

Hipertensión arterial pulmonar en el año 2004

Pilar Escribano, Carmen Jiménez y Carlos Sáenz de la Calzada

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Recientemente se han producido importantes avances en el conocimiento de la biopatología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que han cambiado la perspectiva de la enfermedad. La disfunción del endotelio vascular induce un predominio del tono vasoconstrictor, de la hipercoagulabilidad y, fundamentalmente, incrementa la proliferación celular, produciendo un remodelado vascular con obliteración progresiva de la luz y un incremento de las resistencias vasculares pulmonares. Los nuevos tratamientos médicos actuarán sobre el remodelado vascular y la disfunción endotelial. Asimismo, el número creciente de enfermedades asociadas a la HAP y la aparición de nuevas técnicas diagnósticas obligan a sistematizar el procedimiento diagnóstico y definir una clasificación.

En esta revisión, se actualizan las principales novedades en la patobiología pulmonar, las modificaciones en la clasificación clínica, los cambios en las definiciones diagnósticas, las nuevas estrategias terapéuticas y las perspectivas futuras. Además, se exponen las recomendaciones de las principales sociedades científicas para el manejo del paciente con HAP.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Prostaciclina. Sildenafil. Bosentán. Trasplante pulmonar.

La sección de cardiología clínica considera de interés el tema de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) especialmente para el cardiólogo clínico, sobre todo para que tenga presente esta enfermedad en su práctica diaria y pueda conseguirse un diagnóstico precoz y obtener un mayor beneficio de las nuevas opciones terapéuticas.

La hipertensión pulmonar (HP)¹ se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que da lugar a insuficiencia ventricular derecha y

Pulmonary Arterial Hypertension in 2004

Recent advances in the understanding of biopathology in pulmonary arterial hypertension have changed the perspective of the disease. Endothelial dysfunction induces a vasoconstrictive response, a hypercoagulability state and, more importantly, an increase of cellular proliferation with subsequent vascular remodeling. Pulmonary vascular resistance is therefore increased due to progressive vessel obliteration. New therapeutic approaches are focused on vascular remodeling inhibition and endothelial dysfunction.

Pulmonary arterial hypertension is associated with an increasing number of different diseases, which makes necessary to establish a systematic diagnostic approach, and to define a classification. The main topics in this review will be the recent advances in pathobiology, the new clinical classification, the changes in diagnostic definitions and the last therapeutic approaches, pointing out the future directions. Finally, recent recommendations for diagnosis and treatment published by the main scientific societies are provided.

Key words: Pulmonary hypertension. Prostacyclin. Sildenafil. Bosentan. Lung transplant.

muerte prematura. El diagnóstico es hemodinámico, y se establece si existe una elevación de la presión de arteria pulmonar media por encima de 25 mmHg en reposo o 30 mmHg en el ejercicio.

Recientemente, se han producido importantes avances en el conocimiento de la biopatología de la HP que se han plasmado en nuevas opciones terapéuticas². Se ha consolidado una clasificación de la HP de marcado carácter clínico y se han desarrollado nuevas estrategias diagnósticas.

En la actualidad, la HP suscita un interés creciente y se va perfilando como una entidad que requiere un manejo especializado por un equipo multidisciplinario integrado principalmente por cardiólogos, neumólogos, internistas y reumatólogos.

Revisaremos en este artículo los aspectos novedosos en la biopatología, la epidemiología, la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento de la HP.

Correspondencia: Dra. P. Escribano Subias.
Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre.
Ctra. Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: pilar.escribano@telefonica.net

ABREVIATURAS

AMPc: adenosinmonofosfato cíclico.
 AD: aurícula derecha.
 CIA: comunicación interauricular.
 CC: cardiopatías congénitas.
 CML: célula muscular lisa.
 ET-1: endotelina 1.
 GMPc: guanilmonofosfato cíclico.
 HP: hipertensión pulmonar.
 HAP: hipertensión arterial pulmonar.
 NO: óxido nítrico
 PPs: presión pulmonar sistólica.
 PAD: presión en aurícula derecha.
 SE: síndrome de Eisenmenger.
 TGF- β : factor de transformación de crecimiento beta.
 VD: ventrículo derecho.
 VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.
 VI: ventrículo izquierdo.
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La clasificación actual de la HP es principalmente clínica³, se distinguen 5 grupos definidos por sus mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas comunes (tabla 1).

Hipertensión arterial pulmonar*Hipertensión arterial pulmonar idiopática y familiar*

Se desconoce la causa subyacente (anteriormente se designaba como HAP primaria). Tiene una baja incidencia, entre 1 y 2 casos por millón de habitantes/año. Su historia natural se conoce por los datos del registro americano⁴ (National Institute of Health Registry), realizado entre 1981 y 1985. La supervivencia media tras el diagnóstico es de 2,8 años. Es más frecuente en el sexo femenino y la mayor prevalencia es entre la tercera y la cuarta décadas de la vida.

Hipertensión arterial pulmonar en las colagenosis

La HAP puede acompañar a todas las enfermedades del colágeno⁵ pero tiene una mayor prevalencia en la esclerodermia. La prevalencia media estimada es del 16% (con un amplio rango en diferentes estudios: 5-38%). Su presencia es uno de los principales condicionantes pronósticos en la esclerodermia, y es una de las causas de muerte más frecuente en los pacientes con formas limitadas de esta enfermedad.

TABLA 1. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar

Hipertensión arterial pulmonar
Idiopática
Familiar
Asociada a colagenosis, cardiopatía congénita, hipertensión portal, VIH, fármacos y toxinas
Hipertensión pulmonar con alteración significativa venosa y capilar
Hipertensión pulmonar persistente del RN
Hipertensión pulmonar con enfermedad del corazón izquierdo
Enfermedad cardíaca de la aurícula o el ventrículo izquierdos
Enfermedad valvular
Hipertensión pulmonar con enfermedad pulmonar e hipoxemia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos del sueño, hipoventilación alveolar, exposición a altas altitudes
Anomalías del desarrollo
Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombotica o embólica
Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
Embolia pulmonar (tumor, parásitos, material extraño)
Miscelánea
Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatías y tumores, mediastinitis fibrosante)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La HAP se presenta en pacientes con un largo tiempo de evolución de la enfermedad y es más frecuente en: *a*) formas limitadas de esclerodermia (síndrome de CREST); *b*) en presencia de anticuerpos anticentrómero y antinucleares (U3RNP, B23, Th/To y U1RNP), y *c*) cuando la enfermedad comienza en la posmenopausia.

En la esclerodermia puede aparecer HP secundaria a una afección intersticial pulmonar grave (fibrosis); en general, es moderada, a diferencia de la HAP, que se produce sin afectación parenquimatosa pulmonar.

La HAP en la esclerodermia se asocia con una importante alteración de la difusión del monóxido de carbono (DLCO). El 23% de los pacientes con síndrome de CREST y disminución aislada del DLCO inician HAP en los siguientes 5 años. Si la alteración es muy severa (DLCO < 55%), el riesgo estimado se eleva al 35%.

La supervivencia en los pacientes con HAP asociada a esclerodermia es peor que en los pacientes con HAP idiopática⁶ (fig. 1).

Cardiopatías congénitas

La HAP asociada a cardiopatías congénitas (CC) en el paciente adulto es una condición heterogénea que incluye a pacientes con defectos anatómicos cardíacos congénitos no corregidos y a pacientes con cirugía correctora con persistencia de HAP severa. Se ha realizado una clasificación específica para esta forma de

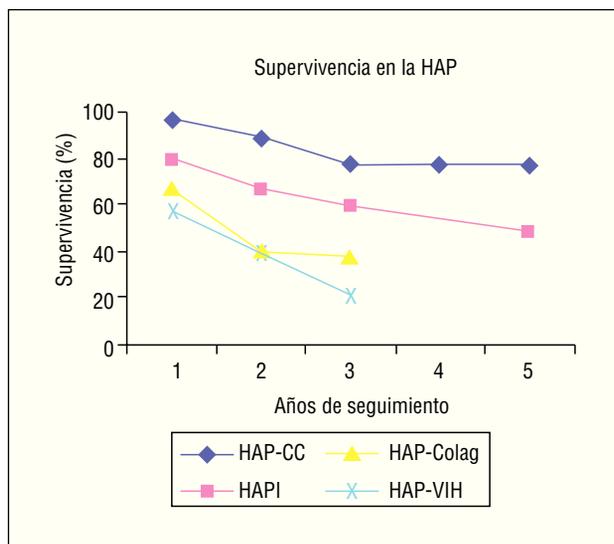


Fig. 1. Supervivencia media de los pacientes con HAP según las distintas etiologías. CC: cardiopatías congénitas; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPI: hipertensión pulmonar arterial idiopática; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

HAP^{3,7} (tabla 2) que permita una descripción más exacta de esta población y conocer mejor el pronóstico y la eficacia de distintos tratamientos.

