

REVISTA
ESPAÑOLA DE

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Volumen III - Nº 1

Enero de 2013

EDITORIAL

Nueva etapa para una revista joven

Adolfo Baloira Villar, Miguel Ángel Gómez Sánchez

Directores de Revista Española de Hipertensión Pulmonar.

REVISIONES

Hipertensión arterial pulmonar, ¿hacia dónde vamos en el tratamiento?

Andrés E. Carmona Rubio¹, Gloria S. Vergara de Márquez¹,

Jaime E. Morales Blanhir²

¹*Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Clínico de Maracaibo. Venezuela.*

²*INNSZ. Director del Departamento de Circulación Pulmonar, ALAT. México.*

Poblaciones de riesgo para la aparición de la hipertensión pulmonar: ¿quién, cuándo y cómo?

Dolores Nauffal Manzur, Raquel López Reyes, Marta Ballester Canelles

Servicio de Neumología. Hospital Politécnico Universitario La Fe. Valencia.

Hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de inmunodeficiencia humana. Un enfoque clínico

José Luis Sandoval Gutiérrez

Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

México D. F.

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

Artículos de interés de revistas internacionales

Adolfo Baloira Villar

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra.

AGENDA

Congresos, cursos y reuniones nacionales e internacionales

EDITA

 **Línea**
de Comunicación

COMITÉS

DIRECTORES

Adolfo Baloira Villar
*Servicio de Neumología. Complejo
Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra*

Miguel Ángel Gómez Sánchez
*Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión
Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

COMITÉ DE REDACCIÓN

Juan Albert Barberá Mir	Servicio de Neumología. Instituto Clínico del Tórax. Hospital Clínic. Barcelona.
Pilar Escribano Subías	Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
Javier Gaudó Navarro	Unidad de Hipertensión Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
Antonio Román Broto	Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
Julio Sánchez Román	Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
Julio Sandoval Zárate	Departamento de Cardiopulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México.

COMITÉ ASESOR

Luis Almenar Bonet	Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
Rafael Alonso González	Servicio de Cardiología. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Badajoz.
José María Borro Maté	Servicio de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
Patricia E. Carreira Delgado	Servicio de Reumatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
José Manuel Cifrián Martínez	Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
José María Cortina Romero	Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
M^a Jesús del Cerro Marín	Unidad de Hipertensión Pulmonar Pediátrica. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.
M^a Victoria Egurbide Arberas	Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo (Bizkaia).
Pilar Morales Marín	Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
Mikel Oribe Ibáñez	Servicio de Neumología. Hospital Galdakao. Galdakao (Bizkaia).
Isabel Otero González	Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
Gregorio Miguel Pérez Pérez	Unidad de Circulación Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas).
Pedro Rigueiro Veloso	Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (A Coruña).
Juan José Ríos Blanco	Servicio de Medicina Interna. Grupo Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ). Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Francisco Santos Luna	Unidad de Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
Javier Segovia Cubero	Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid).
Felipe Zurbano Goñi	Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

EDITA



© 2013 Línea de Comunicación
C/ Concha Espina, 8, 1º D - 28036 Madrid
Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46
E-mail: redaccion@revistahp.es
Web: www.lineadecomunicacion.com

ISSN: 2173-9501
Soporte válido: N° 15/11 - R - CM
Depósito Legal: M-10663-2011
Título abreviado: Rev. esp. hipertens. pulm.
Imprime: Tecnología Gráfica

Reservados todos los derechos. No está permitida la reproducción total o parcial de esta revista, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo de los titulares del Copyright.

EDITORIAL	Nueva etapa para una revista joven	7
	Adolfo Baloiara Villar, Miguel Ángel Gómez Sánchez <i>Directores de Revista Española de Hipertensión Pulmonar.</i>	
REVISIONES	Hipertensión arterial pulmonar, ¿hacia dónde vamos en el tratamiento?	10
	Andrés E. Carmona Rubio ¹ , Gloria S. Vergara de Márquez ¹ , Jaime E. Morales Blanhir ² ¹ <i>Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Clínico de Maracaibo. Venezuela.</i> ² <i>INNSZ. Director del Departamento de Circulación Pulmonar, ALAT. México.</i>	
	Poblaciones de riesgo para la aparición de la hipertensión pulmonar: ¿quién, cuándo y cómo?	14
	Dolores Nauffal Manzur, Raquel López Reyes, Marta Ballester Canelles <i>Servicio de Neumología. Hospital Politécnico Universitario La Fe. Valencia.</i>	
	Hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de inmunodeficiencia humana. Un enfoque clínico	22
	José Luis Sandoval Gutiérrez <i>Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México D. F.</i>	
NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS	Artículos de interés de revistas internacionales	29
	Adolfo Baloiara Villar <i>Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra.</i>	
AGENDA	Congresos, cursos y reuniones nacionales e internacionales	33

Nueva etapa para una revista joven

**Adolfo Baloiira Villar,
Miguel Ángel Gómez
Sánchez**

*Directores de Revista
Española de Hipertensión
Pulmonar.*

La Revista Española de Hipertensión Pulmonar es todavía una publicación joven, pero que ha nacido con gran ilusión, y el empeño de intentar convertirse en el medio de referencia para todos los profesionales con interés en esta enfermedad, tanto de España como de Latinoamérica. Por ello se va a producir un cambio sustancial en la revista que atañe a su financiación. Hasta ahora era Pfizer el que soportaba todo el coste de redacción y producción, al que reiteramos nuestro agradecimiento por su extraordinario apoyo para poner en marcha este proyecto y alcanzar los resultados obtenidos, pero las exigencias que hemos impuesto a la revista para consolidarla y cumplir los objetivos marcados nos han llevado a considerar que lo idóneo es abrirla a más patrocinadores, incluyendo todos aquellos que consideren que es un vehículo interesante para sus intereses. Por ello, este número cuenta ya, como sucede con la mayoría de las revistas médicas de prestigio, con publicidad de diversas empresas farmacéuticas, cuyos productos han permitido mejorar las expectativas que tenían los pacientes con hipertensión pulmonar. Queremos agradecerles su esfuerzo, máxime en un momento con importantes dificultades económicas.

El presente número cuenta con trabajos que tratan temas absolutamente candentes. La hipertensión pulmonar ha alcanzado ya la edad adulta, ha salido de ese cajón muchas veces olvidado que agrupa a las enfermedades poco frecuentes y empieza a tomar un protagonismo notable en los ambientes médicos. Cada vez tenemos más indicios de que el tratamiento precoz supone una mejoría significativa en el pronóstico y posiblemente retrase considerablemente el empeoramiento, como se ha podido comprobar en uno de los últimos estudios realizados en Francia de búsqueda activa en pacientes con esclerodermia, pero los registros publicados nos siguen mostrando un enorme retraso diagnóstico en la práctica clínica del día a día. Un objetivo fundamental de esta grave enfermedad es combatir ese problema intentando detectarla en sus fases iniciales. El Dr. Carmona, uno de los principales expertos en hipertensión pulmonar venezolanos, hace un bosquejo de las nuevas vías terapéuticas que se están explorando en estos momentos, algunas todavía en fases iniciales, pero que en los próximos años posiblemente muchas de ellas complementarán los protocolos de tratamiento que tenemos en la actualidad o incluso puedan cambiarlos de forma significativa.

La Dra. Nauffal hace un espléndido recorrido por los aspectos que podrían facilitar el diagnóstico precoz mediante programas aplicados a poblaciones de riesgo. Valorar la relación costo-eficacia de estos programas es siempre prioritario antes de embarcarse en una empresa que puede resultar gravosa. El artículo nos da algunas claves para acercarse a este problema.

Por último, el Dr. Sandoval, uno de los mayores expertos en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de inmunodeficiencia humano, presenta una exhaustiva revisión del tema, tanto de la patogenia, donde aún existen importantes lagunas, como de aspectos clínicos y terapéuticos. Es muy recomendable su lectura, sobre todo para quienes manejan pacientes con esta enfermedad, porque el pronóstico se ve enormemente influido por la presencia de hipertensión pulmonar y una sospecha clínica junto con un diagnóstico temprano mejorará sin duda las expectativas del paciente.

Iniciamos de esta forma una nueva andadura en la que hemos puesto mucha ilusión. Esta revista pretende ser abierta en todos los sentidos con un espíritu dinámico. Es por ello que invitamos a todos los que estén interesados en la hipertensión pulmonar a enviar trabajos para su posible publicación. Cualquier comentario o sugerencia que ayude a mejorar tanto el formato como los contenidos será tenido en cuenta. El Comité Editorial valorará todos los trabajos enviados, y si se ajustan a las normas editoriales y tienen un mínimo de rigor e interés serán incluidos. Estas normas pueden encontrarse en la propia revista. Los temas más candentes, los que generen más controversia y los trabajos originales tendrán preferencia. Confiamos en que cada nuevo número afiance más la percepción de que esta es la revista de todos los que trabajamos con pacientes que padecen hipertensión pulmonar.

Hipertensión arterial pulmonar, ¿hacia dónde vamos en el tratamiento?

Andrés E. Carmona Rubio¹,
Gloria S. Vergara de Márquez¹
Jaime E. Morales Blañir²

¹Unidad de Hipertensión
Pulmonar. Hospital Clínico
de Maracaibo.
Venezuela.

²INNSZ. Director del
Departamento de Circulación
Pulmonar, ALAT.
México.

RESUMEN. El conocimiento de las bases celulares y moleculares involucradas en la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar creció en los últimos años. Se han desarrollado nuevos agentes terapéuticos que apuntan revertir el estrés celular causado por la vasoconstricción sostenida o la acumulación anormal de la matriz extracelular. Los inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de factores de crecimiento, los péptidos vasodilatadores, los inhibidores de Rho quinasa, los agentes estimulantes de guanilato ciclasa y los agentes de acoplamiento de síntesis de óxido nítrico endotelial han demostrado producir un potente efecto vasodilatador pulmonar en estudios piloto en humanos. Por otro lado, los inhibidores de multiquinasa, inhibidores de la recaptación de serotonina, moduladores metabólicos, agonistas del peroxisoma proliferador activado del receptor, inhibidores de survivina e inhibidores de hidroximetilglutaril-Coenzima A reductasa han mostrado revertir la hipertensión pulmonar en roedores, a través de la inhibición de la proliferación celular y la inducción de apoptosis. Este importante número de nuevas terapias ofrecen nuevas alternativas en la búsqueda de un mejor pronóstico para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, terapias nuevas.

