

Avances en Hipertensión Pulmonar

N.º 13 JULIO 2008

Nuevas aportaciones
en HAP en el año 2008

Diagnóstico y clasificación

J. Segovia, M. Gómez Bueno,
P. García Pavía, J.M. Barceló
y L. Alonso-Pulpón

Tratamiento de la hipertensión
arterial pulmonar

P. Escribano Subías
y C. Jiménez López-Guarch

Avances en biopatología

V.I. Peinado Cabré
y J.A. Barberà Mir

Perspectivas futuras

A. Román



Elsevier España, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona
Tel.: 932 000 711
Fax: 932 091 136
www.elsevier.es

Reservados todos los derechos.
Ninguna parte de esta publicación puede
ser reproducida o transmitida de ninguna
forma sin el permiso escrito del titular
del copyright.

Depósito legal: B - 38.889 - 2003

DIRECCIÓN: DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Diagnóstico y clasificación

J. Segovia, M. Gómez Bueno, P. García Pavía, J.M. Barceló y L. Alonso-Pulpón
Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario
Puerta de Hierro. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de distintos aspectos de la hipertensión pulmonar (HP) como son su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, ha experimentado una verdadera revolución en las últimas décadas. Estos avances han venido jalonados por 4 reuniones mundiales de expertos. Las 2 primeras, promovidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), tuvieron lugar en Ginebra en 1973¹ (a raíz de la "epidemia" europea de HP causada por un anorexígeno, cuya consecuencia fundamental fue el establecimiento de un registro que permitió conocer la historia natural de la enfermedad)² y Evian (Francia) en 1998³, que introdujo una clasificación fisiopatológica de la enfermedad con consecuencias importantes sobre el tratamiento de estos pacientes. Posteriormente, y ya por iniciativa de las diversas partes con interés en este campo, siguieron las reuniones de Venecia en 2003 (que consolidó, con pequeños matices, la clasificación anterior, y dio unas primeras directrices sobre el empleo de los diversos vasodilatadores pulmonares selectivos que habían surgido con éxito en años previos)⁴, y la de Dana Point (California, EE. UU.), celebrada en febrero de 2008. También en febrero de este año se publicó en España el documento "Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar"⁵, en el que una comisión de cardiólogos y neumólogos expertos en el área aportó directrices para conseguir una asistencia más racional para los pacientes con HP de nuestro medio, caracterizada por unos mínimos de calidad, homogeneidad en los procedimientos y accesibilidad a estos. Estos 2 últimos hechos constituyen el núcleo de esta puesta al día.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO: DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Quizá la primera innovación de la reunión de Dana Point ha sido el establecimiento de unas bases más racionales para la definición de HP. En la reunión de Venecia de 2003, se acordó por consenso que la HAP estaba definida por una presión media de arteria pulmonar (PMAP) mayor de 25 mmHg en reposo o mayor de 30 mmHg en esfuerzo. En este año, el grupo dirigido por el Dr. Olchewsky aportó en Dana Point los datos hemodinámicos de 996 adultos sanos

Avances en Hipertensión Pulmonar

desde el punto de vista de circulación pulmonar, recopilados de 39 publicaciones cuidadosamente seleccionadas. En el grupo estaban representados ambos sexos y diversos estratos de edad, y refleja determinaciones de PMAP tanto en reposo como con diversos grados de ejercicio físico. El valor medio de la PMAP en reposo fue de $14 \pm 3,3$ mmHg, por lo que el límite superior de la normalidad (media más 2 desviaciones estándar [DE] si la variable tiene distribución normal) se estableció en 20,6 mmHg. Ni la edad ni el sexo parecieron influir de manera significativa en estas cifras. En cuanto al efecto del ejercicio en la HP, las cifras aportadas mostraron que el límite superior de la normalidad para la PMAP estaba en torno a 35 mmHg, con independencia de que el esfuerzo fuera ligero, moderado o máximo. A diferencia de lo que ocurre con la PMAP en reposo, la edad sí parece influir en la PMAP con el esfuerzo; así, los límites de la normalidad en esfuerzo submáximo para sujetos sanos menores de 30 años, entre 30 y 50 y mayores de 50 era de 33, 36 y 47 mmHg, respectivamente.

Como enunciado práctico tras estas cifras, y guardando un paralelismo con lo que ocurre con la hipertensión arterial sistémica, se llegó al acuerdo de definir 3 categorías basadas en la PMAP medida en el cateterismo derecho, según se muestra en la tabla 1.

TABLA 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar (HP) según las cifras de presión media de arteria pulmonar (PMAP) medida en el cateterismo derecho

PMAP ≤ 20 mmHg: normal
PMAP 21-24 mmHg: HP límite (*borderline*)
PMAP ≥ 25 mmHg: HP manifiesta

Dentro de esta categoría se mantienen los rangos establecidos anteriormente:

PMAP 25-35 mmHg: HP leve
PMAP 36-45 mmHg: HP moderada
PMAP > 45 mmHg: HP grave

PROCESO DIAGNÓSTICO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El diagnóstico de la HP en la práctica clínica es problemático por varias razones, entre las que figuran lo infrecuente de la enfermedad (con una prevalencia estimada de 15 casos por millón de habitantes)⁶, y lo inespecífico de sus manifestaciones clínicas (disnea, fatiga, dolor torácico y síncope, principalmente). De esta forma, es frecuente que los síntomas de HP se atribuyan a enfermedades cardíacas o pulmonares más comunes, y el diagnóstico puede demorarse bastantes meses o algunos años.

En el documento español de consenso⁵ se señalan los 4 estadios del proceso, que se resumen en la tabla 2. El primero está al alcance de cualquier médico, y es enteramente dependiente de su grado de sospecha de HP en ca-

da paciente concreto. El tercer estadio está dirigido a la investigación de las causas de la HP en cada paciente (y por lo tanto es modificable según los antecedentes y características de cada individuo). Los pasos imprescindibles del proceso diagnóstico son los estadios segundo y cuarto (detección no invasiva de la HP por eco-Doppler cardíaco y cateterismo derecho para establecer el diagnóstico de certeza), y merecen comentario particular.

ECO-DOPPLER EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El ecocardiograma transtorácico (ETT) permite detectar de forma no invasiva la presencia de HP por medio de la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), y debe realizarse siempre que exista una sospecha

TABLA 2. Proceso diagnóstico en la hipertensión pulmonar

| Fase | Exploraciones |
|--------------------------------|---|
| Sospecha | Síntomas, examen físico, radiografía de tórax, electrocardiograma |
| Detección | ETT |
| Identificación de clase y tipo | ETT (valvulopatía o cardiopatía izquierda, cardiopatías congénitas) ETT con suero salino agitado (descartar cortocircuito intra o extracardiaco) Examen funcional respiratorio: espirometría, volúmenes pulmonares, capacidad de difusión de CO y gasometría arterial Gammaografía pulmonar de ventilación y perfusión (sustituible por angio-TC de tórax según disponibilidad en el centro) Analítica general y determinación de: Función tiroidea Función hepática Cribado autoinmunidad: anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anticentrómero, anticardiolipina y anti-U1-RNP Serología para VIH, virus de las hepatitis B y C Opcionales: TC de tórax de alta resolución Angio-TC helicoidal de tórax Ecografía abdominal Estudio del sueño Arteriografía pulmonar selectiva si HPTEC Ecocardiograma transesofágico |
| Evaluación y diagnóstico | Diagnóstico hemodinámico: Estudio hemodinámico pulmonar Prueba vasodilatadora aguda Capacidad de ejercicio: Prueba de marcha de 6 min Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (opcional) |

ETT: ecocardiograma transtorácico; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

clínica. En realidad es un cálculo indirecto, en el que se determina el gradiente de presión sistólico entre aurícula y ventrículo derechos a partir de la velocidad del chorro de insuficiencia tricúspide que habitualmente presentan los pacientes con HP. A esta cifra se suma la presión estimada de aurícula derecha (5 mmHg en ausencia de datos de insuficiencia cardíaca). Por ello, es importante conocer bien las posibilidades y limitaciones del procedimiento. Como límite superior para la detección de HP de cualquier grado hay acuerdo en que la cifra de 2,8 m/s para la velocidad del jet de insuficiencia tricúspide es válida en la mayor parte de la población, y con ella la tasa de falsos positivos parece de sólo el 11%. Son excepción los ancianos e individuos muy obesos, en los que cifras superiores pueden ser fisiológicas. Otra ventaja del ETT es la posibilidad de realizar eco de esfuerzo, cuyas determinaciones han mostrado una buena correlación con las cifras del cateterismo derecho en diversos trabajos⁷.