El desarrollo de síndrome de Eisenmenger (SE) en los pacientes con cardiopatías congénitas depende de múltiples factores: a) tamaño y posición del *shunt* derecha-izquierda o bidireccional; b) edad del diagnóstico, y c) susceptibilidad individual.

En los pacientes con comunicación interventricular sólo el 3% desarrolla SE cuando el tamaño del defecto es menor de 1,5 cm; si el tamaño es mayor, se produce SE en el 50% de los casos. De igual manera, casi la mitad de los pacientes con un defecto grande posttricuspídeo presentan SE, mientras que en los pretricuspídeos (comunicación interauricular [CIA]) sólo el 10% lo hace.

Se han descrito en niños con HAP severa en presencia de *shunt* intracardiaco pequeño y de bajo flujo que difícilmente pueden justificar el desarrollo de HP. En estos pacientes, la HAP es idiopática más que asociada a la CC. En este sentido, aparecen en la literatura médica niños con CIA de pequeño tamaño con HAP severa, cuyas madres presentan HAP idiopática.

El pronóstico de la HAP asociada a CC es mejor que la HAP idiopática.

Factores de riesgo

Se han descrito nuevos factores de riesgo^{3,8} para la HAP: la esplenectomía, la anemia de células falciformes, la talasemia β, los trastornos mieloproliferativos crónicos, la glucogenosis tipo Ia, la enfermedad de Gaucher y la telangiectasia hemorrágica hereditaria.

BIOPATOLOGÍA

La circulación pulmonar es un circuito de baja presión y alto flujo, con gran capacidad de reclutamiento de pe-

TABLA 2. Clasificación de las cardiopatías congénitas

Tipo
Simple
CIA
CIV
Persistencia de conducto arterioso
Drenaje venoso anómalo parcial o total
Combinada
Descripción de la combinación y establecer el defecto predominante
Compleja
Tronco arterioso
Ventrículo único sin obstrucción al flujo pulmonar
Canal auriculoventricular
Dimensiones (por ecocardiografía)
Pequeña (CIA < 2 cm, CIV < 1 cm)
Grande (CIA > 2 cm, CIV > 1 cm, no restrictivo)
Asociada con alteraciones extracardiacas
Estado de la corrección
No corregido
Parcialmente corregido (edad)
Corregido espontáneamente o quirúrgicamente (edad)

CIA: comunicación interauricular; CIV comunicación interventricular.

queños vasos normalmente no perfundidos. Los vasos pulmonares tienen una pared delgada y distensible que permite una rápida adaptación a los cambios de flujo. La HAP es una enfermedad de las pequeñas arteriolas pulmonares caracterizada por una obliteración progresiva de la luz vascular que implica una creciente elevación de las resistencias vasculares pulmonares, lo que produce un incremento de la poscarga del ventrículo derecho (VD), con aparición de insuficiencia cardíaca y muerte.

La disfunción del endotelio vascular^{9,10} induce un predominio del tono vasoconstrictor, de la hipercoagulabilidad y, fundamentalmente, incrementa la proliferación celular, produciendo un remodelado vascular que afecta a todas las capas de la pared del vaso, incrementando su grosor, disminuyendo su distensibilidad y obliterando la luz (fig. 2).

Endotelio vascular

La alteración del endotelio vascular se desencadena por múltiples mecanismos: exposición a tóxicos, hipoxia, incremento del flujo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), predisposición genética, inflamación, etc.

La disfunción endotelial^{11,12} disminuye la apoptosis e incrementa la proliferación celular y produce una alteración de la homeostasis (induce hipercoagulabilidad, aumenta la producción de factores de crecimiento y la liberación de sustancias vasoactivas).

La prostaciclina

Es un potente vasodilatador endógeno, producido por el endotelio vascular. Actúa activando la vía del

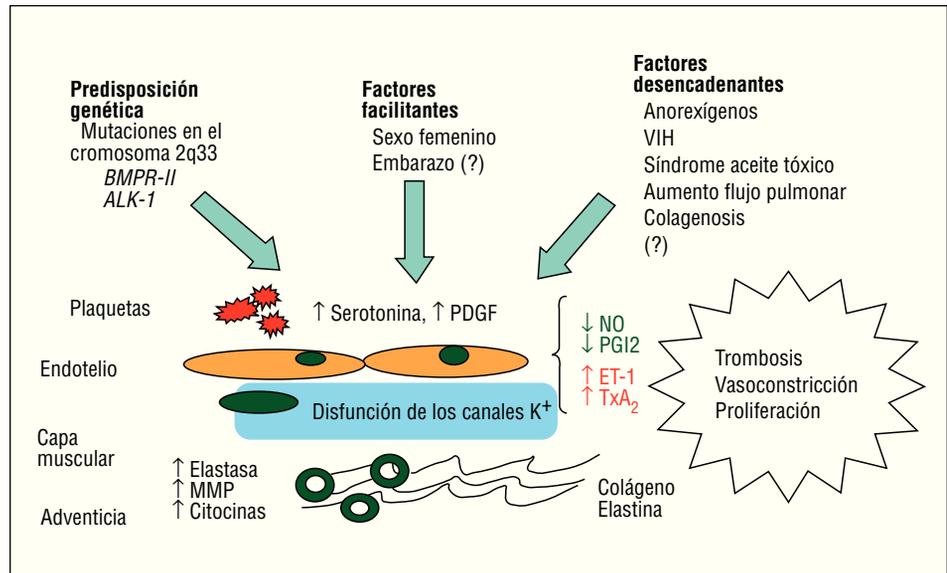


Fig. 2. Patobiología de la hipertensión arterial pulmonar. ALK-1: receptor de la activina 1; BMPR-II: receptor de la proteína morfogenética ósea; ET-1: endotelina 1; MMP: metaloproteinasa; NO: óxido nítrico; PGI₂: prostaciclina; TxA₂: tromboxano; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

adenosinmonofosfato cíclico (AMPc)¹³ en la célula muscular lisa (CML), inhibe su proliferación y disminuye la agregabilidad plaquetaria. En los pacientes con HAP los metabolitos de la prostaciclina (PGI₂) están disminuidos en la orina y la expresión de la prostaciclina sintasa está reducida.

El óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador endógeno¹⁴⁻¹⁶, producido por el endotelio vascular. Actúa activando la vía del guanilmonofosfato cíclico (GMPc) en la CML, induciendo la apertura de los canales de potasio dependientes del calcio, disminuyendo el calcio intracelular, produciendo una hiperpolarización de la membrana y favoreciendo la relajación. Además, disminuye la agregabilidad plaquetaria e inhibe la proliferación celular.

En los pacientes con HAP, la NO-sintasa tiene una expresión reducida en las células endoteliales.

La endotelina

La endotelina (ET-1) es un potente vasoconstrictor producido por el endotelio^{17,18}. Actúa incrementando las concentraciones de calcio citosólico y activando el aparato contráctil en la CML. Es un importante inductor del remodelado vascular, produce hipertrofia de la media, proliferación de fibroblastos (fibrosis) e incrementa la reacción inflamatoria (aumenta la permeabilidad vascular, la producción de citocinas y la quimiotaxia).

La ET-1 tiene 2 tipos de receptores, el receptor ETA y el ETB. El ETB tendrá 2 localizaciones diferentes: la CML y el endotelio vascular. La acción o el estímulo de los receptores en la CML produce vaso-

constricción y proliferación. El estímulo sobre el receptor de la célula endotelial activa la síntesis de NO y PGI₂ y produce vasodilatación. El efecto en los receptores ETA es vasoconstrictor y proliferativo.

Los pacientes con HAP tienen elevados los valores de ET-1. Las concentraciones más altas se asocian a un peor pronóstico de la enfermedad.