ABSTRACT. The knowledge on the molecular and cellular basis involved in the physiopathology of pulmonary arterial hypertension has grown in the past few years. New therapeutic agents have been developed targeting the reversal of cellular stress caused by the sustained vasoconstriction or at stopping the abnormal extracellular matrix accumulation. Tyrosine kinase inhibitors and growth factor inhibitors, vasodilator peptides, Rho kinase inhibitors, stimulators of soluble guanylate cyclase and endothelial nitric oxide synthase coupling agents have been shown to exert potent pulmonary vasodilatory effects in pilot human studies. Multikinase inhibitors, Selective serotonin reuptake inhibitors, metabolic modulators, peroxisome proliferator-activated receptors agonists, surviving inhibitors and hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitors have been demonstrated to be effective at reverting pulmonary hypertension in animal models, through inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis exercised. The increased amount of upcoming therapies offers physicians new alternatives to reach better prognosis on patients with pulmonary arterial hypertension.

Key words: pulmonary arterial hypertension, new therapies.

Correspondencia: Andrés Eduardo Carmona Rubio – Unidad de Hipertensión Pulmonar
Hospital Clínico de Maracaibo – Av. 15 con calle 59 – Urb. La Trinidad – Maracaibo – Zulia – Venezuela
E-mail: carmonarubio@gmail.com

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara y en los últimos años ha sido un modelo para el desarrollo de nuevos tratamientos. Centros expertos han enfocado sus esfuerzos en estudiar la vasculatura pulmonar y el ventrículo derecho. Se han creado nuevas molé-

culas que buscan revertir la vasoconstricción sostenida, para de esta manera evitar la acumulación anormal de la matriz extracelular y la proliferación del músculo liso.

El tratamiento actual en HAP, incluye el uso de 3 grupos de fármacos: prostanoides, antago-

nistas de los receptores de endotelina (ERA) y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), como terapia única o combinada. Estos 3 grupos de fármacos han mostrado evidencia de mejorar la clínica y los parámetros hemodinámicos en los pacientes; aunque solo los prostanoides han mostrado reducir la mortalidad¹.

Terapias médicas futuras en HAP

Algunas de las terapias futuras para el tratamiento de HAP son: el uso de inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de factores de crecimiento (imatinib, gefitinib, erlotinib y patinib), inhibidores de Rho quinasa (fasudil), agentes estimulantes de guanilato ciclasa (riociguat), los péptidos vasodilatadores (péptido intestinal vasoactivo y adrenomedulina) y los agentes de acoplamiento de síntesis de óxido nítrico endotelial (cicletanina) han sido probados en modelos humanos; por otro lado, están los inhibidores de multiquinasa (sorafenib), inhibidores de elastasa, moduladores metabólicos (dicloroacetato), inhibidores de survivina, agonistas del peroxisoma proliferador activado del receptor (PPAR γ) y de inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) que aún se encuentran en etapas iniciales de investigación.

Los inhibidores de la tirosina quinasa, específicamente los inhibidores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), como el mesilato de imatinib, han mostrado resultados esperanzadores en estudios clínicos de fase II². Ghofrani y col³, en un estudio con 59 pacientes en clase funcional II-IV, sugiere el efecto benéfico del imatinib en pacientes con HAP severa⁴. Este medicamento se puede utilizar como terapia adjunta en HAP, porque está dirigido a una vía patológica distinta a los fármacos existentes. Su uso tiene que ser validado en estudios de Fase III. A diferencia de los inhibidores de PDGF, los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) gefitinib, erlotinib y el patinib tienen un efecto terapéutico parcial en modelos animales de HAP, lo que sugiere que no representan una terapéutica opcional⁵.

El péptido intestinal vasoactivo (PIV) es un neuropéptido con propiedades vasodilatadoras potentes. La deficiencia de PIV se ha descrito en tejidos pulmonares de pacientes con HAP idio-

pática. En una serie de casos preliminares, 8 pacientes con HAP idiopática fueron tratados con PIV inhalado (a dosis de 200 μ g) por 3 meses, observándose cambios significativos en la presión arterial pulmonar media (mPAP) < 13 mmHg, índice cardíaco (IC) > 1.7 L/min, resistencia vascular pulmonar (RVP) < ~50% y la caminata de 6 min (C6M) > 113 m, suponiendo otra alternativa terapéutica en el futuro⁶. La adrenomedulina también pudiera tener un papel en la regulación del remodelado vascular inhibiendo la expresión del TGF- β y disminuyendo la acumulación de colágeno en las arterias pulmonares.

La Rho quinasa es parte de una familia de enzimas que está implicada en los procesos de crecimiento celular y en particular en el tono del músculo liso. En un estudio de 8 pacientes, la administración endovenosa de fasudil (un inhibidor de la Rho quinasa) a pacientes con HAP redujo la RVP y la mPAP [de 41.3 \pm 12.8 mmHg a 37.9 \pm 14.6 mmHg (p < 0.05)]. En otro estudio con 9 pacientes con HAP severa, el fasudil también disminuyó en un 17% la RVP⁶, lo que sugiere que este fármaco pueda mejorar la hemodinámica y la severidad patológica de la alteración vascular pulmonar, y proporcionar una razón para el desarrollo clínico de este agente en HAP⁷.

La cicletanina, un agente de acoplamiento de síntesis de óxido nítrico endotelial, derivado de furopiridina, ha mostrado que potencia la producción de prostaciclina endógena. En un estudio se evaluó los efectos a corto y largo plazo. La dosis inicial (50 mg) no tuvo efecto. Se observó disminución de la mPAP (15%) y de la RVP (20%) después de 3-12 meses en el grupo tratado con cicletanina (11 pacientes) a diferencia del tratado con placebo (12 pacientes). Esto nos indica que el tratamiento a largo plazo con cicletanina induce una vasodilatación pulmonar efectiva en pacientes con HAP⁸. Actualmente, se está realizando un estudio randomizado de Fase II con 60 pacientes, que aclarará la eficacia de este medicamento en la HAP cuando se obtengan sus resultados.

La guanilato ciclasa soluble (sGC) es una enzima intracelular transdutora de señales. El riociguat (BAY 63-2521) es un estimulante de la sGC, independiente de óxido nítrico (NO) y dependiente del grupo hemo. Un estudio de Fase II, multi-institucional a 12 semanas con riociguat 1-2.5 mg tres veces al día demostró mejoría

clínica significativa, reducción de la RVP, mPAP y el IC en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH), así como en pacientes con HAP. Debido a lo anterior, se inició un estudio Fase III a nivel mundial con riociguat⁹.

El inhibidor de multiquinasa, sorafenib, previene el remodelado pulmonar y mejora el funcionamiento cardíaco y pulmonar en modelos experimentales de HAP. El sorafenib ejerce un efecto antihipertrófico directo sobre el miocardio, que parece ser mediado por la vía inhibitoria de la serina/treonina quinasa Raf. La combinación de la tirosina y serina/treonina quinasa puede ser una opción para tratar la HAP y el remodelado del ventrículo derecho asociado¹⁰.

El dicloroacetato es un modulador metabólico que incrementa la fosforilación oxidativa mitocondrial, induciendo apoptosis y disminuyendo la proliferación del músculo liso en la arteria pulmonar. Resultados obtenidos en modelos animales con roedores¹¹ dieron paso a la realización de un estudio de Fase I actualmente en curso.

Las estatinas inhiben la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), bloqueando la síntesis de colesterol. Existe evidencia sobre los beneficios del efecto pleiotrópico de las estatinas aunado a sus propiedades de disminuir los niveles de colesterol. Un estudio abierto, observacional utilizando simvastatina (20-80 mg/día) se llevó a cabo en 16 pacientes con HAP. A lo largo de 3 meses, la C6M mejoró en 11/14 pacientes y la RVP en 12/16 pacientes. Se esperan resultados de ensayos clínicos controlados aleatorizados, que están en desarrollo, para poder establecer el verdadero valor de las estatinas en esta entidad⁶.

Diversos estudios sugieren el papel de la serotonina (5-HT) en la patogenia de HAP, aunque el mecanismo es desconocido. Trabajos recientes sugieren que el receptor 5HT2B puede estar

sobrerregulado en HAP, proporcionando una opción terapéutica nueva. Algunos antagonistas de este receptor han sido desarrollados⁶. Otros han mostrado que el transportador de serotonina, una molécula que facilita el mecanismo de transporte transmembrana de serotonina dentro la célula, esta sobrerregulado. Medicamentos que regulen al transportador de serotonina, como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs), son opciones de tratamiento en el futuro⁷. El tratamiento eficaz de la vía 5-HT en pacientes con HAP queda aún por demostrarse.

Existen terapias que están apenas en sus etapas iniciales de investigación. La survivina es una proteína inhibidora de apoptosis expresada en la arteria pulmonar. La inhibición de la expresión inapropiada en HAP es una estrategia terapéutica que busca inducir la apoptosis vascular dependiente de mitocondria¹². Los inhibidores de elastasa están siendo estudiados en un ensayo clínico de Fase I en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹³. Otra estrategia que ha surgido es la activación del peroxisoma proliferador activado del receptor (PPAR γ) produciendo un efecto antiproliferativo, antitrombótico y vasodilatador en la vasculatura, sugiriendo un potencial efecto en la terapéutica de HAP¹⁴.

Conclusión

La HAP se trata en la actualidad con fármacos dirigidos principalmente en restaurar el tono vascular. La atención se enfoca ahora en agentes que apuntan directamente al remodelado vascular. A pesar de todos los resultados favorables en modelos experimentales, ninguna de estas estrategias ha logrado el objetivo principal de curar la HAP. Los avances dependen del progreso en la investigación de la fisiopatobiología de la enfermedad mediante estudios aleatorizados y controlados.

BIBLIOGRAFÍA

1 - Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009 Oct;30(20):2493-537.

2 - Ten Freyhaus H, Dumitrescu D, Berghausen E, Vantler M, Caglayan E, Rosenkranz S. Imatinib mesylate for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 2012 Jan;21(1):119-34.

- 3** - Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, Olschewski H, Peacock AJ, Barst RJ, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Nov 1;182(9):1171-7.
- 4** - Souza R, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006;61(8):736.
- 5** - Dahal BK, Cornitescu T, Tretyn A, Pullamsetti SS, Kosanovic D, Dumitrascu R, et al. Role of epidermal growth factor inhibition in experimental pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Jan 15; 181(2):158-67.
- 6** - Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR: Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther* 2009;121(1):69-88.
- 7** - Rubin LJ, Santana LA: Treatment of pulmonary arterial hypertension: A look to the future. *Avances Cardiol* 2009;29(2):124-9.
- 8** - Aadjian A, Philip-Joët F, Paganelli F, Arnaud A, Levy S. Long-term effects of cicletanine on secondary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998 Mar;31(3):364-71.
- 9** - Lasker GF, Maley JH, Pankey EA, Kadowitz PJ. Targeting soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2011 Apr;5(2):153-61.
- 10** - Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, Milting H, Riedl B, Nikolova S, et al. Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling. *Circulation* 2008 Nov 11;118(20):2081-90.
- 11** - Guignabert C, Tu L, Izikki M, Dewachter L, Zadigue P, Humbert M, et al. Dichloroacetate treatment partially regresses established pulmonary hypertension in mice with SM22alpha-targeted overexpression of the serotonin transporter. *FASEB J* 2009 Dec;23(12):4135-47.
- 12** - McMurtry MS, Archer SL, Altieri DC, Bonnet S, Haromy A, Harry G, et al. Gene therapy targeting survivin selectively induces pulmonary vascular apoptosis and reverses pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2005 Jun;115(6):1479-91.
- 13** - Loukanov T, Geiger R, Agrawal R. Animal models related to congenital heart disease and clinical research in pulmonary hypertension. *Cardiology* 2010;116(1):18-25.
- 14** - Green DE, Sutliff RL, Hart CM. Is peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) a therapeutic target for the treatment of pulmonary hypertension? *Pulm Circ* 2011 Jan 1;1(1):33-47.

