ISSN: 2255-5498

AVANCES EN
hipertensión pulmonar

N.º 39
ABRIL 2019

Dirección:
Dr. Miguel Ángel Gómez Sánchez

SUMARIO

Historia de la circulación pulmonar
- Varios siglos de ideas y descubrimientos
- Desarrollo de la fisiopatología en el circuito pulmonar
- El acuñamiento clínico de la enfermedad
- La definición y la clasificación de la hipertensión pulmonar en 2018

Progreso científico a través de la comunidad internacional
- Congresos mundiales de hipertensión pulmonar: de Ginebra 1973 a Niza 2018
- Guías de práctica clínica de las sociedades europeas de cardiología y neumología
- Registros internacionales de hipertensión pulmonar

Desarrollo de la hipertensión pulmonar en España
- La epidemia del síndrome del aceite tóxico en 1981
- Unidades emergentes de hipertensión pulmonar y grupos de trabajo
- Registros nacionales de hipertensión pulmonar
- Asociaciones de pacientes

El futuro de la HP
- Nuevos tratamientos
- Líneas actuales de investigación
- Desarrollo de los ensayos clínicos
- Medicina personalizada y el Big Data

MAYO

Devenir histórico de la hipertensión pulmonar con mención especial a España

Historical evolution of Pulmonary Hypertension with special mention to Spain

E. Barrios Garrido-Lestache, M.Á. Gómez Sánchez*
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos y Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid. *Unidad de Cardiología. Centro Médico EboraSalud, Talavera de la Reina, Toledo

Elvira Barrios Garrido-Lestache

Es Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid. Realizó su formación en Cardiología en el Hospital Universitario 12 de Octubre, y posteriormente disfrutó de una beca posdoctoral que le permitió desarrollar su tesis doctoral titulada «Tipificación genética y sus implicaciones clínicas en una población de pacientes con hipertensión arterial pulmonar».

Posteriormente trabajó en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, donde focalizó su trabajo en las cardiopatías congénitas del adulto y en la hipertensión arterial pulmonar. Actualmente desempeña su actividad laboral en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Rey Juan Carlos y del Hospital Universitario Infanta Elena, fundamentalmente en el área de insuficiencia cardiaca e hipertensión pulmonar.

Entre sus líneas actuales de investigación destacan la definición del síndrome postembolia agudo de pulmón y el estudio de la resistencia a diuréticos del asa.

Miguel Ángel Gómez Sánchez

Es Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutente. Fue Consultor Sénior de Cardiología en el área de insuficiencia cardiaca, trasplante e hipertensión pulmonar en el Hospital Universitario 12 de Octubre, además de Profesor Asociado de Medicina, acreditado como Profesor Titular por la ANECA. Posteriormente ejerció de Jefe de Servicio de Cardiología en el Hospital General Nuestra Señora del Prado en Talavera de la Reina.

Ha participado en las Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología, y ha sido miembro de los Grupos de Trabajo en los Congresos Mundiales de HP.

Es Patrono de Honor en la Fundación Contra la Hipertensión Pulmonar y Fellow y Ex Presidente del Grupo de Trabajo de Circulación Pulmonar y Fracaso Ventricular Derecho de la Sociedad Europea de Cardiología.

En la actualidad es responsable de la Unidad de Cardiología en el Centro Médico EboraSalud de Talavera de la Reina, Toledo.

Dirección para correspondencia:
Elvira Barrios Garrido-Lestache. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid.
Correo electrónico: barriosgarrido_lestache@hotmail.com
Miguel Ángel Gómez Sánchez. Jefe de Unidad de Cardiología. Centro médico EboraSalud. Talavera de la Reina.
Correo electrónico: mangomezs@telefonica.net

Introducción

La hipertensión pulmonar y el ventrículo derecho han sido grandes desconocidos para los médicos en un pasado no muy lejano. Es de sobra conocido que la presencia de hipertensión pulmonar asociada a las enfermedades cardiopulmonares ensombrece el pronóstico de las mismas, y que los síntomas vienen marcados por la claudicación de la función ventricular derecha.

El desarrollo de las nuevas técnicas de imagen y un mejor conocimiento de la hemodinámica pulmonar nos han permitido adentrarnos en los vericuetos fisiopatológicos y poder diagnosticar en etapas más precoces, antes de la aparición de la insuficiencia cardiaca derecha refractaria, etapa final tras la progresión de la enfermedad. Este aspecto nos ha permitido observar cómo el diagnóstico y el tratamiento precoces se reflejan en una mejor evolución clínica.

