



Archivos de Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Hipertensión arterial pulmonar: un recorrido por el año 2008

Adolfo Balóira

Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

RESUMEN

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar
BMPR2
Antiendotelina
Sildenafil

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha tenido un espectacular desarrollo, tanto en la terapéutica como en el conocimiento de su patogenia. Durante el año 2008 se han publicado algunos trabajos que han contribuido a mejorar un poco más estos dos aspectos. En lo que se refiere a la patogenia, las mutaciones en BMPR2 siguen ganando puntos como actores fundamentales en el desarrollo de la enfermedad. Se ha podido comprobar que los pacientes que portan alguna de ellas tienen un curso clínico más rápido y grave. Existe una relación entre la vía de BMPR2 y la inflamación de árbol vascular pulmonar. En este año también ha aparecido en escena un nuevo fármaco antiendotelina: ambrisentán. Con una eficacia comparable con la de otros fármacos de su grupo, los efectos secundarios parecen ser bastante menores. Un trabajo importante ha sido la demostración de una mejoría en diversos parámetros de pacientes con HAP en clase funcional II con bosentán. También se han presentado resultados de algunas nuevas combinaciones, como sildenafil y epoprostenol. Un tipo frecuente de HAP es el que aparece asociado a enfermedad tromboembólica. Tanto el tratamiento con sildenafil como, en algunos casos seleccionados, la angioplastia percutánea obtienen respuestas favorables. Por último, en 2008 han visto la luz dos nuevos documentos de consenso, uno español y otro británico que, sobre la base de los conocimientos actuales, clarifican un poco más el manejo de esta grave enfermedad.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pulmonary Arterial Hypertension: a Voyage Around the Year 2008

ABSTRACT

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension
BMPR2
Anti-endothelin
Sildenafil

There have been spectacular developments in pulmonary arterial hypertension (PAH), both in its treatment and knowledge of its pathogenesis. Several studies have been published throughout 2008 that have contributed to improve these two aspects a little. As regards the pathogenesis, mutations in BMPR2 continue gaining points as fundamental factors in the development of the disease. It has been shown that patients who carry any of them have a more rapid and severe clinical course. There is a relationship between the BMPR2 pathway and inflammation of the pulmonary vascular tree. A new anti-endothelin drug, ambrisentan, has also appeared on the scene this year. With an efficacy comparable to other drugs of its group, the secondary effects appear to be a lot less. An important work has been the demonstration of an improvement in several parameters in functional class II in patients with PAH with bosentan. Results using new combinations, such as sildenafil and epoprostenol, have also been presented. A common type of PAH is that which seems to be associated with thromboembolic disease. Treatment with sildenafil and in some selected cases, percutaneous angioplasty, has obtained favourable responses. Finally, in 2008, two new consensus documents have emerged, one Spanish and the other British, which in the light of current knowledge, give a clearer insight into the management of this serious disease.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

En los últimos años hemos asistido a una pequeña revolución tanto en el conocimiento de la patogenia como en lo que se refiere a la terapéutica de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Una patología que había quedado relegada al grupo de las enfermedades huér-

fanas, con una esperanza de vida inferior a la de muchas neoplasias, ha adquirido un protagonismo del que, sin duda, los principales beneficiados fueron los pacientes. Lo que empezó siendo poco más que un proceso de vasoconstricción ha llegado a ser presentado en alguna editorial casi como una forma frustrada de cáncer¹, donde muchos factores de crecimiento y alteraciones en los mecanismos de apoptosis van tomando protagonismo. Por supuesto, no podemos curar la

Correo electrónico: adolfo.baloira.villar@sergas.es

enfermedad, pero disponemos de varias dianas terapéuticas que han permitido desarrollar fármacos que, tanto en monoterapia como asociados, han mejorado notablemente la calidad y la esperanza de vida de los pacientes con HAP. Durante el año 2008 se han presentado algunos interesantes trabajos que han profundizado un poco más en la intrincada red de mediadores celulares con probable protagonismo en la patogenia de esta enfermedad y han visto la luz algunos ensayos clínicos que nos permitirán aclarar un poco más el panorama terapéutico. El objetivo de este artículo es hacer un breve resumen de algunos de ellos.

