluido de forma simultánea pacientes con HAP y con HPTEC. Sin embargo, no consiguió demostrar beneficio en los pacientes con HPTEC tratados con iloprost.

Antagonistas de los receptores de la endotelina

La endotelina-1 (ET-1) parece jugar un papel fundamental en los procesos de vasculopatía distal en la HPTEC, ofreciendo la posibilidad de que el tratamiento con bosentan, fármaco inhibidor dual de

los receptores de la ET-1, pudiera ser eficaz en el tratamiento de HPTEC no subsidiaria de cirugía o en los pacientes con HP persistente tras el procedimiento de tromboendarterectomía pulmonar.

Varios estudios abiertos no controlados ni aleatorizados han descrito el beneficio clínico, funcional y hemodinámico del bosentan en este tipo de pacientes.

Hughes et al¹¹ describieron el beneficio del bosentan asociado al tratamiento estándar con oxigenoterapia, anticoagulación y diuréticos en 20 pacientes con HPTEC no subsidiaria de tratamiento quirúrgico o con HP persistente tras cirugía, la mayoría en CF III y con HP severa (RVP de 964 din-s-cm⁻⁵). Se produjo una mejoría significativa en la prueba de marcha de 6 min, la CF y los parámetros hemodinámicos a los 3 meses de tratamiento. Hoepfer et al¹² también describen un beneficio similar a 3 meses en 19 pacientes con incremento de la 6MWD (+42 m) y reducción de la RVP (-33%) y de los valores de NT-proBNP.

Posteriormente, en un estudio multicéntrico¹³, se describen los resultados con bosentan tras 1 año de seguimiento en 47 pacientes con HPTEC severa no quirúrgica (el 80% de los pacientes en CF III o IV y con RVP de 916 din-s-cm⁻⁵). Se produjo una mejoría significativa de la CF en el 17% de los pacientes y aumento de la 6MWD (+49 m) en el cuarto mes, que se mantuvo al año. Sin embargo, la RVP no se modificó significativamente con el tratamiento. Es destacable un mayor beneficio en los pacientes con HP residual tras cirugía que en aquellos con HP no subsidiarios de ésta. La supervivencia a 2 años fue del 89%. Recientemente, se ha comunicado la experiencia¹⁴ de 2 años de tratamiento con bosentan en 12 pacientes con HP severa no quirúrgica o persistente tras 6 meses de la cirugía. Se observa un incremento máximo de la 6MWD (+82 m) a los 12 meses y una estabilización posterior. La mejoría de función del ventrículo derecho se tradujo en una disminución significativa del índice Tei de 0,39 ± 0,10 a 0,34 ± 0,08 a los 6 meses y a 0,31 ± 0,03 a los 2 años. Ningún paciente murió durante el seguimiento.

Recientemente, se han conocido los resultados del único estudio doble ciego¹⁵, aleatorizado y controlado (BENEFIT) que estudia el efecto del bosentan en 157 pacientes con HPTEC no quirúrgicos o con HP residual (el 28% de los pacientes) tras la cirugía, medida al menos 6 meses tras la tromboendarterectomía, que seguían tratamiento crónico convencional. Los objetivos primarios independientes fueron el cambio en la RVP y el cambio en la 6MWD a las 16 semanas tras el inicio de bosentan o placebo. Como objetivos secundarios se establecieron otros parámetros hemodinámicos y el cambio en la CF. El estudio demostró una mejoría de la CF (fig. 3), disminución significativa de la RVP (24%) y de los valores de NT-proBNP en los pacientes tratados con bosentan. Sin embargo, no se modificó significativamente la 6MWD. Son 2 las explicaciones que se postulan como causas para una mejoría hemodinámica sin una paralela mejoría funcional. En primer lugar, los pacientes con HPTEC son, en general, más añosos, por lo que el desacondicionamiento funcional y las alteraciones osteomusculares suelen ser más pronunciadas, lo que podría generar una falta de mejoría funcional en este grupo de pacientes. Otra posible explicación es la corta duración del estudio.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

En las células musculares lisas de la pared vascular, el óxido nítrico activa la guanilato-ciclasa que genera guanosín monofosfato cíclico (cGMP). El cGMP es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación celular. Sin embargo, su acción es muy breve, ya que rápidamente es degradado por la fosfodiesterasa tipo-5. El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo-5 (ampliamente presente en el lecho vascular pulmonar), incrementando así los valores de cGMP y ejerciendo un efecto beneficioso en la circulación pulmonar. Se han publicado varias experiencias clínicas que han objetivado una evolución favorable y sostenida en el tiempo en pacientes con HPTEC tratados con sildenafil.