Factor de crecimiento endotelial

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)^{8,12} está producido por las células endoteliales. Tiene 2 receptores, el VEGFR-1 y el VEGFR-2.

Se desconoce el mecanismo de acción del VEGF, pero se cree que es fundamental en el mantenimiento de la integridad del endotelio vascular.

En los pacientes con HAP existe una hiperexpresión de receptores VEGFR-1 en el lecho vascular. En las lesiones plexiformes predominan los receptores VEGFR-2.

Las células musculares lisas

La interacción entre el endotelio vascular y las CML es fundamental⁹⁻¹¹ en el mantenimiento del lecho vascular pulmonar. La disfunción endotelial inducirá hipertrofia e hiperplasia de las CML y liberación de elastasas de serina (incrementa la proliferación celular y disminuye la apoptosis).

Se producirá la neomuscularización vascular, las CML migrarán distalmente en el lecho vascular pulmonar, generando una capa muscular en las arteriolas intraacinares y disminuyendo su distensibilidad. Asimismo, se formará una «neoíntima» constituida por miofibroblastos y matriz extracelular; es una capa interpuesta entre el endotelio y la elástica interna que contribuye a la obliteración de la luz.

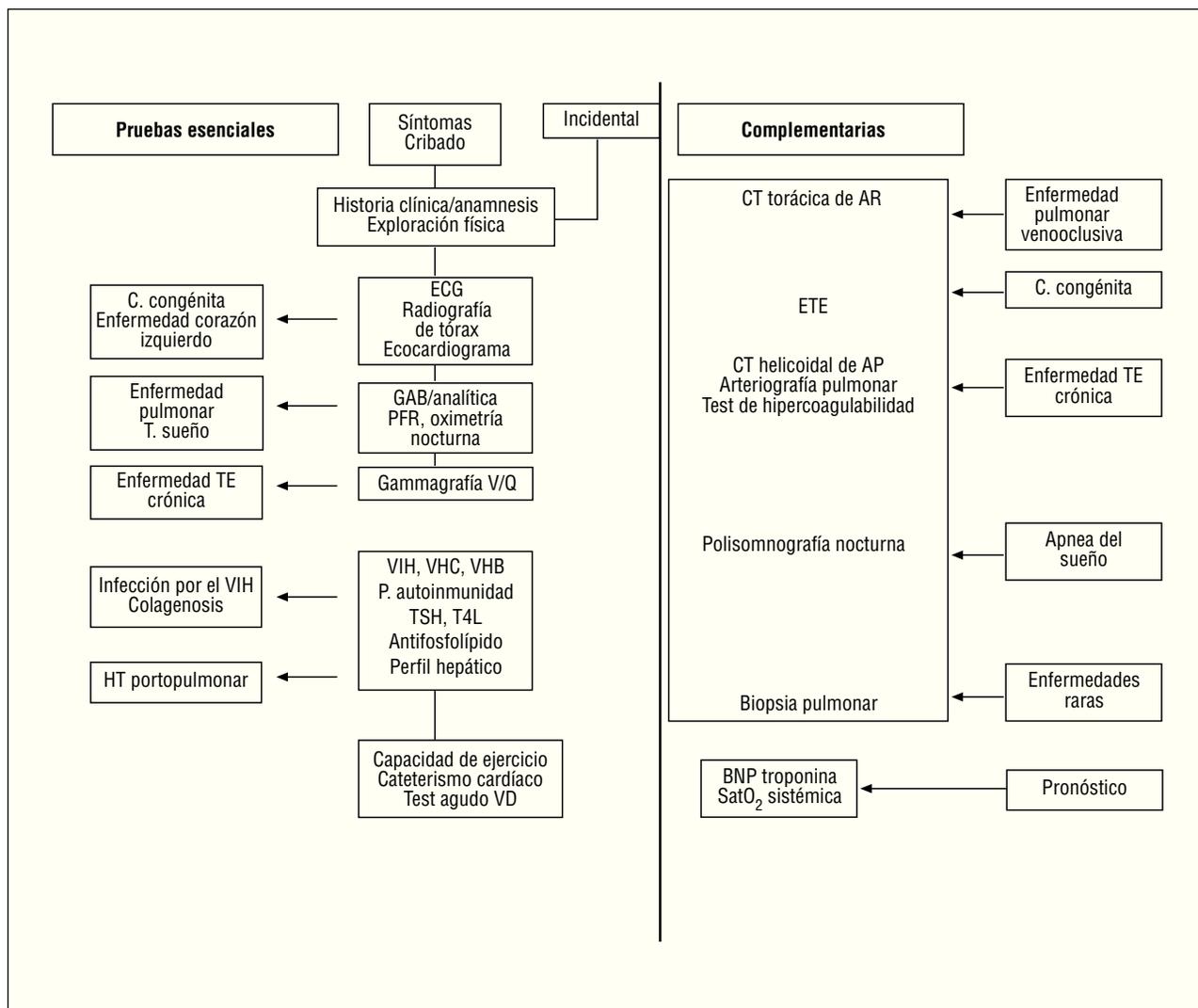


Fig. 3. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar.

AR: alta resolución; BNP: péptido natriurético cerebral; C. congénita: cardiopatía congénita; CT: tomografía computarizada; ECG: electrocardiograma; ETE: ecocardiografía transesofágica; HT portopulmonar: hipertensión arterial portopulmonar; P: perfil; PFR: pruebas de función respiratoria; TE: tromboembólica; T. sueño: desaturación durante el sueño; Sat: saturación; VD: ventrículo derecho; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; V/Q: ventilación/perfusión.

Serotonina

La serotonina⁸⁻¹¹ es una sustancia que induce la contracción y proliferación de las CML. Se almacena en las plaquetas y los valores circulantes son muy bajos. En los pacientes con HAP las concentraciones plasmáticas están aumentadas.

Se ha propuesto que la HAP puede estar asociada a una alteración en el manejo de la serotonina por parte de las plaquetas, con el consiguiente incremento de los valores plasmáticos de la serotonina. Sin embargo, en los pacientes con síndrome carcinoide con elevaciones muy severas de la serotonina no se produce HAP. Es factible que exista una predisposición genética que induzca una respuesta exagerada frente a las concentraciones plasmáticas de serotonina en los pacientes con HAP.

Factores genéticos

La HAP familiar^{8,19} tiene una incidencia del 6% de todos los casos de HAP. Es un trastorno autosómico dominante con escasa penetrancia (el 20% de los portadores de la mutación manifiesta la enfermedad) y anticipación genética. Se ha localizado en el cromosoma 2q33. Las mutaciones afectan al gen *BMPR2* (receptor de la proteína morfogenética ósea 2), que codifica el factor de transformación de crecimiento beta (TGF-β) de tipo 2 (BMPR-II) localizado en la membrana celular. El TGF-β representa una gran familia de polipéptidos que regulan múltiples funciones: crecimiento celular, angiogenia, inmunosupresión y apoptosis.

Se han detectado mutaciones en el gen *BMPR2* en el 55% de los casos de HAP familiar y en el 26% de

los casos esporádicos. Se han observado 46 mutaciones diferentes del gen *BMPR2* y en la mayor parte implica la pérdida de funcionalidad del receptor *BMPR-II*.

Las mutaciones en el gen de la cinasa 1 del receptor de la activina (*ALK1*), perteneciente a la familia *TGF-β*, son causantes de la HAP en algunos pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Existen actualmente otras vías de investigación en alteraciones genéticas implicadas en la síntesis del NO, el transporte de la serotonina y el funcionamiento de los canales de potasio de las CML.

Actualmente no está justificado el análisis genético de todo paciente con HAP idiopática, y es altamente recomendable ante la sospecha de HAP familiar.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico^{5,6} de HP se inicia ante: *a*) una clínica compatible; *b*) el cribado, y *c*) es incidental (fig. 3). Debemos establecer el tipo de HP, las enfermedades asociadas, la severidad y el pronóstico²⁰ que nos permitirán la selección del tratamiento más adecuado.

Cribado con ecocardiografía en el paciente asintomático

Las indicaciones actuales son:

1. Los familiares de una paciente con HAP familiar y los portadores de una alteración genética asociada a la HAP.
2. Los familiares en primer grado del paciente con HAP idiopática.
3. Los pacientes con CC y *shunt* sistemicopulmonares.
4. Los pacientes con hipertensión portal candidatos a trasplante hepático.