En cuanto a las causas de error en la determinación de presiones pulmonares por medio del ETT figuran: a) una estimación inexacta de la presión de aurícula derecha, dada la tosquedad del método habitualmente utilizado, y b) problemas derivados de la traslación de la presión estimada por ETT (sistólica) a los valores hemodinámicos (en general basados en la presión media). A este respecto es de destacar la excelente correlación con las medidas hemodinámicas de la ecuación $PMAP = 0,6 PSAP + 2 \text{ mmHg}$, publicada en 2004 por Chemla et al⁸. Sin embargo, en 2 grandes estudios sobre el valor del ETT como prueba de detección de HAP en subgrupos de riesgo (esclerodermia e infección por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), el ecocardiograma mostró una tasa de falsos positivos superior al 40%⁹. Esto confirma la necesidad de derivar a estos pacientes a centros de

referencia donde se confirme el diagnóstico con un cateterismo derecho antes de tomar decisiones terapéuticas de trascendencia¹⁰.

Entre los subgrupos especiales de pacientes en los que está justificado el cribado con ETT por el posible beneficio de un tratamiento precoz figuran¹¹:

1. Los familiares de pacientes con HAP pulmonar familiar por mutaciones de genes como *BMPR2* o *ALK1* que son portadores de la mutación tras un estudio genético, o familiares en primer grado de los mismos.
2. Pacientes con determinadas condiciones con alto riesgo de HP, como la esclerosis sistémica, hipertensión portal antes de un trasplante hepático y los portadores de un cortocircuito izquierda-derecha congénito.
3. Otros con antecedentes de embolia pulmonar, anemia falciforme, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía y anemia hemolítica crónica, que presentan otros datos indicativos de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO INVASIVO FRENTE A NO INVASIVO

El cateterismo derecho es la prueba de referencia para establecer el diagnóstico de HP, conocer su gravedad y orientar el pronóstico. Debe realizarse por personal con experiencia en los pacientes con datos ecocardiográficos de HAP o hipertensión tromboembólica (categorías I y IV de la clasificación actual) y, en caso de confirmarse el diagnóstico, se seguirá de una prueba aguda de vasodilatación pulmonar con administración de epoprostenol o adenosina por vía intravenosa, o de óxido nítrico inhalado. La respuesta es positiva cuando se produce un descenso de la PMAP de al menos 10 mmHg con una PMAP final ≤ 40 mmHg y sin descenso del gasto cardíaco. La positividad es infrecuente (en torno al 10% de los casos), pero tiene importantes

implicaciones terapéuticas y pronósticas, por lo que su realización es obligada.

Ante las opiniones (y también casos “de hecho”) que pretenden justificar la toma de decisiones trascendentes basadas en el diagnóstico no invasivo de HAP, los expertos reunidos en Dana Point han vuelto a afirmar la necesidad de medir las presiones por medio de un cateterismo derecho, con los siguientes argumentos:

1. La estimación de las presiones pulmonares por medio de ETT no tiene la precisión suficiente.
2. El rango de normalidad para las medidas ecocardiográficas no está bien definido.
3. La tasa de falsos positivos del ETT ha sido muy elevada en los estudios de detección de HP en los que se realizó cateterismo derecho de confirmación.
4. Otras pruebas no invasivas con posible utilidad en el diagnóstico de HP, como la resonancia magnética y la determinación de péptidos natriuréticos, no se han validado hasta la fecha.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN 2008

En la reunión mundial sobre HAP celebrada en Evian en 1998 surgió una clasificación de la enfermedad que posteriormente demostró gran utilidad. Las 5 categorías que agrupaban las distintas entidades eran:

- I. HAP.
- II. HP venosa (en general, asociada a insuficiencia cardíaca izquierda).
- III. HP asociada a neumopatías e hipoxemia.
- IV. HP tromboembólica.
- V. Grupo misceláneo.

La clasificación tenía un fundamento fisiopatológico evidente, e implicaciones terapéuticas claras, y permitió

Avances en Hipertensión Pulmonar

TABLA 3. Clasificación de la hipertensión pulmonar

| |
|---|
| <p>1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</p> <p>HAP idiopática Heredable (BMPP2, ALK1, endoglinina con o sin HHT, desconocidas) Inducida por fármacos o tóxicos Asociada a: enfermedad del tejido conjuntivo, infección por VIH, hipertensión portal, cortocircuitos sistémico-pulmonares, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p> |
| <p>1'. Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar</p> |
| <p>2. Hipertensión pulmonar con insuficiencia cardíaca izquierda</p> <p>Disfunción sistólica Disfunción diastólica Valvulopatía del lado izquierdo del corazón</p> |
| <p>3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia</p> <p>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad intersticial pulmonar Otras neumopatías Trastornos respiratorios durante el sueño Exposición crónica a grandes alturas Anomalías del desarrollo</p> |
| <p>4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</p> |
| <p>5. Hipertensión pulmonar de mecanismo no aclarado o multifactorial</p> <p>Enfermedades hematológicas: síndromes mieloproliferativos, esplenectomía Enfermedades sistémicas: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis Enfermedades metabólicas: glucogenosis, enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas Cardiopatías congénitas sin cortocircuito sistémico-pulmonar Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis, otras</p> |

Adaptada de la Reunión de Dana Point¹².

establecer los subgrupos de pacientes (I y IV fundamentalmente) en los que estaba justificado el tratamiento con los nuevos vasodilatadores pulmonares que empezaban a surgir en aquellos años. El esquema general se mantuvo en la reunión de Venecia en 2003, y de nuevo en la clasificación surgida en la reciente reunión de Dana Point¹², que se muestra en la tabla 3.

Los cambios introducidos en la última clasificación se describen a continuación. En el grupo I, de hipertensión arterial pulmonar, se mantiene el término de HAP idiopática para los casos esporádicos sin causa conocida, frente al antiguo nombre de HAP "primaria". Por el contrario, se ha cambiado el término "familiar" por el más ajustado de "heredable", pues dada la posibilidad de mutaciones espontáneas de novo y la variabilidad en la pe-

netrancia de las alteraciones genéticas, es posible la presencia de este tipo de HAP asociadas a genopatías sin que se dé una agregación familiar.

Por otro lado, un cierto número de entidades poco frecuentes incluidas en este grupo en la clasificación de Venecia-2003 (HP asociada a trastornos tiroideos, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía) se han trasladado al grupo V de miscelánea, ante la ausencia de pruebas del componente "arterial" en estos cuadros. La importante implicación de este cambio es la retirada de la indicación del tratamiento vasodilatador pulmonar en estas entidades. Lo contrario ha sucedido con la esquistosomiasis, que ha pasado a pertenecer a este grupo ante la evidencia de una fi-

siopatología y respuesta a fármacos similar a otras formas de HAP, a pesar de originarse en una parasitosis.