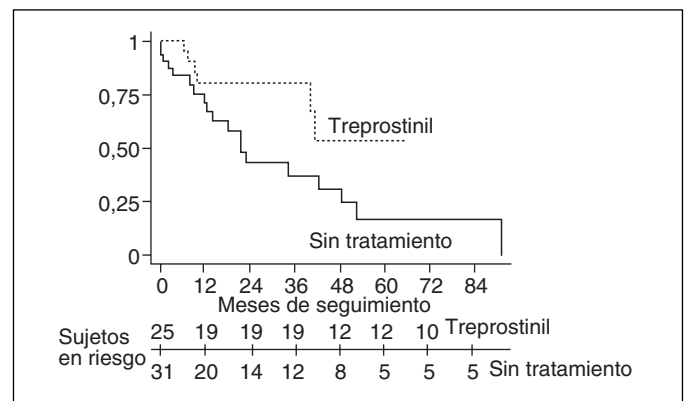


Figura 2. Supervivencia estimada por Kaplan-Meier en 25 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica tratados con treprostinil, comparada con 31 pacientes que no recibieron tratamiento específico para la hipertensión pulmonar. Modificado de *J Thromb Haemost.* 2007;5:483-9.

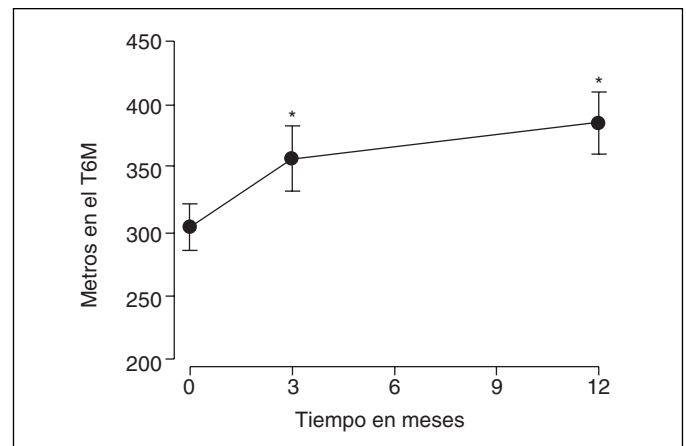


Figura 3. Distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min al inicio del tratamiento con sildenafil, y a los 3 y 12 meses de seguimiento, de todos los pacientes, incluidos 7 pacientes con tratamiento combinado (sildenafil + iloprost). Los datos se presentan como media ± desviación estándar. *p = 0,0001 respecto al inicio. Modificada de *Eur Respir J.* 2007;30:922-7.

Reinchenberg et al¹⁶ han publicado su experiencia con 104 pacientes con HPTEC severa no quirúrgica (RVP 863 ± 38 din-s-cm⁻⁵, 6MWD < 310 m) tratados con sildenafil (50 mg/8 h). A los 3 meses se observó mejoría en la clase funcional, en la 6MWD (+51 m) y en el perfil hemodinámico (reducción de RVP a 759 ± 62 din-s-cm⁻⁵), que se mantuvo a los 12 meses (fig. 4). Ningún paciente falleció durante el año de seguimiento, pero 7 necesitaron tratamiento combinado con iloprost inhalado por deterioro clínico, con buena respuesta. Un subgrupo de 67 pacientes recibió 50 mg de sildenafil durante el cateterismo derecho inicial para estudiar la respuesta hemodinámica aguda, el comportamiento hemodinámico agudo no predijo el beneficio del tratamiento crónico.

En la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital de Papworth¹⁷ se realizó un pequeño ensayo clínico aleatorizado con placebo en 19 pacientes con HPTEC severa no quirúrgica durante 12 semanas. Los pacientes fueron tratados con 40 mg/8 h de sildenafil. No se produjeron cambios significativos en la 6MWD entre ambos grupos (+17,5 m a favor de sildenafil). Sin embargo, en el grupo activo mejoró significativamente la RVP respecto al placebo (-197 din-s-cm⁻⁵) y la CF. Un subgrupo de 17 pacientes fue revaluado al año, tras tratamiento activo con sildenafil como parte del estudio de extensión, observándose un incremento significativo en la 6MWD (+36 m) y en la RVP (-149 din-s-cm⁻⁵) respecto a la situación basal.

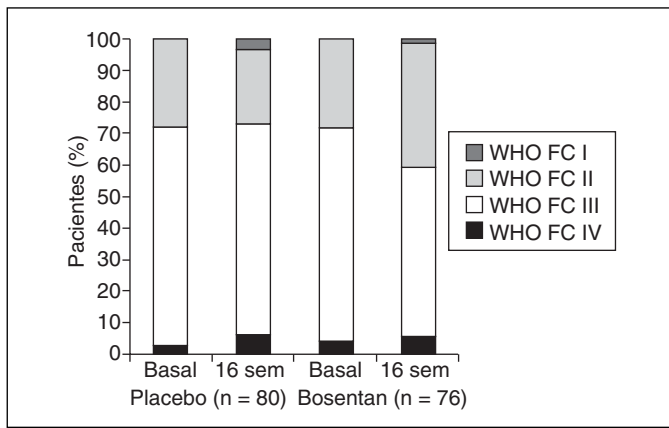


Figura 4. Efecto de bosentan en la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (WHO FC) en el Estudio BENEFIT. Modificada de JACC. 2008;52;2127-34.