TABLA 3. Clasificación funcional de la HAP basada en la World Health Organization

Clase I	La HAP no produce limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni presíncope
Clase II	La HAP produce una ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
Clase III	La HAP produce una marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad física menor de la ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
Clase IV	La HAP produce una incapacidad para cualquier actividad física sin síntomas. Signos de ICD. Síntomas incluso en reposo. Cualquier actividad física aumenta la sensación de malestar. Síncope

ICD: insuficiencia cardíaca derecha. HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Incidental

El significado clínico y la historia natural de la HAP ligera-moderada (velocidad de regurgitación tricuspídea 2,8-3,4 m/s y presión pulmonar sistólica [PPs] 36-50 mmHg) son desconocidos, por tanto, no hay indicación establecida de tratamiento. Las cifras de PPs se ven influidas por las características individuales del paciente, así una PPs > 40 mmHg está presente en el 6% de los individuos normales mayores de 50 años y en el 5% de los que tienen un índice de masa corporal > 30 kg/m².

Clase funcional

En la valoración de la clase funcional⁷ en los pacientes con HAP se ha realizado una modificación de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), incluyendo en el compromiso funcional la presencia y severidad del síncope (tabla 3).

Ecocardiografía

La ecocardiografía^{6,7} es clave en el diagnóstico de la HP. Permite la valoración del corazón izquierdo (disfunción sistólica/diastólica, valvulopatías). El estudio de las CC, con la detección de los *shunt* sistemicopulmonares (suero salino agitado) y, en casos seleccionados, la realización de una ecocardiografía transesofágica, que permite una mejor definición anatómica.

La velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea se obtiene en el 39-86% de los pacientes, permitiendo estimar la PPs. La correlación entre las cifras medidas con un catéter en la arteria pulmonar y las estimadas en la ecocardiografía varía según los diferentes estudios de 0,57 a 0,99. La sensibilidad y la especificidad del Doppler para estimar la PPs es de 0,79-1 y de 0,6-0,98, respectivamente. Generalmente, el Doppler subestima la PPs cuando está severamente elevada (> 100 mmHg) y la sobrestima cuando la PPs es normal o existe una severa disfunción del VD.

La ecocardiografía^{21,22} permite evaluar las consecuencias crónicas de la HAP:

1. Presión elevada en la aurícula derecha (AD) expresada por la presencia y severidad del derrame pericárdico y por el incremento del área/volumen de la AD.
2. Disfunción del VD cuantificada por el índice de Tei (fig. 4).
3. Disminución de la precarga del ventrículo izquierdo (VI) valorada mediante los índices de excentricidad y, en telediástole, el área/volumen de VI.

Recientemente se ha descrito que la mejoría de la función diastólica del VI (la disminución de la velocidad del flujo de llenado precoz) es un buen marcador del efecto terapéutico en los pacientes con HAP²³.

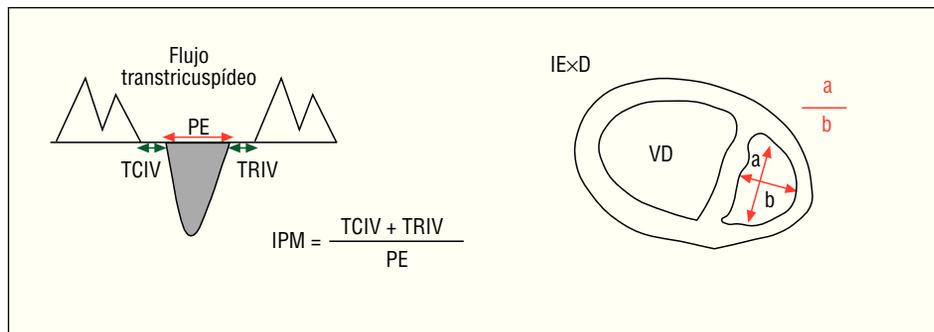


Fig. 4. Índice de Tei e índice diastólico de excentricidad. IExD: índice de excentricidad diastólico; PE: período eyectivo; TCIV: tiempo de contracción isovolumétrico; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrico.

El ecocardiograma aporta información pronóstica; el derrame pericárdico, la dilatación de la AD y un elevado índice de Tei son predictores (análisis univariante y multivariante) de una mala evolución en diferentes estudios. Sin embargo, la PP no es un valor predictivo del pronóstico en 3 estudios en el análisis multivariante.

Estudio hemodinámico

Es el método de referencia en el diagnóstico de la HAP⁵⁻⁷, cuantifica su severidad y valora el compromiso de la función del VD. Aporta información pronóstica, así la ecuación matemática del NIH Registry permite estimar la supervivencia del paciente con HAP idiopática utilizando los datos hemodinámicos del estudio inicial. Los principales marcadores de mal pronóstico en las distintas series publicadas son la presión pulmonar media y de la AD, y el bajo índice cardíaco.

Recientemente, se está evaluando la gran influencia del ejercicio en la hemodinámica pulmonar y su comportamiento se perfila como un indicador más precoz, fiable y sensible de la severidad de la enfermedad. Asimismo, el estudio hemodinámico de ejercicio permitirá una cuantificación más completa del efecto del tratamiento en la evolución de la HAP.

En los pacientes con HAP²⁴ debe realizarse una prueba vasodilatadora aguda, para valorar la reactividad del lecho vascular pulmonar. Se considera positiva cuando la PP media disminuye 10 mmHg, alcanzando un valor inferior a 40 mmHg, sin modificación o con incremento del gasto cardíaco. La utilidad de esta prueba está bien establecida en la HAP idiopática, la respuesta positiva es un marcador de buen pronóstico y selecciona al paciente para el tratamiento con antagonistas del calcio.

TRATAMIENTO

En líneas generales, el tratamiento de la HAP^{1,2,24,25} se inicia con la anticoagulación por vía oral (si no existe contraindicación), diuréticos y oxígeno (mantener la saturación de oxígeno > 90%). En este momen-

to, es recomendable referir al paciente a un hospital con experiencia en el tratamiento de la HAP para realizar la prueba vasodilatadora aguda (se utilizará NO, epoprostenol o adenosina); los pacientes con la forma idiopática y la asociada a la ingesta de anorexígenos son los que tienen más posibilidades de obtener una respuesta positiva.

Los pacientes respondedores serán tratados con antagonistas del calcio; se reevaluará su eficacia a los 3-6 meses de tratamiento (definida por clase funcional I-II de la NYHA modificada y la práctica normalización de las presiones pulmonares). Los no respondedores y los respondedores con falta de eficacia a los 3-6 meses son considerados candidatos al tratamiento con prostanoideos (treprostinil e iloprost) o inhibidores de la ET-1. El epoprostenol IV se utilizará en los pacientes en clase III cuando haya fracasado el tratamiento con bosentán y prostanoideos.

La elección concreta del fármaco depende de: a) la aprobación por las autoridades sanitarias locales; b) la vía de administración; c) los efectos secundarios producidos, y d) la experiencia y el conocimiento del fármaco por el médico responsable del paciente.

El sildenafil no está todavía aprobado por las autoridades sanitarias y su uso está recomendado cuando han fracasado otros tratamientos o no son factibles. Su eficacia y seguridad estarán mejor definidas cuando se conozcan los resultados del estudio clínico controlado con placebo que se está realizando.

El epoprostenol IV se considera la primera línea de tratamiento para el paciente con HAP en clase IV, ya que ha demostrado su eficacia en términos de supervivencia en este subgrupo. El bosentán y el treprostinil están aprobados para los pacientes en clase IV de la NYHA; sin embargo, fueron muy pocos los pacientes de estas características incluidos en los ensayos clínicos y la mayoría de los expertos los consideran de segunda línea en esta situación.