Poblaciones de riesgo para la aparición de la hipertensión pulmonar: ¿quién, cuándo y cómo?

Dolores Nauffal Manzur,
Raquel López Reyes,
Marta Ballester Canelles

Servicio de Neumología.
Hospital Politécnico
Universitario La Fe.
Valencia.

RESUMEN. Se hace una revisión sobre los factores de riesgo con evidencia científica suficiente para desarrollar la hipertensión pulmonar. Se incide especialmente en aspectos epidemiológicos, en la histología y en los mecanismos patogénicos de la enfermedad. Para ello se ha utilizado la clasificación de la hipertensión pulmonar en los 5 grandes grupos según el consenso de expertos de Dana Point 2008, siendo la parte correspondiente a la hipertensión arterial pulmonar la más extensa, ya que comprende las enfermedades asociadas a ella mejor conocidas.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, clasificación Dana Point.

ABSTRACT. This is a review on pulmonary hypertension analyzing which risk factors are present in patients with this disease, but only those well-known with strong scientific evidence. Attention is specially paid to epidemiology, histology and pathogenic mechanisms of pulmonary hypertension. Dana Point classification with its 5 groups has been used for it. Remarkable aspects of associated diseases with pulmonary arterial hypertension, the group 1, are exposed carefully, since they are the best known. **Key words:** pulmonary hypertension, arterial pulmonary hypertension, Dana Point classification.

Correspondencia: Dolores Nauffal Manzur – Servicio de Neumología
Hospital Politécnico Universitario la Fe – Bulevar Sur, s/n – 46026 Valencia
Teléfono: 646 589 260 – E-mail: dneuffal@separ.es

¿Quién?

La prevalencia de la hipertensión pulmonar (HP) está en torno a 15 casos/millón de habitantes según el registro francés, lo que conduce a su definición como enfermedad huérfana o minoritaria, pero de la que cada vez se conocen más mecanismos de aparición y por lo tanto se puede tratar mejor¹.

El consenso de expertos reunidos en Dana Point 2008 estableció la clasificación de la HP tal como la conocemos en la actualidad, diferenciándola en 5 grandes grupos (Tabla I). Esta clasificación supone, sobre la anterior de Venecia 2003, una mejor redefinición de los grupos para un manejo más fácil de la enfermedad².

Grupo 1

El grupo 1 con sus subgrupos se corresponde con la hipertensión arterial pulmonar (HAP) pro-

piamente dicha. El remodelado vascular propio de la HAP se debe al crecimiento de las células endoteliales y musculares lisas con un gran aumento del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi en las células de las paredes de las arterias pulmonares, y como consecuencia se produce pérdida de caveolina, disminución de la sintasa del óxido nítrico (eNOS) e hiperactivación del factor de transcripción STAT3³. La neogénesis linfoide pulmonar podría tener también algún papel en el desarrollo de la enfermedad ya que se ha encontrado, en muestras de pulmón de pacientes trasplantados por HAP, tejido linfoide perivascular donde se expresaban IL7 y el factor de crecimiento de las plaquetas A (PAF-A), así como diversas linfotoxinas, contribuyendo de este modo a la remodelación vascular⁴.

Los datos obtenidos en el registro REVEAL muestran que la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) representa el 46,2% y la aso-

ciada el 50,7%⁵. El objetivo de este registro multicéntrico estadounidense realizado entre 2006 y 2009, y por lo tanto basado en la clasificación de Venecia, era analizar las características demográficas, evaluar las diferencias en la evolución según clase funcional y parámetros hemodinámicos e identificar factores clínicos pronósticos⁵. El 80% de enfermos con HAPI pertenecían al sexo femenino y su edad media era de 53 años⁶. Este mayor riesgo del género femenino a presentar HAP podría explicarse por la interacción entre la actividad del sistema de transporte de la serotonina (SERT) y el 17 β estradiol, ya que se comprobó que la administración de la hormona al animal de experimentación inducía la proliferación celular por medio del aumento de la síntesis de serotonina⁷.

Por otra parte, se ha encontrado en una serie de 85 pacientes con HAPI que el déficit de hierro independientemente de la presencia o no de anemia se asocia al riesgo de padecer la enfermedad y que ello podría estar relacionado con el incremento sérico de la IL6, aunque son necesarios más estudios para comprobar esta relación⁸.

En el subgrupo de la HAP hereditaria (HAPH) -antes familiar- merece especial atención la debida a la mutación del gen de la proteína morfogenética del hueso o BMPR2, proteína incluida en los factores de crecimiento TGF β . La mutación del gen incrementa la susceptibilidad de las células endoteliales de las arterias pulmonares (AP) a la apoptosis e induce la secreción de factores del crecimiento, que a su vez estimulan la proliferación de las células musculares lisas de las AP, contribuyendo de esta manera a la remodelación vascular típico de la HAPI⁹. Se considera que existen más de 300 mutaciones de este gen, que está presente en el 70% de la HAPH y también en el 25% de la HAPI; sin embargo, sólo el 20% de las personas portadoras de alguna mutación desarrollan la enfermedad¹⁰.

En el subgrupo de la HAP inducida por fármacos y toxinas, existe únicamente relación de certeza con los anorexígenos aminorex, fenfluramina y dexfenfluramina y con el aceite de colza adulterado¹¹. En el primer caso, el estudio SOPHIA realizado entre 1998 y 2001 en más de 1300 pacientes confirmó la asociación entre HAP y anorexígenos¹². Sobre la HAP secundaria a la ingesta de aceite de colza adulterado, Gómez -Sánchez *et*

TABLA I

Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar*

<p>1.- Hipertensión Arterial Pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idiopática. - Heredable: <ul style="list-style-type: none"> - BMPR2. - ALK1, endoglin. - Desconocido. - Inducida por fármacos y toxinas. - Asociada a HAPA: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades del tejido conectivo. - Infección por el VIH. - Hipertensión portal. - Enfermedad cardíaca congénita. - Esquistosomiasis. - Anemia hemolítica crónica. - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. <p>1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar.</p> <p>2.- Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfunción sistólica. - Disfunción diastólica. - Enfermedad valvular. <p>3.- Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EPOC. - EPI. - Enfermedades pulmonares con patrones mixtos. - Trastornos respiratorios del sueño. - Trastornos de hipoventilación alveolar. - Exposición crónica a la alta altitud. - Anomalías del desarrollo. <p>4.- Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.</p> <p>5.- Hipertensión con mecanismos poco claros o multifactoriales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía. - Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis. - Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enf. Gaucher, t. tiroideos. - Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, IRC en diálisis.

*Dana Point, 2008.

al. encontraron que un 20% de los 20.000 enfermos afectados por el tóxico desarrollaron HAP, que en la mayoría de casos se fue resolviendo en el transcurso del tiempo, pero que produjo la muerte en 32 pacientes, lo que equivalía a una mortalidad global de 1.6/1000¹³. La prevalencia actual de la HAP secundaria al síndrome no es bien conocida.

En cuanto a las asociadas a enfermedades del tejido conectivo, la más frecuente es la secundaria a la esclerosis sistémica (ES) y a su variante el síndrome CREST, y en segundo lugar al lupus eritematoso disseminado (LED). La prevalencia

de HAP en la ES oscila entre el 5 y el 12% según las series, y su presencia agrava de forma importante el pronóstico de la enfermedad, tal como muestra el estudio Itiner-AIR- Sclerodermie^{14, 15}.

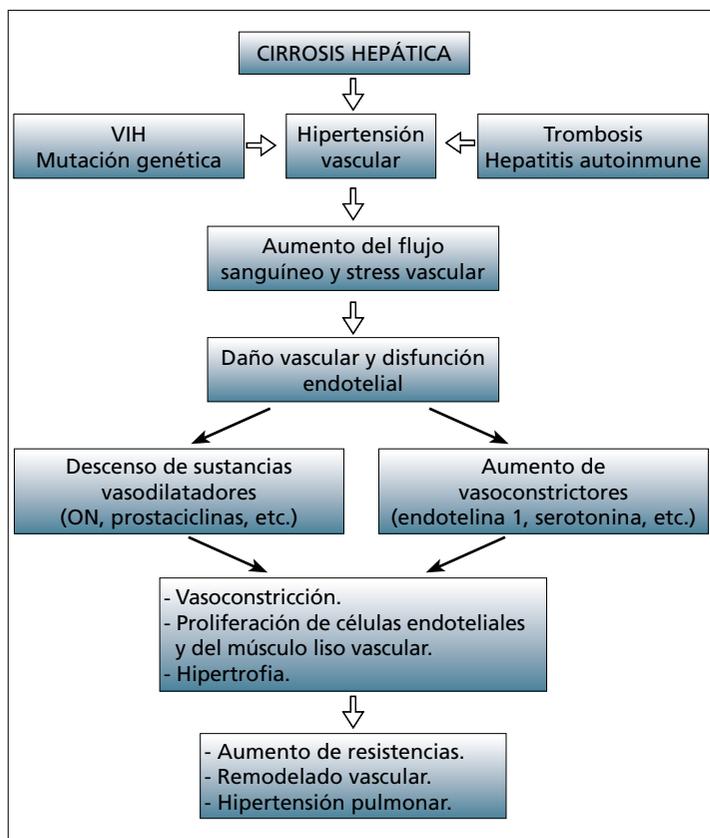


Figura 1.- Mecanismos de aparición de hipertensión pulmonar en la cirrosis hepática.

TABLA II

Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas*
1.- Cortocircuitos izquierda-derecha: <ul style="list-style-type: none"> - Defecto septal auricular. - Defecto septal ventricular. - Defecto aurículo-ventricular. - Ductus arteriosus.
2.- Obstrucción corazón izquierdo: <ul style="list-style-type: none"> - Estenosis mitral. - Estenosis aórtica.
3.- Con aumento del flujo pulmonar: <ul style="list-style-type: none"> - Tronco arterial común. - Transposición de los grandes vasos.
4.- Anomalías de las arterias pulmonares: <ul style="list-style-type: none"> - Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar y derivación colateral aorto-pulmonar. - Hemitroncus.