Este número monográfico de *Avances en Hipertensión Pulmonar* pretende mostrar al lector una visión resumida del devenir histórico de la hipertensión pulmonar desde los tiempos de Galeno hasta las postrimerías del 6.º Congreso Mundial de HP, celebrado en Niza en 2018. Asomarnos a esta perspectiva histórica nos permite entender la red de trabajo actual desarrollada en España en lo relativo a asistencia e investigación, y cómo nuestro país ha estado implicado desde el comienzo en esta explosión de conocimiento a nivel mundial.

El progreso sólo se entiende con la implicación de las asociaciones de pacientes que luchan contra esta rara enfermedad, como se mencionará en el capítulo correspondiente. Como testimonio de ello transcribimos una frase de la actriz María Pedroviejo, recogida en un encuentro celebrado entre pacientes y médicos con motivo de la última Gala de la Fundación contra la HP.

Esperamos que disfruten de la lectura de esta breve pero amplia vista de pájaro del desarrollo de la hipertensión pulmonar.

«Trabajáis para los pulmones pero se nota que lo hacéis con el corazón»
María Pedroviejo

I. Historia de la circulación pulmonar

Varios siglos de ideas y descubrimientos

Galeno, nacido en Pérgamo, Imperio romano (siglo II a. C.), reveló la estructura y función de la circulación sanguínea, describiendo los grandes vasos tal como hoy los conocemos. Describió las dos circulaciones paralelas (arterial y venosa), pero dijo que se comunican a través de poros invisibles en el tabique cardiaco.

La circulación pulmonar fue descubierta y publicada por primera vez por Ibn al-Nafis en 1242, como parte de su obra titulada *Comentario sobre Anatomía en el Canon de Avicenna* (Fig. 1), por lo que este médico sirio fue el primero en descubrir la circulación menor de la sangre y refutar la teoría galénica de los poros en el septo. Ibn Nafis describió por primera vez cómo la sangre llega al ventrículo izquierdo no a través del tabique, pero sí desde el ventrículo derecho a través de la arteria pulmonar, los pulmones y la vena pulmonar[1]. Este hallazgo estuvo oculto y no se conoció hasta que en 1924 At Tatawi, un estudiante de

Ibn al-Nafis

medicina egipcio, lo descubrió al leer manuscritos antiguos en la Biblioteca Estatal de Prusia. Ibn Nafis también descubrió la presencia y función de las arterias coronarias. Tres siglos después Miguel Servet, médico aragonés, nacido en Villanueva de Sigena, escribió sobre la materia en *Christianismi restitutio* (1553)[2,3].

Y por eso se considera el descubridor de la circulación pulmonar. Servet hizo la descripción más precisa y completa de la circulación pulmonar publicada hasta ese momento y lógicamente más avanzada que su predecesor árabe. Su obra de teología, condenada por la mayoría de las facciones cristianas de la época, hizo que su descubrimiento permaneciera en la oscuridad hasta publicaciones de la descripción completa de la circulación mayor por William Harvey en 1628, en las que estarían incluidos los hallazgos de Servet.

Desarrollo de la fisiopatología en el circuito pulmonar

Los primeros conocimientos sobre fisiología de la circulación pulmonar datan de comienzos del siglo XX en perros anestesiados. Las respuestas fisiológicas de la circulación pulmonar fueron demostradas por von Euler y Liljestrand en 1946, que describieron la vasoconstricción pulmonar hipóxica en el gato[4].

Werner Forssmann, urólogo alemán, realizó en 1929 un heroico experimento en sí mismo: pasándose un catéter

Figura 1. Cubierta del libro del Canon de Avicena, donde publica sus observaciones sobre la circulación pulmonar

urológico a las cavidades derechas a través de una vena antecubital y caminando por los pasillos del hospital, llegó a la sala de rayos para confirmar la correcta ubicación del catéter. El experimento fue recibido con escepticismo e ironía por los gestores del hospital[5]. Posteriormente las técnicas de cateterismo cardiaco en el humano llevadas a cabo por Cournand contribuyeron a los avances del conocimiento de la fisiología en la circulación pulmonar[6]. Cournand compartió el Premio Nobel con Dickinson W. Richards y con Werner Forssmann cuando este último ya estaba jubilado.