El tratamiento combinado (prostaciclina más sildenafilo o prostaciclina más bosentán) será considerado en los pacientes en que ha fracasado el tratamiento en monoterapia. No existe en este momento información suficiente sobre la eficacia de los tratamientos combi-

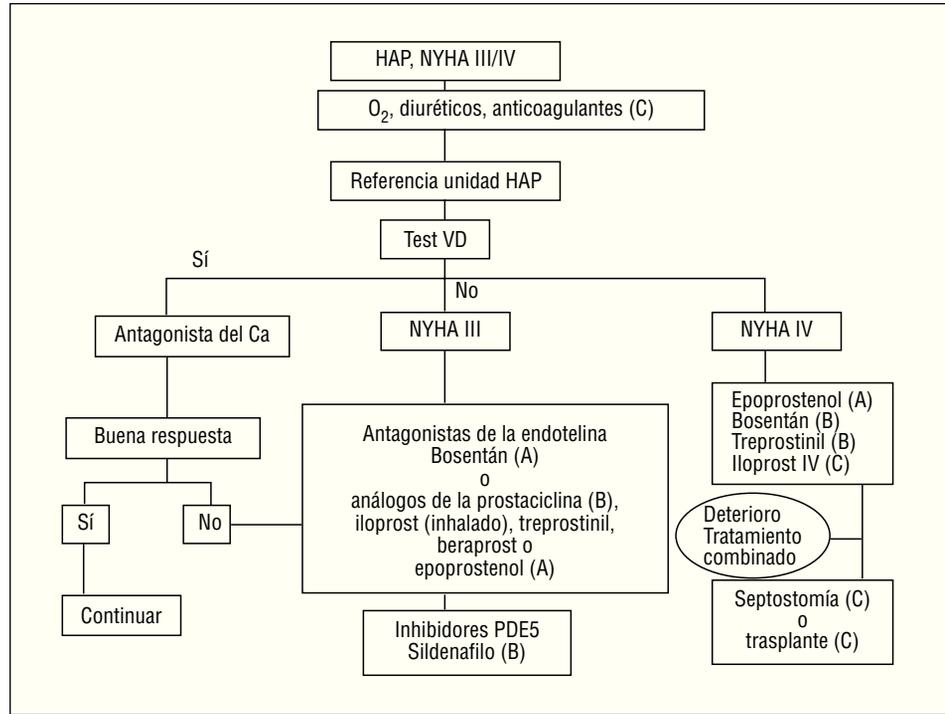


Fig. 5. Algoritmo terapéutico basado en la evidencia en la HAP. III Simposio Mundial en HAP, Venecia 2003. Ca: calcio; PDE5: fosfodiesterasa 5; HAP: hipertensión arterial pulmonar; NYHA: New York Heart Association; VD: ventrículo derecho.

nados, las dosificaciones más adecuadas ni los efectos secundarios que pueden producirse. Sin embargo, la utilización en la práctica diaria va siendo cada vez mayor y es prioritaria la realización de ensayos clínicos que aclaren estas cuestiones.

TABLA 4. Grado de evidencia y estado de aprobación por las diferentes autoridades sanitarias de los tratamientos de HAP

Tratamiento	Ensayo clínico	Evidencia	Aprobación
Anticoagulación	3*	C	-
Diuréticos	-	C	-
Digoxina	-	C	-
Oxígeno	-	C	-
Antagonistas del calcio	5*	C	-
Epoprostenol	3	A	Europa, EE.UU., Canadá
Treprostinil	2	B	EE.UU.
Iloprost (inhalaado)	1	B	Europa, Australia
Iloprost (IV)	1*	C	Nueva Zelanda
Bosentán	2	A	Europa, EE.UU., Canadá
Sitaxsentán	1	B	-
Sildenafil	1	B	-
Septostomía	Múltiples*	C	-
Trasplante	Múltiples*	C	-

*Ensayos clínicos no controlados con placebo o retrospectivos. A: dos o más ensayos clínicos controlados con placebo con resultados favorables consistentes y homogéneos. B: un ensayo clínico controlado con placebo con resultados favorables o varios ensayos de resultados heterogéneos. C: datos derivados del consenso de expertos o de pequeños ensayos clínicos no controlados.

La descripción detallada de las distintas opciones farmacológicas disponibles en la HAP no es el objetivo de este artículo, sino sistematizar los conocimientos existentes y destacar los aspectos más relevantes:

1. El algoritmo terapéutico²⁵ basado en la evidencia recomendado en el III Congreso Mundial de Venecia en HAP (fig. 5 y tabla 4), realizado para pacientes en clase funcional III-IV, con HAP idiopática y asociada a colagenosis (la mayor parte de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos responden a este perfil).

2. Las indicaciones realizadas por las ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines²⁴ en el tratamiento de la HAP en julio del 2004 (tablas 5 y 6).

3. Actualizar brevemente la información sobre los fármacos utilizados en el tratamiento de la HAP.

Epoprostenol

La prostaciclina es un potente vasodilatador endógeno, antiagregante y antiproliferativo. Sus efectos beneficiosos se han objetivado en ensayos clínicos^{26,27} controlados con placebo (tabla 7) y, lo que es más relevante, es el único fármaco del que conocemos su eficacia en el tratamiento crónico.

Recientemente se han publicado 2 amplias experiencias^{28,29} en pacientes con HAP idiopática en clase III-IV de la NYHA. Mc Laughlin et al²⁸ analizan el impacto del tratamiento crónico en la evolución y el pronóstico de la enfermedad en 162 pacientes consecutivos tratados una media de 31 meses. La supervi-

TABLA 5. Guía de tratamiento médico en la HAP. ACCP. Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines

Pacientes con HAP en clase II (no candidatos o tras fracaso de antagonistas del calcio) pueden beneficiarse de los nuevos tratamientos (hay poca información disponible y no es factible realizar una recomendación concreta)

Evidencia-opinión de experto, beneficio intermedio, recomendación E/B

Pacientes con HAP en clase III (no candidatos o tras fracaso de antagonistas del calcio) está indicado:

- Bosentán: evidencia buena, beneficio significativo, recomendación A
- Epoprostenol: evidencia buena, beneficio significativo, recomendación A
- Treprostinil: evidencia moderada, beneficio intermedio, recomendación B
- Iloprost inhalado: evidencia moderada, beneficio intermedio, recomendación B
- Beraprost: evidencia buena, beneficio conflictivo, recomendación I

Pacientes con HAP en clase IV son candidatos a tratamiento:

- Epoprostenol: evidencia buena, beneficio significativo, recomendación A
- Bosentán: evidencia moderada, beneficio intermedio, recomendación B
- Treprostinil: evidencia moderada, beneficio intermedio, recomendación B
- Iloprost inhalado: evidencia moderada, beneficio intermedio, recomendación C

HAP: hipertensión arterial pulmonar.

vencia observada al primer, segundo y tercer año en los pacientes tratados con epoprostenol fue del 87, el 76 y el 62%, respectivamente; fue significativamente mayor que la supervivencia esperada del 59, el 43 y el 39%, según los datos históricos del NIH Registry. Los predictores basales de supervivencia fueron: la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la presión en aurícula derecha (PAD) y la respuesta positiva en la prueba vasodilatadora. Los predictores tras 1 año de tratamiento fueron: la mejoría en la capacidad de ejercicio, la clase funcional, el índice cardíaco y la presión pulmonar media.

Sitbon et al²⁹ evalúan la modificación del pronóstico y de la capacidad de ejercicio en 178 pacientes tratados una media de 26 meses. La supervivencia al primero, segundo, tercero y quinto años en los pacientes tratados con epoprostenol fue del 85, el 70, el 63 y 55%, respectivamente. En el análisis univariable los datos asociados a un mal pronóstico fueron: historia previa de insuficiencia cardíaca, clase IV de la NYHA, distancia recorrida < 250 m en la prueba de 6 min, presión en aurícula derecha > 12 mmHg, y presión pulmonar media < 65 mmHg. En análisis multivariable (valores basales y tras 3 meses) fueron: historia previa de insuficiencia cardíaca, persistencia en clase III-IV de la NYHA y la ausencia de un descenso > 30% en las resistencias vasculares pulmonares tras 3 meses. De estos datos infieren que la indicación de trasplante debe establecerse en el paciente que no ha presentado mejoría clínica y hemodinámica significativa tras 3 meses de tratamiento.