Dos entidades muy particulares por su fisiopatología, mala respuesta terapéutica y rápida evolución son la enfermedad venooclusiva y la hemangiomatosis capilar. Tras haber sido incluidas en el grupo II en la clasificación de 1998 y en el grupo I en la clasificación de 2003, se ha creado un grupo diferente, el I', puesto que sus características no encajaban satisfactoriamente en ninguno de los grupos conocidos. Queda fuera del alcance de este breve trabajo el hacer una descripción pormenorizada de estas entidades, por otra parte extremadamente infrecuentes.

En el grupo II, la HP asociada a insuficiencia cardíaca, se ha introducido una referencia explícita al tipo de disfunción ventricular izquierda. De especial importancia es la HP asociada a disfunción diastólica, muy frecuente en la clínica (en general con grados leves-moderados de HP), que a menudo causa problemas de diagnóstico diferencial con la HAP, cuyo enfoque terapéutico es muy diferente. Para llegar a diferenciar las 2 entidades es necesario considerar la presencia de factores de riesgo para disfunción diastólica (hipertensión, diabetes, cardiopatías con hipertrofia ventricular izquierda) y, a veces, llegar al cateterismo derecho, en el que una presión de capilar pulmonar superior a 15 mmHg será indicativa del origen cardiogénico de la HP. Sin embargo, si el capilar es inferior a 15 mmHg (bien de forma espontánea o tras maniobras farmacológicas) y las resistencias pulmonares siguen elevadas, lo más probable es que nos encontremos ante una forma de HAP.

En el grupo III de HP asociada a neumopatías no se han introducido cambios significativos. En el grupo IV, de hipertensión tromboembólica, se ha eliminado la diferenciación, un tanto artificial, establecida en la clasificación

de 2003, referente a la localización de los trombos (proximales, susceptibles de endarterectomía quirúrgica, frente a distales, susceptibles de tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos). Parece claro que se trata de una sola entidad fisiopatológica, y que los modos de tratamiento deben adaptarse al tipo anatómico de cada enfermedad en particular. Cada vez es más frecuente que estos pacientes reciban un tratamiento mixto en el que los vasodilatadores pueden administrarse antes, durante y/o después de la tromboendarterectomía.

El grupo V, que recoge una miscelánea de entidades cuya relación con la HP es poco clara o debida a múltiples causas, se ha visto engrosado por una lista de entidades que figuraban en el grupo I de la clasificación anterior, como se ha señalado anteriormente.

Bibliografía

- Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Report of the WHO Meeting. Geneva: World Health Organization; 1975.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary Pulmonary Hypertension. A National Prospective Study. *Ann Intern Med.* 1987;107:216-23.
- Rich S, editor. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998 co-sponsored by the World Health Organization. Disponible en: [HTTP://www.who.int/ncd/cvd/pph.html](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html)
- Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:2243-78.
- Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Publicado simultáneamente en *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:170-84 y *Arch Bronconeumol.* 2008; 44:87-99.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
- Steen V, Chou M, Shanmugan V, Kuru T, Mathias M, Morrissey R. Exercise induced pulmonary arterial hipertension in patients with systemic sclerosis. *Chest.* 2008 [e-pub ahead of print]
- Chemla D, Castelain V, Humbert M, Hébert JL, Simonneau G, Lecarpentier Y, Hervé P. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest.* 2004; 126:1313-7.
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3792-800.
- Badesch DB, Abman SH, Simmoneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131:1917-28.
- Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1527-38.
- Barst R, Rubin LJ. 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. February 11-14, 2008. Dana Point, California.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

P. Escribano Subias y C. Jiménez López-Guarch

Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha evolucionado rápidamente en la última década. El epoprostenol intravenoso (i.v.) ha sido la base del tratamiento en los pacientes con formas graves de la enfermedad. Actualmente el treprostinil y el

iloprost se han incorporado con eficacia al arsenal terapéutico. El sildenafil y los inhibidores de la endotelina se están perfilando como los fármacos de elección para iniciar el tratamiento, excepto en los casos más graves y con gran afectación hemodinámica. En el futuro, probablemente las terapias

combinadas serán el estándar en el tratamiento de esta enfermedad, pero todavía es necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorizados que permitan demostrar esta hipótesis.

En líneas generales, el tratamiento de la HAP (fig. 1) se inicia con la anticoagulación oral (si no existe con-

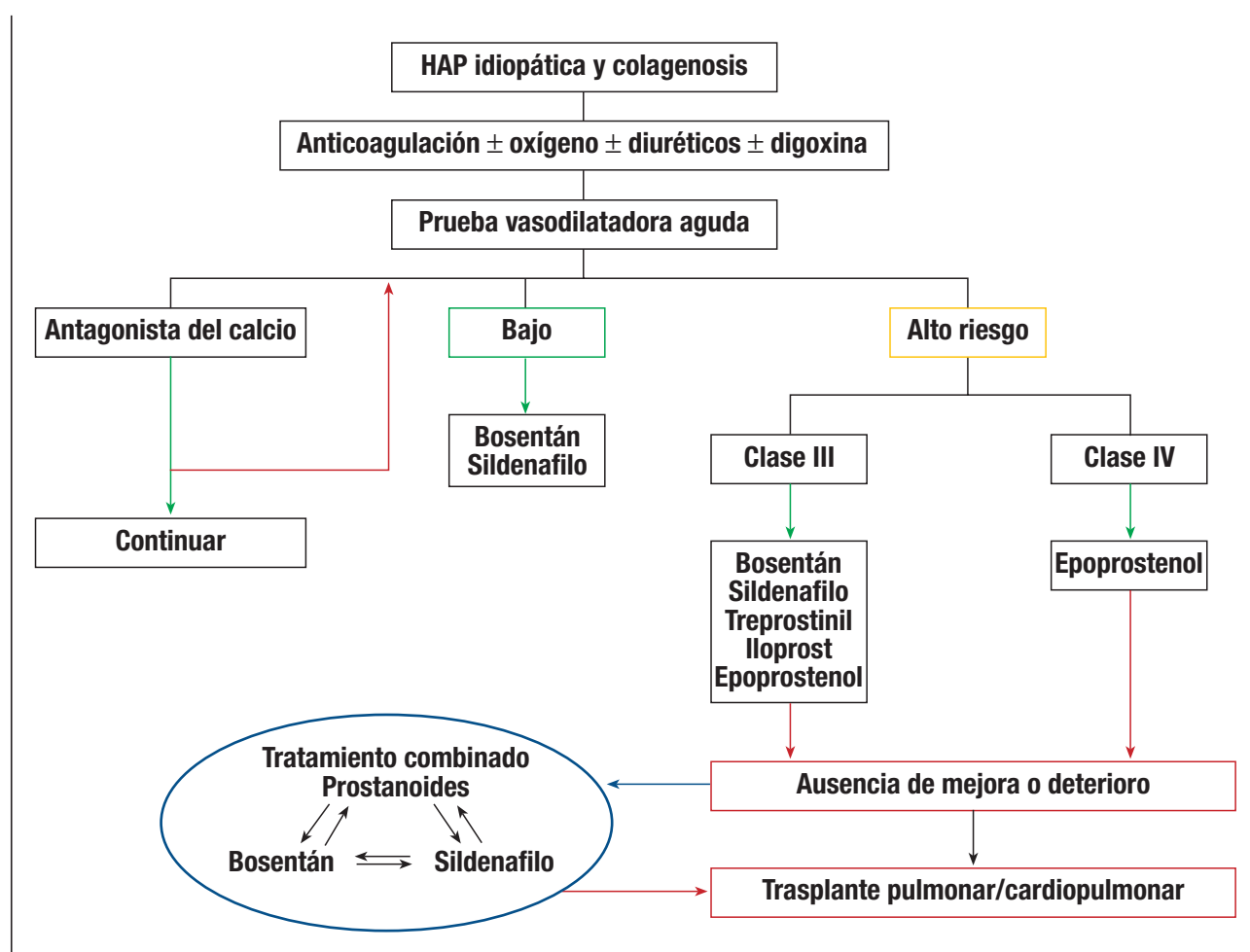


Figura 1. Algoritmo terapéutico en hipertensión arterial pulmonar del grupo I.

trindicación), diuréticos y oxígeno (mantener la saturación de oxígeno [SatO₂] > 90%). En este momento, es recomendable derivar al paciente a una unidad de referencia en HAP para realizar la prueba vasodilatadora aguda (para la que se utilizará óxido nítrico, epoprostenol o adenosina).