En 1970, William Ganz y Harold J.C. Swan introducen el catéter de varias luces con balón de flotación en la punta, apto para avanzar por la arteria pulmonar y realizar registros simultáneos de presiones de arteria pulmonar y de presión capilar pulmonar[7].

Además de la caracterización de la respuesta presora hipóxica, von Euler tambien describió por primera vez un grupo de moléculas con potentes propiedades vasoactivas, que se denominan prostaglandinas debido a su identificación inicial y forma de extracción de la próstata de los toros[8].

Bergstrom, Samuelsson y Vane caracterizaron posteriormente estas sustancias y compartieron el Premio Nobel de Medicina por su descripción de los efectos biólogicos de la prostaciclina (prostaglandina I2) y los efectos de la aspirina sobre la ciclooxigenasa, la enzima responsable de la formación de prostaciclina y tromboxano a partir de ácido araquidónico[9].

Las potentes propiedades vasodilatadoras pulmonares de la prostaciclina quedaron patentes en los primeros ensayos clínicos, y así la Food and Drug Administration aprobó su utilización en la HAP en 1996 (epoprostenol i.v.). En España, al comienzo de la década de 1990 se comienza a utilizar la prostaciclina i.v. bajo uso compasivo en pacientes con HAP asociada a síndrome del aceite tóxico[10] y en HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo[11].

También durante la década de los 90 el interés por la vasoconstricción pulmonar motivó el empleo de los calcioantagonistas, como medicación vasodilatadora para el tratamiento de la HAP, aunque, como demostró Stuart Rich, sólo era eficaz en algunos casos y contraproducentes en otros[12].

La participación de la endotelina como potente agente vasoconstrictor pulmonar y mitógeno en la biopatología de la HAP constituyó otro hito para el desarrollo de nuevas moléculas para el tratamiento de la enfermedad, como los antagonistas de los receptores de endotelina[13].

Una nueva vía de regulación de la fisiología vascular pulmonar sería descubierta más tarde por Furchgott, Ignarro y Murad, quienes compartieron el Premio Nobel por su descubrimiento del óxido nítrico, potente regulador

Estatua de Miguel Servet

local del tono vasomotor, relacionado con los tratamientos actuales de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 y estimuladores de la guanilatociclasa soluble, que promueven y facilitan el efecto del óxido nítrico[14].

El acuñamiento clínico de la enfermedad

Las primeras observaciones se desprenden de los estudios anatomopatológicos de los individuos que fallecían con la enfermedad. La HAP fue descrita por primera vez en 1865 por Julius Klob, un anatomopatólogo austriaco que describió la «endarteritis pulmonar deformante» como una «enfermedad que se caracteriza por un aumento de la masa de la piel vascular interna que crece y forma un tejido conjuntivo pseudomembranoso»[15-17].

Posteriormente Ernst von Romberg, médico alemán, designa a la enfermedad intrínseca vascular pulmonar como «esclerosis vascular pulmonar»[18]. En 1901, en Buenos Aires, el médico Abel Ayerza habla durante una conferencia de un síndrome clínico que cursa con cianosis, disnea y policitemia y

lo denominó «cardiaco negro», y acuña este término para referirse a hipertensión pulmonar y fracaso del ventrículo derecho. Desde entonces los colegas argentinos empiezan a denominar a la enfermedad como síndrome de Ayerza y proponían la sífilis como etiología[19].

Esta teoría perduraría durante casi 40 años, hasta que Oscar Brenner de Birmingham, Inglaterra, revisara 100 casos de autopsia de hipertensión pulmonar en el hospital general de Massachusetts y concluyera que la sífilis no es la causa de la enfermedad; identifica a las pequeñas arterias y arteriolas musculares afectadas en la hipertensión pulmonar y describe sus características histopatológicas[20].

En los años 50 el padre de la cardiología moderna el Dr. Paul Wood acaparaía su interés clínico por la enfermedad, y en su famoso libro de texto *Enfermedades del corazón y de la circulación* describe los criterios de operabilidad en individuos con cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar[21]. Sin duda son David Dresdale y colaboradores en 1951 los primeros en documentar de forma integral la clínica y la fisiopatología de la HAP y quienes acuñan el nombre de primaria; demuestran que la infusión de un vasodilatador sistémico como la tolazolina administrado por vía intravenosa disminuye dramáticamente la presión en la arteria pulmonar durante el cateterismo[22].