Genética de HAP: *BMPR2* mantiene su liderazgo

Uno de los más importantes hitos en el campo de la HAP fue el hallazgo de mutaciones en el gen que codifica el receptor tipo 2 de las proteínas morfogenéticas del hueso (*BMPR2*) como principal causante de la forma hereditaria de la enfermedad. Si los primeros trabajos sugerían que un porcentaje de 60% de los pacientes con esta forma de HAP eran portadores de alguna mutación, los últimos estudios que utilizaron técnicas de ligazón múltiple o analizaron regiones promotoras del gen o zonas sin traducción genética elevan esta cifra al 80%. La HAP « esporádica » también se asocia en ocasiones a mutaciones en *BMPR2*; los porcentajes publicados varían entre el 10 y el 30%. Una pequeña serie española de 8 pacientes sin ningún familiar conocido con la enfermedad encontró 3 casos que presentaban alguna mutación en el gen². Dado el tamaño de la serie no se pueden extraer más conclusiones que la existencia de un papel importante de *BMPR2* en la patogenia de la enfermedad, habida cuenta de la extrema infrecuencia de estas mutaciones en la población general. Existen diversos estudios que han ido aclarando los mecanismos de actuación y las interacciones que tienen las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP). Pertenecen a la superfamilia del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) y precisan unirse a dos receptores (*BMPR1* y *BMPR2*), activando una serie de proteínas citoplásmicas llamadas Smad que posteriormente se traslocan al núcleo iniciando la transcripción genética. Existen unas proteínas denominadas Id (inhibidores de la unión al ADN), con un papel fundamental en la transcripción genética dado que impiden la unión de factores de transcripción nuclear a sus dianas, lo que implica regular la proliferación y diferenciación celular. Trembath et al³ demostraron una disregulación en la expresión de los genes Id en las células musculares lisas pulmonares de los pacientes con HAP y mutaciones en *BMPR2*. La regulación transcripcional de Id1 e Id2 por las BMP estaba marcadamente alterada en las células mutantes, lo que se asoció a un fallo en la respuesta supresora del crecimiento celular tras estímulo con BMP. Todo ello aporta nuevas pruebas respecto del papel patogénico de estas mutaciones para el desarrollo de la HAP hereditaria. Un modelo muy interesante para estudiar la importancia de *BMPR2* en HAP es el de los ratones *knockout* para este gen. Utilizando una nueva cepa transgénica se observó que tanto los ratones heterocigotos como los homocigotos presentaban unas cifras de presión arterial pulmonar (PAP) significativamente mayores que los controles a los 2 y 7 meses de edad⁴. Algo más de la mitad de los ratones homocigotos tenía cifras de presión sistólica en el ventrículo derecho superiores a 30 mmHg y presentaban además hipertrofia de la pared ventricular y aumento de la proliferación de células musculares lisas endoteliales. Como conclusiones, los autores demuestran por primera vez in vivo que las mutaciones en *BMPR2* aumentan claramente la susceptibilidad para desarrollar HAP. Es sabido que las BMP en situación de deficiencia de *BMPR2* pueden unirse a receptores ActRIIa (receptores activina tipo II). Sería interesante conocer si la señal producida podría ser equivalente a la generada tras la unión a *BMPR2*. Esto fue estudiado por un grupo de Massachusetts⁵. Se observó que en los controles BMP4 inhibía la proliferación muscular lisa tras estímulo con el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), algo que no sucedió en el caso de células

deficientes en *BMPR2*. Mediante transfección génica con adenovirus, la señal se restablecía. Aunque transitoriamente se estimulaban Smad 1/5/8 a través de ActRIIa y *BMPR2*, sólo persistía la señal vía *BMPR2*. Por tanto, los autores concluyen que la presencia de *BMPR2* es fundamental para el crecimiento y control de las células musculares lisas vasculares pulmonares. La inflamación está comenzando a adquirir un creciente protagonismo en la patogenia de la HAP. Sería de gran relevancia encontrar alguna ligazón entre la vía de las BMP y los mecanismos de inflamación. Existe una interesante proteína, la osteoprotegerina, que puede aportar algunos datos en este sentido. Se trata de una glucoproteína de 60 kDa que pertenece a la superfamilia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una de las más poderosas citocinas proinflamatorias. La osteoprotegerina se expresa en diversos tejidos, incluidos el pulmón y el corazón. Su papel fundamental es regular la apoptosis de diversas células. Cada vez hay más evidencias de su importancia en la patogenia de las enfermedades vasculares. Las BMP, la serotonina y la interleucina 1 (IL-1) incrementan su síntesis. Un grupo británico estudió por primera vez el papel de la osteoprotegerina en la HAP diferenciando a los pacientes en función de presentar o no mutaciones en *BMPR2*⁶. Mientras en los pulmones de los controles apenas se expresaba la proteína se observó una intensa reactividad en las células de las lesiones plexiformes, sobre todo en las células musculares y endoteliales. La concentración sérica también estaba notablemente aumentada. El uso de osteoprotegerina recombinante supuso un aumento del 30% en las células musculares lisas pulmonares y duplicó su migración. Minimizando la expresión de *BMPR2* con oligonucleótidos silenciadores del ARN, la secreción de osteoprotegerina se incrementó 4 veces. Será necesario conocer si todo esto es consecuencia o realmente tiene un papel patogénico en la aparición de la HAP, porque de ello podrían derivarse importantes implicaciones terapéuticas.