TABLA 6. Escala de graduación en la ACC Health Service

Evidencia

- Buena: 2 o más ensayos clínicos controlados con placebo con resultados favorables consistentes y homogéneos
- Moderada: un ensayo clínico controlado con placebo con resultados favorables o varios ensayos de resultados heterogéneos
- Baja: su eficacia y seguridad no se han probado en ensayos clínicos controlados con placebo; sin embargo, existe una amplia experiencia clínica que valida su eficacia
- Opinión de experto: resultado de un consenso entre expertos en tema, no hay estudios que avalen esta posibilidad

Grado de beneficio

- Significativo
- Intermedio
- Pequeño
- No beneficioso
- Conflictivo: los datos son contradictorios y no hay una conclusión clara

Grado de recomendación

- A: intenso
- B: moderado
- C: ligero
- D: no recomendado
- I: no concluyente
- E: recomendación basada en opinión de expertos
- E/A: recomendación intensa basada en opinión de expertos; E/B, E/C y E/D

TABLA 7. Ensayos clínicos controlados con epoprostenol

	Epoprostenol HAPI	Epoprostenol Esclerodermia
Número de pacientes*	40/41	55/56
Edad (años)	40	55
NYHA III (%)	75	78
NYHA IV (%)	25	17
6 min (m)	+ 47	+ 94
Hemodinámica	Mejoría	Mejoría
Eventos clínicos	Reduce	No modifica
	Aumento de la supervivencia	

*El número de pacientes de la primera columna es el de aquéllos con tratamiento activo y en la segunda columna con placebo. HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; NYHA: New York Heart Association.

lares pulmonares tras 3 meses. De estos datos infieren que la indicación de trasplante debe establecerse en el paciente que no ha presentado mejoría clínica y hemodinámica significativa tras 3 meses de tratamiento.

Los efectos beneficiosos del tratamiento crónico con epoprostenol se han documentado en la HP asociada a enfermedades del colágeno, VIH y cardiopatías congénitas, portopulmonar y tromboembólica de ramas periféricas³⁰⁻³³.

TABLA 8. Ensayos clínicos controlados con prostanoideos en HAP

Estudio	Treprostinil	ALPHABET	Beraprost	AIR
Fármaco	Treprostinil	Beraprost	Beraprost	Iloprost
Pacientes (n)	236/233	65/65	60/56	102/101
NYHA-II (%)	11	49	53	–
NYHA-III (%)	82	51	47	59
NYHA-IV (%)	7	–	–	41
Duración	3 m	3 m	12 m	3 m
HAPI (%)	58	48	74	54
Colagenosis	19	7	10	17
Cardiopatía congénita	24	21	16	–
Tromboemb. 6 min	–	–	–	28
	+ 16	+ 25	+ 31 ^a	+ 36
Hemodinámica	Mejoría	Sin cambios	Sin cambios	Mejoría ^b
Eventos clínicos	Reducen	Sin cambios	Sin cambios	Reducen

^aSignificación estadística únicamente al sexto mes. ^bSólo las resistencias vasculares pulmonares mejoran en la preinhalación, el resto de los parámetros hemodinámicos mejoran tras la inhalación.

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPI: HAP idiopática; NYHA: New York Heart Association; Tromboemb. HP tromboembólica.

TABLA 9. Ensayos clínicos controlados con inhibidores de la endotelina en el tratamiento de la HAP

Estudio	Bosentán	BREATHE-1	STRIDE-1
Fármaco	Bosentán	Bosentán	Sitaxsentán
Pacientes (n)	32	213	178
NYHA-II (%)	–	–	33
NYHA-III (%)	100	91	66
NYHA-IV (%)	–	9	1
Duración	3 min	4 min	3 min
HAPI (%)	85	70	53
Colagenosis	15	30	24
Cardiopatía congénita	–	–	24
6 min	+ 76	+ 44	+ 34
Hemodinámica	Mejoría	No realizado	Mejoría
Eventos clínicos	Reducen	Reducen	Reducen

HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; NYHA: New York Heart Association.

Análogos de la prostaciclina

El epoprostenol por vía intravenosa es un fármaco eficaz en los pacientes con HAP severa; sin embargo, las complicaciones derivadas del sistema de infusión (necesidad de una vía central permanente) han promovido el desarrollo de análogos de la prostaciclina más estables que permiten otras vías más seguras de administración³⁴.

Prostaciclina subcutánea: treprostinil

Es un análogo estable de la prostaciclina. Sus efectos hemodinámicos agudos, cuando se administra por vía intravenosa en los pacientes con HP idiopática, son similares a los del epoprostenol³⁵. Su vida media plasmática es de 3 h si se administra por vía subcutánea.

Se ha realizado un estudio multicéntrico internacional controlado con placebo³⁶ en 470 pacientes con HAP de diferentes etiologías, en clase funcional II-IV de la NYHA (tabla 8). El mayor beneficio lo experimentan los pacientes en clase funcional más avanzada (los pacientes que basalmente caminan < 150 m incrementaron 51 m la distancia recorrida en la prueba de los 6 min); además el efecto es dependiente de la dosis (dosis > 13,8 ng/kg/min, el incremento en la prueba de los 6 min fue 36 m). En los pacientes en clase funcional II y en los que tenían HAP asociada a CC no se objetivó un incremento significativo en la prueba de los 6 min.

El dolor, el eritema y la induración en el lugar de infusión aparece en el 80% de los pacientes. Requiere un manejo específico. En algunos pacientes (10%) es grave y limita el incremento de la dosis del fármaco.

Prostaciclina inhalada: iloprost

Es un análogo estable de la prostaciclina, cuyo efecto vasodilatador es de mayor duración y potencia que el del epoprostenol³⁷. Se puede administrar por vía intravenosa en perfusión continua (la experiencia es menor que con el epoprostenol) y por vía inhalada con efecto vasodilatador selectivo en el lecho vascular pulmonar. Varios estudios abiertos no controlados indican que el tratamiento a largo plazo con iloprost inhalado produce una importante mejoría clínica y hemodinámica³⁸⁻⁴⁰.

Se ha realizado un estudio multicéntrico internacional⁴¹ (tabla 8), controlado con placebo, con 203 pacientes en clase III-IV de la NYHA con HAP idiopática, HAP asociada a colagenopatías y a ingesta de anorexígenos, y HP tromboembólica crónica no operable. Los pacientes inhalaban de 6 a 9 veces al día una dosis media 0,37 ng/kg/min. Se obtuvo una mejoría en la clase funcional, en la capacidad de ejercicio y en el perfil hemodinámico postinhalación en los pacientes tratados con iloprost.

Prostaciclina oral: beraprost

El beraprost es un análogo estable de la prostaciclina efectivo por vía oral.

En el ensayo clínico ALPHABET⁴² (Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial), controlado con placebo, se incluyó a 130 pacientes con HP de diferentes etiologías, en clase funcional II-III de la NYHA (tabla 8). Se obtuvo una evolución favorable de la clase funcional y de la distancia recorrida en la prueba de los 6 min en los pacientes tratados con beraprost; sin embargo, el perfil hemodinámico y el número de eventos relacionados con la evolución de la HAP no se modificaron.

Recientemente se han conocido los resultados de un estudio controlado con placebo, de 12 meses de dura-

TABLA 10. Guía de indicaciones y procedimiento en el trasplante en la HAP. ACCP. Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines

Pacientes en clase III-IV de la NYHA: deben ser referidos a una unidad de trasplante para su evaluación e inclusión en lista de receptores Evidencia baja, beneficio significativo, recomendación B
Incluir como receptores de trasplante pulmonar o cardiopulmonar a los pacientes con HAP que permanecen en mala clase funcional a pesar de tratamiento médico máximo Evidencia moderada, beneficio significativo, recomendación A
En los pacientes con HAP que requieren trasplante, el procedimiento de elección es el trasplante bipulmonar Evidencia baja, beneficio intermedio, recomendación C
En niños con HAP, el trasplante de elección es el bipulmonar Evidencia baja, beneficio significativo, recomendación B
En adultos con HAP asociada a cardiopatía congénita simple, el trasplante bipulmonar con reparación del defecto cardíaco es el procedimiento de elección Evidencia baja, beneficio intermedio, recomendación C
En adultos con HAP asociada a cardiopatía congénita compleja, el trasplante cardiopulmonar es el procedimiento de elección Evidencia baja, beneficio significativo, recomendación B

ción⁴³, en 116 pacientes con HAP idiopática o HAP relacionada con las enfermedades del colágeno en clase II-III de la NYHA. El objetivo primario era modificar la progresión de la enfermedad (necesidad de trasplante, muerte o disminución de un 25% en el consumo pico de oxígeno en la ergoespirometría); el objetivo secundario era el incremento en la distancia caminada en la prueba de los 6 min. Sólo en el sexto mes se modificaba sustancialmente la progresión de la enfermedad y la distancia caminada en la prueba de los 6 min en los pacientes tratados con beraprost; este beneficio inicial desaparecía al prolongarse el tiempo de tratamiento.