No hay datos acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento combinado en los pacientes con HPTEC, aunque en la práctica clínica se asume la combinación farmacológica como alternativa ante el deterioro clínico, tal y como es habitual en otras formas de HP.

Seguridad

La edad más avanzada, junto a la mayor prevalencia y gravedad de comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía), es característica de los pacientes con HPTEC si lo comparamos con otras formas de hipertensión pulmonar. Ambos factores se deben tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento adecuado, médico o quirúrgico.

En el estudio European Postmarketing Surveillance of Bosentan in Pulmonary Hypertension¹⁸, se incluyeron 4.994 pacientes durante 30 meses; 470 tenían HPTEC (10%). La exposición media durante los 2 años de observación fue de 27 semanas (máximo, 122 semanas). Los efectos adversos encontrados fueron similares a los de la HAP idiopática. La frecuencia de toxicidad hepática fue del 5,5% en la HPTEC y del 8,4% en la HAP idiopática. No se detectaron otros efectos adversos graves.

La información relacionada con sildenafil es más escasa. En las series publicadas no se han comunicado efectos adversos graves. En la serie de pacientes tratados con epoprostenol las complicaciones son las habituales a las de la utilización de una vía central permanente con una tasa de infección de 0,26 paciente/año, no se registraron trombosis del catéter. Los pacientes con treprostínil presentaron también un perfil de complicaciones superponible al descrito en otras formas de HP (el 86% dolor local y eritema en punto de perfusión).

Las interacciones farmacológicas⁶ también se deben tener en cuenta, especialmente las existentes con warfarina y acenocumarol (todos los pacientes están anticoagulados). Bosentan produce una discreta disminución de los valores de acenocumarol y un leve incremento de sildenafil, que pueden requerir mayor vigilancia y ajuste de la dosificación. La interacción es mayor y requiere una marcada disminución de la dosis previa de acenocumarol al iniciar tratamiento con sitaxsentan (antagonista selectivo de los receptores tipo A de la endotelina).

Conclusiones

La tromboendarterectomía es el tratamiento de elección en los pacientes con HPTEC; sin embargo, el tratamiento médico se va perfilando como una opción válida que puede mejorar la hemodinámica e incrementar la supervivencia en los pacientes no operables y en los que mantienen HP tras la cirugía.

Se han publicado experiencias clínicas favorables con bosentan, sildenafil y análogos de la prostaciclina. En la práctica clínica es común el uso estos fármacos en los pacientes con HPTEC, como se observa en la serie del Reino Unido y en el registro español de hipertensión pulmonar. Recientemente, el ensayo clínico BENEFIT realizado con bosentan aleatorizado con placebo, ha objetivado un efecto positivo del tratamiento activo en el perfil hemodinámico, sin modificación significativa de la capacidad de esfuerzo.

Sin embargo, son muchos los interrogantes que quedan abiertos y requieren más investigación, como el manejo terapéutico de los pacientes inestables con HP severa antes y después de la cirugía o el manejo terapéutico más adecuado de los pacientes no quirúrgicos.

Declaración de conflicto de intereses

La autora ha declarado haber realizado trabajos de consultoría para Ferrer, GSK, Pfizer y Lilly; haber participado en conferencias y seminarios patrocinados por Actelion, Ferrer, GSK, Pfizer y Bayer; haber recibido ayudas a la investigación por parte de Actelion, GSK y Pfizer, y haber participado en ensayos clínicos para Pfizer, Ferrer, Actelion y Bayer.

Bibliografía

- Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:555-9.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;27:2257-64.
- Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007;24:2153-8.
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:332-8.
- Jiménez López Guarch MC, Escribano P, Román A, Barberá JA, López-Meseguer M, Blanco I, et al. Epidemiology of pulmonary hypertension in Spain. Preliminary analysis of the Spanish Pulmonary Hypertension Registry. (REHAP). Annual European Society of Cardiology Congress; 2009.
- Bressler P, Pepke-Zaba J, Jais X, Humbert M, Hoeper MM. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:594-600.
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;25:2011-20.
- Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003;123:319-20.
- Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:357-62.
- Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostínil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost.* 2007;5:483-9.
- Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorax.* 2005;60:707.
- Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128:2363-7.
- Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2006;28:138-43.
- Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration.* 2007;74:287-92.
- Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al; Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT. *J Am Coll Cardiol.* 2008;16:2127-34.
- Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:922-7.
- Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, Sheares KK, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Suntharalingam.* Chest. 2008;134:229-36.
- Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:338-44.