Los pacientes respondedores serán tratados con antagonistas del calcio, y se volverá a evaluar su eficacia a los 3-6 meses de tratamiento (definida por clase funcional I-II de la New York Heart Association [NYHA] modificada y práctica normalización de las presiones pulmonares).

Los no respondedores y los respondedores con falta de eficacia a los 3-6 meses en clase II-IV de la NYHA se dividen en 2 grupos:

1. Perfil de alto riesgo: los pacientes que presentan las formas más graves y evolucionadas de la enfermedad y requieren un manejo terapéutico más agresivo.
2. Perfil de bajo riesgo: los pacientes con HAP con formas moderadas o graves de la enfermedad pero sin datos de mal pronóstico.

Se inicia el tratamiento y se reevalúa la situación cada 3-6 meses estableciendo como objetivo que el paciente esté en el perfil de bajo riesgo. Si la respuesta al tratamiento es la adecuada y el paciente permanece estable en bajo riesgo se debe continuar con el mismo tratamiento. Si por el contrario, el paciente se encuentra en situación de "alto riesgo" se harán los cambios terapéuticos necesarios para modificar su perfil de riesgo.

Los criterios utilizados para clasificar a los pacientes en alto y bajo riesgo se especifican en la tabla 1.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

A continuación se revisan brevemente los aspectos más novedosos que se han producido en el arsenal terapéuti-

TABLA 1. Factores que definen el perfil de riesgo de la enfermedad

| Bajo | Determinante del riesgo | Alto |
|-----------------------|---|--|
| No | Evidencia clínica de insuficiencia cardíaca | Sí |
| Estabilidad Clase II | Progresión | Rápida Clase III persistente Clase IV |
| > 400 m | Test de 6 min | < 350 |
| < 600 pg/ml y ↓ | NT-Pro-BNP* | > 1.400 y ↑ |
| Disfunción leve de VD | Ecocardiograma | Derrame pericárdico Disfunción grave de VD |
| Disfunción leve de VD | Hemodinámica | ↑ PAD ↓ IC < 2 lat./min/m ² ↓ SatO ₂ en AP < 63% |

*Los niveles de corte del Pro-BNP todavía no están claramente establecidos.
AP: arteria pulmonar; IC: índice cardíaco; PAD: presión aurícula derecha; SatO₂: saturación de oxígeno; VD: ventrículo derecho.

co. No es nuestro objetivo exponer de forma exhaustiva la información disponible de cada fármaco sino sólo reseñar los ensayos clínicos o estudios que han aportado una información relevante.

Prostanoides

Epoprostenol. Es el fármaco del que se dispone de mayor experiencia clínica, el que ha demostrado más claramente su eficacia en pacientes con HAP en clase funcional IV y del que existen evidencias más sólidas en cuanto al incremento de supervivencia. Se administra por vía intravenosa continua a través de un catéter central permanente, con las complicaciones que ello puede conllevar. La interrupción de la administración puede producir efecto rebote y graves complicaciones, y por lo tanto debe reinstaurarse en el periodo más breve posible.

Iloprost. Es un análogo de la prostaciclina con una vida media sérica de 20-25 min que se administra por vía inhalada. Se requieren de 6 a 9 sesiones de inhalación diarias. También puede administrarse por vía intravenosa, aunque la experiencia clínica es escasa.

Treprostinil. Es el análogo de prostaciclina con vida media más larga (2-3 h), lo cual permite su administración por vía subcutánea. El principal efecto secundario es el dolor e inflamación local en el punto de infusión, que requiere medidas terapéuticas específicas y puede obligar al cambio del tratamiento. Se puede administrar también por vía intravenosa, aunque la experiencia es escasa. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para validar la eficacia de su administración por vía inhalada y oral.

Antagonistas de los receptores de endotelina

La endotelina (ET-1) es un potente vasoconstrictor producido por el endotelio. Existen 2 tipos de receptores de la ET-1. El RET-A, que se localiza en las células musculares lisas (CML), con efecto predominante vasoconstrictor y proliferativo. El RET-B se localiza en las células endoteliales y en las CML. El efecto que media sobre las CML es vasoconstricción y proliferación. Sin embargo, la acción del RET-B sobre las células endoteliales se produce mediante la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina, principalmente vasodilatadora. Se distinguen farmacológicamente en función de su afini-

Avances en Hipertensión Pulmonar

TABLA 2. Ensayos clínicos controlados con placebo y aleatorizados realizados con inhibidores de los receptores de la endotelina

| | BREATHE-5 | EARLY | BENEFIT | STRIDE-1 | ARIES-1 |
|---------------------|---------------------------------------|---|---------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Fármaco | Bosentán | Bosentán | Bosentán | Sitaxsentán | Ambrisentán |
| Pacientes | 54 | 185 | 157 | 178 | 202 |
| Etiología | CC Eisenmenger | HAPI/ETC | HPTC | HAPI/CC/ETC | HAPI/ETC/VIH/ anorexígenos |
| Clase funcional | III | I-II | III-IV | II-IV | I-IV |
| Resultados | 6 min: sí (+ 53 m) HD: sí | 6 min: no HD: sí Episodios adversos: sí | 6 min: no HD: sí | 6 min: sí (DD) HD: sí | 6 min: sí (DD) HD: sí |
| Efectos secundarios | No desaturación Hepatotoxicidad 3% | Hepatotoxicidad 10% | Hepatotoxicidad 10% | Hepatotoxicidad 3% | Sin hepatotoxicidad |

DD: dependiente de la dosis. CC: cardiopatías congénitas; ETC: enfermedad del tejido conjuntivo; HAPI: hipertensión pulmonar idiopática; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; RVP: resistencias vasculares pulmonares; 6 min: test de 6 min.

dad por los RET-A y B. Hay en la actualidad 3 fármacos ARE disponibles, el bosentán, antagonista dual de los RET-A y B; el sitaxsentano, antagonista selectivo de los RET-A, y el ambrisentán, también inhibidor selectivo de los RET-A. Los ensayos clínicos realizados recientemente se resumen en la tabla 2.

Bosentán. Fue el primero en ser aprobado su uso (2001) por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para los pacientes en clase funcional III-IV de la OMS. Diversos estudios han demostrado su eficacia y es el ARE el que tiene mayor experiencia clínica. El efecto beneficioso del bosentán también se observó en las cardiopatías congénitas en situación de Eisenmenger (BREATHE-5) y en la HAP en estadios funcionales precoces, clase funcional II (EARLY). Recientemente, un estudio en HAP tromboembólica crónica de ramas periféricas (BENEFIT) también mostró beneficio en la hemodinámica, pero no en la capacidad funcional. La administración de bosentán requiere monitorización de las enzimas de función hepática, aunque sólo en el 3% de los pacientes se requiere la suspensión del fármaco por toxicidad.