Tomado de Mulder, Eur Respir Rev 2010;118:308-13.

De ahí la importancia de un diagnóstico precoz en los enfermos con ES, de modo que se recomienda incluso una ecocardiografía anual en estos pacientes¹⁴. En el registro REVEAL la asociación entre ES y HAP fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres⁶. La prevalencia de HAP en el LED varía entre el 0.005% y el 14% y su existencia reduce la supervivencia de estos pacientes, pero no en la manera que sucede con la ES ya que el tratamiento inmunosupresor puede reducir el grado de HP¹⁶⁻¹⁸.

Las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo 2.500 veces superior de presentar HAP al de la población general; sin embargo, afortunadamente, el porcentaje de nuevos casos de HAP en paciente VIH positivos se ha reducido desde el 0,24% en 1993 hasta el 0,03% en 2006¹⁹⁻²². La HAP puede aparecer tanto en la etapa inicial como en la final del síndrome del VIH y no parece estar en relación con el grado de inmunodeficiencia ni tampoco con la cifra de los CD4^{23, 24}. Los enfermos VIH con HAP suelen ser hombres y más jóvenes que en el caso de la HAPI y su pronóstico es peor que el de los sujetos VIH sin HAP^{5, 25}.

La hipertensión portopulmonar (HPP) es la cuarta causa más frecuente de HAP según el registro francés apareciendo entre el 0,6 y el 2% de pacientes con cirrosis hepática y en el 6% de pacientes sometidos a estudio pretrasplante hepático y es más frecuente en hombres^{1, 5}. Las lesiones histológicas son las propias de la HAPI: existe proliferación y remodelación vascular, así como lesiones plexiformes y también fenómenos trombóticos²⁶. La Figura 1 muestra en esquema el mecanismo de aparición de la HPP en enfermos con cirrosis hepática. Se sabe que hay ciertos genes como la caveolina, la superoxidodismutasa, el PAI 1, la aromatasa y la angiopoyetina, que están implicados en la génesis de la HPP²⁷.

Un tercio de los niños con cardiopatías congénitas (CC) no intervenidas desarrollan HAP y entre el 4 y el 9% de la población adulta con CC la padecen²⁸⁻³⁰. La Tabla II muestra los 4 grandes grupos de lesiones cardiacas congénitas, en los que la HAP se produce por la existencia de grandes cortocircuitos sistémicos-pulmonares, con el consiguiente incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP)³¹. Cuando la RVP sobrepasa a la sistémica, el cortocircuito se invierte

(pulmonar-sistémico), lo que se conoce como síndrome de Eisenmenger que representa la forma más grave de HAP-CC³¹. La supervivencia de estos pacientes ha mejorado de forma sustancial en los últimos años, siendo, según el REVEAL, equiparable a la de la HAPI⁵. Los enfermos con síndrome de Down constituyen otra población de riesgo para desarrollar HAP-CC, estimándose que hasta un 45% de estos enfermos la presentan a lo largo de su vida y una parte de ellos en forma de síndrome de Eisenmenger³².

La esquistosomiasis es la tercera enfermedad endémica parasitaria más frecuente en África, Sudeste asiático, China y Brasil y la prevalencia de HAP en esta enfermedad, especialmente cuando hay afectación hepato-esplénica, se estima está en torno al 7%; por lo tanto se considera que la HAP asociada a esquistosomiasis es la causa más prevalente de HAP en todo el mundo³³. El mecanismo de aparición de la HAP es mixto ya que comparte los hallazgos de la HPP con la presencia de obstrucción vascular, respuesta granulomatosa y remodelación del ventrículo derecho, debido todo ello a la penetración de los huevos del parásito en la circulación pulmonar³⁴.

Aunque existe asociación entre HAP y anemia hemolítica crónica, no se conoce con exactitud su prevalencia; sin embargo, sí hay datos en relación con la anemia de células falciformes, cuya prevalencia oscila entre el 6 y el 10,5% según las series^{35,36}.

La HAP asociada a la enfermedad veno-oclusiva (EVO) y a la hemangiomas capilar pulmonar (HCP) representa entre el 5 y el 10% de la HAPI y afecta por igual a ambos sexos³⁷. La EVO puede presentarse de forma asociada a otras enfermedades como colagenosis, en especial en los pacientes con ES, en los que se encuentran los marcadores genéticos HLA-DRW6 y HLA-DRW52 y el LED, en la sarcoidosis y otras granulomatosis, en la infección por VIH y en el trasplante de médula ósea, aunque su incidencia en ellas no es bien conocida^{38,39}. Se han detectado mutaciones del gen BMP2 en la EVO³⁸. En cuanto a la HCP, definida por el hallazgo histológico de proliferación capilar localizada con infiltración vascular, bronquial e intersticial, puede aparecer también en pacientes sin HP, por lo que la verdadera prevalencia de la enfermedad es todavía desconocida³⁷.

TABLA III

Enfermedades asociadas a cardiopatías izquierdas

- 1.- DSVI*:
 - Miocardiopatía dilatada idiopática.
 - Miocardiopatía dilatada isquémica.
- 2.- DDVI**:
 - Hipertensión arterial.
 - Estenosis aórtica.
 - Enfermedad coronaria.
 - Pericarditis constrictiva.
 - Miocardiopatía restrictiva.
- 3.- Valvulopatía mitral.
- 4.- *Cor triatriatum*.

*Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo. **Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo.

Para terminar con el grupo 1, cabe mencionar que el hábito de fumar es un factor de riesgo para la aparición de HAP especialmente en los hombres, aunque son necesarios más estudios para incluir el tabaco entre los factores de riesgo de desarrollo de la enfermedad⁴⁰.

Grupo 2

El grupo 2 está constituido por la HP debida a cardiopatías izquierdas (CPI), que pueden verse en la Tabla III. La prevalencia de HP en estos enfermos aumenta con la gravedad del deterioro funcional de la CPI, estimándose que entre el 40 y el 70% de los pacientes con DDVI aislada, el 60% de los que presentan DSVI y hasta el 100% de los enfermos con valvulopatías desarrollan HP^{2,41,42}.

En una serie de 180 pacientes de nuestra consulta, la DSVI representó el 42%; la DDVI, el 7%; y las valvulopatías, el 41% (datos comunicados en congresos). Los hallazgos histológicos de la HP del grupo 2 comprenden distensión venosa, engrosamiento capilar pulmonar, dilatación linfática y también remodelación vascular, estando, sin embargo, ausentes las típicas lesiones plexiformes de la HAP⁴³. Desde el punto de vista fisiopatológico, existe una combinación de mecanismos: 1) pasivos, debido al efecto retrógrado de la elevada presión del corazón izquierdo sobre las venas pulmonares donde el gradiente transpulmonar es menor de 12 mmHg, y 2) activos, donde se produce lo que se conoce como HP desproporcionada, en la que la presión media de la arteria

pulmonar es mucho más elevada que la presión de corazón izquierdo, lo que conduce a un aumento del gradiente transpulmonar que supera los 12 mmHg y, por lo tanto, la resistencia vascular pulmonar aumenta de forma importante⁴³.

Grupo 3

De los pacientes del grupo 3, se sabe que la aparición de HP empeora el pronóstico de las enfermedades respiratorias crónicas, pero la experiencia en el manejo y tratamiento de esta forma de HP es todavía escasa. La EPOC es una enfermedad con una elevada prevalencia, estimándose en el estudio EPI-SCAN que afecta al 10,2% de la población adulta de nuestro país⁴⁴. No existen datos fidedignos de la incidencia ni de la prevalencia de la HP en la EPOC, aunque en 2 estudios de los años 80 de pacientes con EPOC grave, alrededor del 35% presentaba HP medida por cateterismo cardiaco derecho⁴⁵.⁴⁶ Más recientemente se ha encontrado hasta un 50% de casos de HP, en su mayor parte de grado leve, en pacientes sometidos a cirugía de reducción de volumen⁴⁷. En el mismo estudio, se identificó un subgrupo de enfermos que desarrollaban HP a pesar de presentar un grado moderado de obstrucción de vías aéreas, es decir, se puede encontrar HP desproporcionada en algunos pacientes con EPOC⁴⁷. Histológicamente la EPOC da lugar a remodelado vascular de las arterias pulmonares como en otras formas de HP, afectando especialmente a las arterias musculares y a las arteriolas. Se sabe que además del remodelado, la vasoconstricción hipóxica y la destrucción del lecho capilar pulmonar juegan un importante papel en la génesis de la HP, pero es especialmente relevante el hecho de haberse comprobado que existe disfunción endotelial en la EPOC, disfunción probablemente relacionada con la exposición al humo de cigarrillo que se ha comprobado conduce a la inhibición de la actividad de la sintasa endotelial del óxido nítrico (eNOS) por parte de las células endoteliales^{48, 49}.

En cuanto a la incidencia de HP en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), los estudios muestran resultados muy variables, ya que oscila entre el 32 y el 84% según las series, siendo por otra parte irrefutable que el desarrollo de HP ensombrece el pronóstico de la enfermedad⁵⁰⁻⁵². Los

mecanismos de aparición de la HP son similares a los de la EPOC, pero además la inflamación parece tener un papel importante en este caso ya que se han identificado ciertos marcadores de la inflamación, como el factor de activación plaquetario (PAF) y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)⁵³. Mención aparte merece la asociación fibrosis pulmonar-enfisema relacionada especialmente con el hábito de fumar: la prevalencia de enfisema en pacientes con FPI está en torno al 28% en la serie de Mejía *et al.*, y el 100% de estos presentaba HP grave y como consecuencia una peor supervivencia^{54, 55}.

La prevalencia de HP en enfermos con SAOS oscila entre el 17% y el 53% según las series, suele ser de grado leve y parece estar en relación con las desaturaciones nocturnas, pero en la actualidad se está todavía lejos de conocer en profundidad la relación existente entre ambas enfermedades⁵⁶.

Grupo 4

La incidencia de hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico (HPTEC) se estima en cifras tan variables como del 0,57% al 9%, pero probablemente está infraestimada⁵⁷. Los factores de riesgo identificados para presentar HPTEC son, además de la tromboembolia aguda de pulmón la esplenectomía, el cáncer, la enfermedad inflamatoria intestinal, el hipotiroidismo y la presencia de anticuerpos antifosfolípido⁵⁷. En el proceso participan no sólo la obstrucción vascular, sino también la remodelación⁵⁷.