Tal como se ha comentado antes, existe una proporción variable de pacientes con HAP esporádica que portan mutaciones en el gen de *BMPR2*. Para conocer si el comportamiento clínico de estos pacientes es similar al de los que no presentan mutaciones se realizó un estudio a partir de los datos del registro francés⁷. Un total de 233 pacientes (195 con HAP idiopática y 38 con HAP familiar) fueron testados para mutaciones en el gen. Se encontró a 68 pacientes con algún tipo de mutación, 40 idiopáticos y 28 familiares. Existieron diferencias en cuanto a la edad de diagnóstico (36 años en portadores frente a 46 en los no portadores), PAP media (64 frente a 56 mmHg), gasto cardíaco (2,13 frente a 2,50 l/m), resistencias pulmonares (17,4 frente a 12,7 mmHg/l/min/m²) y porcentaje de respondedores a la prueba vasodilatadora (el 1,5 frente al 10,3%). Aunque los portadores de mutaciones fallecieron más precozmente, la expectativa de vida desde el diagnóstico fue similar en ambos grupos. Todos estos datos hablan de una enfermedad más temprana y con criterios de mayor gravedad en los pacientes que tienen algún tipo de mutación en *BMPR2*.

Tratamiento de la HAP: ¿algo nuevo?

El tratamiento de la HAP se basa en 3 pilares fundamentales: endotelina (ET), prostanoideos y óxido nítrico (NO). Disponemos desde hace algunos años de potentes fármacos que actúan sobre estas distintas vías, pero por supuesto ninguno consigue curar la enfermedad. Dada la relativa rareza de la HAP, es difícil hacer ensayos controlados con todas las posibles combinaciones de estos fármacos, por lo que, en muchos casos, la información de la que disponemos proviene de series más o menos grandes no controladas, lo que resta evidencia científica a las recomendaciones que podemos hacer. Durante este año se han publicado algunos trabajos que traducen notables esfuerzos con el fin de mejorar los posibles esquemas terapéuticos. El horizonte también comienza a vislumbrar nuevos fármacos con posibilidades reales de llegar a la práctica clínica.

Antagonistas de la endotelina

Un nuevo antagonista de los receptores de la ET irrumpió durante el año 2008 y se está comercializando en algunos países: ambrisentán. Aunque los ensayos en fase 2 eran prometedores, todavía no se conocían en detalle los resultados de los 2 estudios ARIES que permitirían saber si tenía utilidad clínica. En estos ensayos en fase 3, realizados simultáneamente, se probaron 3 dosis distintas (2,5-5 y 5-10 mg) una vez al día durante 12 semanas⁸. El objetivo primario era el cambio en la capacidad de esfuerzo medida con la prueba de la marcha de 6 min. Los objetivos secundarios eran la calidad de vida y la clase funcional. El control se hacía con placebo, por lo que ninguna medicación que actuara sobre alguna de las 3 vías antes señaladas estaba permitida. En ARIES uno se incluyó a 202 pacientes y en ARIES 2 fueron 192 sujetos. A las 12 semanas se observó una mejoría de 31 y 51 m (dosis de 5 y 10 mg) respecto a placebo en ARIES 1, y de 32 y 59 m (dosis de 2,5 y 5 mg) en ARIES 2. La dosis de 5 mg en los estudios combinados supuso una mejoría de 45 m. Se registró también una diferencia significativa en los grupos de tratamiento en el tiempo necesario para el deterioro clínico, clase funcional (sólo en ARIES 1) y calidad de vida. La concentración de péptido natriurético tipo B disminuyó significativamente en los grupos con ambrisentán, mientras se incrementó en los grupos placebo. Un aspecto interesante de ambos estudios es que se realizó una extensión durante 48 semanas en la que todos los pacientes recibieron ambrisentán. La distancia recorrida en 6 min en los que se mantuvieron en monoterapia (280 pacientes) al final del estudio fue 39 m superior a la basal. Uno de los puntos más importantes de estos dos estudios se refiere al perfil de seguridad. No se registró ningún caso con elevación de transaminasas por encima de 3 veces sobre el límite de normalidad en los grupos con ambrisentán (3 casos en el grupo placebo). En este aspecto parece comportarse mejor que los otros anti-ET, bosentán y sitaxsentán. Es bien conocido que bosentán disminuye de forma significativa la concentración de sildenafil. Para comprobar qué sucedía con ambrisentán, se realizó un estudio en 19 voluntarios sanos a los que mediante un diseño cruzado se administró 10 mg del fármaco, sildenafil a dosis de 20 mg tres veces al día o ambos simultáneamente durante un período de una semana⁹. No existieron diferencias significativas ni en la máxima concentración plasmática alcanzada ni en el área bajo la curva de 24 h, tanto para los dos fármacos como par el metabolito activo N-desmetil-sildenafil. Como concluyen los autores, cuando se asocian ambos fármacos no es necesario hacer ningún ajuste de dosis. Sitaxsentán es el único antiendotelina realmente selectivo del receptor A. Sigue existiendo cierta controversia acerca del beneficio potencial de la selectividad. Ambos receptores activados pueden promover vasoconstricción y proliferación de las células musculares lisas pulmonares, pero el receptor B es un mediador para la liberación de NO y prostaciclina, lo que, en principio, favorecería usar fármacos selectivos. Tras los primeros ensayos a corto plazo con sitaxsentán que permitieron la comercialización del fármaco se publicó una extensión a un año para hacer una evaluación más segura sobre sus efectos secundarios y eficacia a largo plazo (estudio STRIDE-2X)¹⁰. Uno de los objetivos del ensayo fue hacer una comparación con bosentán. El diseño fue abierto y aleatorizado. En total, se incluyó en el análisis a 92 pacientes con sitaxsentán (dosis de 100 mg/día) y 84 con bosentán. Al cabo de un año estaban vivos el 96% de los pacientes del grupo sitaxsentán y el 88% del grupo bosentán, lo que supone un riesgo relativo (RR) de 0,34 a favor de sitaxsentán, aunque con un intervalo de confianza muy amplio (0,11-1,10), lo que disminuye un poco el valor de este dato. La posibilidad de empeorar durante el período de estudio fue del 34% en el grupo de sitaxsentán y del 40% en el de bosentán (RR = 0,73). Hubo un 43% de pacientes con bosentán que precisaron asociar otro fármaco, comparado con el 30% en el caso de sitaxsentán (RR = 0,58). Un hecho remarcable fue que sólo 2 pacientes de este grupo interrumpieron el tratamiento por toxicidad hepática comparados con 6 pacientes en el caso de bosentán. En resumen, parece que el perfil de seguridad de sitaxsentán es algo mejor

