



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Circulación pulmonar: aportaciones del año 2009

Luis Alberto Ruiz Iturriaga^a y Adolfo Baloira^{b,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

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

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad tromboembólica
Rivaroxaban
Apixaban
Dabigatran
Hipertensión pulmonar
Ambrisentan
Tadalafilo

Durante el año 2009 se ha publicado un importante número de estudios en el ámbito de las enfermedades circulatorias pulmonares que probablemente tengan un impacto clínico notable. El tratamiento anticoagulante está en puertas de experimentar un cambio significativo con la llegada de los nuevos fármacos orales con efecto inhibitorio en el factor X (rivaroxaban, apixaban) o la trombina (dabigatran). Nuevos estudios han mostrado una eficacia comparable a enoxaparina en prevención de enfermedad tromboembólica (ET) y, en algunos casos, un riesgo hemorrágico menor. Además, es interesante un estudio sobre la incidencia de tromboembolia pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un aspecto poco conocido. También se revisa un trabajo que demuestra cierta eficacia de la rosuvastatina en la prevención de ET, algo que podría cambiar nuestras pautas de actuación.

La hipertensión pulmonar (HP) sigue dando pie a numerosas publicaciones. En un estudio francés se ha demostrado el relativamente bajo riesgo de desarrollar HP en pacientes con esclerosis sistémica en un período de 3 años. Respecto al tratamiento, ambrisentan parece confirmar su menor riesgo de hepatotoxicidad en comparación con otros antagonistas de la endotelina. Durante 2009 ha aparecido con fuerza en el panorama de la HP un nuevo inhibidor de la fosfodiesterasa 5, tadalafilo. Sus resultados son similares a otros fármacos orales con una posología cómoda. El tratamiento quirúrgico de la HP secundaria a tromboembolia crónica en uno de los hospitales de España se ha presentado con unos resultados que, sobre todo en los últimos años, son perfectamente comparables a otros centros de prestigio.

En resumen, 2009 ha seguido aportando importantes noticias en el área de la circulación pulmonar.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pulmonary Circulation: Contributions of the Year 2009

ABSTRACT

Keywords:

Thromboembolic disease
Rivaroxaban
Apixaban
Dabigatran
Pulmonary hypertension
Ambrisentan
Tadalafil

A significant number of studies on pulmonary circulation diseases have been published in 2009 that are likely to have a notable clinical impact. Anticoagulant treatment is on the verge of a significant change with the arrival of new oral drugs that have an inhibitory effect over factor X (rivaroxaban, apixaban) or thrombin (dabigatran). New studies have shown an efficacy comparable to enoxaparin in the prevention of thromboembolic disease and in some cases a lower risk of haemorrhage. Also interesting is a study on the incidence of pulmonary thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease, a little known aspect. A study that demonstrates some efficacy of rosuvastatin in the prevention of thromboembolic disease, something that could change our current practices.

Pulmonary hypertension (PH) continues to produce numerous publications. One French study has shown a relatively low risk of developing PH in patients with systemic sclerosis over a period of 3 years. As regards treatment, ambrisentan seems to confirm its lower risk of hepatotoxicity compared to other endothelin antagonists. A new phosphodiesterase-5 inhibitor, tadalafil, has made a strong impact on the PH scene during this year. Its results are similar to other oral drugs with a convenient posology. The surgical treatment of PH due to chronic thromboembolism in one of the hospitals of our country has been present with results that, particularly in the past few years, are perfectly comparable to other centres of excellence.

To summarise, 2009 has continued to provide important news in the area of pulmonary circulation.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adolfo.baloira.villar@sergas.es (A. Baloira).

Enfermedad tromboembólica venosa

El objetivo de esta sección es hacer una breve revisión de algunos trabajos publicados durante el año 2009 en el ámbito de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), con el fin de actualizar los conocimientos existentes sobre el tema, tanto en el aspecto terapéutico, como en el manejo de esta enfermedad y de su complicación más seria, la embolia pulmonar (EP).