Años más tarde, y siguiendo la teoría del factor vasoconstrictor de Paul Wood, Peter Harris empleó acetilcolina en vez de tolazolina, demostrando selectividad en los vasos pulmonares, ya que la acetilcolina se inactivaba al pasar por la circulación pulmonar[23].

Entre los años 1967 y 1972 aparece en los países de Europa central un aumento de los casos de HAP primaria que se asocia con la ingesta de un supresor del apetito, el fumarato de aminorex[24]. Las lesiones causadas por este fármaco eran indistinguibles de las encontradas en las formas primarias. Esta epidemia tóxica de HAP provocó una reunión de la OMS en 1973, donde se definieron los criterios de normalidad hemodinámica y se sentaron las bases para la creación de un Registro centralizado[25].

El Registro Americano de Hipertensión Pulmonar (1981-1987) caracterizaría de forma definitiva la enfermedad, con más de 200 pacientes incluidos, describiéndose por primera vez su historia natural desde la perspectiva epidemiológica, clínica y anatomopatológica[26].

En mayo de 1981, tuvo lugar en España una epidemia de hipertensión pulmonar de causa toxicoalimentaria, debido a la ingesta de aceite de colza desnaturalizado. Se añadía una nueva causa de HAP, y fue el pistoletazo de salida para la incorporación de España a la investigación y la colaboración internacional en HAP[27,28].

La definición y la clasificacion de la HP en 2018

A la espera de la aparición de la próxima edición de las guías europeas de HP, sigue vigente la última edición de 2015)[29]. Las últimas directrices se desprenden de las conclusiones del sexto congreso mundial de hipertensión pulmonar celebrado en Niza en 2018. Se define un nuevo dintel para la definición hemodinámica de HP. La presión arterial pulmonar media (PAPm) normal es de 14,0 ± 3,3 mmHg[30]. Según los hallazgos recientes durante el cateterismo en sujetos normales, dos desviaciones estándar por encima de este valor medio sugerirían una PAPm> 20 mmHg como por encima del límite superior de lo normal (por encima del percentil 97,5), y sugerirían por tanto que existe hipertensión pulmonar. Sin embargo, esta elevación anormal de PAPm no es suficiente para definir la enfermedad vascular pulmonar. Así, el Grupo de Trabajo del Congreso Mundial de HP 2018 para definición y clasificación propone incluir la resistencia vascular pulmonar ≥3 Unidades Wood (UW) en la definición de la PH precapilar asociada con PAPm >20 mmHg[31]. La Tabla 1 muestra las definiciones hemodinámicas de todas las formas de HP.

Con respecto a la clasificación clínica de la HP, los cambios principales del grupo de trabajo fueron la inclusión en el grupo 1 de un subgrupo «Hipertensión arterial pulmonar (HAP) en res-

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar (HP)

Definiciones	Características	Grupos clínicos de HP
HP precapilar	PAPm >20 mmHg PACP ≤15 mmHg RVP ≥3 UW	1, 3, 4 y 5
HP poscapilar aislada	PAPm >20 mmHg PACP >15 mmHg RVP <3 UW	2 y 5
HP combinada pre y poscapilar	PAPm >20 mmHg PACP >15 mmHg RVP ≥3 UW	2 y 5

Grupos clínicos de HP: Grupo 1 HAP; Grupo 2: HP debida a enfermedades del lado izquierdo del corazón; Grupo 3: HP debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia; Grupo 4: HP debida a obstrucciones de arterias pulmonares; Grupo 5: HP con mecanismos no aclarados o multifactoriales; PACP: presión arterial capilar pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood.

Tabla 2. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar (HP). Niza, 2018

1 HAP
1.1 HAP idiopática
1.2 HAP heredable
1.3 HAP inducida por fármacos o tóxicos
1.4 HAP asociada con:
1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
1.4.2 Infección VIH
1.4.3 Hipertensión portal
1.4.4 Cardiopatía congénita
1.4.5 Esquistosomiasis
1.5 HAP en respondedores a largo plazo con calcioantagonistas
1.6 HAP con hallazgos característicos de afectación de venas/capilares (EVOP/HCP)
1.7 HP persistente del recién nacido

2 HP debida a cardiopatía izquierda
2.1 HP debida a insuficiencia cardiaca con FEVI preservada
2.2 HP debida a insuficiencia cardiaca con FEVI reducida
2.3 Enfermedad valvular cardiaca
2.4 Situaciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que produzcan HP poscapilar