que el de bosentán. Es difícil extraer conclusiones respecto a la eficacia de ambos fármacos por el tipo de diseño y el número de pacientes. En el grupo sitaxsentán había un mayor porcentaje de HAP idiopática, lo que puede alterar los resultados. Posiblemente será necesario realizar estudios diseñados específicamente para comparar diferentes anti-ET antes de poder definir con exactitud las diferencias entre los miembros de este grupo de fármacos.

Un problema clínico importante en el manejo de HAP es cuándo iniciar el tratamiento. Se trata de utilizar fármacos muy caros, en muchos casos de administración compleja y con efectos secundarios importantes. Aunque algún ensayo había incluido a pacientes en clase funcional II, ninguno se había diseñado específicamente con este fin. El estudio EARLY evaluó el efecto de bosentán en estos pacientes relativamente poco sintomáticos¹¹. Se incluyó inicialmente a 185 pacientes, 93 asignados a bosentán y 92 a placebo, con HAP del grupo I. Con una duración de 6 meses, las 2 variables principales estudiadas fueron las resistencias vasculares pulmonares y la prueba de la marcha de los 6 min. Otros objetivos del estudio fueron el tiempo hasta el deterioro clínico y los cambios en algunas variables hemodinámicas desde la situación basal hasta los 6 meses. Las resistencias pulmonares (media geométrica) al final del ensayo fueron un 83% del valor basal en el grupo bosentán comparadas con el 107% en el grupo placebo, es decir, el tratamiento supuso una diferencia del 22,6% en esta variable primaria. En algunos pacientes que asociaron sildenafil (único fármaco vasodilatador permitido) estas diferencias se mantuvieron. Respecto la prueba de los 6 min, los pacientes del grupo tratamiento mejoraron 11,2 m y los del grupo placebo empeoraron 7,9 m, diferencia que no llegó a alcanzar significación. Aunque el número de pacientes no tenía potencia estadística suficiente, no se observaron diferencias entre la HAP idiopática y los otros tipos de HAP. El resto de las variables secundarias también favorecieron al bosentán. Mediante el cuestionario SF-36, un total de 43 pacientes tratados con bosentán consideraron que habían mejorado comparado con 31 pacientes en el grupo placebo ($p = 0,024$). En definitiva, incluso en fases tempranas de la enfermedad parece existir un beneficio clínico y hemodinámico con el uso de bosentán. La ausencia de cambio significativo en la prueba de los 6 min puede explicarse por la pequeña afectación en la capacidad de esfuerzo de los pacientes (distancia recorrida al inicio superior a 430 m).