Durante este tiempo, se han publicado diversos estudios en los que se ha evaluado el papel de nuevas moléculas con el fin de mejorar y simplificar los esquemas actuales de profilaxis de la ETV en los pacientes intervenidos quirúrgicamente. El horizonte también comienza a vislumbrar un uso potencial de algunos de estos fármacos desde el punto de vista no sólo de la prevención, sino también del tratamiento de la ETV.

Entre los trabajos publicados, hay que destacar el estudio RECORD 4¹. En este estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en fase 3, se ha evaluado la eficacia y la seguridad de rivaroxaban, un inhibidor selectivo del factor Xa de la coagulación a dosis de 10 mg por vía oral, respecto a enoxaparina 30 mg cada 12 h por vía subcutánea, para la profilaxis de la ETV en pacientes intervenidos de artroplastia de rodilla. El objetivo primario estudiado fue la presencia de cualquier episodio de TVP, EP no mortal o muerte por cualquier causa en los primeros 17 días después de la cirugía. La eficacia de la nueva molécula se testó a partir de la no inferioridad. Según un protocolo realizado a los pacientes evaluados para el análisis primario, se les practicó una venografía a las 2 semanas de la intervención quirúrgica. En sus resultados, los autores observaron que la variable primaria se presentó en el 10,1% de los pacientes tratados con enoxaparina y en el 6,9% de los tratados con rivaroxaban. Según estos datos, la administración de rivaroxaban se asoció a una reducción absoluta de riesgo del 3,19% (intervalo de confianza [IC] del 95%, -5,65 a -0,71; $p = 0,0118$). Si bien los pacientes tratados con rivaroxaban presentaron un número mayor de episodios hemorrágicos, globalmente no se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de hemorragias mayores, ni de cualquier otro tipo durante el tiempo de estudio. A pesar de los resultados prometedores obtenidos en este estudio, debemos tener en cuenta algunas limitaciones de éste. Por un lado, se excluyó al 39% de los pacientes para el análisis del objetivo primario, fundamentalmente debido a la no realización de la venografía o a problemas en su interpretación. Además, es posible que el número escaso de complicaciones hemorrágicas observadas en este estudio pueda deberse a los criterios utilizados para la definición de hemorragia mayor. Esta circunstancia puede haber incidido erróneamente en el análisis de seguridad del fármaco en cuanto al riesgo hemorrágico.

En esta misma línea, recientemente se han publicado los resultados del estudio ADVANCE-1². En este trabajo realizado en fase 3, se ha evaluado la utilidad potencial de otra molécula, apixaban, un inhibidor específico del factor Xa, en la prevención de la ETV de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de recambio de rodilla. Como en el caso anterior, se comparó la eficacia del fármaco, en este caso a dosis de 2,5 mg por vía oral 2 veces al día, respecto a enoxaparina 30 mg cada 12 h por vía subcutánea. El objetivo primario fue semejante, así como el requisito de que todos los pacientes evaluados para éste se sometieran a una venografía a las 2 semanas de la intervención quirúrgica. En conjunto, se estudió a 3.195 pacientes, de los que se excluyó a un 28% para el análisis primario. En los resultados de este estudio, se observó que el objetivo primario se presentó en el 9% de los pacientes tratados con apixaban y en el 8,8% de los tratados con enoxaparina (riesgo relativo = 1,02; IC del 95%, 0,78-1,32). El fármaco no alcanzó los criterios estadísticos establecidos de no inferioridad. Es de resaltar que en este estudio la tasa de episodios primarios entre los pacientes a los que se trató con enoxaparina fue más baja de lo esperado para el cálculo de la hipótesis de no inferioridad. En el subanálisis de seguridad, se observó que la tasa de hemo-

rragias (mayores o no mayores, pero clínicamente significativas) fue del 2,9% con apixaban y del 4,3% con enoxaparina ($p = 0,03$), donde resalta la seguridad del fármaco.

