

Nuevas aportaciones en hipertensión arterial pulmonar

Nazzareno Galiè, Alessandra Manes y Angelo Branzi

Istituto di Cardiologia. Università di Bologna. Bologna. Italia.

El Tercer Simposio Mundial sobre Hipertensión Arterial Pulmonar ha sido un foro para la presentación y discusión de diversos aspectos genéricos de esta grave enfermedad, como su anatomía patológica y su patobiología, sus características genéticas, su epidemiología, su nomenclatura y clasificación, su diagnóstico y evaluación, sus tratamientos médicos, sus tratamientos quirúrgicos y de intervención, así como las líneas futuras de investigación.

Este editorial recoge de manera breve los nuevos avances que están teniendo lugar en este campo, como son los nuevos conceptos anatomopatológicos y patobiológicos, las modificaciones en la clasificación clínica y los cambios en las definiciones diagnósticas. Además, se exponen las nuevas estrategias terapéuticas y las perspectivas futuras.

Palabras clave: *Hipertensión pulmonar. Disfunción endotelial. Tratamiento médico.*

New Insights on Pulmonary Arterial Hypertension

The 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension has been a forum for the presentation and discussion of overviews on several aspects of this devastating disease, including pathology and pathobiology, genetics, epidemiology, nomenclature and classification, diagnosis and assessment, medical treatments, interventional and surgical treatments and future directions.

This editorial will provide a brief overview of the new findings emerging in this field including new pathologic and pathobiologic concepts, changes in the clinical classification and in the diagnostic definitions. In addition, new treatment strategies and future perspectives will be discussed.

Key words: *Pulmonary hypertension. Endothelial dysfunction. Medical treatment.*

Full English text available at: www.revvespcardiol.org

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que da lugar a insuficiencia ventricular derecha y muerte prematura¹. La esperanza media de vida desde el momento del diagnóstico en los pacientes con HAP idiopática (HAPI) que no reciben un tratamiento dirigido es de 2,8 años².

Durante los últimos años hemos sido testigos de avances importantes en nuestros conocimientos de los mecanismos de desarrollo de la enfermedad, del proceso diagnóstico y del tratamiento de la HAP.

El Tercer Simposio Mundial sobre HAP tuvo lugar en Venecia, Italia, del 24 al 26 de junio de 2003 y nos ha dado la oportunidad de evaluar los numerosos avan-

ces que han tenido lugar en la patogenia y el tratamiento de esta grave enfermedad. Las discusiones científicas fueron agrupadas en 7 ponencias, según los siguientes grupos específicos:

- Anatomía patológica y patobiología.
- Genética.
- Epidemiología, nomenclatura y clasificación.
- Diagnóstico y evaluación.
- Tratamientos médicos.
- Tratamientos quirúrgicos y de intervención.
- Líneas futuras de investigación.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOBIOLOGÍA

La HAP incluye a la HAPI³ y la hipertensión pulmonar asociada a diversos trastornos, como las enfermedades del colágeno vascular, las derivaciones sistémico-pulmonares congénitas, la hipertensión portal y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁴. Todas estas enfermedades dan lugar a alteraciones anatomopatológicas obstructivas virtual-

Correspondencia: Dr. Nazzareno Galiè.
Istituto di Cardiologia. Università di Bologna.
Via Massarenti, 9. 40138 Bologna. Italia.
Correo electrónico: n.galie@bo.nettuno.it

mente idénticas en la vasculatura pulmonar⁵. Se han identificado 3 cuadros anatomopatológicos principales⁵: a) la arteriopatía pulmonar; b) la venopatía oclusiva pulmonar, y c) la microvasculopatía pulmonar. La arteriopatía pulmonar se caracteriza por la hipertrofia de la capa media, el engrosamiento de la íntima y las lesiones complejas, como las plexiformes, las lesiones en colador y la arteritis con infiltración por células inflamatorias. La venopatía oclusiva pulmonar representa una proporción relativamente pequeña de casos de HAP y se caracteriza por una oclusión intensa y difusa de las vénulas y venas pulmonares de diversos tamaños. Las arteriolas pulmonares pueden mostrar una remodelación con hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima. La microvasculopatía pulmonar es un trastorno infrecuente caracterizado por una proliferación capilar localizada en el pulmón.

