

Buenas noticias sobre la hipertensión pulmonar

J.A. Barberà

Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.

Sin duda alguna la hipertensión pulmonar primaria es una de las enfermedades respiratorias más graves y con un pronóstico de vida más corto¹. La especial incidencia que tiene la enfermedad en personas jóvenes añade, si cabe, mayor dramatismo a este diagnóstico². Sin embargo, en los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos implicados en la patogenia y en el tratamiento de este proceso patológico que aportan una buena dosis de esperanza en el objetivo de conseguir controlarlo.

Existen indicios razonables de que la alteración inicial de la hipertensión pulmonar se produce en la célula endotelial. El endotelio tiene un importante papel en la regulación del tono vascular y en el control del crecimiento celular en la pared de los vasos, a través de la síntesis de varias moléculas³. Cuando existe disfunción endotelial, disminuye la síntesis de las moléculas que ejercen acción vasodilatadora y a la vez controlan la proliferación celular, como el óxido nítrico y la prostaciclina, mientras que aumenta la producción de tromboxano y de endotelina 1, cuya acción es la opuesta, es decir, incrementan el tono vascular y estimulan el crecimiento celular⁴. El desequilibrio entre estos mediadores de síntesis endotelial, junto con la acción de otras moléculas reguladoras, como los factores de crecimiento, contribuye a la vasoconstricción y a la proliferación fibromuscular que ocurre en la hipertensión pulmonar³. Además de estos trastornos funcionales, las células endoteliales pueden sufrir cambios en sus características genéticas que dan lugar a su expansión monoclonal⁵. El reconocimiento de la célula endotelial y de los mediadores que ésta sintetiza como elementos clave en la patogenia de las alteraciones de la hipertensión pulmonar ha comportado un nuevo enfoque en el diseño de las estrategias terapéuticas, actualmente más dirigidas a subsanar la disfunción endotelial que a controlar el tono vascular.

La hipertensión pulmonar primaria tiene una fuerte influencia genética, habiéndose señalado que el 6% de los casos sufren una forma heredada de la enfermedad².

Recientemente se han producido importantes avances en este campo, al haberse identificado la mutación génica causante de esta forma de hipertensión pulmonar^{6,7}. El gen causante de la hipertensión pulmonar primaria familiar se ha adscrito al *locus* designado PPH1, localizado en el brazo largo del cromosoma 2 (2q33)^{8,9}. La mutación identificada afecta al receptor tipo II de la proteína morfogénica del hueso (BMPR2)^{6,7}, un receptor de la familia del factor transformante de crecimiento-beta (TGF- β). Más recientemente se han identificado mutaciones del gen *BMPR2* en el 26% de casos con la forma esporádica de hipertensión pulmonar primaria¹⁰. Estos nuevos hallazgos aportan información de gran relevancia para comprender la etiopatogenia de la enfermedad, además de destacar la importancia que tienen los factores de crecimiento en la misma.

Los cambios anatomopatológicos de la hipertensión pulmonar primaria afectan a las distintas capas de la pared arterial, en la que se produce proliferación endotelial y de células musculares lisas. En los casos avanzados, la luz arterial se oblitera, formándose dilataciones preestenóticas y lesiones plexiformes¹¹. Estos cambios no son específicos de la hipertensión pulmonar primaria, sino que también se observan en otras formas de hipertensión pulmonar. Esto ha llevado a considerar que la patogenia de la hipertensión pulmonar en estos distintos procesos puede ser similar³. Muestra de ello es la nueva clasificación surgida del simposio auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tuvo lugar en Evian, Francia, en septiembre de 1998¹². Esta nueva clasificación mejora notablemente la anterior del año 1973, también auspiciada por la OMS, en la que sólo se distinguían dos formas de hipertensión pulmonar: la primaria y la secundaria. En la nueva clasificación, se reconocen cinco formas de hipertensión pulmonar: la arterial, la venosa, la asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia, la de origen tromboembólico crónico y, por último, un grupo misceláneo de enfermedades que afectan directamente a la vasculatura pulmonar¹². Una de las grandes ventajas de esta nueva clasificación es que las distintas formas de hipertensión pulmonar que tienen características anatomopatológicas, y presumiblemente etiopatogénicas, comunes son consideradas conjuntamente y, por consiguiente, su tratamiento es también similar. Así, las formas de hipertensión pulmonar asociadas a las enfermedades del tejido conectivo, a la infección por el virus de la inmun-

Correspondencia: Dr. J.A. Barberà.
Servei de Pneumologia. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: jbarbera@clinic.ub.es.