Antagonistas de los receptores de la endotelina 1

La ET-1 es un potente vasoconstrictor endógeno e induce proliferación de las CML de las paredes de las arterias pulmonares.

Bosentán

El bosentán⁴⁴⁻⁴⁶ es un inhibidor de los receptores ET-A y ET-B de la ET-1.

En el estudio BREATH-1⁴⁵ participaron 213 pacientes. Se estudió el efecto en la capacidad de ejercicio y los síntomas de 2 dosis de bosentán (125 mg/12 h y 250 mg/12 h) en la HAP idiopática y asociada a enfermedades del tejido conectivo, en clase funcional III-IV de la NYHA (tabla 9). El beneficio en la prueba de los 6 min es dependiente de la dosis (incremento de 54 m para la dosis mayor y de 35 m para 125 mg/12 h). El principal efecto adverso es la hepatotoxicidad (8-10%), es dependiente de la dosis y reversible (al reducir la dosis o retirar el fármaco). El mejor perfil beneficio-riesgo se ha logrado con la dosis de 125 mg/12 h. En los pacientes tratados crónicamente con bosentán debe monitorizarse de forma mensual el perfil hepático (la suspensión del fármaco depende de la severidad

de la elevación enzimática). El bosentán disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Recientemente se ha publicado una mejoría estable en la capacidad de esfuerzo, la clase funcional de la NYHA y el perfil hemodinámico en 29 pacientes tratados un año con bosentán⁴⁷.

Sitaxsentán

Es un antagonista selectivo de los receptores ET-A de la ET-1⁴⁸.

Recientemente se han conocido los resultados de un estudio controlado con placebo⁴⁸ de 3 meses de duración con 178 pacientes con HAP de diferentes etiologías en clase II-IV de la NYHA (tabla 9). Se estudió el efecto en la capacidad de ejercicio y los síntomas de 2 dosis de sitaxsentán (100 mg/12 h y 300 mg/12 h). El beneficio no es dependiente de la dosis. La hepatotoxicidad es del 10% para la dosis de 300 mg/12 h y del 0% para 100 mg/12 h. El sitaxsentán interacciona con la warfarina (inhibición de la enzima hepática CYP2C9 p450) incrementando la intensidad de la anticoagulación, su administración conjunta requiere un ajuste de la dosificación del anticoagulante.

Sildenafil

El NO en las CML de la pared vascular¹⁶ activa la guanilciclase que genera GMPc. El GMPc es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación celular; sin embargo, su acción es muy breve ya que rápidamente es degradado por la fosfodiesterasa tipo 5. El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (ampliamente presente en el lecho vascular pulmonar); incrementa los valores de GMPc y ejerce un efecto beneficioso en la circulación pulmonar.

Se han publicado varias experiencias clínicas^{15,49} con un número reducido de pacientes que han objetivado una evolución favorable y sostenida en el tiempo

en pacientes con HAP de diferentes etiologías (idiopática, VIH, CC), tratados con dosis variables de sildenafil (de 75 a 500 mg/día). Recientemente se han conocido los resultados de un reducido ensayo clínico con diseño transversal⁵⁰ en 22 pacientes en clase II-III de la NYHA con HAP que presentaron una mejoría de la capacidad de ejercicio y del perfil hemodinámico.

Recientemente, se han conocido los resultados preliminares del estudio multicéntrico controlado con placebo de 278 pacientes (HP idiopática, colagenosis y CC operadas) en clase III-IV de la NYHA. Se han analizado 4 grupos: placebo, 20 mg/8 h, 40 mg/8 h y 80 mg/8 h de sildenafil. Se ha objetivado, en los pacientes tratados con sildenafil, un incremento de 45 m en el test de 6 min y una evolución favorable del perfil hemodinámico (ambos estadísticamente significativos). Asimismo, se ha observado una reducción en el número de ingresos hospitalarios de los pacientes que recibieron tratamiento con sildenafil. No se registraron efectos adversos graves relacionados con el fármaco.

Tratamiento combinado

En el tratamiento médico de la HAP se intenta actuar sobre la disfunción endotelial del vaso pulmonar que actúa como motor de la enfermedad. Se han desarrollado distintos fármacos que actúan en la disfunción endotelial en facetas diferentes y que teóricamente podrían resultar complementarias. Por tanto, un esquema terapéutico basado en la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción podría obtener mejores resultados que la monoterapia⁴⁶.

No se han realizado estudios controlados con placebo sobre la eficacia y la seguridad de los tratamientos combinados⁵¹; sin embargo, son crecientes en la literatura médica el número de experiencias clínicas satisfactorias (con un reducido número de pacientes) con diferentes combinaciones terapéuticas⁵²⁻⁵⁵.

Sildenafil combinado con prostaciclina

La utilización de sildenafil y prostaciclina de forma combinada se basa en actuar sobre la disfunción endotelial en 2 vías diferentes aunque no independientes: el déficit de prostaciclina y de NO presente en los pacientes con HAP. El sildenafil incrementa las concentraciones de GMPc al inhibir a la fosfodiesterasa tipo 5. Los valores elevados de GMPc inhiben parcialmente a la fosfodiesterasa 3 que inactiva el AMPc, que es el segundo mensajero de la prostaciclina. Por tanto, el tratamiento combinado con ambos fármacos parece tener un efecto sinérgico.

En 14 pacientes tratados crónicamente con iloprost inhalado, y que tras una mejoría inicial presentaban deterioro progresivo, añadir sildenafil⁵² al tratamiento fue una medida terapéutica eficaz que consiguió mejo-

rar la clase funcional y el perfil hemodinámico. En nuestra unidad de HAP⁵⁴, hemos añadido sildenafil a 11 pacientes tratados crónicamente con prostaciclina mediante vías de administración (intravenosa, subcutánea e inhalada) ante la presencia de deterioro clínico, y se objetivó un incremento sostenido (12 meses) en la distancia recorrida en la prueba de los 6 min y un remodelado favorable del VD.

Bosentán combinado con prostaciclina

La utilización de bosentán y prostaciclina de forma conjunta se fundamenta en actuar sobre la disfunción endotelial en 2 vías diferentes: el déficit de prostaciclina y el marcado incremento de los valores de ET-1 que presentan los pacientes con HP.

En 20 pacientes tratados crónicamente con iloprost o beraprost⁵³, se ha añadido bosentán y se obtuvo un incremento en la capacidad de esfuerzo medida en la prueba de los 6 min y en la ergoespirometría. Recientemente, se han publicado los resultados del BREATHE-2⁵⁶, estudio que compara la eficacia y la seguridad de epoprostenol más placebo frente a epoprostenol más bosentán como tratamiento inicial en pacientes con HAP idiopática (81%) y colagenosis (20%). Se incluyó a 33 pacientes en clase III (76%) y IV (24%) modificada de la NYHA y se evaluó la clase funcional, la capacidad de ejercicio y el perfil hemodinámico. En ambos grupos mejoraron las variables analizadas, sin que el grupo de tratamiento con epoprostenol más bosentán mostrase un beneficio significativo respecto al placebo.

Trasplante pulmonar y cardiopulmonar

La indicación de trasplante en el paciente con HAP se establece ante el fracaso del tratamiento médico máximo, el momento de su inclusión activa en el programa de trasplante depende de la valoración conjunta de los criterios pronósticos y de severidad de HAP y del tiempo medio de lista de espera en cada momento^{57,58}.

En un paciente en clase funcional IV de la NYHA, la indicación de trasplante debe realizarse de forma simultánea al inicio del tratamiento. El concepto de desactivar al paciente de la lista de espera de trasplante, ante la presencia de mejoría clínica y hemodinámica mantenida, es imprescindible en esta patología.

Inicialmente se realizó trasplante cardiopulmonar en estos pacientes dada la severa afección de la función ventricular derecha; sin embargo, en los años noventa el tipo de trasplante más común ha pasado a ser el bipulmonar (excepto en los pacientes con HAP asociada a CC). Los motivos son varios; son fundamentales la escasez de órganos disponibles y los resultados superponibles en términos de supervivencia del trasplante bipulmonar y cardiopulmonar en los pacientes con HAP.