En la vasculatura pulmonar de los pacientes con HAP se han descrito diversas alteraciones celulares que pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo y la progresión de la enfermedad⁶. Entre estas alteraciones se encuentran la disfunción endotelial pulmonar⁷, caracterizada por la alteración en la síntesis de óxido nítrico, el tromboxano A₂, la prostaciclina y la endotelina; la alteración del canal del potasio; la alteración de la expresión del transportador de serotonina en las células musculares lisas y el incremento de la producción de matriz en la adventicia⁶. Estas alteraciones elevan el tono vascular y estimulan el remodelado obstructivo vascular. El proceso de remodelado vascular pulmonar afecta a todas las capas del vaso y se caracteriza por alteraciones proliferativas y obstructivas que implican a varios tipos celulares, como el endotelial, el muscular liso y los fibroblastos⁵. A pesar de que se ha identificado numerosos mecanismos patobiológicos en las células y los tejidos de los pacientes con HAP, todavía se desconocen las interacciones precisas que hay entre ellos respecto a la iniciación y progresión de los procesos patológicos.

GENÉTICA

La identificación de mutaciones en el receptor de la proteína morfogenética ósea 2 (BMPR2) en la mayor parte de los casos (50-60%) de HAP familiar ha constituido un avance importante en la determinación de la secuencia patogénica en la HAP⁸. Sin embargo, no se han establecido las relaciones patobiológicas entre esta alteración genética y el desarrollo de la enfermedad hipertensiva vascular pulmonar. La elevada frecuencia de casos esporádicos de HAP y la reducida penetrancia de la HAP familiar (sólo manifiesta la enfermedad el 20% de los portadores de la mutación del gen *BMPR2*) sugieren que son necesarios factores adicionales para el desarrollo de esta enfermedad. Puede haber otros genes que todavía no han sido identificados, posiblemente relacionados con la vía BMP/TGF- β . De

hecho, en los pacientes con HAP y antecedentes personales o familiares de telangiectasia hemorrágica hereditaria se han identificado mutaciones en los receptores TGF- β y de la cinasa 1 del receptor de la activina (ALK-1)⁹. Actualmente, la evaluación genética de los pacientes con HAP es una herramienta de investigación sólo disponible en unos pocos laboratorios especializados.

EPIDEMIOLOGÍA, NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN

En el Tercer Simposio Mundial sobre la HAP hemos tenido la oportunidad de evaluar el efecto y la utilidad de la clasificación Evian¹⁰, así como de proponer modificaciones a ésta.

Se decidió mantener la arquitectura y filosofía generales de esta clasificación, aunque también se propusieron algunos cambios relevantes: abandonar el término «hipertensión pulmonar primaria (HPP)» y sustituirlo por «hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI)»; reclasificar la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP); actualizar los factores de riesgo y las enfermedades asociadas a HAP, y proponer algunas recomendaciones para mejorar la clasificación de las derivaciones sistémico-pulmonares congénitas¹.

El término «primaria» fue eliminado para evitar el uso genérico y difuso del término «secundaria», que se ha utilizado para describir casi todas las enfermedades asociadas a la hipertensión pulmonar (HP).

Se describieron posibles nuevos factores de riesgo para la HAP, como 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.

Las derivaciones sistémico-pulmonares congénitas fueron clasificadas según el tipo, el tamaño, las malformaciones extracardíacas asociadas y la presencia o no de intervenciones correctoras.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

El abordaje diagnóstico ha sido definido con mayor claridad según la nueva clasificación clínica y con el consenso alcanzado respecto a los algoritmos de diferentes pruebas y procedimientos diagnósticos que excluyen otras causas y garantizan un diagnóstico preciso de HAP¹¹.

Además de la historia clínica y la exploración física, las pruebas a realizar son el electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax, la ecocardiografía Doppler transtorácica, las pruebas de función pulmonar, la gasometría en sangre arterial, la gammagrafía pulmonar con ventilación y perfusión, la tomografía computarizada (TC) pulmonar de alta resolución, la TC helicoidal po-

tenciada con contraste del pulmón y la angiografía, las pruebas sanguíneas e inmunológicas, la ecografía abdominal, la evaluación de la capacidad de esfuerzo y la evaluación hemodinámica.