Sitaxsentán. Antagonista selectivo de los RET-A. Su uso fue aprobado por la EMA en 2006 para pacientes en clase funcional II-IV. El ensayo clínico STRIDE-1 incluyó a pacientes con HAP idiopática, asociada a colagenosis o cardiopatías congénitas. Las dosis de 100 y 300 mg mostraron un efecto beneficioso en la distancia recorrida en 6 min, en la clase funcional y en el perfil hemodinámico. En los pacientes que recibieron dosis de 100 mg no se observó alteración del perfil hepático. En el ensayo STRIDE-2, en el que se comparó la eficacia de dosis de 50 frente a 100 mg, se determinó que la dosis que tenía un mejor perfil riesgo/beneficio era 100 mg/día, y se encontró en este grupo una elevación de las transaminasas de > 3 el valor normal en el 3% de los pacientes. El sitaxsentán interacciona con la warfarina por competición en el metabolismo hepático, y requiere la disminución de la dosis de warfarina para mantener un nivel correcto de anticoagulación.

Ambrisentán. Es un potente antagonista de los receptores de la ET, con una vida media de 9-15 h, aproximadamente 260 veces más afin para el receptor ET-A que para el receptor ET-B. Su uso fue aprobado por la FDA en

2007, y por la EMA este año 2008. Comunicaciones preliminares del estudio ARIES-1, aún no publicado, muestran una mejoría de la distancia recorrida en 6 min en pacientes que recibieron dosis de 5 y 10 mg, sin observar elevación de las transaminasas en ningún paciente. En la continuación en abierto de los estudios ARIES 1 y 2, con 383 pacientes en seguimiento, se puso de manifiesto una alteración del perfil hepático en el 2,1% de pacientes, aunque sólo hubo que interrumpirlo en uno. Un aspecto que cabe destacar es la ausencia de interacción con fármacos de uso habitual en la HAP como los anticoagulantes o el sildenafil.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

Sildenafil. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 que se administra por vía oral. La dosis recomendada es de 20 mg/8 h, aunque se ha empleado en dosis hasta 4 veces superiores. El estudio de extensión del SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension) se realizó con 80 mg/8 h. Recientemente, el efecto beneficioso del sildenafil se ha observado en 104 pacientes con HAP tromboembólica no quirúrgica, con mejora en su clase funcional, test de 6 min y perfil hemodinámico durante 1 año de se-

guimiento; la dosis utilizada fue de 50 mg/8 h. El sildenafil interacciona con algunos fármacos antirretrovirales y exige ajuste de dosis. Nunca puede utilizarse conjuntamente con nitratos por riesgo de hipotensión grave.

Tadalafil. Es un inhibidor más potente de la fosfodiesterasa-5. Actualmente se está completando un ensayo clínico controlado de eficacia en HAP.

TRATAMIENTO COMBINADO

El tratamiento combinado con fármacos de distintas categorías está indicado si con un régimen de monoterapia no se alcanza situar al paciente en un perfil de bajo riesgo y aceptable control de la HAP. El tratamiento combinado consiste en utilizar de manera simultánea 2 o 3 grupos de fármacos: prostanoides con sildenafil, prostanoides con bosentán, bosentán con sildenafil, prostanoides con bosentán y sildenafil. Recientemente se han realizado varios ensayos clínicos (tabla 3) que han analizado la eficacia y seguridad de diferentes combinaciones. Sin embargo, la información obtenida no es suficiente y en la actualidad existen varios ensayos clínicos en marcha para intentar aclarar cuestiones todavía pendientes.

No existe en este momento información suficiente sobre la combinación más eficaz, su dosificación, ni los efectos secundarios que pueden producirse. Por ello se recomienda extremar la vigilancia y realizarlo sólo en las unidades de referencia en HAP.

TABLA 3. Ensayos clínicos controlados con placebo y aleatorizados realizados con tratamiento combinado

| | BREATHE-2 | STEP | COMBI | PACES-1 |
|------------------|--------------|-----------|-------------|----------------|
| Agente 1 | Epoprostenol | Bosentano | Bosentano | Epoprostenol |
| Agente 2 | Bosentano | Iloprost | Iloprost | Sildenafil |
| Pacientes (n.º) | 32 | 67 | 40 | 267 |
| Duración (meses) | 4 | 3 | 3 | 4 |
| Objetivo 1 | RVP | 6 min | 6 min | 6 min |
| Clase II (%) | ? | 1 | ? | 26 |
| Clase III (%) | 76 | 94 | 100 | 66 |
| Clase IV (%) | 24 | 5 | | 6 (perdidos 2) |
| HAPI (%) | 83 | 55 | 100 | 79 |
| ETC (%) | 17 | ? | ? | 17 |
| 6 min | Sin cambios | 26 | -10 | 26 |
| Hemodinámica | ? | Reduce | Sin cambios | Reduce |

ETC: enfermedad del tejido conjuntivo; HAPI: hipertensión pulmonar idiopática; RVP: resistencias vasculares pulmonares; 6 min: test de 6 minutos.

Bibliografía recomendada

American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126: S1-S92.

American College of Chest Physicians. Medical Therapy for pulmonary arterial hypertension. Update ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131: 917-28.

Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:87-99.

Dupuis J, Hoepfer M. Endothelin receptor antagonism in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:407-15.

Escribano P, Ruiz Cano MJ. Tratamiento. En: Gómez Sanchez MA, Escribano Subias P, editores. *Protocolos de actuación en hipertensión arterial pulmonar*. Madrid: Edimsa; 2007. p. 43-50.

Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:523-66.

Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:891-901.

Reichenberger F, Voswinckel 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.

Avances en biopatología

VI. Peinado Cabré y J.A. Barberà Mir

Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tórax. Hospital Clínic i Provincial. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La patogenia de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es enigmática, y la falta de consenso en determinar el origen de esta enfermedad está reflejada por los resultados, en ocasiones contradictorios, de los estudios clínico-farmacológicos de varias sustancias vasoactivas.

Todas las formas de HAP crónica se caracterizan por un incremento de la resistencia pulmonar vascular debido a cambios estructurales y ce-

lulares de la pared de las arterias y arteriolas pulmonares. Desde un punto de vista anatomopatológico, prácticamente todos estos cambios se caracterizan en mayor o menor grado por un incremento del número de células que expresan α -actina de músculo liso en la pared de los vasos. No obstante, el origen de estas células y los mecanismos moleculares que causan su acumulación permanecen en gran medida sin identificar.

A pesar de la divergencia en la etiopatogenia de las diferentes enfermedades con HAP asociada, varias líneas de trabajo de investigación desarrolladas en los últimos años han aportado evidencias que indican que la inflamación puede ser un mecanismo común a todas ellas. No obstante, las células inflamatorias, los factores de crecimiento, las citocinas y quemoquinas pueden ser diferentes en cada entidad teniendo un papel destacado en la evolución de los cambios estructurales (fig. 1).