Existen muchos puntos de interés en la relación entre EPOC e HAP. Sigue sin estar resuelto el más importante, si la EPOC es en sí misma un factor de riesgo de HAP clínicamente significativa. En general, las cifras de PAP en estos pacientes no suelen ser elevadas y los síntomas dependen en mayor medida de la propia obstrucción bronquial. Se ha estimado que más de un 50% de pacientes con EPOC grave y PAP normal en reposo desarrollan HAP en esfuerzo, lo que posiblemente tenga repercusión funcional. Con estos argumentos, Stolz et al¹² decidieron realizar un estudio controlado con placebo para conocer si el bosentán podría tener algún impacto en pacientes con EPOC en estadio GOLD III y IV en su capacidad de esfuerzo medida por la prueba de los 6 min. Mediante una aleatorización 2:1 se asignó a 20 pacientes a bosentán y 10 sujetos a placebo. El volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) medio era del 41 y el 42%, respectivamente. Un total de 11 pacientes (8 en el grupo bosentán) utilizaban oxigenoterapia domiciliaria. La PAP se estimó por ecocardiografía, algo que limita notablemente las conclusiones del trabajo. Las cifras basales fueron 32 mmHg en el grupo bosentán y 37 mmHg en el grupo placebo. La distancia recorrida en 6 min al inicio fue ligeramente superior a 330 m en los dos grupos. Se observó una disminución de 10 m en el grupo bosentán a las 12 semanas de tratamiento y no existieron cambios en el grupo placebo. En resumen, bosentán no supuso ningún beneficio en los parámetros analizados. Este estudio presenta importantes limitaciones. La selección de pacientes fue más por criterios funcionales respiratorios que hemodinámicos. No se realizó cateterismo; se usó el eco-Doppler para estimar la PAP. En cifras modestas, como las que exhibían estos pacientes, el error puede ser

importante. Quizá la prueba de los 6 min no sea la mejor para valorar la eficacia de un tratamiento para HAP en pacientes con EPOC, una enfermedad que ya deteriora notablemente esta prueba. Por último, unas cifras de HAP moderadas, como las que se estimaron en los pacientes del estudio, no parecen las idóneas para hacer un estudio a tan corto plazo. Posiblemente sea necesario hacer ensayos con planteamientos más ambiciosos, incluidas muchas más variables y, por supuesto, cateterismo derecho, para conocer mejor si algunos pacientes con EPOC se pueden beneficiar de tratamiento para la HAP.

Asociaciones de fármacos

El sildenafil es el único inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PD-5) con indicación de tratamiento de la HAP. El ensayo clínico que permitió su uso en esta enfermedad no estuvo exento de cierta polémica, dado que de las 3 dosis estudiadas (20, 40, 80 mg/8 h) sólo la inferior se aprobó, aunque algunos parámetros hemodinámicos conseguían mejorías con las dosis más elevadas. Además de ser generalmente bien tolerado, comparte con los antagonistas de la ET la ventaja de la administración oral, facilitando su combinación con otros fármacos. El estudio PACES se propuso investigar los beneficios de añadir sildenafil a pacientes con HAP en tratamiento prolongado con epoprostenol¹³. Se trata de un estudio muy ambicioso, internacional, controlado con placebo, en el que se seleccionó a 267 pacientes con enfermedad esporádica o asociada a anorexígenos, conectivopatías y cardiopatías congénitas. Aunque inicialmente la dosis de sildenafil fue de 20 mg/8 h, posteriormente se incrementó hasta 40 u 80 en función de la tolerancia. Las variables de estudio fueron la capacidad de esfuerzo, parámetros hemodinámicos, tiempo hasta el deterioro y disnea durante un período de 16 semanas. Se observó una diferencia de casi 29 m en la distancia recorrida en 6 min a favor de sildenafil, diferencia que fue más relevante en los pacientes que al inicio caminaban más de 325 m. También se alcanzaron mejorías significativas en la PAP media y el gasto cardíaco. El deterioro clínico se alargó de forma significativa en el grupo que recibió sildenafil. No hubo cambios en lo que respecta al grado de disnea. Como ya es conocido, existió un porcentaje significativo de pacientes que desarrollaron cefalea. Aunque el estudio tiene algunas limitaciones, sobre todo en la pérdida de pacientes para análisis (8 en el grupo placebo, 1 en el grupo sildenafil), los datos parecen confirmar que la asociación de epoprostenol y sildenafil en algunos de los pacientes con HAP es factible y favorable. Algunos estudios previos con bosentán, de mucha menor entidad que éste y con muchas más limitaciones, han obtenido resultados dispares. Sin embargo, otro prostanoide, treprostinil, sí ha mostrado buenos resultados al combinarlo bosentán¹⁴. El ensayo realizado no fue controlado, se trató de un protocolo clínico en el que a aquellos pacientes en tratamiento con treprostinil en infusión subcutánea que permanecieran en clase funcional III o IV se les añadía bosentán. También se incluyeron 2 casos en clase II en los que, debido a efectos secundarios intolerables, fue preciso disminuir la dosis. En total, 19 pacientes con HAP de diversas etiologías (2 tenían enfermedad tromboembólica crónica) entraron en este protocolo. La media de duración de tratamiento con treprostinil prebosentán fue de 770 días. Se analizaron los datos al final del período de seguimiento (485 días). Se observó una mejoría significativa, tanto en la capacidad de esfuerzo medida por la prueba de los 6 min (42 m) como en la escala de disnea de Borg. La PAP media descendió desde 55 hasta 47 mmHg. A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo con pocos pacientes, los datos obtenidos refuerzan el valor de esta asociación. El protocolo terapéutico estaba muy bien estructurado y un dato a tener en cuenta fue que la dosis de treprostinil prácticamente no varió durante el período de seguimiento.