3 HP debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva
3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
3.3 Otra enfermedad pulmonar con patrón mixto restrictivo/obstructivo
3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar
3.5 Anomalías del desarrollo pulmonar

4 HP debida a obstrucciones de arterias pulmonares
4.1 HP tromboembólica crónica
4.2 Otras obstrucciones de arterias pulmonares

5 HP con mecanismos no aclarados y/o multifactoriales
5.1 Trastornos hematológicos
5.2 Trastornos sistémicos y metabólicos
5.3 Otros
5.4 Cardiopatía congénita compleja

EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificado de Simmoneau G, et al[31].

pondedores a largo plazo para los bloqueadores de los canales del calcio», debido al pronóstico específico y manejo de estos pacientes, y un subgrupo «HAP con características evidentes de venosa/capilares (enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomatosis capilar pulmonar)», debido a un conjunto de hallazgos que sugiere un continuo entre la afectación arterial, capilar y venosa en la HAP. La clasificación actual de la HP (Clasificación de la HP actualizada de Niza 2018) se muestra en la Tabla 2.

Bibliografía

1. Akmal M, Zulkifle M, Ansari A. Ibn nafis-a forgotten genius in the Discovery of pulmonary blood circulation. Heart Views. 2010; 11: 26-30.
2. Bosmia A, Watanabe K, Shoja MM, Loukas M, Tubbs RS. Michael Servetus (1511-1553): physician and heretic who described the pulmonary circulation. Int J Cardiol. 2013; 167: 318-321.
3. Trueta J. The contribution of Michael Servetus to the scientific development of the renaissance. Br Med J. 1954; 2: 507-510.
4. Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol Scan 1946; 12: 301-320.
5. Forssmann W. Die Sondierung des reccten Herzens. Klin Wochnschr 1929; 8: 2.085-2.087.
6. Cournand AF. Control of the pulmonary circulation in man with some remarks on methodology. Nobel Lecture, December 11, 1956. From: Nobel Lectures, Phisiology of Medicine, Elsevier Publishing, Ámsterdam, 1964. http://nobel-prize.org/medicine/laureates/1956/cournand-lecture.html
7. Swan HJ, Ganz W, Forrester J. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed ballon-tipped catheter. N Engl Med. 1970; 283: 447-451.
8. Rubin LI. Pasado, presente y futuro de la hipertensión pulmonar. En: Gómez Sánchez MA. Hipertensión Pulmonar. Madrid: 2008, Ed. Ergon; 3-9.
9. Vane JR. Adventures and Excursions in Bioassay:The Stepping Stones to Prostacyclin. Nobel Lectures, Physiology or Medicin 1981-1990 Editor in Charge: Tore Frangsmyr, World Scientific Publishing, Singapore, 1993.
10. Gómez-Sánchez MA, de la Calzada CS, Gómez Pajuelo C, Tascón JC, Alonso M, Andreu J, et al. Different hemodynamic responses between acute and chronic infusion of iloprost (prostacyclin-stable analogue) in severe pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis. 1991 Dec; 144(6): 1.404-1.405.
11. De la Mata J, Gómez-Sánchez MA, Aranzana M, Gómez-Reino JJ. Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. Arthritis Rheum. 1994; 37(10): 1.528-1.533.
12. Rich S, Kaufman E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertesion. N Eng J Med. 1992; 327: 76-81.
13. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertesion. N Engl J Med. 1993; 328(24): 1.732-1.739.
14. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: Discovery, early studies and identification as nitric oxide. Nobel Lectures, Physiology or Medicina, Elsevier Publishing, Ámsterdam, 2000.
15. Rosenkranz S, Dumitrescu D. Hipertensión pulmonar. Regreso al futuro. Rev Esp Cardiol. 2017; 70(11): 901-904.
16. Klob J. Endarteriitis pulmonalis deformans. Wochenblatt der Zeitschrift der kk.
17. Gesellschaft der Aerzte Wien. 1865; 21: 357-361.
18. Romberg E. Über Sklerose der Lungen Arterie. Dtsch Arch Klin Med. 1891; 48: 197-206.
19. Fishman AP. A century of pulmonary hemodynamics. Am J Respir Crit Care. 2004; 170: 109-113.
20. Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. Arch Intern Med. 1935; 56: 211-237.
21. Wood P. Diseases of the heart ann the Circulation. Philadelphia: J.B. Lipincott, 1952.
22. Dresdale DT, Schultz M, Mitchtom RJ. Primary pulmonary hipertension: I. Clinical and hemodynamic study. Am J Med. 1951; 11: 686-705.