Grupo 5

De las enfermedades del grupo 5 se conoce algo de la sarcoidosis, mientras que del resto se sabe que el riesgo de presentar HP existe, pero se desconoce su incidencia y prevalencia con exactitud. En el caso de la sarcoidosis, varía entre el 5 y el 34% según los autores, participando en su desarrollo varios factores: la vasculitis granulomatosa que induce a la remodelación vascular, la vasoconstricción hipóxica, la coexistencia de la EVO y también la compresión extrínseca de las arterias pulmonares debida a las adenopatías mediastínicas⁵⁸⁻⁶⁰.

Hasta este momento hemos analizado el

QUIÉN de las poblaciones de riesgo para desarrollar la HP, falta comentar el CÓMO y el CUÁNDO. Pues bien, si un paciente con alguna de las patologías mencionadas tiene una HP estable o subclínica -es decir, en estadio funcional I-, cualquier proceso intercurrente, como una intervención quirúrgica, una infección grave, un shock séptico, una arritmia brusca o un embar-

zo, conduce al empeoramiento de la case funcional o bien a la aparición de los síntomas clínicos de una HP grave.

De ahí el interés de un diagnóstico precoz, de la necesidad de la realización de una ecocardiografía de despistaje en las poblaciones de riesgo y la importancia de establecer el tratamiento por objetivos en la HP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary hypertension in France. *Am J Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
- 2 - Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
- 3 - Sehgal PB, Lee JE. Protein trafficking dysfunctions: role in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2011;1:17-31.
- 4 - Perros F, Dorfmüller P, Montani D, Hammad H, Waelput W, Girerd B, et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Crit Care Med* 2012;185:311-21.
- 5 - McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012;21(123):8-18.
- 6 - Shapiro S, Traiger GL, Turner M, McGoon MD, Wason P, Barst RJ. Sex differences in the diagnosis, treatment and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long term pulmonary arterial hypertension diseases management. *Chest* 2012;141(2):363-73.
- 7 - White K, Dempsie Y, Nilsen M, Wright AF, Loughlin L, MacLean MR. The serotonin transporter, gender and 17 β oestradiol in the developnet of pulmonary arteial hypertension. *Card Res* 2011;90:373-82.
- 8 - Soon E, Treacy CM, Toshner MR, Mackenzie-Ross R, Manglam V, Busbridge M, et al. Unexplained iron deficiency in idipathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2011;66:326-32.
- 9 - Yang X, Long L, Reynolds P, Morrell NW. Expression of mutant BMPR-II in pulmonary endothelial cells promotes apoptosis and a release of factors that stimulate proliferation of pulmonary arterial smooth muclle cells. *Pulm Circ* 2011;1:103-10.
- 10 - Machado RD, Eickelberg O, Elliot G, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *JACC* 2009;54(suppl 1):S32-42.
- 11 - Souza R, Humbert M, Korelitz JJ, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure. Report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008;31:343-8.
- 12 - Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension. An american experience. *Am Heart J* 2006;152:521-6.
- 13 - Gómez-Sánchez MA, Mestre de Juan MJ, Gómez Pajuelo C, López I, Díaz de Atauri MJ. Pulmonary hypertension due to toxic oil syndrome: a clinic-pathological study. *Chest* 1989;95:325-31.
- 14 - Denton CP, Hachulla E. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis and implications for screening. *Eur Respir Rev* 2011;20(122):270-6.
- 15 - Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for deaths and the 3 years survival of patiens with systemic sclerosis: the french Itinér-AIR-Sclerodermie study. *Rheumatology* 2009;48:304-8.
- 16 - Ashkerson RA, Higenbotham TW, Dihn Xuan AT, et al. Pulmonary hypertension in a lupus clinic experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990;17:1292-8.
- 17 - Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 2004;13:506-9.
- 18 - Johnson SR, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erithematosus. *Eur Respir Rev* 2011;20(122):277-86.

- 19** - Cicalini S, Chinello P, Petrosillo N. HIV infection and pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Resp Med* 2011;5(2):257-66.
- 20** - Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, et al. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989;64:1396-9.
- 21** - Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS* 2008;22:35-40.
- 22** - Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved haemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1178-85.
- 23** - Mehta NJ, Khan OA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118(4):1133-41.
- 24** - Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-9.
- 25** - Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67-75.
- 26** - Nayak RP, Li D, Matuschak GM. Portopulmonary hypertension. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:56-63.
- 27** - Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Weisner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening-algorithm. *Hepatology* 2006;44(6):1502-10.
- 28** - McLaughlin VV, Preaberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary hypertension. Diagnosis and management of pulmonary artery hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(suppl1):78S-92S.
- 29** - Duffels MGC, Engelfriet PM, Berger RMF, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;120:198-204.
- 30** - Vonk MC, Broers B, Heijdra YF. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in the Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:961-5.
- 31** - Mulder BJM. Changing demographics of pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases. *Eur Respir Rev* 2010;19:308-13.
- 32** - Van de Bruane A, Delcroix M, Pasquet A, et al. The Belgian Eisenmenger syndrome registry: implications for treatment strategies. *Acta Cardiol* 2009;64:447-53.
- 33** - Dos Santos CJ, Poyares Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Kato Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Resp Med* 2011;5:675-81.
- 34** - Crosby AJF, Southwood M, Stewart S, et al. Pulmonary vascular remodeling correlates with lung eggs and cytokines in murine schistosomiasis. *Am J Crit Care Med* 2010;181:279-88.
- 35** - Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Eng J Med* 2011;365:45-53.
- 36** - Ristow B. Letter to editor. *N Eng J Med* 2011;365:1646-7.
- 37** - Montani D. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. En *Pulmonary Hypertension*, Humbert M, Lynch JP eds, *Lung Biology in Health and Disease*, Informa Healthcare, New York 2009, págs 237-49.
- 38** - Langevitz P, Buskila D, Gladman D, Darlington G, Farewell V, Lee P. HLA alleles in systemic sclerosis: association with pulmonary hypertension and outcome. *Br J Rheumatol* 1992;31:609-13.
- 39** - Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:889-94.
- 40** - Schiess R, Fischler M, Huber LC, Vatandaslar S, Speich R, Ulrich S. Tobacco smoke: a risk factor for pulmonary arterial hypertension? A case-control study. *Chest* 2010;138(5):1086-92.
- 41** - Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-8.
- 42** - Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines for the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-68.

- 43** - Corte TJ, McDonagh TA, Worth SJ. Pulmonary hypertension in left heart disease: a review. *Int J Cardiol* 2012;156:253-8.
- 44** - Miratvilles M, Soriano JB, Garcí-Río F, Muñoz L, Durán-Taulería S, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-8.
- 45** - Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-8.
- 46** - Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long term course of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:993-8.
- 47** - Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary haemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531-6.
- 48** - Blanco I, Barberá JA. Nuevas investigaciones en la hipertensión pulmonar de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica e implicaciones terapéuticas. En *Tratado de Hipertensión arterial pulmonar*. Sueiro Benedito y Gaudó Navarro eds, Ars Médica, Madrid 2009, págs 411-32.
- 49** - Su Y, Han W, Giraldo C, et al. Effect of cigarette smoke on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:819-25.
- 50** - Pitsiou G, Papakpsta D, Bouros D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Respiration* 2011;82:294-304.
- 51** - Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmed S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary artery hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-52.
- 52** - Nadrous HF, Pellika PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:2393-9.
- 53** - Patel NM, Lederer DJ, Borczuck AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:998-1006.
- 54** - Jankowich MD, Rounds SIS. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Chest* 2012;141(1):222-31.
- 55** - Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. Decreased survival associated with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2009;136:10-15.
- 56** - Atwood CW, McCrory D, García JGN, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1):72S-77S.
- 57** - Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2012;21(123):27-31.
- 58** - González EL, Vigliano C, Caneva JO. Sarcoidosis. Presentación clínica y pronóstico. *Medicina (Buenos Aires)* 2010;70:499-502.
- 59** - Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, Barret AB, Lower EE. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:108-16.
- 60** - Caneva JO. Sarcoidosis e hipertensión pulmonar. En *Avances en Hipertensión Pulmonar*, Gómez-Sánchez MA Dir, Elsevier Doyma, Barcelona 2011;21:1-3.

Hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de inmunodeficiencia humana. Un enfoque clínico

José Luis Sandoval Gutiérrez

Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México D. F.

RESUMEN. Desde el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva, la supervivencia de los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana se ha incrementado exponencialmente. Es necesario revisar patologías como la hipertensión arterial pulmonar que se presentan como nuevas entidades y que pueden deteriorar la evolución clínica de este grupo de pacientes.

Palabras clave: VIH, hipertensión pulmonar, cor pulmonale.

ABSTRACT. From arrival of the therapy antiretroviral highly effective, the survival of the patients with virus of human immunodeficiency themselves there is augmented exponentially; is necessary to revise the chronic pathologies as the arterial pulmonary hypertension that are presented like new pathologies and that can deteriorate the clinical evolution of this group of patients.

Key words: HIV, pulmonary hypertension, cor pulmonale.

Correspondencia: José Luis Sandoval Gutiérrez – Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias – Tlalpan 4502 – Colonia – Sección XVI – 14080 (México D.F.)
E-mail: sandovalgutierrez@gmail.com

A partir de la introducción del tratamiento antirretroviral altamente efectivo (ARV) en la mitad de la década de los 90s la expectativa de vida se ha incrementado exponencialmente en los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) así como el patrón de causalidad de muerte¹. La infección ha cambiado de ser aguda y letal a convertirse en crónica y degenerativa. Las complicaciones infecciosas provocaban la agudización de la enfermedad, actualmente son las no infecciosas las que contribuyen a la morbimortalidad, las complicaciones cardio-pulmonares donde emerge la hipertensión arterial pulmonar (HAP), han alertado a los diferentes grupos clínicos en el mundo, habiendo la necesidad de incluir dentro del diagnóstico diferencial de dificultad respiratoria la posibilidad de esta vasculopatía.

El primer caso reportado de HAP/VIH fue en 1987². Hasta el año 2000 solo se habían reportado 200 casos, mostrando la poca atención prestada a esta entidad en los pacientes con VIH (Figura 1). Para 2008 la clasificación internacional de Hipertensión Arterial Pulmonar considera al VIH dentro del grupo I³.

Epidemiología

A nivel mundial existen casi 40 millones de pacientes con VIH⁴, inicialmente se consideraba que la HAP se presentaba en el 0,5% de los mismos⁵. Aunque actualmente existen reportes aislados donde se describe prevalencia de al menos 5% hasta el 8% de la población afectada⁶. La edad promedio de presentación en los pacientes son los 33 años⁷. La proporción hombre-mujer es de 1.5-1⁸.

La HAP/VIH se presenta en todos los estados de la infección del VIH y al parecer no tiene relación con estado de inmunodeficiencia con respecto a la carga viral ni la cuenta de CD4⁹. La supervivencia media es menor comparada con los pacientes que tienen el VIH, pero sin HAP¹⁰. Para el año 2010 se habían reportado alrededor de 500 casos en la literatura médica¹¹.

