

# Hipertensión arterial pulmonar: Evidencias e incertidumbres

Joan Albert Barberà<sup>1</sup>

En los últimos años hemos asistido a un cambio espectacular en las opciones disponibles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. La forma idiopática o primaria de la misma ha pasado de ser una enfermedad incurable a otra con varias alternativas de tratamiento, que han demostrado ser eficaces tanto en términos de sintomatología como de supervivencia. El cambio más destacable ha sido el incremento en la supervivencia de los pacientes tratados con los nuevos fármacos que ha pasado del 68 y 57%, al 1º y 2º año, respectivamente, en los años 80,<sup>1</sup> a cifras que oscilan alrededor del 95% en el primer año, y del 90% en el segundo.<sup>2,3</sup> Esta mejoría en la supervivencia de pacientes con una enfermedad extremadamente grave no es casual, sino que obedece a los notables avances que ha habido en el conocimiento de la biopatología del proceso, y a los esfuerzos llevados a cabo para realizar estudios multicéntricos con un número de pacientes suficiente para generar evidencia firme en ensayos clínicos controlados.

El avance más radical, que a la larga ha conducido al mejor tratamiento de la enfermedad, ha sido la identificación de la célula endotelial como elemento clave de la homeostasis vascular. Los experimentos de Furchtgott y Zawadzki publicados en 1980<sup>4</sup> en los que se demostró que la célula endotelial produce sustancias que son necesarias para que se produzca la relajación vascular, han constituido la base sobre la que se ha asentado el conocimiento actual de la biopatología de la hipertensión pulmonar y sistémica. Hoy día sabemos que la alteración inicial de la hipertensión pulmonar se produce en la célula endotelial, que ejerce un importante papel en la regulación del tono vascular y el control del crecimiento celular en la pared de los vasos, a través de la síntesis de varias

moléculas.<sup>5</sup> Cuando existe disfunción endotelial disminuye la síntesis de las moléculas que ejercen acción vaso-dilatadora y a la vez controlan la proliferación celular, como el óxido nítrico y la prostaciclina, mientras que aumenta la producción de tromboxano y de endotelina-1, cuya acción es la opuesta, aumentan el tono vascular y estimulan el crecimiento celular.<sup>6</sup> El desequilibrio entre estos mediadores de síntesis endotelial, junto con la acción de otras moléculas reguladoras, como los factores de crecimiento, contribuyen a la vasoconstricción y a la proliferación fibromuscular que ocurre en las arterias pulmonares.<sup>5</sup> Además de estos trastornos funcionales, las células endoteliales pueden sufrir cambios en sus características genéticas que dan lugar a su expansión monoclonal.<sup>7</sup> El reconocimiento de la célula endotelial y de los mediadores que ésta sintetiza como elementos clave en la patogénesis de las alteraciones de la hipertensión pulmonar ha comportado un nuevo enfoque en el diseño de las estrategias terapéuticas, dirigidas actualmente a subsanar la disfunción endotelial en vez del enfoque anterior, dirigido a reducir el tono vascular. Más recientemente, esta estrategia se ha diversificado y en base a observaciones con inhibidores de factores de crecimiento como imatinib,<sup>8</sup> hoy día se están diseñando estrategias basadas en el empleo de fármacos que hasta ahora sólo se habían utilizado en el tratamiento de neoplasias.

Con sorprendente celeridad los conocimientos adquiridos en el laboratorio y en ensayos clínicos han tenido impacto directo en la práctica asistencial, tanto en los aspectos diagnósticos como terapéuticos. Así, en el *3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension*, celebrado en Venecia en junio de 2003, se adoptó una nueva clasificación de los procesos que cursan con hipertensión pulmonar agrupándolos en cinco categorías, de acuerdo con los mecanismos biopatológicos y fisiopatológicos, y la forma de presentación clínica.<sup>9</sup> Esta clasificación tiene un notable interés clínico, ya que la agrupación de procesos diferenciados, pero que poseen mecanismos comunes, comporta que el diagnóstico y tratamiento de los procesos incluidos dentro de una misma categoría sea análogo.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. España.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:  
Dr. J.A. Barberà. Servicio de Neumología. Hospital Clínic. C/Villarroel, 170. 08036 Barcelona, España. Tel. 3493-2275747; fax 3493-2275455. E-mail: jbarbera@clinic.ub.es

Desde el punto de vista terapéutico donde más avances se han registrado en los últimos años ha sido en el tratamiento de la hipertensión pulmonar de tipo arterial, tanto en su forma idiopática como en algunas de las formas asociadas a otros procesos. Estos avances responden a los resultados de los ensayos clínicos multicéntricos controlados, que han proporcionado bases científicas sólidas para determinar la eficacia y la seguridad de nuevos fármacos dirigidos específicamente al tratamiento de la hipertensión pulmonar. Los nuevos antihipertensivos pulmonares actúan corrigiendo el desequilibrio entre mediadores de síntesis endotelial y, presumiblemente, ejercen una acción antiproliferativa que atenúa el remodelado de la pared vascular. Hoy día existen tres familias de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP): los análogos de la prostaciclina (prostanoides), los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Estos fármacos actúan sustituyendo o promoviendo la acción de agentes de síntesis endotelial con acción vasodilatadora, que también inhiben la proliferación celular, como prostaciclina u óxido nítrico; o bien inhiben la acción de agentes de síntesis endotelial con acción opuesta, como la endotelina.