23. Harris P. The human pulmonary circulation. Baltimore: William and Wilkins, 1962; 113-126.
24. Gurtner HP. Aminorex pulmonary hipertension. En: Fishman AP. The pulmonary circulation normal and abnormal. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1990; 397-412.
25. Hatanno S, Strasser T (eds.). Primary pulmonary Hypertension: Report on a WHO Meeting. Ginebra: World Health Organization, 1975.
26. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hipertension: A national prospective study. Ann Intern Med. 1987; 107: 216-223.
27. Gómez Sánchez MA, Mestre de Juan MJ, Gómez Pajuelo C, López JI, Díaz de Atauri MJ, Martínez-Tello FJ. Pulmonary hypertension due to toxic oil syndrome: a clinicopathologic study. Chest 1989; 95: 325-331.
28. López Sendón JL, Gómez Sánchez MA, Mestre de Juan MJ, Coma Canella I. Pulmonary Hypertension in the Toxic Oil Syndrome. En: Fishman AP (ed). The pulmonary circulation normal and abnormal. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1990; 385-395.
29. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015; 46: 903-975.
30. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschews-ki H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J. 2009; 34: 888-894.
31. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2018; en prensa [https://doi.org/ 10.1183/13993003.01913-2018].

II. Progreso científico a través de la comunidad internacional

El conocimiento científico actual de la hipertensión pulmonar (HP) cuenta con poco menos de 50 años de desarrollo. Además de la perspectiva histórica descrita previamente, es necesario conocer el impacto de las reuniones y congresos mundiales que se han venido celebrando desde el año 1973 y que han mostrado ser el eje vertebrador en los avances en HP. De forma constante, las sociedades científicas europeas de cardiología y neumología han ido aportando recomendaciones para el manejo diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, tras la celebración de los congresos mundiales de HP, según la medicina basada en la evidencia. Los registros sobre la enfermedad nos han ayudado a conocer de forma más fidedigna la historia natural de la HP, a veces algo desdibujada desde los ensayos clínicos, no siempre representativos de la realidad clínica del paciente, dado su evidente sesgo de inclusión para conseguir el objetivo principal. Nos referiremos en este capítulo a los congresos y reuniones internacionales acaecidos durante los últimos años. En la figura 1 se muestra una ubicación en el tiempo de la celebración de los congresos mundiales y la publicación de las guías europeas sobre HP, así como la secuencia de aparición de medicación específica para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y/o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), fruto de la actividad científica que se describe.

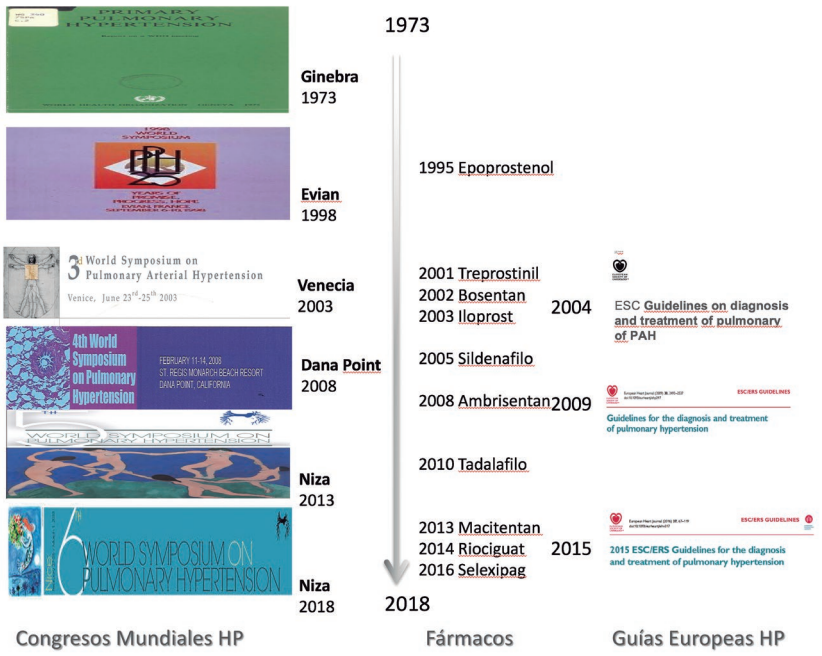

Figura 1. Cronograma histórico de la celebración de congresos mundiales de hipertensión pulmonar y año de publicación de las guías europeas de la European Society of Cardiology y la European Respiratory Society (ESC/ERS). En la columna central, año de aprobación del fármaco empleado en la hipertensión arterial pulmonar, fruto del progreso científico desarrollado durante todos estos años