Se propuso una nueva definición de la vasorreactividad aguda evaluada mediante la administración de óxido nítrico (NO) durante la cateterización del corazón derecho¹¹. Esta definición requiere la disminución de la presión pulmonar media de al menos 10 mmHg hasta alcanzar un valor absoluto inferior a 40 mmHg. Además, también es un requisito la ausencia de modificaciones o el incremento del gasto cardíaco. Los pacientes con vasorreactividad constituyen una minoría (aproximadamente el 10%), pero son los que presentan más posibilidades de responder favorablemente a la administración a largo plazo de dosis elevadas de antagonistas del calcio.

Además, se han propuesto marcadores no invasivos de la gravedad de la enfermedad (biomarcadores o pruebas fisiológicas) que se pueden aplicar de manera genérica para un seguimiento fiable de la evolución clínica^{11,12}. Los factores acreditativos de la evolución son los parámetros clínicos (clase funcional de la New York Heart Association [NYHA]), la evaluación de la capacidad de esfuerzo (distancia caminada en 6 min y VO₂ máximo inicial), los parámetros ecocardiográficos (volumen del derrame pericárdico, etc.), los parámetros hemodinámicos y las pruebas sanguíneas (proteína morfogenética ósea [PMO], troponina, ácido úrico, etc.).

TRATAMIENTOS MÉDICOS

Los numerosos ensayos clínicos con controles efectuados en los últimos tiempos sobre pacientes con HAP nos permiten abandonar una estrategia terapéutica basada en la clínica y adoptar tratamientos basados en la evidencia, que incluyen nuevas clases de fármacos como los prostanoideos¹³, los antagonistas del receptor de la endotelina¹⁴ y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5¹⁵.

El análisis de los grupos placebo en los diferentes ensayos clínicos ha permitido incrementar los conocimientos sobre la evolución de la HAP en pacientes que han recibido tratamiento convencional. De hecho, los signos de deterioro funcional y hemodinámico son detectables desde los primeros 3 meses y también en pacientes previamente estables. Los nuevos ensayos clínicos han presentado características similares en cuanto a su diseño, su duración y sus criterios de valoración, pero al efectuar una evaluación comparativa es necesario tener en cuenta las diferencias relevantes, como las derivadas de la clase funcional de la NYHA a su inicio y los perfiles etiológicos. Cada nuevo fármaco da lugar a efectos adversos que son impredecibles en los pacientes individuales y requieren una consideración apropiada cuando se decide el inicio y el

mantenimiento del tratamiento. La ausencia de efectos sobre la mortalidad se puede explicar por el hecho de que los protocolos de estudio no fueron diseñados para evaluar este parámetro, y también por la baja mortalidad global de los grupos estudiados, en comparación con los controles históricos. Los estudios de ampliación con diseño abierto pueden ser útiles para determinar si los efectos favorables y los perfiles de seguridad observados en las fases de asignación aleatoria se mantienen a largo plazo. Por desgracia, en estos casos, los efectos sobre la mortalidad sólo pueden ser evaluados mediante la comparación con controles históricos.

La discusión llevada a cabo en la ponencia correspondiente a los tratamientos médicos se centró en el intento de diseñar una estrategia terapéutica basada en la evidencia que incluyera todos los tratamientos disponibles que ya han sido aprobados o evaluados. Esta estrategia terapéutica se debe dirigir hacia los pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional III y IV de la NYHA, que son los que participan mayoritariamente en los ensayos clínicos. No se ha determinado la estrategia terapéutica más apropiada en los pacientes en clase funcional I y II de la NYHA.