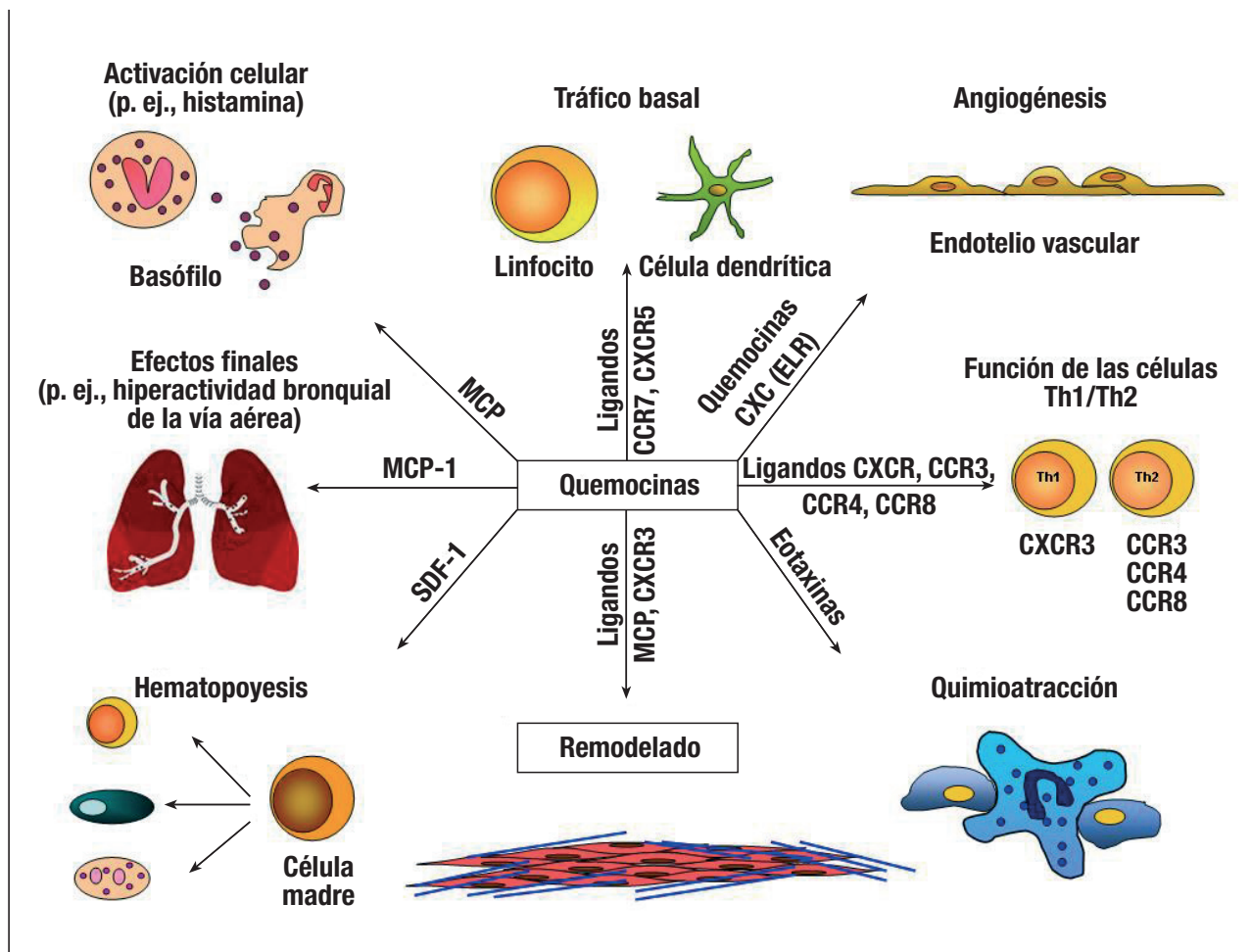


Figura 1. Funciones pleiotrópicas de las quemoquinas. Las quemoquinas se han implicado en múltiples funciones de inmunidad y homeostasis. Algunos ejemplos de estas funciones se representan en la figura. Las quemoquinas más representativas y sus receptores se indican sobre las flechas.

ETIOPATOGENIA DEL REMODELADO VASCULAR

Disfunción endotelial

El endotelio pulmonar modula el tono vascular mediante la liberación de sustancias vasoconstrictoras (factor constrictor derivado del endotelio [EDCF]) y vasorrelajadoras (factor de relajación derivado del endotelio [EDRF]). Esto es importante, ya que numerosos estudios han demostrado la alteración en la síntesis y liberación de los EDCF y EDRF, no sólo en la HAP primaria, sino también en las formas secundarias como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En todas ellas, la disfunción endotelial pulmonar, entendida como un desequilibrio de la síntesis o liberación entre EDCF y EDRF, contribuye de una forma importante en la alteración del tono vascular. Además, muchos de estos mediadores tienen un efecto sobre la proliferación de células musculares lisas (CML) y la alteración en su síntesis puede facilitar el desarrollo de la hipertrofia vascular.

En la HAP idiopática, además de la hiperplasia de la media y la íntima por CML, la proliferación desorganizada de células endoteliales induce la formación de estructuras complejas como las lesiones plexiformes. En la EPOC y en otras enfermedades respiratorias con hipertensión pulmonar (HP) asociada, los cambios vasculares más evidentes se caracterizan por la proliferación intimal de células con fenotipo de CML. La producción alterada de uno o varios mediadores vasoactivos como el óxido nítrico, la prostaciclina, la endotelina-1, la serotonina y el tromboxano, han sido reconocidos en el desarrollo de HAP^{1,2}. Los efectos beneficiosos de muchos tratamientos disponibles para la HAP como la administración de prostaciclina o antagonistas de la endotelina tienen que ver en parte con la restauración del equilibrio de esos mediadores. No obstante, si la infla-

mación tiene algún papel en el desequilibrio de estos mediadores no está claro.

Inflamación y autoinmunidad

Existen pruebas que apoyan un mecanismo inflamatorio como elemento que contribuye en la génesis o en la progresión de la HAP. Esta hipótesis inflamatoria se apoya en la identificación en las lesiones plexiformes de un infiltrado inflamatorio perivascular compuesto por macrófagos, linfocitos T y B³. También en la HP asociada a la EPOC, la idea de un proceso inflamatorio como mecanismo iniciador del remodelado vascular deriva de estudios que demuestran un incremento en el número de células inflamatorias que infiltran la adventicia de las arterias pulmonares⁴. Este infiltrado inflamatorio está constituido principalmente por linfocitos T con un predominio de los linfocitos citotóxicos (CD8).

No está claro, sin embargo, cuál es el papel de las células inflamatorias, pero ellas pueden constituir una fuente importante de citocinas y factores de crecimiento que podrían hacer diáspora en las células endoteliales y contribuir al desarrollo de las alteraciones estructurales y funcionales de la pared de los vasos⁵. Esta hipótesis es consistente con el hecho de que el número de células inflamatorias se correlaciona de forma inversa con la función endotelial y directamente con el grosor de la pared⁴.

Varias líneas de investigación también implican como causa de los cambios vasculares a un proceso autoinmune. Esta hipótesis está sustentada en la HAP por la presencia de autoanticuerpos circulantes, citocinas proinflamatorias (p. ej., interleucinas [IL-1 e IL-6]) y la asociación de hipertensión con algunas enfermedades autoinmunes como la esclerosis sistémica y el lupus eritematoso⁶. De hecho, desde un punto de vista patológico, las lesiones vasculares pulmona-

res en la HAP asociada a la esclerosis sistémica son indistinguibles de las presentes en la HAP idiopática. El hecho de que la supervivencia en la HAP asociada a la esclerosis sea peor podría explicarse por un proceso inflamatorio autoinmune más pronunciado.

También en la EPOC ha tomado fuerza en los últimos años la idea de un componente autoinmune como mecanismo que induce el desarrollo de remodelado tisular y/o enfisema^{7,8}. Esta hipótesis se apoya en que la respuesta inmunitaria observada persiste después del abandono de tabaco, lo cual sugiere un mecanismo de auto-perpetuación similar al que ocurre en las enfermedades autoinmunes. Asimismo, se ha observado la presencia de anticuerpos contra elastina en los pacientes con enfisema⁹.

Genética y genómica

Estudios genéticos recientes han destacado un papel clave de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en el remodelado vascular. Se han identificado mutaciones en el receptor II de las proteínas morfogénicas del hueso (BMPR-II) en más del 70% de las familias con HAP familiar. Además, hasta el 25% de los casos con HAP idiopática esporádica presentan mutaciones similares. Hasta la fecha se han identificado 144 mutaciones distintas en 210 familias analizadas¹⁰. Las mutaciones en el receptor I del TGF- β (ALK-1) están también relacionadas con la HAP en familias con telangiectasia hemorrágica hereditaria. Todo ello ha hecho que el interés por el papel de los ligandos de la familia del TGF- β y sus receptores esté creciendo tanto en el estudio de las formas de HAP familiar como no familiar. Dos estudios recientes han demostrado que los mecanismos por los cuales los mutantes de BMPR-II alteran la señalización BMP/Smad es heterogénea y específica de la mutación, es decir, que todos los mutantes son rela-

Avances en Hipertensión Pulmonar

tivamente deficientes en su capacidad de transducir las señales vía Smads en respuesta a algunas, pero no todas, las BMP^{11,12}.