La mortalidad en la lista de espera de trasplante de los pacientes con HAP es muy elevada (30%). La mortalidad perioperatoria es más elevada y la supervivencia en el primer año (50-70%) es más reducida en los pacientes con HAP que en los pacientes que llegan al trasplante pulmonar por otras afecciones. Sin embargo, el trasplante es la única opción terapéutica eficaz (incrementa la supervivencia y mejora la calidad de vida) para el paciente con tratamiento médico máximo y severa limitación funcional.

Las recomendaciones⁵⁹ de la ACCP Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines en el trasplante en la HAP se resumen en la tabla 10.

LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

La investigación sobre la biopatología⁶⁰ está centrada en el estudio de los diferentes procesos moleculares y celulares, así como de las interacciones que hay entre los diversos mecanismos que contribuyen en el desarrollo de la HAP; es de especial interés: *a)* analizar la respuesta celular a los diversos factores de crecimiento y sus interacciones (VEGFR, elastinas...); *b)* estudiar la apoptosis en las células endoteliales y CML, y el papel desempeñado por los canales del potasio, las estatinas, el NO, la serotonina y las *BMPR2* señales; *c)* analizar la formación de la matriz extracelular y sus interacciones con las células vasculares para comprender los mecanismos que contribuyen al remodelado vascular; *d)* evaluar los pasos intermedios implicados en la transducción de las señales relacionadas con el *BMPR2* y los factores implicados en la penetrancia variable de esta mutación genética, y *e)* buscar nuevas alteraciones genéticas que expliquen el componente hereditario de la HAP.

En el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad es fundamental simplificar los procedimientos y conseguir biomarcadores no invasivos que permitan monitorizar su evolución.

En el tratamiento son prioritarios^{60,61}: *a)* la realización de ensayos clínicos con formas combinadas de tratamiento (inhibidores de la fosfodiesterasa y de la ET-1, prostaciclina y agentes antiproliferativos); *b)* estudios comparativos de riesgo-beneficio entre la anticoagulación con dicumarínicos y la antiagregación plaquetaria y *c)* iniciar ensayos clínicos en fase I con nuevos fármacos que actúan sobre los canales del potasio (dicloroacetato), antiserotonina y estatinas (estimulan la producción endotelial de NO y tienen además propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gibas SR, Higenbottan TW. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001;86 Suppl I:1-13.

2. Hoeper M, Oudiz R, Peacock A, Tapson V, Haworth S, Frost A, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:48S-55S.
3. Simonneau G, Galiè N, Rubin L, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:5S-12S.
4. Dalanzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective study. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-9.
5. Barst R, Mc Goon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka M, Olshchewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:40S-7S.
6. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory D, Fortin T, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2004;126:14S-34S.
7. McLaughlin V, Presberg K, Doyle R, Abman S, Mc Crory D, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2004;126:78S-92S.
8. Galiè N, Manes A, Branzi A. Nuevas aportaciones en hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:603-7
9. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension. A vascular biology and translational research «work in progress». *Circulation*. 2000;102:2781-91.
10. Galiè N, Manes A, Branzi A. Características biopatológicas de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2002;2 Suppl C:9-14.
11. Humbert M, Morrell N, Archer S, Stenmark K, MacLean M, Lang I, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:13S-24S.
12. Pietra G, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins I, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:25S-32S.
13. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1997;96:2782-4.
14. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2000;343:1342.
15. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2003;108:2066-9.
16. Ghofrani H, Pepke-Zaba J, Barbera J, Channick R, Keogh A, Gomez-Sanchez MA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:68s-72s
17. Channick R, Sitbon O, Barst R, Manes A, Rubin L. Endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:62s-68s.
18. Dupuis J. Endothelin receptor antagonist in pulmonary hypertension. *Lancet*. 2001;358:1113-4.
19. Newman J, Trembath R, Morse J, Grunig E, Loyd JE, Coccolo F, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension. Current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:33S-9S.
20. McGrory D, Lewis Zelman S. Methodology and grading for pulmonary hypertension. Evidence Review and Guideline Development. *Chest*. 2004;126:11S-3S.
21. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, McGoon M, Tajick AJ, Seward J. Doppler echocardiographic index for assessment of global ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 1996;26:838-47.
22. Raymond RJ, Hinderliter AL, Wills PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1214-9.
23. Galiè N, Hinderliter A, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bo-

- sentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1380-6.
24. Badesch D, Abman S, Ahearn G, Barst R, McCrory D, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2004; 126:35S-62S.
 25. Galie N, Seeger W, Nacije R, Simonneau G, Rubin L. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:81S-8S.
 26. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoan 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.
 27. Badesch D, Tapson VF, McGoan M, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425-34.
 28. Mc Laughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
 29. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:780-8.
 30. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst R. Long term prostacyclin therapy for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999;99:1858-65.
 31. Kuo PC, Johson LB, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder A, Rustgi VK, et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 1997; 63: 604-6.
 32. Stricker H, Domenighetti G, Mombelli G. Prostacyclin for VIH-associated pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 1043.
 33. Kuhn K, Byrne D, Arbogast P, Doyle T, Loyd J, Robbins I. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:580-6.
 34. Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2002;20:1037-49.
 35. Mc Laughlin V, Gaine S, Barst R, Oudiz R, Bourge R, Frost A, et al. Efficacy and safety of Treprostinil, an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003; 41: 293-9.
 36. Simonneau G, Barst R, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge R, et al for the Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
 37. Badesch D, McLaughlin V, Delcroix M, Dario Vizza C, Olschewski H, Sitbon O, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:56S-61S.
 38. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, Ghofrani HA, Griminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996;124:820-4.
 39. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long term treatment of primary pulmonary hypertension with aerolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med.* 2000;342:1866-70.
 40. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Walkens H, Höper M, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH study group. *Ann Intern Med.* 2000;132:435-3.
 41. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottan T, Naeije R, Rubin L, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.
 42. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneus M, Manes A. Effects of beraprost sodium an oral prostacyclin analog in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1496-502.
 43. Barst R, Mc Goon M, Mc Laughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2119-25.
 44. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23.
 45. Rubin LJ, Badesch D, Barst R, Galie N, Black C, Keogh A, et al for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy Study Group. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
 46. Escribano Subías P, Lázaro Salvador M, Fernández Casares S, Cea Calvo L, Pindado Rodríguez C, Tascón Pérez JC, et al. Tratamiento médico de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2002;2:33C-9C.
 47. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins I, Simonneau G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. One year follow-up. *Chest.* 2003;124:247-54.
 48. Barst RJ, Langlebeden D, Frost A, Horn E, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan, therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:441-7.
 49. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS.* 2002;16:1568-9.
 50. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy K, Raju S. Clinical efficacy of sildenafil controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1149-53.
 51. Hoepfer MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more question than answers. *Eur Respir J.* 2004;24:339-40.
 52. Ghofrani A, Rose F, Shermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:158-64.
 53. Hoepfer M, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J.* 2003;22:330-4.
 54. Jiménez C, Escribano P, Tello de Meneses R, Delgado J, Sadia D, Velásquez V, et al. Eficacia del sildenafil por vía oral como terapia de rescate en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave en tratamiento crónico con prostaciclina. Resultados a largo plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:946-51.
 55. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Sxhenk P, Ziesche R, et al. Long term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2003;123:1293-5.
 56. Humbert M, Barst RJ, Robbins I, Cannick R, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of Bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004;24:353-9.
 57. Barberá JA, Delgado J, Escribano P, Gómez MA, Lázaro M, Morales P, et al. Indicaciones de trasplante. En: Documento de Consenso en hipertensión arterial pulmonar. Madrid: Meditex; 2002. p. 85-99.
 58. Joint Statement of the American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT): International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:335-9.
 59. Doyle R, McCrory D, Channick R, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2004; 126:63S-71S.
 60. Newman J, Fanburg B, Archer S, Badesch D, Barst RJ, García J, et al. Pulmonary arterial hypertension future directions. Report of a National Heart, Lung and Blood Institute/ Office of Rare Diseases Workshop. *Circulation.* 2004;109:2947-52.
 61. Rubin L, Galie N. Pulmonary arterial hypertension. A look to the future. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:89S-90S.