Congresos mundiales de hipertensión pulmonar: de Ginebra 1973 a Niza 2018

La primera reunión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre circulación pulmonar se celebró en 1960, en un comité de expertos de *cor pulmonale* crónico[1]. La aparición de una epidemia de HP en 1967 en Suiza, Austria y Alemania, causada por la ingesta de un anorexígeno, el fumarato de aminorex, motiva la celebración

de la Reunión de Ginebra en octubre de 1973, considerada como el primer simposio mundial de HP. Se establece una primera clasificación de HP, que incluía la HP primaria, cuyo diagnóstico se basaba en la exclusión de todas las posibles causas de HP. Se definió como criterio hemodinámico para el diagnóstico de HP una presión pulmonar >25 mmHg y se recomendó realizar un estudio colaborativo que incluyera una nueva metodología, además de la exploración hemodinámica. Una recomendación importante fue la creación de un registro que perfilara la historia natural del paciente con HP y sus familias. También se resaltó la necesidad de crear una técnica de detección no invasiva que identificara a los individuos en estadios iniciales de la enfermedad[2].

En 1998, un grupo de expertos reunidos en Evian (Francia) durante el 2.º Congreso Mundial en HP, propuso una nueva clasificación de consenso basada en los datos clínicos. Ésta incluía 5 categorías principales: HAP, HP venosa, HP asociada con enfermedades respiratorias o hipoxemia, HPTEC e HP asociada con enfermedades de la vasculatura pulmonar. También se abandonaron los términos HP primaria y secundaria, y el término «hipertensión pulmonar» se estableció como término general para referirse a diversos trastornos con características clínicas, anatomopatológicas y respuesta terapéutica similares[3].

En 2003, en el 3.er Congreso Mundial sobre HP, realizado en Venecia, se propusieron algunos cambios a la clasificación anterior[4]. La nueva clasificación incorporaba las categorías de HAP idiopática, HAP familiar –con la incorporación de las primera mutación descrita en el receptor BMPR2– e HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo o a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Además, se reclasificaba la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar. Esta clasificación clínica ha sido aceptada por las agencias sanitarias, y recientemente se han aprobado diversos tratamientos para las distintas categorías de HAP. Con respecto al tratamiento, se establecían las recomendaciones para el manejo de los antagonistas del calcio y los criterios de positividad en la prueba aguda de vasorreactividad. El algoritmo de tratamiento se basaba en medidas generales de soporte y manejo específico según la clase funcional y los fármacos disponibles.

El 4.º Simposio Mundial de 2008, celebrado en Dana Point (California), redefinió la HP, modificó parcialmente la clasificación de Venecia y actualizó algunos factores de riesgo y trastornos asociados[5]. En esta reunión se perfeccionaron los conceptos en relación con la definición, el diagnóstico y la evaluación de la HAP. Se resalta más la importancia de la evaluación objetiva de la función del ventrículo derecho. El progreso en las técnicas de imagen y los marcadores biológicos utilizados para seguir las respuestas de los pacientes al tratamiento y evaluar las poblaciones en riesgo de desarrollar HAP deben someterse a un cribado periódico y reflejarse finalmente en la práctica clínica. A medida que el tratamiento temprano se convierta en un objetivo esencial y se desarrollen nuevas terapias, la detección, el diagnóstico rápido y la evaluación precisa de la gravedad de la enfermedad se tornarán particularmente relevantes. El objetivo del grupo de trabajo de tratamiento médico fue revisar todos los ensayos controlados aleatorizados realizados sobre la HAP y proponer un algoritmo de tratamiento actualizado basado en la evidencia, que incorporara las terapias disponibles actualmente. Estos estudios clínicos incluyeron compuestos dirigidos a 3 vías en la patobiología de la HAP: óxido nítrico, endotelina 1 y prostaciclina.