A pesar de la ausencia de estudios con controles, se ha confirmado el enfoque tradicional de tratar a los pacientes con anticoagulantes orales y diuréticos, si fuera necesario. La prueba de vasorreactividad también es imprescindible para identificar a la pequeña proporción de pacientes que muestra una respuesta aguda favorable. En este grupo está justificado el tratamiento crónico con dosis elevadas de antagonistas del calcio, pero es necesario confirmar la mejoría clínica, funcional y hemodinámica al cabo de 3-6 meses mediante la realización de pruebas invasivas y no invasivas. En los pacientes que no responden a las pruebas de vasorreactividad aguda, así como en los que responden sin un efecto favorable asociado al tratamiento crónico con antagonistas del calcio y que pertenecen a la clase funcional III de la NYHA, se recomienda la administración de un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) o de un prostanoide. Hasta el momento, el único ARE comercialmente disponible y aprobado es el antagonista doble activo por vía oral bosentán, que ha sido evaluado con éxito en 2 ensayos clínicos controlados. El ARE selectivo del receptor tipo A de la endotelina (RET_A) sitaxsentán ha sido estudiado en un ensayo clínico sin controles y en otro con controles, mientras que el ARE selectivo del receptor ET_A ambrisentán ha sido evaluado en un ensayo clínico con controles y está siendo estudiado en este momento en estudios con controles. Entre los prostanoideos, el treprostinil administrado por vía subcutánea ha sido aprobado en Estados Unidos; este fármaco fue evaluado en 2 ensayos clínicos con control, y sólo en 1 de ellos se alcanzó el criterio principal de valoración. El iloprost administrado mediante aerosol ha sido aprobado en Europa y Australia, y ha sido

evaluado con buenos resultados en un ensayo clínico con control. El beraprost se administra por vía oral y ha sido aprobado en Japón y Corea; fue evaluado en 2 ensayos clínicos con control y solamente en 1 de ellos alcanzó el criterio principal de valoración. La clase farmacológica y el compuesto específico a administrar inicialmente están en relación con diferentes factores, como el estado de aprobación legal, la vía de administración, el perfil de efectos adversos y la experiencia específica de cada centro hospitalario. El inhibidor de la fosfodiesterasa V activo por vía oral sildenafil no ha sido aprobado todavía para el tratamiento de los pacientes con HAP, a pesar de que se han obtenido resultados favorables en numerosos estudios realizados sin controles, así como en un ensayo clínico efectuado con controles y asignación aleatoria. El sildenafil debería ser considerado actualmente una opción en los pacientes que no han respondido a otros tratamientos o no son candidatos a ellos. El efecto de este fármaco se podrá comprender mejor tras la evaluación de los resultados obtenidos en un ensayo clínico de gran envergadura que se está llevando a cabo en la actualidad. En los pacientes en clase funcional III de la NYHA también se debe considerar la administración intravenosa continua de epoprostenol como primera elección terapéutica (se han obtenido resultados favorables en 2 ensayos clínicos con controles), debido a que en los pacientes con esta clase funcional se observan los principales efectos en la supervivencia.

La administración intravenosa continua de epoprostenol es el tratamiento de elección en los pacientes en clase funcional IV de la NYHA; este tratamiento ha sido aprobado en Estados Unidos y en Europa. En estos casos, el bosentan y el treprostinil también han sido aprobados oficialmente por la Food and Drug Administration pero, dado el escaso número de pacientes que han participado en los ensayos clínicos, los expertos consideran que este tratamiento debe ser de segunda línea. El iloprost por vía intravenosa ha sido aprobado en Nueva Zelanda, a pesar de que no se han realizado estudios en ensayos clínicos con controles.

La administración intravenosa continua de epoprostenol puede estar indicada también en los pacientes en clase funcional III de la NYHA que no han presentado efectos favorables con los ARE o con otros prostanoides.

El tratamiento de combinación (p. ej., ARE y prostanoides) debe ser considerado en cualquier paciente que no presente mejoría o que sufra un deterioro con el primer tratamiento, a pesar de que los datos disponibles respecto a esta estrategia específica son escasos y han sido obtenidos en estudios sin controles. Todavía no se han implementado protocolos apropiados respecto a las dosis y las frecuencias de administración de los tratamientos de combinación, con objeto de limitar sus posibles efectos adversos.

En los pacientes que no responden a los tratamientos médicos o no es posible administrárselos, están indicados la septostomía auricular con balón, el trasplante pulmonar o ambos. Estos procedimientos deben ser realizados en centros con experiencia.