La publicación reciente de los resultados del estudio RE-LY³ ha dejado la puerta abierta al posible empleo de dabigatran etexilato, un inhibidor competitivo de la trombina eficaz por vía oral en la profilaxis secundaria de la ETV. En este estudio, realizado en 18.113 pacientes, se ha comparado la eficacia de esta molécula (a dosis de 110 mg y mg cada 12 h) a partir de no inferioridad con warfarina (INR 2-3), en la prevención del ictus cerebral o cualquier otro tipo de embolia arterial periférica en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo cardiovasculares-tromboembólicos. En sus resultados, los autores demuestran que dabigatran etexilato a dosis de 110 mg 2 veces al día no fue inferior a warfarina, mientras que a dosis de 150 mg 2 veces al día fue superior en eficacia. En lo que respecta al análisis de seguridad, se observó que la dosis más baja de dabigatran se asoció a una tasa de hemorragias mayores significativamente menor ($p = 0,003$) en comparación con warfarina. Este efecto no se observó al emplear la dosis de 150 mg 2 veces al día. Es interesante reseñar que el número de hemorragias intracraneales fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron tratamiento con dabigatran con independencia del régimen de dosificación empleado. Por el contrario, los pacientes tratados con este fármaco presentaron un porcentaje de infarto de miocardio y trastornos gastrointestinales más elevado. Los resultados de este estudio resultan interesantes no sólo porque demuestran la eficacia de la molécula, sino porque nos abren las puertas a la posibilidad de una prescripción individualizada empleando dosis diferentes, en función no sólo del potencial perfil embólico del paciente, sino también del posible riesgo de hemorragia y, todo ello, a partir de una no inferioridad terapéutica.

Al seguir los pasos ya cimentados de la profilaxis en las enfermedades cardiovasculares clásicas, pueden resultar prometedores los resultados precedentes de un subanálisis del estudio JUPITER⁴. En este trabajo, los autores han evaluado de forma prospectiva en 17.802 pacientes la utilidad de una estatina, la rosuvastatina, para la prevención de la ETV en la población general. En sus resultados, los autores observaron que este fármaco redujo de forma significativa la incidencia de ETV en la población estudiada, en comparación con placebo, tanto en pacientes con aparentes factores de riesgo, como no. Curiosamente, esta reducción fue más llamativa en el apartado referente a TVP (HR = 0,45; IC del 95%, 0,25-0,79; $p = 0,004$). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la capacidad de rosuvastatina para la prevención de la EP (HR = 0,77; IC del 95%, 0,41-1,45; $p = 0,42$). Estos resultados podrían abrir las puertas a la realización de futuras estudios centrados específicamente en estrategias de prevención primaria de esta enfermedad.

La sospecha y el diagnóstico de la EP como causa de una agudización en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un tema que, con frecuencia, preocupa a los neumólogos. Además de la propia enfermedad, estos pacientes presentan con frecuencia otros factores (edad, sedentarismo, insuficiencia cardíaca, etc.) que aumentan el riesgo de tener un episodio trombótico. Por otro lado, de todos es conocido que aproximadamente en el 30% de los pacientes con una exacerbación de la EPOC no hay una causa claramente reconocida que la justifique.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis que trata de analizar la prevalencia de la EP en los pacientes con una EPOC agudizada⁵. Lo primero que nos llama la atención es el número escaso de publicaciones que han tocado con cierto rigor este tema. Una vez realizada una "criba" metodológica de los diferentes trabajos encontrados, los autores únicamente incluyen 5 en la revisión. En sus análisis encuentran una prevalencia de EP de hasta el 25% en los pacientes que requieren de hospitalización por una exacerbación de su broncopatía. Estos resultados deben tomarse con cautela dada la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, el grado de gravedad de

las exacerbaciones en los pacientes incluidos en el estudio o la presencia de otros factores de riesgo para ETV, como el diagnóstico de cáncer presente hasta en el 29% de los pacientes en uno de los estudios. Más interesantes pueden ser otras 2 observaciones derivadas de este artículo: por un lado, la prevalencia de TVP fue inferior a la de TEP, lo que genera la duda sobre la posibilidad de que algunos casos puedan corresponder a trombosis *in situ*, más que a fenómenos embólicos. Probablemente, ésta es una hipótesis atractiva que deba confirmarse con otro tipo de estudios. Por otro lado, los autores infieren una probable utilidad limitada de la Escala de Ginebra, de cara a estimar la probabilidad clínica de EP en los pacientes con una EPOC agudizada.