El receptor BMPR-II está marcadamente reducido en los vasos pulmonares de pacientes con mutaciones en el gen¹³. La expresión de BMPR-II está también disminuida en los pacientes con HAP idiopática no asociada a la mutación del gen, lo cual sugiere que factores ambientales o genéticos son necesarios para reducir los niveles de expresión de BMPR-II y desencadenar el remodelado vascular.

Origen de las células musculares lisas

Tradicionalmente se cree que las células con fenotipo de CML y que se acumulan en las lesiones vasculares tienen origen en la proliferación de CML de la media desde donde migran y proliferan hacia la íntima, sufriendo un proceso de desdiferenciación. En los últimos años, sin embargo, este concepto ha cambiado gracias a nuevas aportaciones que sugieren otras fuentes posibles de CML en la íntima de las lesiones vasculares¹⁴. En este sentido, se ha observado que las células progenitoras circulantes son reclutadas en los lugares donde existe daño vascular adoptando un fenotipo similar al de las CML. Este tráfico de células se llevaría a cabo gracias a una cascada de sucesos (rodamiento, adhesión firme y extravasación) en respuesta a un gradiente quimiotáctico donde se cree que las citocinas tienen una función destacada. También se ha observado que células vasculares residentes pueden adquirir características de células musculares en lesiones vasculares. Finalmente, algunos indicios sugieren la posibilidad de que las células endoteliales maduras puedan adquirir un fenotipo muscular mediante un proceso que se ha llamado transición de célula endotelial a célula mesenquimal.

Nuevas terapias en la hipertensión pulmonar

La repoblación del endotelio con células endoteliales funcionales mediante el uso de células progenitoras endoteliales (EPC) es teóricamente atractiva. Los efectos beneficiosos de las EPC sobre las lesiones vasculares se empezaron a investigar en experimentos de daño vascular inducido mecánicamente. El uso de EPC también se ha experimentado en el tratamiento de la HAP en modelos animales. La administración intravenosa de células derivadas de médula ósea atenuó de manera significativa la HAP inducida por la administración de monocrotalina en ratones¹⁵. No obstante, en un modelo similar de HAP inducida por hipoxia no tuvo éxito. Otra de las estrategias ensayadas con resultados prometedores ha sido la administración de EPC transfectadas con el gen de la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) en animales tratados con monocrotalina¹⁶. Todo ello sugiere que la administración de EPC puede inhibir la HAP y el remodelado vascular en modelos animales mediante la aceleración de la reparación endotelial en las arteriolas pulmonares dañadas.

Bibliografía

1. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:892-905.
2. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109:159-65.
3. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2003;22:358-63.
4. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1605-11.
5. Voelkel NF, Tuder RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 1995;8:2129-38.
6. Mouthon L, Guillemin L, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: an autoimmune disease? *Eur Respir J.* 2005;26:986-8.
7. Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax.* 2003;58:832-4.
8. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J.* 2001;17:946-53.
9. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Anti-IL-13 autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med.* 2007;13:567-9.
10. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 2006;27:121-32.
11. Nishihara A, Watabe T, Imamura T, Miyazono K. Functional heterogeneity of bone morphogenetic protein receptor-II mutants found in patients with primary pulmonary hypertension. *Mol Biol Cell.* 2002;13:3055-63.
12. Rudarakanchana N, Flanagan JA, Chen H, Upton PD, Machado R, Patel D, et al. Functional analysis of bone morphogenetic protein type II receptor mutations underlying primary pulmonary hypertension. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1517-25.
13. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, Machado R, Thomson JR, Trembath RC, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation.* 2002;105:1672-8.
14. Peinado VI, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34:257-63.
15. Raoul W, Wagner-Ballon O, Saber G, Hulin A, Marcos E, Giraudier S, et al. Effects of bone marrow-derived cells on monocrotaline- and hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Respir Res.* 2007;8:8.
16. Zhao YD, Courtman DW, Deng Y, Kugathasan L, Zhang Q, Stewart DJ. Rescue of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension using bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells: efficacy of combined cell and eNOS gene therapy in established disease. *Circ Res.* 2005;96:442-5.

Perspectivas futuras

A. Roman
Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una entidad en la que existe un considerable esfuerzo investigador que se ha acentuado en los últimos 15 años. Fruto de este esfuerzo investigador hoy puede decirse que la HAP dispone de un arsenal de tratamiento que era impensable tan sólo 10 años atrás. En primer lugar, fueron un éxito los registros multicéntricos que describieron la historia natural de la enfermedad en los años 1980; han sido un éxito los ensayos clínicos que han permitido registrar más de media docena de fármacos capaces de mejorar el curso natural de la enfermedad y, lo que es más importante, fruto de todo este trabajo está la conciencia en la comunidad científica de que con un esfuerzo continuado es posible aspirar a curar esta rara y terrible enfermedad.

En esta dinámica de progreso se ha de enmarcar el último Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar celebrado en febrero de 2008 en California. Durante este evento se intentó consensuar la mejor evidencia posible en todos los temas relacionados con la enfermedad. En este sentido, una de las ponencias fue sobre perspectivas futuras de la HAP. Dentro de esta ponencia se desarrollaron 5 apartados: a) variaciones genéticas y su papel en la HAP; b) estrategias antiangiogénicas en HAP; c) células madre en HAP; d) desarrollo de estrategias antirremodelado del ventrículo derecho, y, finalmente, e) identificación de biomarcadores para predecir resultados en la HAP. En las siguientes páginas me propongo hacer un resumen escueto de lo que fue el desarrollo de estos cinco puntos.

VARIACIONES GENÉTICAS Y SU PAPEL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La HAP se caracteriza por toda una serie de cambios estructurales de la pared vascular, que se conocen como remodelado y que suponen un incremento de las resistencias vasculares pulmonares. En este proceso es de capital importancia la proliferación e hiperplasia de las células endoteliales y musculares lisas de la pared vascular; se produce además un incremento de la matriz extracelular que conlleva, finalmente, el fallo ventricular derecho. Son múltiples las sustancias involucradas en estos procesos: factores de crecimiento y sus receptores, neurohormonas, citocinas, etc. Los niveles que estos mediadores presentan en el tejido pulmonar van a depender de su expresión genética. En este sentido, las variaciones en la expresión genética del receptor de la proteína morfogénica del hueso (BMPRII), serotonina, proteína transportadora de serotonina, receptor de prostaciclina, prostaciclina sintetasa, óxido nítrico, endotelina-1, receptores A y B de endotelina, etc., son de especial relevancia en el caso de la HAP. Entender la regulación genética de todas estas sustancias, incluyendo el papel de los distintos polimorfismos posibles, va a posibilitar la adquisición de nuevos y útiles conocimientos en el tratamiento de la enfermedad. Algunos relativos a los polimorfismos ya existen, aunque en general no sabemos traducir su significado en la HAP. En este sentido, son conocidos 6 polimorfismos del receptor A de la endotelina (ET-A) y 3 del

receptor B (ET-B)¹. Estos polimorfismos se han asociado a distintos comportamientos de la presión arterial sistémica y, algunos de ellos, se ha asociado a miocardiopatía. En el caso de la óxido nítrico sintetasa, hay 3 isoenzimas. Un polimorfismo concreto de una de ellas se ha visto asociado a un elevado riesgo de enfermedad coronaria². Otras sustancias como la serotonina o la prostaciclina también presentan polimorfismos genéticos que se han relacionado con enfermedad vascular. También los péptidos natriuréticos, el BMPRII y otros mediadores con sus polimorfismos genéticos están directamente implicados en la patogenia y el comportamiento de la HAP. Todos estos conocimientos nos llevarán, finalmente, a considerar que en un futuro próximo los conocimientos de estas variaciones genéticas implicarán una individualización del tratamiento para la HAP. En la actualidad está en marcha un estudio del NIH sobre farmacogenómica en HAP del que se esperan pronto resultados.