Nuevos fármacos

No cabe ninguna duda acerca del enorme desarrollo que el tratamiento de la HAP ha tenido los últimos años, pero todavía estamos

lejos de curar la enfermedad. Poco a poco, vamos desgranando los entresijos de su patogenia, lo que en algún momento posiblemente permitirá seleccionar dianas específicas que puedan llegar a revertir las lesiones plexiformes. Fruto de la intensa investigación que se está llevando a cabo es la aparición de fármacos que, o bien mejoran los que ya tenemos, o abren nuevas vías. El imatinib, un antagonista de la porción tirosina cinasa del receptor del PDGF, ha mostrado una eficacia notable tanto a nivel experimental como en algunos pacientes sin respuesta a ninguno de los fármacos de uso habitual. En los próximos meses dispondremos de los resultados de un ensayo clínico que nos podrá aclarar un poco más el potencial papel de este fármaco. El grupo del Hospital Virgen del Rocío ha comunicado su experiencia en 4 casos, la mayor publicada hasta la fecha¹⁵. Dos pacientes tenían HAP idiopática y otros dos sujetos, asociada a colagenosis. En todos los casos se trataba de enfermedad muy avanzada sin respuesta a combinaciones de varios fármacos incluyendo prostanoideos. Los resultados no fueron muy brillantes, respondiendo favorablemente sólo una paciente con HAP asociada a una colagenosis mezcla de lupus y dermatomiositis. Por tanto, tal como concluyen los autores, mientras no tengamos más datos es preciso ser cautelosos con el uso de imatinib, fármaco no exento de importantes efectos secundarios. La vía de la rho-cinasa, un componente las pequeñas proteínas G, es también muy prometedora. El fasudil, un inhibidor de esta vía, también ha mostrado algunos datos esperanzadores. Un nuevo tipo de agonista de la prostaciclina, llamado ONO-1301, se ha desarrollado en Japón. Su estructura es diferente de los prostanoideos, con lo que es inmune a la acción de la 15-hidroxi prostaglandín-des-hidrogenasa. Es metabolizado por el citocromo P450 y tiene una vida media de algo más de 5 h. Tiene además un efecto inhibitorio sobre la sintasa del tromboxano. Su administración es subcutánea 2 veces al día, lo que mejora notablemente la posología de los prostanoideos actualmente en uso. Una nueva formulación de esta sustancia podría permitir utilizarla mucho más espaciada. Obata et al¹⁶ polimerizaron ONO-1301 con microesférulas de ácido poliláctico y glucólico para conocer el efecto en la HAP experimental inducida por monocrotalina. ONO-1301 se detectó en el plasma de las ratas hasta 3 semanas después de una única inyección subcutánea asociado a un aumento de la concentración de AMPc que persistió más de 2 semanas. La PAP en las ratas tratadas fue significativamente inferior a la del grupo control a las 3 semanas de la inyección de monocrotalina. Lo mismo sucedió con la hipertrofia de la pared vascular. Aunque se trata de un ensayo experimental preliminar, la posibilidad de disponer de un potente análogo de la prostaciclina que pudiera administrarse a intervalos de 2 semanas es muy atractiva y parece tener alguna posibilidad real.

HAP tromboembólica crónica

Algo más de un 2% de pacientes con tromboembolismo pulmonar desarrollan HAP persistente de acuerdo con los datos de Pengo. El tratamiento de elección es la tromboendarterectomía, que en la mayor parte de los casos produce una mejoría clínica intensa asociada a una disminución de las cifras de PAP, que pueden llegar a normalizarse. No es una cirugía exenta de problemas, con una mortalidad que oscila entre el 7 y el 35%. En pacientes con enfermedad tromboembólica muy distal no es posible realizar con éxito la intervención. En estos casos, o si el paciente rechaza la opción quirúrgica, puede plantearse tratamiento farmacológico o mediante angioplastia percutánea. De Gregorio et al¹⁷ han publicado su experiencia con esta última técnica en 8 pacientes. En todos los casos se realizó dilatación con balón unido a fibrinólisis con urocinasa, y en 3 casos fue necesario colocar prótesis. Un paciente falleció súbitamente a las 24 h del procedimiento. No se registró otro tipo de complicaciones mayores. La PAP media disminuyó un promedio de 21,9 mmHg, aunque sólo uno de los pacientes alcanzó el límite de normalidad. En todos los casos se produjo una mejoría de la clase funcional, la cual