Continuando con este tema, pero mirándolo desde el "otro lado del espejo", Fernández et al⁶ han encontrado una prevalencia de EPOC del 8% después de estudiar a una cohorte prospectiva de 882 pacientes con diagnóstico de TEP sintomático. Relacionándolo con el estudio citado anteriormente, resulta interesante observar que un 63% de los pacientes con EPOC y EP presentaba una probabilidad clínica pretest baja estimada según la escala de Wells modificada, frente al 19% en el grupo control. Los autores también encuentran 2 hallazgos importantes: por un lado, observan que la presencia de EPOC se asoció a una mortalidad mayor por EP en los 3 meses posteriores al diagnóstico, y, por el otro, algo que podría ser fácilmente sospechable, los pacientes con EPOC presentan un retardo significativo en el diagnóstico de la EP. Este último hallazgo puede influir de forma negativa en el pronóstico de estos pacientes dada su previsible menor reserva cardiorrespiratoria frente a una recurrencia tromboembólica.

Un motivo de reflexión tienen que ser las conclusiones del trabajo publicado por Aujesky et al⁷, referente a la influencia que tiene el día de ingreso hospitalario en el pronóstico vital de los pacientes diagnosticados de una EP. En este trabajo se incluyó a 15.531 pacientes diagnosticados de esta enfermedad, de los que se ingresó a un 21,1% en fin de semana. Los autores observaron que este grupo de pacientes presentó una mortalidad significativamente más alta que la de los ingresados durante el resto de la semana, en especial a expensas de los casos con datos de una gravedad mayor al ingreso. Los autores plantean una cuestión de gran importancia: es posible que los pacientes más graves y, por tanto, candidatos a un manejo terapéutico "más especializado", no hayan presentado durante "los días de fin de semana" el grado de cuidados adecuados, o bien no se haya reconocido la gravedad inicial del cuadro en las primeras horas.

Centrándonos en el tema de estratificar el riesgo de los pacientes con una EP, resultan interesantes las conclusiones de un estudio publicado hace pocos meses por Vanni et al⁸. En él los autores evalúan el valor de los datos electrocardiográficos de sobrecarga cardíaca (patrón S1Q3T3 y/o presencia de ondas T negativas de V1 a V3 y/o bloqueo completo/incompleto de rama de derecha) en una cohorte prospectiva de 386 pacientes diagnosticados de EP no hemodinámicamente inestable. En sus resultados, los autores observan que la presencia de uno o varios de estos datos electrocardiográficos se asoció a un pronóstico peor, con independencia de la presencia de datos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha (HR = 2,58; IC del 95%, 1,05-6,36). Los pacientes en los que coexistieron tanto los hallazgos ecocardiográficos, como electrocardiográficos, presentaron un riesgo mayor de presentar un deterioro clínico (HR = 8,47; IC del 95%, 2,43-29,47). Por el contrario, no se hallaron diferencias significativas en el subgrupo de pacientes sin alteraciones electrocardiográficas, con independencia de la presencia o no de datos ecocardiográficos de sobrecarga derecha. El interés de este trabajo radica principalmente en la población seleccionada, pacientes sin aparente afectación hemodinámica, en los que habitualmente puede que no se les realice un estudio ecocardiográfico al ingreso. Los resultados de este estudio dejan la puerta abierta a la existencia de un subgrupo de pacientes candidatos a una mayor vigilancia y tratamiento trombolítico

durante su estancia hospitalaria. Esta sería una hipótesis a valorar en futuros estudios.

En conclusión, podemos decir que de los resultados de algunos de los artículos aquí mencionados se pueden aventurar cambios importantes en el manejo clínico de la ETV. En un horizonte cercano se perfilan nuevos y prometedores fármacos, cuya aplicación clínica depende todavía de la publicación de los resultados de una serie de ensayos clínicos actualmente en marcha, así como de aclarar el comportamiento de estos fármacos en la práctica clínica cotidiana de nuestros pacientes habituales, muy diferentes de los que son seleccionados para los ensayos clínicos.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) ha seguido generando numerosas publicaciones durante el año 2009, fundamentalmente en el ámbito de la terapéutica, aunque también se han publicado algunos trabajos que han contribuido a conocer algo más la epidemiología de esta enfermedad y sus mecanismos patogénicos. También han visto la luz 2 nuevas guías internacionales.