Recibido: 24-10-00; aceptado para su publicación: 31-10-00.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 105-107)

deficiencia humana (VIH), a la hipertensión portal o al uso de anorexígenos, cuyas características anatomopatológicas son indistinguibles de la hipertensión pulmonar primaria³, se engloban junto a ésta en el grupo de hipertensión arterial pulmonar, y el abordaje terapéutico que se recomienda es análogo¹².

En la actualidad disponemos de tres tratamientos capaces de mejorar la supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar. El primero de ellos es el empleo de anticoagulantes orales. Fuster et al¹³ fueron los primeros en demostrar que la administración de warfarina aumentaba significativamente la supervivencia de los pacientes con la enfermedad. De su estudio se dedujo que la formación de trombosis *in situ*, favorecida por el enlentecimiento circulatorio al pasar la sangre por vasos de calibre reducido, contribuía a la oclusión de la luz vascular. De acuerdo con esto, hoy día se recomienda el empleo de anticoagulantes orales en todos los pacientes con hipertensión arterial pulmonar¹⁴.

El segundo tratamiento disponible consiste en el empleo de dosis elevadas de vasodilatadores antagonistas del calcio¹⁵. Los pacientes con un componente activo de vasoconstricción pulmonar tienen una supervivencia excelente cuando son tratados con antagonistas del calcio y anticoagulantes orales¹⁵. La forma de confirmar que existe este componente de vasoconstricción es demostrar un descenso significativo del tono vascular pulmonar al administrar vasodilatadores de acción rápida. Esta respuesta favorable sólo se observa en el 25 al 30% de los pacientes. Dado que el uso de vasodilatadores orales puede dar lugar a complicaciones graves, potencialmente mortales¹⁶, no es recomendable su empleo a ciegas sin haber comprobado previamente que su administración reduce de forma significativa el tono vascular pulmonar¹². Por este motivo es esencial que al realizar el estudio hemodinámico pulmonar, imprescindible para establecer el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad, éste incluya la valoración de la respuesta frente a vasodilatadores de acción rápida. Los vasodilatadores más empleados con este fin son la prostaciclina, la adenosina y el óxido nítrico. Este último posee la ventaja de que carece de efectos sistémicos¹⁷. Sólo en aquellos pacientes con respuesta vasodilatadora significativa estará indicado el tratamiento con vasodilatadores orales, habitualmente antagonistas del calcio¹². El estudio de la respuesta vasodilatadora aguda no sólo tiene implicaciones terapéuticas, sino también pronósticas, dado que la supervivencia de los pacientes con respuesta favorable es notablemente superior a la de los que no presentan dicha respuesta¹⁵.

El tercer tratamiento es la administración intravenosa continua de prostaciclina (epoprostenol). En 1996 se publicó el primer ensayo terapéutico, controlado y aleatorizado y, por consiguiente, con garantías suficientes para generar evidencia firme, realizado en pacientes con hipertensión pulmonar primaria¹⁸. Este estudio demuestra que la administración continuada de prostaciclina aumenta la supervivencia, incrementa la tolerancia al esfuerzo y mejora la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar¹⁸. Sorprendentemente, los resultados beneficiosos de la prostaciclina son evidentes

tanto en los pacientes que tienen una respuesta vasodilatadora aguda significativa como en aquellos que no la presentan^{18,19}. De esto se deduce que la acción beneficiosa de este fármaco no se debe a su efecto vasodilatador, sino que, presumiblemente, es atribuible a la mejora de la función endotelial y a la reversión del proceso de remodelado vascular pulmonar¹⁹. El empleo de prostaciclina se ha generalizado y, hoy día, se considera el tratamiento de elección en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria en clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA)^{12,14}. Los buenos resultados obtenidos con prostaciclina incluso han permitido excluir a pacientes de la lista de espera para trasplante pulmonar, o bien diferir dicha intervención²⁰. La vida media de la prostaciclina es de sólo 2 a 5 min. Por este motivo, es necesario que sea administrada por vía intravenosa a través de un catéter tunelizado permanente, utilizando una bomba portátil de infusión continua. Esto comporta limitaciones en la actividad del paciente y ciertos riesgos derivados de la manipulación del sistema de administración, como son la infección del catéter o la aparición de sepsis. Asimismo, la prostaciclina tiene importantes efectos secundarios, y tanto el exceso en la dosificación como su interrupción brusca pueden tener consecuencias fatales. En agosto de 1998 se autorizó en España el uso de prostaciclina en infusión intravenosa continua para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar primaria en clase funcional III o IV de la NYHA. El coste del tratamiento es extraordinariamente elevado. Por este motivo, y teniendo en cuenta la complejidad de su administración, la indicación de prostaciclina debe restringirse a aquellos pacientes que no respondan a otros tratamientos, es decir, con respuesta negativa en el test vasodilatador.