se mantuvo durante todo el período de seguimiento (11-36 meses). No se realizó ninguna prueba de esfuerzo. A pesar de ser una serie pequeña, se puede concluir que la angioplastia percutánea es una opción real para pacientes no aptos para cirugía, aunque será necesario definir mejor el perfil, dados los buenos resultados obtenidos en algunos casos con tratamiento médico.

Algún trabajo con cateterismo mostró que el impacto hemodinámico de vasodilatadores potentes, como iloprost o NO, era similar en el caso de HAP idiopática o tromboembólica crónica. Ello animó a probar fármacos con efecto en HAP en pacientes con enfermedad secundaria a tromboembolismo. El bosentán mostró resultados satisfactorios en estudios no controlados. Un dato interesante fue que los pacientes que no mejoraron tras la tromboendarterectomía fueron los más favorecidos con la administración de bosentán. El grupo de Cambridge ha publicado el primer estudio controlado con placebo para conocer los efectos de sildenafil en este tipo de HAP¹⁸. Incluyó a 19 pacientes, de los que 9 recibieron 40 mg/8 h de sildenafil y el resto, placebo durante 12 semanas. El pequeño tamaño de la serie hizo que hubiera algunas diferencias entre los 2 grupos, que podrían tener algún impacto en el análisis. Dos pacientes en el grupo sildenafil y 7 sujetos en el grupo placebo habían sido sometidos a cirugía sin éxito. La diferencia en la prueba de los 6 min, aunque alcanzó 17,5 m, no llegó a ser significativa. Sí lo fueron los cambios en clase funcional y hemodinámicos (disminución de las resistencias pulmonares 197 d/s/cm²; p = 0,044). Todos menos uno de los pacientes (reacción alérgica) fueron tratados posteriormente con sildenafil y seguidos hasta 12 meses. Un paciente falleció y otro precisó asociar bosentán a los 9 meses. Se observó un incremento de 36 m en la prueba de los 6 min, que sí fue significativo. También mejoraron parámetros de calidad de vida, clase funcional, pro-BNP, índice cardíaco y resistencias pulmonares. Por tanto, este pequeño estudio realizado en un único hospital, aunque de referencia para un amplio sector del Reino Unido, sugiere potenciales beneficios del uso de sildenafil en pacientes con HAP tromboembólica.

Guías clínicas

Dos nuevas guías clínicas con distinta filosofía vieron la luz en el año 2008. Una de ellas, realizada conjuntamente por la SEPAR y la Sociedad Española de Cardiología¹⁹, tuvo como objetivo definir los estándares de calidad y estructura mínimos exigibles a cualquier unidad que trate la HAP, como bien explican los autores en los párrafos iniciales. En su primera mitad, se hace revisión somera de la clasificación, el diagnóstico y la terapéutica de la HAP. Dos puntos destacables son los que se refieren al proceso diagnóstico, detallándose los pasos a seguir y las enfermedades que deben excluirse y las mediciones que debe incluir el ecocardiograma, la primera prueba que permite estimar las cifras de PAP y otros parámetros hemodinámicos. También aporta una tabla informativa de los diversos fármacos disponibles y su precio en nuestro país. Una tabla más cualitativa que cuantitativa intenta clasificar el riesgo evolutivo de los pacientes. También se hace una revisión de las peculiaridades de las HAP asociadas a otras enfermedades y un protocolo de seguimiento clínico. Pero quizá el eje del documento gira en torno a cómo estructurar la asistencia del paciente con HAP. Se trata de recomendaciones de un panel de expertos, dado que la naturaleza de éstas no permite basarlas en ensayos controlados. El número de especialistas mínimo aconsejable (al menos 2), el volumen de pacientes (5 nuevos anuales, 30 en seguimiento), la experiencia acreditada de los miembros de la unidad y el equipamiento disponible que se exige a una unidad de referencia se describen en detalle. También se especifican las características de los pacientes que deben remitirse a esa unidad, fundamentalmente los que al menos tengan una enfermedad moderada. Desde la sospecha clínica hasta el estudio hemodinámico, se recomienda que no transcurran más de 6-8 semanas. No se aclara el número de estas unidades que sería recomendable para nuestro país.