Epidemiología

Uno de los tipos de HP incluidos en el grupo I de la clasificación internacional es el que se asocia a conectivopatías, fundamentalmente esclerosis sistémica (ES). Aunque hay diversos estudios que han mostrado prevalencias dispares, no se había realizado ninguno de forma prospectiva dirigido específicamente a conocer la incidencia. Hachulla et al habían publicado en el año 2005 un trabajo sobre una cohorte de 599 pacientes de 21 hospitales franceses con ES, donde la prevalencia de HP era del 7,85%. A partir de esa cohorte, se seleccionó a 499 pacientes sin criterios de HP a los que se siguió un mínimo de 3 años, realizando ecocardiografía a intervalos regulares para conocer el porcentaje de ellos que desarrollaban HP⁹. A partir del trabajo previo, se estableció una velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) de 3 m/s o bien 2,8 m/s y disnea inexplicada por otro motivo como punto de corte para realizar cateterismo derecho. Tras un seguimiento medio de 41 meses, 26 pacientes tenían criterios para indicar cateterismo, de los cuales 8 fueron diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar; 8, de HP poscapilar; 2 HP asociada a fibrosis grave, y en 8 se descartó HP. Comparando los pacientes con y sin HP, las únicas diferencias significativas fueron la DL_{CO} (del inglés *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) (el 54 frente al 73% del valor predicho) y la clase funcional. La incidencia estimada de HP en ES por 100 pacientes/año fue 0,61.

La sarcoidosis es una enfermedad que también se asocia con HP en porcentajes que en algunas series llegan al 28%. En pacientes con enfermedad avanzada en lista de espera para trasplante pulmonar, el porcentaje sube hasta el 74%. Hay pocos datos sobre la respuesta terapéutica de la HP asociada a sarcoidosis. Barnett et al¹⁰ publicaron la experiencia de 2 centros de referencia, uno de ellos el Johns Hopkins Hospital. Incluyeron los datos de 22 pacientes, de los cuales 17 eran mujeres. El 68% tenía fibrosis grave con una DL_{CO} media del 38% y una presión arterial pulmonar (PaP) media de 46 mmHg. Recibían oxigenoterapia crónica 15 pacientes. La distancia recorrida en 6 min era de 200 m, es decir, una limitación muy importante en la capacidad de esfuerzo. El tratamiento inicial fue bosentan en 12 casos, sildenafil en 9 y epoprostenol en uno. En 8 pacientes fue necesario añadir otro fármaco por mala respuesta. Se observó una mejoría significativa en el test de 6 min sólo en los pacientes con FVC superior al 51% del teórico. No hubo correlación con la DL_{CO}. Durante el período de seguimiento (entre 5 y 46 meses), 4 pacientes fallecieron y 6 recibieron un trasplante. Este trabajo muestra el mal pronóstico de los pacientes con HP y sarcoidosis, y enfatiza la importancia de referirlos a un centro de trasplante pulmonar.