Los riesgos potenciales asociados a la administración intravenosa de prostaciclina han suscitado el interés en la búsqueda de tratamientos alternativos. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con distintos fármacos cuyo rasgo común es intentar restablecer o reemplazar la función endotelial. Los fármacos más investigados son los análogos de la prostaciclina, modificados para que puedan ser administrados por vía inhalada (iloprost)²¹, subcutánea (uniprost) u oral (beraprost)²². Otras vías de tratamiento en esta línea son el óxido nítrico inhalado²³, los inhibidores de la fosfodiesterasa²⁴ y los antagonistas de la endotelina 1 (bosentán)²⁵. También se han llevado a cabo ensayos de terapia génica en ratones en los que se ha modificado la expresión de factores endoteliales^{26,27}. Con toda probabilidad, los resultados de estas investigaciones modificarán sustancialmente el tratamiento actual de la hipertensión pulmonar, mejorando su efectividad y facilitando su cumplimentación.

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad de prevalencia muy escasa, estimada en unos 2 casos nuevos por 1.000.000 de habitantes y año². Una de las consecuencias de este hecho es que son pocos los facultativos a quienes se les presenta la eventualidad de atender a alguno de estos pacientes a lo largo de su vida profesional. Por este motivo, es importante tener un elevado nivel de sospecha clínica para establecer el diagnóstico cuanto antes, y que los casos que se detecten

sean atendidos y controlados en centros con experiencia en el cuidado de estos pacientes. De este modo será posible efectuar el diagnóstico adecuadamente y ofrecer con garantías las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad. La administración de alguno de los nuevos tratamientos, en concreto de la prostaciclina, es especialmente compleja y requiere del adiestramiento del paciente y de sus familiares, así como del control estrecho por parte de personal médico y de enfermería especializado que pueda proporcionar apoyo al paciente, tanto en el hospital como en su domicilio, ante posibles complicaciones. Asimismo, dada la rareza del proceso, es conveniente que la atención de los pacientes con hipertensión pulmonar se concentre en centros de referencia en los que sea posible ensayar, en un número suficiente de casos, las nuevas terapéuticas que están surgiendo y, a la vez, adquirir la experiencia necesaria para evaluar críticamente la información disponible. De esta forma será posible transferir con rapidez a nuestros pacientes los avances que se están produciendo en el conocimiento de esta grave enfermedad y que constituyen, sin ninguna duda, una buena noticia para todos.

BIBLIOGRAFÍA

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
- Voelkel NF, Tuder RM. Severe pulmonary hypertensive diseases: a perspective. *Eur Respir J* 1999; 14: 1246-1250.
- Voelkel NF, Tuder RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995; 8: 2129-2138.
- Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-934.
- Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G et al. Family primary pulmonary hypertension (gene *PPH1*) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-744.
- Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA, Loyd JE et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81-84.
- Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-q32. *Nat Genet* 1997; 15: 277-280.
- Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (*PPH1*) to chromosome 2q31-32. *Circulation* 1997; 95: 2603-2606.
- Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding *BMPR-II*, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-745.
- Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E et al. Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80: 1207-1221.
- Rich S, editor. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Co-sponsored by The World Health Organization. Disponible de la World Health Organization a través de Internet: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-117.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
- Partanen J, Nieminen MS, Luomanmaki K. Death in a patient with primary pulmonary hypertension after 20 mg of nifedipine. *N Engl J Med* 1993; 329: 812-813.
- Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 384-389.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-277.
- Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 679-685.
- Hoepfer MM, Schwarze M, Eherding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-1870.
- Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1188-1192.
- Katayama Y, Higenbottam TW, Cremona G, Akamine S, Demoncheaux EA, Smith AP et al. Minimizing the inhaled dose of NO with breath-by-breath delivery of spikes of concentrated gas. *Circulation* 1998; 98: 2429-2432.
- Weiman J, Ullrich R, Hromi J, Fujino Y, Bloch KD, Zapol WM. Sildenafil (Viagra) is a selective pulmonary vasodilator in acute pulmonary hypertension in awake sheep [resumen]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A163.
- Chen SJ, Chen YF, Meng QC, Durand J, Dicarolo VS, Oparil S. Endothelin-receptor antagonist bosentan prevents and reverses hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1995; 79: 2122-2131.
- Geraci MW, Gao B, Shepherd DC, Moore MD, Westcott JY, Fagan KA et al. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999; 103: 1509-1515.
- Campbell AI, Kuliszewski MA, Stewart DJ. Cell-based gene transfer to the pulmonary vasculature: endothelial nitric oxide synthase overexpression inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 21: 567-575.