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS Y DE INTERVENCIÓN

Los procedimientos de intervención en los pacientes con HAP son la septostomía auricular con balón y el trasplante pulmonar.

La septostomía auricular con balón es un procedimiento que persigue la creación de un defecto interauricular controlado, dado que diversas observaciones experimentales y clínicas sugieren que este defecto podría dar lugar a un efecto beneficioso en el contexto de la HAP grave. De hecho, la presencia de un defecto septal auricular permitiría una derivación derecha-izquierda con un incremento del gasto sistémico (a pesar de la disminución en la saturación de oxígeno arterial sistémica) y descompresión de la aurícula y ventrículo derechos.

No se ha definido el papel que puede desempeñar la septostomía auricular con balón en el tratamiento de los pacientes con HAP debido a que su eficacia sólo se ha demostrado en series reducidas y en casos aislados^{16,17}. En la mayor parte de las circunstancias, esta intervención ha sido realizada en pacientes muy graves como medida puente paliativa hasta el trasplante pulmonar, lo que puede explicar que la tasa de mortalidad asociada al procedimiento haya oscilado entre el 5 y el 15%. En el momento actual, la septostomía auricular con balón está indicada en los pacientes en clases funcionales avanzadas III y IV de la NYHA, con síncope recurrente o con insuficiencia cardíaca derecha a pesar de los tratamientos médicos disponibles.

El trasplante cardiopulmonar y pulmonar único o bilateral se ha efectuado en pacientes con HAP, y estas intervenciones se han combinado con la reparación de los defectos cardíacos en el síndrome de Eisenmenger.

La supervivencia a los 3 y 5 años tras el trasplante pulmonar y cardiopulmonar es cercana al 55 y al 45%, respectivamente¹⁸. Las tasas de supervivencia de los receptores han sido similares tras el trasplante pulmonar único y tras el trasplante pulmonar bilateral en pacientes con HAP, mientras que en los pacientes con síndrome de Eisenmenger, debido a defectos septales ventriculares, se ha observado una supervivencia mayor con el trasplante cardiopulmonar.

El trasplante pulmonar y el trasplante cardiopulmonar son técnicas indicadas en los pacientes con HAP que presentan síntomas de clase funcional avanzada III y IV de la NYHA y que no responden a los tratamientos médicos disponibles.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

La investigación futura sobre la patobiología de la HAP está centrada en la definición de la importancia relativa de los diferentes procesos moleculares y celulares, así como de las interacciones que hay entre los diversos mecanismos. Además, se están evaluando los pasos intermedios implicados en la transducción de las señales relacionadas con BMPR2 con objeto de comprender mejor cómo la alteración de las señales BMPR2 da lugar a la enfermedad vascular pulmonar hipertensiva.

Se va a analizar el papel que desempeñan los marcadores biológicos, como el péptido natriurético tipo B y las troponinas, para la definición del pronóstico y la evaluación de los tratamientos.

La combinación de los tratamientos disponibles constituye una opción terapéutica atractiva para conseguir la suma de los efectos favorables; estos tratamientos deben ser evaluados en estudios de carácter formal. Se va a estudiar también los nuevos tratamientos dirigidos hacia la corrección de las alteraciones moleculares y celulares adicionales, como la actividad de la angiotensina, la síntesis y actividad del péptido intestinal vasoactivo y la vía de la serotonina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S15-S12.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
4. Galie N, Manes A, Ugucioni L, Serafini F, De Rosa M, Branzi A, et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998;114(Suppl):S184-94.
5. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humber DM, Reid LM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;S25-S32.
6. Humbert M, Morrell N, Archer S, Stenmark KR, McLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S13-S24.
7. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159-65.
8. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA, III, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000;26:181-4.
9. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325-34.
10. Nomenclature Committee. Nomenclature and classification of pulmonary hypertension. En: Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension 1998, 25-27. World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
11. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olshchewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: S40-S7.
12. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End-points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S48-S55.
13. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123-37.
14. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-37.
15. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149-53.
16. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:547-60.
17. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachieri JL, Dartevelle P, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension [en prensa]. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S73-S80.
18. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacs PJ, Edwards LB, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950-70.