La HP puede aparecer en varios miembros de una familia en su forma hereditaria. Desde el año 2000, conocemos el gen responsable, que es el que codifica BMPR2. Dado que algún tipo de mutación en este gen aparece en más del 70% de los pacientes, pero sólo un 20% de los portadores desarrollarán la enfermedad, sería muy interesante conocer cuál es el comportamiento de estos portadores sanos en ciertas situaciones, como por ejemplo el esfuerzo o la hipoxia. Éste ha sido el objetivo de un grupo europeo integrado por algunos de los más importantes expertos en HP y genética. La hipótesis del estudio fue que los familiares de pacientes con HP aumentarían de forma patológica la PaP durante el esfuerzo y tras exposición a hipoxia, y ello estaría ligado a mutaciones en BMPR2. Se estudió a 291 parientes de pacientes con hipertensión arterial pulmonar y 191 controles. El punto de corte de la VRT se estableció en el percentil 90 del grupo control. Aunque la PaP en reposo no mostró diferencias, tras esfuerzo la VRT fue significativamente más elevada en los familiares, a pesar de alcanzar una carga menor. Lo mismo sucedió tras 120 min respirando oxígeno (O₂) al 12%. Tras esfuerzo e hipoxia, el 31 y el 26%, respectivamente, de familiares superaron el punto de corte, mientras que sólo el 10% de controles. Muy interesante, la VRT fue significativamente más elevada en familiares portadores de alguna mutación en BMPR2 que en los no portadores (3,05 frente a 2,87 m/s). Asimismo, los portadores de mutación tuvieron una repuesta por encima del umbral en una mayor proporción (el 50 frente al 29,6%)¹¹. Este estudio demuestra que la respuesta patológica de la PaP al ejercicio e hipoxia en familiares de pacientes con HP está al menos en parte genéticamente condicionada por mutaciones en BMPR2. Sería interesante conocer la importancia clínica que puede tener esta respuesta patológica.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Actualmente ya disponemos de amplios recursos para el tratamiento de la HP, pero seguimos lejos de tener un tratamiento óptimo. Por ello, siguen publicándose ensayos con nuevos fármacos, que posteriormente deberán encontrar su posición en el algoritmo de tratamiento de esta grave enfermedad. Tadalafilo es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 que se diferencia de sildenafil fundamentalmente por su vida media mucho más larga. En un ensayo clínico coordinado por Galiè¹², se probó este fármaco en 405 pacientes con HP idiopática y asociada durante 16 semanas tanto en monoterapia como asociado a bosentan. Se utilizaron 4 dosis de manera aleatorizada (2,5, 10, 20 y 40 mg una vez al día), y el objetivo primario, al igual que en otros estudios similares, fue el cambio en el test de marcha de 6 min. Sólo la dosis de 40 mg alcanzó diferencias significativas (33 m). En pacientes sin tratamiento previo, la diferencia fue de 44 m, mientras que en los que tomaban bosentan fue de 23 m. También se observó un retraso significativo en el empeoramiento y la mejoría en la calidad de vida, aunque no hubo cambios en la clase funcional. La conclusión del trabajo fue que tadalafilo a dosis de 40 mg mejora la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida de pacientes con HP.

Durante el año 2009 se comercializó en España un nuevo antagonista de la endotelina 1, ambrisentan. En los ensayos previos, se observó una reducción sustancial de la toxicidad hepática en comparación con los otros ya en uso. Sería muy interesante para confirmar este hecho ver qué sucedía al tratar con este fármaco a pacientes que hubieran tenido intolerancia hepática tanto a bosentan, como sitaxsentan. Esto se publicó a principios de año. Se incluyó a 36 pacientes (31 con bosentan, 2 con sitaxsentan y 3 que habían tomado ambos). Las primeras 4 semanas la dosis de ambrisentan fue de 2,5 mg y, posteriormente, 5 mg hasta completar 8 semanas. Tras un seguimiento medio de 102 semanas, sólo un paciente desarrolló elevación de transaminasas 3 veces superior al valor normal, aunque tras una reducción transitoria de la dosis se pudo reintroducir. Más de la mitad de los pacientes utilizaron dosis de 10 mg al día. Este estudio

demuestra que ambrisentan es una alternativa real en casos de toxicidad hepática con otros antagonistas de la endotelina¹³.