La otra guía tiene un formato y objetivos diferentes. Se trata del documento de consenso de los centros del Reino Unido e Irlanda que tratan la HAP²⁰. En el año 2001 se realizó el primer documento en el que se eligieron los centros de referencia para esta enfermedad y en 2008 se ha hecho una puesta al día. Se trata de un documento muy amplio, siguiendo la costumbre británica, donde se revisan de forma exhaustiva todos los aspectos de la HAP. La estructura de este documento se basa en hacer una pequeña revisión de los datos disponibles de cada aspecto y, a modo de conclusión, dar unas recomendaciones. Lo más destacado puede ser el aspecto terapéutico. A lo largo de múltiples tablas se recogen la mayor parte de los estudios aleatorizados realizados en los últimos años y algunos no controlados. También se incluyen los principales ensayos que han combinado varios fármacos. Posteriormente, se ofrecen algoritmos terapéuticos para los diferentes tipos de HAP. En la HAP del grupo I se recomienda sitaxsentán o sildenafil en clase funcional II, mientras que en la clase funcional III el fármaco de primera elección es el bosentán y el de segunda elección, el sildenafil, los prostanoídes o el sitaxsentán. No parece haber una base muy sólida de conocimiento para apoyar estas recomendaciones tan específicas. El tratamiento médico en pacientes con HAP secundaria a enfermedad tromboembólica crónica no quirúrgica no difiere del recomendado en las formas idiopáticas. Se hace especial hincapié en la utilización de cuestionarios para medir la calidad de vida en la práctica clínica, sobre todo con el instrumento diseñado en Cambridge (CAMPHOR). En la parte final del documento se hace una mención a la HAP en niños, aunque las recomendaciones terapéuticas son básicamente similares a las de los adultos.

Conclusiones

El año 2008 ha vuelto a ser pródigo en interesantes publicaciones en el área de la HAP. La patogenia y el tratamiento son las áreas de mayor interés, sin olvidar las aportaciones de las guías clínicas, que ponen un poco de orden en el extenso caudal de conocimientos que vamos adquiriendo. Existen ya evidencias sólidas de varias dianas terapéuticas nuevas que permitirán dar un enfoque diferente de los tratamientos actuales. En los próximos años irán tomando cuerpo. Mientras tanto, aún debemos perfilar mejor la utilización del amplio panel de fármacos con los que ya contamos. Algunos de los trabajos comentados han contribuido de alguna manera a ello.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Humbert M, Hooper MM. Severe pulmonary arterial hypertension. A forme fruste de cáncer? *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:551-7.
- Baloira A, Vilariño C, Leiro V, Valverde D. Mutaciones en el gen que codifica BMPR2 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar esporádica. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:29-34.
- Yang J, Davies RJ, Southwood M, Long L, Yang X, Sobolewski A, et al. Mutations in bone morphogenetic protein type II receptor cause dysregulation of Id gene expression in pulmonary artery smooth muscle cells. *Cir Res.* 2008;102:1212-21.
- Hong K, Lee YJ, Lee E, Park SO, Han CH, Beppu H, et al. Genetic ablation of the BMPR2 gene in pulmonary endothelium is sufficient to predispose to pulmonary hypertension. *Circulation.* 2008;118:722-30.
- Yu PB, Deng DY, Beppu H, Hong CC, Lai C, Hoyng SA, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor is required for BMP-mediated growth arrest and differentiation in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2008;283:3877-88.
- Lawrie A, Waterman E, Southwood M, Evans D, Suntharalingam J, Francis S, et al. Evidence of a role for osteoprotegerin in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol.* 2008;172:256-64.
- Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1377-83.
- Galié N, Olshchewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2008;117:3010-9.

9. Spence R, Mandagere A, Dufton C, Venitz J. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48:1451-9
10. Benza RL, Barst RJ, Galié N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2008;134:775-82.
11. Galié N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371:2093-100.
12. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:619-28.
13. Simonneau G, Rubin LJ, Galié N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 149:521-30.
14. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, Pamboukian SV, Bourge RC. Treprostinil-based therapy in the treatment of moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension. Long-term efficacy and combination with bosentan. *Chest*. 2008;134:139-45.
15. García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, González León R, Garrido Rasco R, Ocaña Medina C, Sánchez Román J. Experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con imatinib. *Arch Bronconeumol* 2008; 44:689-91
16. Obata H, Sakai Y, Ohnishi S, Takeshita S, Mori H, Kodama M, et al. Single injection of a sustained-released prostacyclin analog improves pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care*. 2008;177:195-201.
17. De Gregorio MA, Laborda A, Ortas R, Higuera T, Gómez-Arrue J, Medrano J, et al. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar postembólica mediante técnicas mínimamente invasivas guiadas por imagen. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:312-7.
18. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Glodsmith K, Soon E, Toshner R, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134:229-36.
19. Barberá JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:87-99.
20. Gibbs JSR. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in UK and Ireland. *Thorax*. 2008;63 Suppl II:iii1-ii41.