ESTRATEGIAS ANTIANGIOGÉNICAS EN HAP. PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

La angiogénesis está estudiada en la circulación sistémica y se considera que puede desempeñar un papel protector en la arteriosclerosis. En este sentido, la potenciación de la angiogénesis se ha llevado a cabo en seres humanos con enfermedad coronaria y vasculopatía periférica con resultados poco alentadores. Por el contrario, el uso de estrategias antiangiogénicas es-

Avances en Hipertensión Pulmonar

tá en amplio uso en oncología ya que se sabe que la angiogénesis se encuentra directamente implicada en el desarrollo de metástasis. Así las cosas, cabe preguntarse si el papel de la angiogénesis en la HAP es bueno o malo. Existe la evidencia de que la angiogénesis está alterada en la HAP y en general las pruebas apuntan a que la angiogénesis está incrementada en esta enfermedad³. La hipótesis de que puede ser buena y protectora en el caso de la HAP se apoya en el hecho de que la inhibición de algunos factores proangiogénicos produce hipertensión inducida por hipoxia y el aumento de la expresión de factores proangiogénicos puede revertir la HAP en el modelo animal⁴. Por el contrario, se están proponiendo estrategias antiangiogénesis como, por ejemplo, estudios con los inhibidores de los receptores de tirosina cinasa, en concreto con sunitinib y sorafenib, que sí que tienen una función en el tratamiento de tumores intestinales en HAP. Otra línea de actuación antiangiogénica propuesta es el uso de estatinas o de los inhibidores de la mTOR que han demostrado una cierta eficacia en modelos animales⁵.

En conclusión, estos datos contradictorios del papel de la angiogénesis en la HAP hacen pensar si no es demasiado temprano para considerar este tipo de tratamientos en la HAP.

FUNCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

El imatinib, antagonista del receptor del factor de crecimiento plaquetario (PDGF), es capaz de revertir el remodelado vascular pulmonar en 2 modelos animales de HAP⁶. Los receptores del PDGF forman parte de la familia de receptores transmembrana de la tirosina cinasa (RTK). El imatinib está aprobado para el tratamiento de varios cánceres y, tras los resultados de estos estudios en modelo animal de HAP, este fármaco se está evaluando en fase

II en HAP. Cabe preguntarse si además del PDGF, otros factores de crecimiento tienen una función relevante en la HAP. También es necesario saber el papel potencial de la angiogénesis, la apoptosis y la proteólisis en la fisiopatología de la HAP. Por último, habrá que saber si estos inhibidores de los factores de crecimiento tienen o no alguna interacción con las 3 vías fisiopatológicas mejor conocidas (prostaciclina, endotelina y óxido nítrico).

CÉLULAS MADRE EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

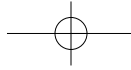
La regeneración o reparación de la vasculatura pulmonar es un concepto que conlleva la promesa de curar la enfermedad. Hay evidencias desde modelos experimentales de que la vasculatura pulmonar puede ser regenerada. En concreto, la terapia génica con la óxido nítrico sintetasa y otros factores angiogénicos puede reducir la HAP inducida por monocrotalina en modelos animales⁷. También se han propuesto otras estrategias como la instilación de células mesenquimatosas intratraqueales, etc. Algunos datos parecen indicar que las células madre podrían participar no en la reparación de la vasculatura pulmonar, sino, al contrario, en la patogenia de la HAP. Además, estas técnicas presentan algunas dificultades que no están resueltas. Las células madre son difíciles de expandir, han presentado resultados confusos en ensayos clínicos, pueden despertar el rechazo inmunológico, no se ha resuelto su inestabilidad genética y de diferenciación, tienen potencial tumorigénico y la ética de estos tratamientos está en discusión. En este estado de la cuestión y mientras llega más información sobre este tratamiento procedente de otras áreas del conocimiento (cardiología, neurociencias, etc.) parece que todavía está lejos el día que podamos pensar de una forma realista en este tratamiento para la HAP.

DESARROLLO DE ESTRATEGIAS ANTIRREMODELADO DEL VENTRÍCULO DERECHO

El fallo ventricular derecho en la HAP condiciona la gravedad de los síntomas y la supervivencia del paciente. Por lo tanto, entender bien los mecanismos de respuesta del ventrículo derecho es de capital importancia en el futuro de la investigación de la enfermedad. Es deseable que se definan mejor las diferencias y similitudes entre la hipertrofia y el fallo ventricular derecho e izquierdo. Entender bien los mecanismos de hipertrofia ventricular derecha y las señales de fallo podrá permitir nuevos tratamientos que promuevan una respuesta estable ante una hemodinámica adversa o un estrés neurohormonal. Sin duda, lo más cercano va a ser la aparición de nuevas medidas de función del ventrículo derecho en clínica e investigación (caterismo de impedancia, análisis de curva presión-volumen del ventrículo derecho). También se van a utilizar más las medidas no invasivas, tanto desde la ecografía (TEI, TAPSE, gasto cardíaco) como por resonancia magnética (gasto cardíaco, funciones sistólica y diastólica). Sin duda, los nuevos tratamientos han de tener un impacto claro en la función ventricular derecha y va a ser importante el estudio de biomarcadores de esta función ventricular e, incluso, se podrían planear estudios histológicos de miocardio y o tejido pulmonar, lo cual pone sobre la mesa la necesidad de biobancos.

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES PARA PREDECIR RESULTADOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

A pesar de los éxitos alcanzados en la última década en el tratamiento de la HAP, no tenemos un tratamiento curativo. Por lo tanto, está claro que es necesario un mejor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad para po-



der identificar nuevas dianas terapéuticas. Esta labor no parece fácil. Por ejemplo, es conocido que la investigación básica todavía presenta el escollo de que todos los modelos animales de HAP son insatisfactorios. Sin embargo, la mejor apuesta para el progreso podría ser la promoción de estudios multicéntricos que puedan reunir grandes cohortes de pacientes. Desde esta perspectiva serán posibles avances en la genética de la enfermedad, en el descubrimiento de nuevas vías fisiopatológicas y nuevos biomarcadores. Es bastante probable que estos nuevos conocimientos nos lleven, en no demasiado tiempo, a un modelo fisiopatológico absolutamente nuevo de la HAP.

Bibliografía

1. Nicaud V, Poirier O, Behague I, Herrmann SM, Mallet C, Troesch A, et al. Polymorphisms of the endothelin-A and -B receptor genes in relation to blood pressure and myocardial infarction: the Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde (ECTIM) Study. *Am J Hypertens.* 1999;12:304-10.
2. Rossi GP, Taddei S, Viridis A, Cavallin M, Ghiadoni L, Favilla S, et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:938-45.
3. Voelkel NF, Douglas IS, Nicolls M. Angiogenesis in chronic lung disease. *Chest.* 2007;131:874-9.
4. Zhao YD, Courtman DW, Ng DS, Robb MJ, Deng YP, Trogadis J, et al. Microvascular regeneration in established pulmonary hypertension by angiogenic gene transfer. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;35:182-9.
5. Paddenberg R, Stieger P, von Lilien AL, Faulhammer P, Goldenberg A, Tillmanns HH, et al. Rapamycin attenuates hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling and right ventricular hypertrophy in mice. *Respir Res.* 2007;8:15.
6. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med.* 2001;22:451-8.
7. Campbell AI, Kuliszewski MA, Stewart DJ. Cell-based gene transfer to the pulmonary vasculature: Endothelial nitric oxide synthase overexpression inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999;21:567-75.