Aunque los ensayos realizados previos a la comercialización de los fármacos que se utilizan en HP son de corta duración, lo realmente interesante es saber qué sucede a largo plazo. En este sentido, ha sido interesante la publicación de los datos a 2 años de los pacientes incluidos en los estudios ARIES con ambrisentan¹⁴. De los 383 pacientes incluidos, 261 completaron los 2 años. La mejoría en el test de 6 min fue de 23 m con la dosis de 5 mg, y de 28 m con la de 10 mg. La estimación de supervivencia con ambas dosis fue del 94% a un año y del 88% a 2 años. El tiempo libre de empeoramiento fue del 83 y el 72%, respectivamente. La tasa anual de toxicidad hepática fue del 2%, aunque sólo 2 pacientes tuvieron que suspender el fármaco. A pesar de que no se trata de un ensayo controlado, sí aporta interesantes datos acerca de la seguridad del fármaco y del mantenimiento de su eficacia. Se obtuvieron resultados diferentes al revisar los datos de los pacientes tratados con iloprost intravenoso. En total fueron 79 pacientes que inicialmente presentaron mejoría clínica y hemodinámica, pero en el seguimiento a largo plazo (tratamiento iniciado entre 1997 y 2001 con seguimiento hasta 2007), 50 pacientes (61%) habían fallecido y 21 (26%) habían precisado trasplante. La supervivencia a los 3 años fue de sólo el 31%¹⁵. El trabajo tiene muchas limitaciones y es posible que unos resultados tan malos pueden en parte deberse a que los pacientes incluidos eran los que se deterioraban en tratamiento con iloprost inhalado, pero de todos modos indican que a largo plazo este fármaco no parece ser demasiado eficaz.

Riociguat es un nuevo fármaco que actúa en la vía de óxido nítrico (NO) estimulando directamente la guanilato-ciclasa, con lo cual incrementa la producción de GMPc independientemente del NO. Durante el año 2009, se publicó el primer trabajo sobre los efectos hemodinámicos de este fármaco¹⁶. Se observó una reducción de la PaP, las resistencias pulmonares y aumento del gasto cardíaco con las dosis orales de 1 y 2,5 mg, siendo la potencia claramente superior al NO inhalado. No se observó alteración en la relación ventilación/perfusión pulmonar, aunque sí tuvo efectos en la presión arterial sistémica, que en ningún caso bajó de 110 mmHg. Estos resultados son prometedores y, actualmente, se está desarrollando un ensayo en fase II para conocer la eficacia a más largo plazo.

A pesar de la eficacia de los nuevos fármacos, todavía sigue existiendo un grupo de pacientes que se deterioran, cuya única posibilidad terapéutica es el trasplante pulmonar. El grupo del Hospital del Valle de Hebrón de Barcelona ha comunicado su experiencia en 15 pacientes con diversas etiologías (8 HAP idiopática) trasplantados entre 1994 y 2004¹⁷. La presión pulmonar media era de 67 mmHg, lo que indica la gravedad de la enfermedad. Hubo una mortalidad perioperatoria del 26% (4 pacientes) con una supervivencia a 3 y 5 años del 46 y el 40%, respectivamente. Aunque las cifras no son brillantes, es evidente que cuando los recursos farmacológicos se han agotado, el trasplante es la opción, sin esperar a que el deterioro del paciente sea tan intenso que lo haga inviable.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

El tratamiento de elección de la HP tromboembólica crónica, siempre que sea posible, es la tromboendarterectomía. El grupo del Hospital 12 de Octubre ha publicado su experiencia aportando datos interesantes¹⁸. Han sido 30 los pacientes intervenidos desde el año 1996. Aunque la mortalidad perioperatoria de la serie fue del 17%, en los pacientes intervenidos a partir del año 2004 ha bajado al 5%, lo que posiblemente se explique por una selección mejor de pacientes y una mayor experiencia del equipo quirúrgico. Estas cifras se comparan muy bien con las de otros centros de referencia internacional. La supervivencia actuarial a 10 años es del 76%. Los 2 factores asociados a mortalidad temprana fueron la persistencia de HP tras la cirugía y el edema de reperfusión. Todos los parámetros hemodinámicos

y clínicos mejoraron de forma muy significativa tras la intervención.

Para los pacientes que no cumplen criterios quirúrgicos, se puede probar tratamiento médico. El estudio BENEFIT mostró que bosentan producía una mejoría significativa en parámetros clínicos, de forma más intensa en los que no habían mejorado después de la cirugía. En un ensayo multicéntrico italiano se incluyó a 34 pacientes en un estudio controlado abierto, en el que se comparó bosentan contra tratamiento estándar durante un año. Al final del período de estudio, la distancia recorrida en 6 min se incrementó en 57 m en el grupo bosentan, mientras que disminuyó en 73 m en el grupo control. También se observó cierta mejoría en la PaP, presión parcial de O₂ y escala de disnea¹⁹. Este trabajo apoya de nuevo el papel de bosentan en el tratamiento de la HP tromboembólica en los pacientes que no reúnen criterios para la intervención quirúrgica.