La evidencia científica aportada por los estudios multicéntricos controlados con estos nuevos fármacos ha servido para reelaborar y actualizar las guías de práctica clínica de sociedades internacionales como el *American College of Chest Physicians*<sup>11</sup> y la *European Society of Cardiology*,<sup>12</sup> que a su vez sirven de referencia para las guías clínicas nacionales, adecuadas a las características específicas de cada país.

Si bien la información científica disponible es abundante, y los logros obtenidos en la mejoría de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes innegables, todavía quedan numerosas incertidumbres por resolver.

El espectro clínico de los pacientes incluidos en los estudios multicéntricos ha sido variado. La mayoría de los pacientes estudiados estaban en clase funcional III de la clasificación NYHA-WHO, siendo variable el número de pacientes en clase funcional II ó IV. Por dicho motivo, las autoridades reguladoras han aprobado el uso de los nuevos fármacos mayoritariamente en clase funcional III, considerando insuficiente la información disponible sobre el tratamiento de fases más precoces de la enfermedad (clase funcional I ó II). En el momento de escribir estas líneas ha concluido un ensayo clínico realizado exclusivamente en pacientes en clase funcional II, cuyos resultados aportarán luz sobre este aspecto. De todos modos, todavía tardaremos algún tiempo en conocer cuál es el impacto real en la historia natural de la enfermedad cuando el tratamiento de la misma es en sus fases más precoces.

Otro aspecto que desconocemos es la eficacia comparativa de los distintos fármacos en régimen de monoterapia, dado que no se han realizado estudios en este sentido. Por otro lado, aunque intuitivamente puede parecer que el empleo de combinaciones de fármacos que actúan por vías distintas aportará mejores resultados que cada uno de ellos en régimen de monoterapia, todavía existen pocas evidencias disponibles sobre la seguridad y eficacia del empleo de combinaciones de fármacos en estudios controlados. De hecho, al día de hoy sólo existen dos publicaciones que hayan abordado esta cuestión de forma rigurosa, mediante estudios controlados y aleatorizados. En una de ellas la combinación de fármacos no aportó mejores resultados que la monoterapia,<sup>13</sup> en la otra la combinación sí fue más eficaz tanto en términos clínicos como hemodinámicas.<sup>14</sup> Afortunadamente, actualmente están en curso diversos ensayos clínicos controlados que permitirán establecer con base firme la aplicabilidad clínica de los tratamientos combinados.

Los ensayos clínicos multicéntricos efectuados hasta la actualidad se han realizado principalmente en pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo.<sup>15</sup> Sólo en algunos de ellos se han incluido pacientes con HAP asociada a cardiopatía congénita, infección por VIH, o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Los datos conocidos indican que la respuesta terapéutica es mejor en los pacientes con HAP idiopática que en las formas asociadas,<sup>16</sup> por lo que persiste la duda de cuál es el mejor régimen terapéutico de estas formas asociadas. Un ejemplo paradigmático lo constituyen los pacientes con hipertensión portopulmonar, que han sido excluidos de todos los ensayos terapéuticos con los nuevos fármacos,<sup>15</sup> y para quienes no existen buenas opciones terapéuticas.

Por último, tampoco sabemos si los nuevos fármacos antihipertensivos pulmonares también podrían ser eficaces en las formas de hipertensión pulmonar secundarias a cardiopatía izquierda o enfermedad respiratoria crónica.

En definitiva, a pesar de los importantes cambios registrados en el tratamiento de algunas formas de hipertensión pulmonar, que han redundado en una notable mejoría en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, todavía persisten grandes incertidumbres. Como siempre ocurre en investigación: cuanto más se conoce, más evidente resulta lo que todavía se ignora.

## REFERENCIAS

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343-349.

2. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-249.
3. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589-595.
4. Furchtgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
5. Voelkel NF, Tuder RM. Severe pulmonary hypertensive diseases: a perspective. *Eur Respir J* 1999; 14: 1246-1250.
6. Voelkel NF, Tuder RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995; 8: 2129-2138.
7. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-934.
8. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 1412-1413.
9. 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: S5-S12.
10. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S81-S88.
11. Rubin LJ. Executive summary. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 4S-6S.
12. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
13. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-359.
14. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-1263.
15. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
16. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.