Mecanismos fisio-patogénicos

Aún no se ha demostrado el efecto del virus dentro de las células del endotelio de la arteria pulmonar, sí se ha identificado sus proteínas acce-

sorias (gp120, Env, Tat y Nef). Las mismas son nocivas para el endotelio ya que se han relacionado como promotoras de apoptosis, crecimiento y proliferación del endotelio¹². Con respecto a la gp120 se ha demostrado *in vitro* que monocitos humanos expuestos a esta proteína a las 24 horas presentan elevación en los niveles de Endotelina 1 (ET-1)¹³.

La proteína estimula a los monocitos y macrófagos para la liberación de citoquinas proinflamatorias¹⁴. La proteína Tat activa las células endoteliales teniendo propiedades angiogénicas¹⁵.

La proteína Nef últimamente es la que más se ha estudiado y mostrado relevancia como posible causal de HAP, sobre todo en primates de experimentación¹⁶. Análisis de las secuencias de esta proteína ha mostrado mutaciones similares a las reportadas en los macacos infectados con virus simiano de inmunodeficiencia quimérico (SHIVnef) y con alteraciones vasculares pulmonares caracterizadas por lesiones plexiformes¹⁷.

Hipótesis de la alfa-1 adrenérgico

Los pacientes con VIH tienen diferentes factores que pueden provocar estimulación crónica de los receptores alfa-1 adrenérgicos de la vasculatura pulmonar, incluyéndose la hipoxia crónica, circulación elevada de norepinefrina, agentes supresores del apetito o el uso de cocaína. La hipoxia crónica puede regular a la alza los alfa-1 adrenerreceptores por activación del factor inducible de hipoxia 1 (HIF-1) localizado en las células del músculo liso de la circulación pulmonar¹⁸.

Actualmente los investigadores en proyectos para la realización de vacunas contra el VIH han experimentado en delecciones de proteína Nef para disminuir la inmunopatogenicidad del virus. Se ha sugerido que la coinfección con virus de hepatitis B, C¹⁹ o con el virus herpético humano tipo 8 (VHH8) pudiesen potenciar la vasculopatía²⁰ (Figura 2).

No hay relación con un causal con el receptor proteico morfogenético óseo (BMP2)²¹, pero hay un incremento significativo en la frecuencia del antígeno leucocitario humano (HLA) clase II DR52 y DR6, y de otros alelos relacionados HLA-DRB1 1301/2, DRB3 0301, DQB1 0603/4 en los pacientes con HAP/VIH²². No hay una correlación entre el número total de CD4, la carga

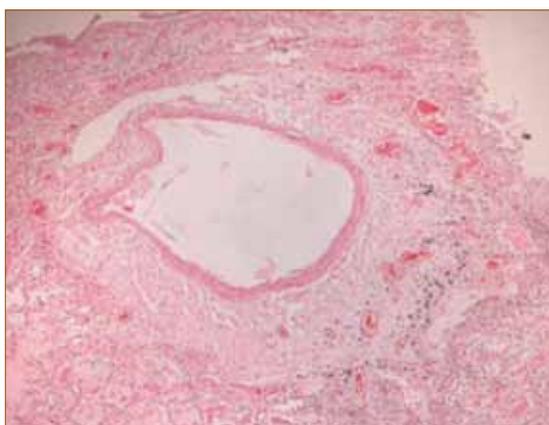


Figura 1.- Corte de arteria pulmonar en paciente con HAP/VIH.

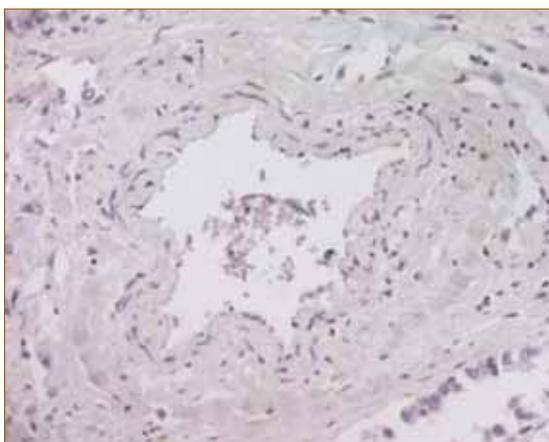


Figura 2.- Positividad inmunohistoquímica de anticuerpo contra VHH 8 en paciente con HAP/VIH en corte de la arteria pulmonar.

viral o historia de infecciones oportunistas en la presencia o no de HAP/VIH²³. Sin embargo, algunos investigadores han encontrado que pacientes con bajas cuentas de CD4 han tenido HAP severa²⁴.

Histológicamente 80% de los casos estudiados presentan lesiones plexiformes haciendo un distintivo especial de la HAP/VIH²⁵.

Presentación clínica

Los síntomas son similares al resto de las presentaciones clínicas de pacientes con HAP, predominando los siguientes: disnea (85%), edema (30%), tos no productiva (19%), fatiga (13%), síncope o casi síncope (12%) y dolor torácico (7%)²⁶.

TABLA I

Clasificación de la OMS (modificada)

<p>1.- Hipertensión Arterial Pulmonar:</p> <p>1.1.- Idiopática.</p> <p>1.2.- Familiar.</p> <p>1.3.- Asociada con:</p> <p>1.3.1.- Desórdenes del tejido conectivo.</p> <p>1.3.2.- Cortos circuitos congénitos (sistémico-pulmonares).</p> <p>1.3.3.- Hipertensión portal.</p> <p>1.3.4.- Infección por VIH.</p> <p>1.3.5.- Drogas y toxinas.</p> <p>1.3.6.- Otros desórdenes.</p> <p>1.4.- Asociado a participación veno-capilar.</p> <p>1.5.- Hipertensión Pulmonar persistente del recién nacido.</p> <p>2.- Hipertensión Pulmonar con enfermedad cardiaca izquierda.</p> <p>3.- Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedad Pulmonar o Hipoxemia.</p> <p>4.- Hipertensión Pulmonar debido a enfermedad trombótica y/o embólica.</p> <p>5.- Misceláneos.</p>

Diagnóstico

Se necesita un enfoque secuencial caracterizado por 4 pasos²⁷: sospecha clínica de hap, detección de HAP, exclusión de otras causas posibles de HAP y evaluación de HAP.

Sospecha clínica de HAP

Cualquier caso de dificultad respiratoria sin signos específicos de enfermedad cardio-pulmonar, la cual incrementa sin explicación. El examen físico revela aumento de la intensidad del segundo ruido pulmonar (P2), galope ventricular en caso severo, soplo tricuspídeo, incremento del pulso yugular venoso y edema periférico.

Detección de HAP

Electrocardiograma (EKG) que usualmente presenta desviación del eje hacia la derecha, hipertrofia ventricular y de aurícula derecha, ocasionalmente bloqueo completo o incompleto de la rama derecha. Desgraciadamente el EKG tiene una baja sensibilidad (55%) y especificidad (70%)²⁸.

Por lo que un EKG en apariencia normal no excluye el diagnóstico. La radiografía de tórax muestra crecimiento de la arteria pulmonar, con campos pulmonares sin infiltrados. El ecocardiograma

es un herramienta útil diagnóstica, pudiéndose observar crecimiento de cavidades derechas y reducción de la sístole-diástole ventricular. Se puede estimar la presión sistólica pulmonar en base de la velocidad pico de la regurgitación de la válvula pulmonar.

El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro en el diagnóstico, pero el mismo no es estrictamente indispensable para inicio de protocolo diagnóstico-terapéutico, a excepción del que paciente sea incluido en un ensayo clínico controlado.

Exclusión de otras causas de HAP

La lista es larga, hay que observar la clasificación de Dana Point (Tabla I)²⁹.

Evaluación de la HAP

La prueba de caminata de 6 minutos es necesaria para evaluar la tolerancia al ejercicio y la mejoría al tratamiento en el paciente con HAP, aunque no ha sido validada totalmente en el complejo HAP/VIH.

Tratamiento

No se ha elegido un agente en específico para los pacientes con HAP/VIH, por lo que se utiliza medidas de soporte y terapia específica.

Terapia de soporte

Oxígeno, diuréticos, anticoagulantes orales y digoxina³⁰. Aunque el uso de los glucósidos en tratamiento de falla cardiaca derecha aún está en controversia al igual que el uso de los anticoagulantes orales ya que no hay suficiente evidencia solo la identificación *in situ* de trombosis de pequeñas arteriolas en necropsias de pacientes con HAP idiopática³¹.

Terapia específica

Bloqueadores de los canales de calcio. Se han sugerido recientemente³². Hay que tomar en cuenta las interacciones posibles con el tratamiento antirretroviral³³.

Prostanoides. El epoprostenol ha demostrado

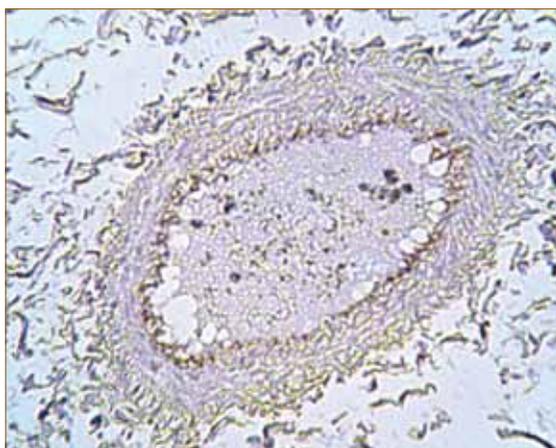


Figura 3.- Positividad inmunohistoquímica de anticuerpo contra endotelina en paciente con HAP/VIH.

beneficio en este tipo de pacientes³⁴. Pero el tipo de presentación (intravenoso, subcutáneo o inhalado) no hace práctico su uso.

Antagonistas de los receptores de endotelina. Bosentan ha demostrado un considerable beneficio en la clase funcional^{35, 36} (Figura 3).

Inhibidores de fosfodiesterasa. Solo hay reportes de casos donde se describe mejoría en la disnea y en la clase funcional³⁷.

Se ha descrito anecdóticamente el uso combinado de sildenafil más óxido nítrico en paciente agudizado³⁸.

Hay que tener precaución con los inhibidores de proteasas, los cuales modifican la farmacocinética del sildenafil³⁹.

Terapia antirretroviral

Aunque no se ha evaluado el efecto del tratamiento ARV en la progresión de la enfermedad de HAP/VIH, se ha sugerido que este no previene el desarrollo de esta vasculopatía. Solo hay un reporte de caso que habla de mejoría a los 2 años con el tratamiento ARV⁴⁰.