Nuevas guías

Durante el año 2009 han visto la luz 2 extensos trabajos de consenso sobre todos los aspectos de la HP. Uno de ellos es el resultado del 4.º Simposio mundial celebrado en Dana Point (Estados Unidos) durante el mes de febrero de 2008²⁰. Aunque buena parte de los resultados eran conocidos, su publicación supuso la culminación de una espera quizá demasiado prolongada, lo que obligó a la actualización de algunos de los datos. Es imposible resumir todos los puntos tratados, pero podrían destacarse los cambios en la clasificación, como la desaparición del concepto de HP arterial familiar que se sustituyó por hereditaria (asociada a BMPR2, ALK1, endoglina o alguna otra mutación no conocida), lo que da relevancia al cada vez mayor protagonismo de la genética. El anteriormente llamado grupo miscelánea pasa a denominarse HP con mecanismos multifactoriales poco claros y tiene 4 subgrupos. Otro cambio importante se refiere a la definición, en la que se ha eliminado el criterio de PaP media en esfuerzo, dado que no tenía ninguna evidencia. Sobre el tratamiento, lo idóneo es ver el algoritmo recomendado.

Otra guía, desde nuestro punto de vista quizá la mejor, es el documento elaborado por las sociedades europeas respiratoria y de cardiología, que cuenta con una amplia revisión y una gradación excelente de las recomendaciones en función de la mejor evidencia disponible²¹. Aunque muchos de los autores participaron en ambos documentos, desde nuestro punto de vista la utilidad práctica del europeo es mayor.

Por último, una revisión interesante de la situación actual del tratamiento combinado la realizaron Román Broto y Monforte Torres²², cuya lectura sin duda aclarará muchas dudas sobre este espinoso tema a los profesionales con interés en el tratamiento de la HP.

Conflicto de intereses

Adolfo Balóira declara haber recibido becas de investigación por parte de Actelion y GSK.

Bibliografía

- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1673-80.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009;361:594-604.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom JE, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Gotto AM, Kastelein JJ, Koenig W, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360:1851-61.
- Rizkallah J, Paul Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2009;135:786-93.
- Fernández C, Jiménez D, De Miguel J, Martí D, Días G, Sueiro A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:286-90.
- Aujesky D, Jiménez D, Mor M, Geng M, Fine M, Ibrahim S. Weekend versus weekday admission and mortality after acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2009;119:962-8.
- Vanni S, Polidori G, Vergara R, Pepe G, Nazerain P, Moroni F, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. *Am J Med*. 2009;122:257-64.
- Hachulla E, De Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1831-9.
- Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, Ahmad S, Shlobin OA, Osei K, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest*. 2009;135:1455-61.
- Grünig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:1747-57.
- Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HG, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
- McGoan MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*. 2009;135:122-9.
- Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1971-81.
- Hoeper MM, Gall H, Seyfarth HJ, Halank M, Ghofrani HA, Winkler J, et al. Long-term outcome with intravenous iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:132-7.
- Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:785-92.
- López-Messeguer M, Román A, Monforte V, Braco C, Soler J, Morell F. Trasplante pulmonar en hipertensión pulmonar. Una serie de 15 pacientes. *Arch bronconeumol*. 2009;45:366-70.
- Blázquez JA, Escribano P, Pérez E, López MJ, Gómez MA, Cortina JM. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: tratamiento mediante tromboendarterectomía quirúrgica. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:496-501.
- Vasallo FG, Kodric M, Scarduelli C, Harari S, Potena A, Scarda A, et al. Bosentan for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Intern Med*. 2009;20:24-9.
- Humbert M, McLaughlin V. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1-2.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:1219-63.
- Román Broto A, Monforte Torres V. Tratamiento combinado en la hipertensión arterial pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:36-40.