Biomarcador para la detección temprana

Existe la necesidad de un biomarcador para la detección temprana de pacientes con susceptibilidad a padecer de HAP/VIH y adelantarse al diagnóstico, están los esfuerzos de un grupo de investigadores para que así sea en un futuro próximo donde se pueda detectar las variantes de

la proteína NEF y que se utilice como una herramienta diagnóstica⁴¹.

Conclusiones

- La HAP/VIH es una enfermedad que está en subregistro.

- A la mínima sospecha de HAP se deben realizar estudios diagnósticos no invasivos.

- Actualmente existe un arsenal terapéutico que permite incrementar la sobrevida de estos pacientes.

- La HAP/VIH contribuye significativamente en la mortalidad.

- La HAP/VIH muestra peor pronóstico que la HAP primaria esporádica.

- Aún la patogénesis de HAP/VIH se desconoce. No se ha establecido una terapéutica óptima de esta entidad.

- La realización de un ecocardiograma en pacientes con VIH que acudan con disnea y/o síncope es mandatorio.

- Los pacientes con VIH que padecen una disnea inducida por el ejercicio deben someterse a exámenes de hipertensión pulmonar cuando se han excluido otras enfermedades pulmonares o cardiacas (por ejemplo, trastornos de la ventilación restrictivos u obstructivos, neumonía, enfermedad cardíaca coronaria). La incidencia de la hipertensión pulmonar aumenta con un factor de 600 en pacientes con VIH, comparados con la población general. No se incluyen las cantidades estimadas de casos no reportados.

- Una sospecha del diagnóstico de hipertensión pulmonar puede basarse en métodos diagnósticos no invasivos (por ejemplo, ecocardiografía). El diagnóstico correcto es fundamental, puesto que se dispone recientemente de nuevas opciones terapéuticas.

- El diagnóstico completo y el tratamiento de los pacientes que padecen cualquier tipo de hipertensión pulmonar deben realizarse en centros especializados, que cuenten con experiencia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar y de la infección por VIH.

- La HAP/VIH es una entidad que se observa en incremento en los pacientes ya que la sobrevida se ha incrementado sustancialmente, es responsabilidad de los clínicos sospechar de esta patología, para el diagnóstico y tratamiento oportuno⁴².

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Lucas S. Causes of death in the HAART era. *Curr Opin Infect Dis* 2012 Feb;25(1):36-41.
- 2 - Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987;18:1293-6.
- 3 - Simonneau G, Robbins Ivan, Beghetti M, Channick R, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-S54.
- 4 - www.unaids.org
- 5 - Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100:1268-71.
- 6 - Niakara A, Drabo YJ, Kambire Y, Nebie LV, Kabore NJ, Simon F. Cardiovascular diseases and HIV infection: study of 79 cases at the National Hospital of Ouagadougou (Burkina Faso). *Bull Soc Patho Exot* 2002; 95:23-6.
- 7 - Metha NJ, Khan IA, Metha RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118:1133-41.
- 8 - Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433-9.
- 9 - Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722-7.
- 10 - Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV associated primary pulmonary hypertension. A case control study, Swiss HIV cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-5.
- 11 - Petrosillo N, Flores S, Almodovar S, Voelkel N. Pulmonary Hypertension Associated with HIV-Taskforce. *PVRI Review*. Jan-Mar 2010;2(1):42-4.
- 12 - Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(5):1196-200.
- 13 - Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, Weih KA, Arthur LO, Goebel FD, Burd PR, Coligan JE, Clouse KA. *J Immunol* 1993 May 15;150(10):4601-9.
- 14 - Kim J, Ruff M, Karwatowska-Prokopezuk E, et al. HIV envelope protein gp120 induces neuropeptide Y receptor-mediated proliferation of vascular smooth muscle cells: relevance to AIDS cardiovascular pathogenesis. *Regul Pept* 1998;75-76:201-5.
- 15 - Rusnati M, Presta M. HIV-1 Tat protein and endothelium: from protein/cell interaction to AIDS-associated pathologies. *Angiogenesis* 2002;5(3):141-51.
- 16 - Marecki J, Cool C, Voelkel N, Luciw P, Flores S. Evidence for vascular remodeling in the lungs of macaques infected with simian immunodeficiency virus HIV/NEF recombinant virus. *Chest* 2005;128(6 Suppl):621S-622S.
- 17 - Mandell CP, Reyes RA, Cho K, et al. SIV/HIV Nef recombinant virus (SHIVnef) produces simian AIDS in Rhesus macaques. *Virology* 1999;265(2):235-51.
- 18 - Semenza GL. Transcriptional regulation by hypoxia-inducible factor-1: molecular mechanisms of oxygen homeostasis. *Trends Cardiovasc Med* 1996;6:151-7.
- 19 - Kuddus RH, Nalesnik MA, Subbotin VM, Rao AS, Gandhi CR. Enhanced synthesis and reduced metabolism of endothelin-1 (ET-1) by hepatocytes-an important mechanism of increased endogenous levels of ET-1 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:725-32.
- 20 - Cool CD, Rai PR, Yeager ME, et al. Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003;349:1113-22.
- 21 - Humbert M. Mediators involved in HIV-related pulmonary arterial hypertension. *AIDS*. 2008;22(suppl 3):S41-S47.
- 22 - Morse JH, Barst RJ, Itescu S, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. An outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1299-301.

- 23** - Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118:1133-41.
- 24** - Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-13.
- 25** - Petipretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994;89:2722-7.
- 26** - Cicalini S, Chinello P, Petrosillo N. HIV infection and pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2011 Apr;5(2):257-66.
- 27** - Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis and clinical approach. *Clin Microbiol Infect* 2011 Jan;17(1):25-33.
- 28** - Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
- 29** - ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619.
- 30** - Rich S, Seidnitz M, Osimani D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
- 31** - Bjornsson J, Edwards WD. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:16-25.
- 32** - Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67-75.
- 33** - Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:143-53.
- 34** - Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1846-50.
- 35** - Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1212-7.
- 36** - Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:92-8.
- 37** - Schumacher YO, Zdebik A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001;15:1747-8.
- 38** - Wpk Mg, Wlj Y. Successful maternal-foetal outcome using nitric oxide and sildenafil in pulmonary hypertension with atrial septal defect and HIV infection. *Singapore Med J* 2012;53(1):e3-e5.
- 39** - Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermans D, Buss N, Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:99-107.
- 40** - Barnier A, Frachon I, Dewilde J, Gut-Gobert C, Jobic Y, Leroyer C. Improvement of HIV-related pulmonary hypertension after the introduction of an antiretroviral therapy. *Eur Respir J* 2009 Jul;34(1):277-8.
- 41** - Almodovar S, Hsue PY, Morelli J, Huang L, Flores SC; Lung HIV Study. Pathogenesis of HIV-associated pulmonary hypertension: potential role of HIV-1 Nef. *Proc Am Thorac Soc* 2011 Jun;8(3):308-2.
- 42** - Sandoval Gutiérrez JL, Stanley R, Murakami A, Reyes Terán G. Hipertensión arterial pulmonar asociada a virus de inmunodeficiencia humana. Una entidad emergente. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2007; 66(2):88-92.

Artículos de interés de revistas internacionales

Adolfo Baloira Villar

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra
Pontevedra

The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension

SC Mathai, MA Puhan, D Lam, RA Wise.

Am J Respir Crit Care Med 2012;186:428-33.

El test de 6 minutos caminando (6MC) ha sido la prueba más importante utilizada en los diferentes ensayos clínicos sobre eficacia de nuevos fármacos en hipertensión arterial pulmonar (HAP). Un metanálisis reciente de Macchia mostró un incremento medio respecto a al placebo de 42,8 metros con múltiples terapias, siendo muy amplias las variaciones individuales (intervalo de confianza del 95% 10-93 metros). Quizá más interesante que la diferencia en números absolutos sería conocer qué porcentaje de pacientes alcanzan un aumento de la distancia que sea clínicamente significativo (MDCS), es decir, que el paciente lo note como beneficioso. No es fácil determinar el valor de esa distancia, que además muy probablemente no será la misma en todos los pacientes. En EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva y fibrosis pulmonar se han publicado trabajos estimando esa distancia, pero en HAP sólo un trabajo de McKenna con una metodología de distribución basada únicamente en análisis estadístico lo ha estudiado. El estudio de Mathai, *et al.* ha utilizado los datos de los 405 pacientes que completaron el estudio PHIRST, ensayo clínico para valorar la eficacia de tadalafilo en HAP. En este ensayo se evaluó el cambio en la distancia recorrida en el 6MC tras 16 semanas de tratamiento y, además, como objetivo secundario, las diferencias en el cuestionario SF-36, un cuestionario genérico de calidad de vida. Para valorar la MDCS los autores del estudio usaron dos métodos diferentes: uno de anclaje y otro de distribución. En el primero se utiliza un parámetro en el que ya se ha establecido la MDCS para estimar cuál es la de la variable de estudio. Obviamente debe haber una relación bastante lineal entre las dos para que el método sea válido. El componente físico del SF-36 cumple este requisito con la distancia recorrida en el 6MC. Los 348 pacientes en los que se dispuso de todos los datos necesarios fueron incluidos en este método. Tomando un valor de 5 puntos de cambio en el componente físico del SF-36, la diferencia mínima clínicamente significativa en el 6MC fue 38,6 metros. Los diferentes métodos de distribución dieron valores ligeramente distintos. Por ejemplo, el análisis EF (tamaño del efecto), que consiste en restar a la distancia recorrida al final del estudio la distancia basal y dividirla por la desviación estándar, mostró una MDCS de 38,4 metros, superponible a la encontrada en el método de anclaje. Otros análisis mostraron valores entre 25,1-38,5 metros. Cuando se compara con otras patologías, por ejemplo el enfisema, los datos extraídos del NETT publicados por Puhan, *et al.* muestran una MDCS de 26 metros, en fibrosis pulmonar idiopática du Bois, *et al.* refieren un intervalo entre 24-45 metros. Todos estos datos, aunque similares, deben tomarse con precaución. Se trata en gran parte de análisis estadísticos en donde el tamaño de la muestra y la desviación estándar juegan un papel relevante. La se-

lección de la muestra de estudio también es importante. En el caso de utilizar un método de anclaje es fundamental la elección de una variable adecuada como ancla, que siempre deberá estar basada en el paciente y con significación clínica, ya sea pronóstica o de calidad de vida. Siempre será difícil aplicar a un individuo concreto un valor de MDCS, pero posiblemente, a la hora de realizar ensayos clínicos, conocer cuántos pacientes alcanzan este valor tendrá cada vez mayor importancia. Acorde a este trabajo, un cambio en la distancia recorrida en 6 minutos en el entorno de 35-40 metros en pacientes con HAP parece alcanzar significación clínica.

Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry

P. Escribano, I. Blanco, M. López-Meseguer, et al.
Eur Respir J 2012;40:596-603.

Este artículo es el primer trabajo publicado en una revista de referencia internacional en base a los datos del REHAP (registro español de hipertensión arterial pulmonar). El objetivo fue estimar la prevalencia e incidencia de la enfermedad en nuestro país, así como analizar la supervivencia de los pacientes comparando la real con la estimada mediante algunas de las ecuaciones de predicción publicadas. Un aspecto reseñable es el análisis separado de los casos con HAP tromboembólica crónica (HPTC), una forma con características diferenciadoras dentro de la hipertensión pulmonar. Para conocer la incidencia seleccionaron los pacientes diagnosticados entre el 1 de julio de 2007 y el 30 de junio de 2008. En total se incluyeron 1.028 pacientes de los cuales 866 correspondieron a HAP (314 HAP idiopática, 157 asociada a enfermedades del tejido conectivo, 61 asociada a hipertensión portal) y 162 a HPTC (30% de ellos sometidos a endarterectomía). Aunque existió un retraso diagnóstico importante, es positivo reseñar que en los casos anteriores a 2007 desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico transcurrieron un promedio de 3,7 años, en los casos incidentes se redujo a 2,2 años. Otra diferencia importante fue el porcentaje de test vasodilatadores positivos (21% en los prevalentes vs 12% en los incidentes). Las tasas de incidencia y prevalencia de hipertensión pulmonar fueron 4,6 casos por millón de habitantes/año y 19,2 casos por millón de habitantes, respectivamente. En el caso de la HPTC los valores se situaron en 0,9 y 3,7. El seguimiento medio fue de 3,7 años con un 32% de fallecidos. Ello permitió estimar la supervivencia (excluyendo los casos con test vasodilatador positivo) a 1, 3 y 5 años en 85%, 75% y 65%, no existiendo diferencias significativas entre casos incidentes y prevalentes. Los casos con HPTC mostraron resultados similares. Los pacientes con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, hipertensión portal y los 15 casos con enfermedad veno-oclusiva tuvieron peor supervivencia. Al comparar estos resultados con los obtenidos por la ecuación del registro estadounidense (REVEAL) aunque en el primer año son ligeramente peores, si se aplican a los casos incidentes no hay diferencias. En comparación con el registro francés, tanto los datos de REVEAL como de REHAP muestran mejor supervivencia. Un reciente artículo de M. Humbert publicado en *Eur Respir Rev* (sep 2012) intenta explicar esta disparidad de resultados. En resumen, este primer trabajo muestra unos resultados muy parecidos a los observa-

dos en el registro francés y REVEAL, con leves diferencias en la epidemiología aunque la prevalencia es bastante similar. Posiblemente es preciso ser cautos en los valores obtenidos, dado que el REHAP es un registro voluntario donde probablemente no se incluyen todos los pacientes. El análisis de supervivencia es similar a otros registros, mejor que los datos ofrecidos en Francia, aunque también es necesario poner un punto de cautela dado que la distribución de los diferentes tipos de HP no es exactamente igual. Aunque se ha mejorado el retraso diagnóstico, sigue manteniendo unos tiempos que deberían reducirse de manera drástica.

Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers

A Chida, M Shintani, H Yagi, et al.
Am J Cardiol 2012;110:586-93.

La HAP que aparece en los niños tiene un pronóstico notablemente peor que en adultos, con una supervivencia media sin tratamiento que no llega a 10 meses. Sin embargo, un dato positivo es que más del 40% tienen respuesta positiva al test vasodilatador. Estas dos características hacen que el curso clínico de la enfermedad difiera notablemente del de los adultos. Las mutaciones en el gen que codifica BMPR2 aparecen en más del 70% de los pacientes con HAP hereditaria y en torno a un 20% de formas “esporádicas”. Mutaciones en ALK1 se han relacionado con la coexistencia de HAP y telangiectasia hemorrágica hereditaria. El grupo francés ha publicado un estudio de las características de los pacientes portadores de mutaciones en BMPR2 (*Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1377-83) los cuales tienen edad inferior de inicio de síntomas y son menos respondedores en el test vasodilatador. Hasta ahora ningún estudio se había centrado en niños. El trabajo de Chida, *et al.* incluyó 57 pacientes (30 mujeres) menores de 15 años no relacionados entre ellos seleccionados de 19 hospitales de Japón y China. Todos habían sido diagnosticados en base a cateterismo derecho con los criterios habituales. Para la detección de mutaciones se usó inicialmente secuenciación directa y en los casos negativos se aplicó la técnica de amplificación mediante ligazón múltiple para detectar deleciones o duplicaciones exónicas. También estudiaron ALK1 y varias de las pequeñas proteínas Smad. En 18 casos (33%) se encontraron mutaciones en BMPR2, en 7 (13%) en ALK1 y en el resto ninguna. La edad media en el momento del diagnóstico fue 8,5 años sin diferencias entre los tres grupos. Tampoco se encontraron diferencias en variables como BNP, test de caminar 6 minutos o características hemodinámicas. Respondieron al test vasodilatador el 33% de portadores de mutaciones en BMPR2 comparado con el 42% en los no portadores, diferencia sin significación estadística. De los cinco casos con mutación en ALK1 y test vasodilatador sólo uno tuvo respuesta positiva. No hubo diferencias en la respuesta terapéutica entre los diferentes grupos, pero sí es reseñable que el fármaco con mejores resultados en todos ellos fue epoprostenol. El hallazgo más importante fue el gran impacto pronóstico que tuvo el ser portador de una mutación en BMPR2. Durante el periodo de seguimiento fallecieron 8 de los 18 casos comparado con sólo 3 de los 29 sin ninguna mutación con una supervivencia a 5 años de 55% vs 90% (riesgo relativo de fallecimiento portadores vs no portadores 12,54, $p=0,0003$). En resumen,

la presencia de mutaciones en *BMPR2* en niños con HAP supone un pronóstico claramente peor, aunque el resto de variables clínicas sean similares. El tratamiento más efectivo parece ser epoprostenol.

Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis

EP Judge, A Fabre, H Adamali, JJ Egan.

Eur Respir J 2012;40:93-100.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) suele llevar un curso progresivo con pérdida de función pulmonar hasta llegar al fracaso respiratorio. Hace pocos años se describió la existencia de empeoramiento abrupto, lo que se denominó agudización de la FPI, sin una causa clara. Histológicamente las lesiones corresponden a daño alveolar difuso sobre las lesiones ya establecidas de neumonía intersticial usual. La HAP se asocia a FPI en una proporción todavía por establecer, que algunos estudios con casos referidos para trasplante elevan desde el 33% en el momento inicial hasta el 80% previo al trasplante. Entre los hallazgos histológicos de la FPI se encuentra un recambio vascular acelerado con aumento y destrucción de capilares en proporción a la propia extensión de la fibrosis. El objetivo del trabajo que comentamos fue conocer la incidencia de agudizaciones de la FPI en pacientes en lista de trasplante y ver la relación con el desarrollo de HAP durante el tiempo de espera. Es un estudio realizado en un único hospital irlandés referencia nacional para trasplante pulmonar. Se incluyeron 55 pacientes, 27 de los cuales tuvieron alguna agudización (incidencia anual 19%). Los estudios histológicos fueron realizados en los explantes con cuantificación de la microvasculatura. No hubo diferencias clínicas o funcionales entre los pacientes con o sin agudización. La mortalidad sí se vio fuertemente influenciada dado que fallecieron 16 pacientes del grupo exacerbador (11 de ellos durante la exacerbación) por sólo 6 del grupo no exacerbador. La presencia de hipertensión pulmonar inicial se asoció de forma significativa con la aparición de agudización (RR 2,21), dado que 12 de los 17 pacientes con HAP desarrollaron agudización durante el seguimiento en la lista de espera. Se observó también un incremento de la presión arterial pulmonar media (PaPm) durante la agudización desde 28,6 mmHg hasta 37 mmHg ($p=0,0025$). Al comparar los valores de la PaPm inicial y en el momento del trasplante entre agudizadores y no agudizadores también se encontraron diferencias (21 mmHg a 38 mmHg en el primer grupo, $p=0,039$ vs 22 mmHg a 33 mmHg, no significativo). No hubo diferencias en la presión capilar pulmonar. Tanto la presencia de agudizaciones como de HAP fueron factores independientes predictores de riesgo de mortalidad. Al estudiar los hallazgos en la microvasculatura de los pulmones explantados existió una correlación inversa entre la PaPm y la densidad de microvasos en las zonas panalizadas, pero no en las zonas fibróticas celulares. Este estudio demuestra una asociación significativa entre HAP y agudizaciones de FPI, que al menos en esta serie de pacientes en espera de trasplante, es decir, enfermedad avanzada, no son infrecuentes, existiendo un mayor riesgo de desarrollarlas en los pacientes con PaPm en rango patológico. Acorde a los hallazgos histológicos, una disminución en la densidad de microvasos en las áreas más afectadas por la fibrosis podría tener relación con el desarrollo de HAP.

AGENDA

FEBRERO

- 21** **XVI Cardioforo 2013**
El Escorial, Madrid (España)
<http://www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/694-xvi-cardioforo-2013>
- 21-22** **XXV Curso de Arritmias y Electrofisiología Clínica**
Getafe, Madrid (España)
<http://www.secardiologia.es/images/stories/eventos/2013-02-21-2013-02-22-xxv-curso-de-arritmias-y-electrofisiologia-clinica-las-arritmias-cardiacas-25-anos-despues.pdf>

MARZO

- 1-2** **Translational Aspects of Cardiovascular and Pulmonary Imaging -TACPI2013-**
Madrid (España)
<http://www.secardiologia.es/images/stories/eventos/2013-03-01-2013-03-02-translational-aspects-of-cardiovascular-and-pulmonary-imaging-tacpi2013-.pdf>
- 9-11** **ACC Scientific Session 2013**
San Francisco (USA)
<http://www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/894-acc-scientific-session-2013>

ABRIL

- 18-20** **EuroPREvent 2013**
Roma (Italia).
<http://www.escardio.org/congresses/europrevent-2013/Pages/welcome.aspx>
- 28-30** **XXXIV Congresso Português de Cardiologia**
Centro do Congressos do Algarve, Vilamoura (Portugal).
<http://www.spc.pt/spc/cpc34/default.aspx>

RECEPCIÓN DE REVISTA ESPAÑOLA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Si desea recibir Revista Española de Hipertensión Pulmonar, cumplimente este boletín

Nombre..... Apellidos.....
Calle.....
Población..... Distrito postal..... Provincia.....
E-mail.....

REMITIR A

Línea de Comunicación: C/ Concha Espina, 8, 1º Derecha – 28036 Madrid
Teléfono: 91 411 00 32 – Fax: 91 411 01 46
E-mail: redaccion@lineadecomunicacion.com