Sin duda, una de las recomendaciones más importante fue el diseño de ensayos clínicos. En ellas se sugerían objetivos primarios más robustos que los apuntados por la Prueba de la Caminata de 6 Minutos, como el deterioro clínico de la enfermedad, un mayor número de pacientes incluidos en el ensayo y un tiempo de seguimiento más largo. El 4.º Simposio Mundial en Dana Point fue la primera de las reuniones mundiales sobre HP en que asignó un grupo de trabajo para abordar en detalle las llamadas formas de HP (no HAP), es decir, las que se observan en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad cardiaca izquierda, tromboembolia pulmonar crónica y otras afecciones.

El 5.º Simposio Mundial de HP se celebró en Niza (Francia) en 2013[6]. En esta reunión se propuso una clasificación clínica actualizada, común para pacientes adultos y pediátricos. Los cambios incluían la categorización individual de la HP persistente de los neonatos, la adición de enfermedades congénitas en los grupos 2, 3 y 5, y el cambio de HP asociada con anemias hemolíticas crónicas del grupo 1 al grupo 5. También se enumeraron los nuevos fármacos que potencialmente inducían HP. En relación con la HP por enfermedad cardiaca izquierda y la debida a enfermedades pulmonares, se recomendó que el término HP «fuera de proporción» se abandonara en ambas afecciones. Se introdujo el concepto de «gradiente diastólico» (presión diastólica pulmonar media menos presión capilar pulmonar en cuña de la arteria pulmonar) para la identificación de pacientes con enfermedad cardiaca izquierda y un com-

ponente de HP precapilar, asociada a la HP poscapilar.

La ciudad de Niza también sería la sede del 6.º y último Congreso Mundial de HP, celebrado en febrero de 2018[7]. Una de las recomendaciones más significativas (y controvertidas) del este Congreso fue la propuesta del grupo de trabajo sobre definiciones hemodinámicas y clasificación clínica para reconsiderar la definición hemodinámica de HP, ya mencionada en el capítulo previo.

La clasificación clínica de la HP se simplificó, pero manteniendo la estructura tradicional de 5 grupos. Se introdujo en el grupo 1 una nueva entidad denominada «respondedores a largo plazo de HAP a los bloqueadores de los canales del calcio».

La fuerte relación entre la estratificación del riesgo, la estrategia de tratamiento inicial y las escaladas de seguimiento del tratamiento se ha resaltado y sirve como argumento para una estrategia terapéutica basada en la gravedad de la enfermedad según la evaluación guiada por estratificación de riesgo multiparamétrico. Los aspectos clínicos, la capacidad de ejercicio, la función ventricular derecha, los parámetros hemodinámicos y los biomarcadores se combinan para definir un estado de riesgo bajo, intermedio o alto, según la mortalidad esperable a 1 año.

Guías de práctica clínica de las sociedades europeas de cardiología y neumología

En la primera edición de las guías de la European Society of Cardiology (ESC) de 2004[8] se abordaba exclusivamente la HAP. La identificación de mutaciones en el receptor de la proteína morfogenética ósea 2 (BMPR2) en la mayoría de los casos de HAP familiar representa un gran avance en la elucidación de la secuencia de la patogenia en la HAP. En el aspecto biopatológico se han descrito diversas anormalidades celulares en la vasculatura pulmonar de los pacientes afectados, que pueden desempeñar funciones importantes en el desarrollo y la progresión de la HAP. Éstas incluyen la disfunción endotelial pulmonar, caracterizada por la síntesis alterada de óxido nítrico, tromboxano A_2, prostaciclina y endotelina, los canales de potasio alterados y la expresión alterada del transportador de serotonina en las células del músculo liso, y la producción de matriz aumentada en la adventicia.

En la primera edición de estas guías de HP, el diagnóstico estaba definido más claramente, según una nueva clasificación clínica y el consenso alcanzado en algoritmos de diversas pruebas de investigación y procedimientos, que excluían otras causas y aseguraban una precisión diagnóstica de la HAP. Además, se empleaban marcadores no invasivos u otras pruebas de control para monitorizar la gravedad y el curso de la enfermedad. Finalmente, los ensayos clínicos controlados realizados recientemente sobre la HAP ayudarán a definir una estrategia de tratamiento basada en la evidencia que incluya nuevas clases de medicamentos, como prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Se hace especial hincapié en el algoritmo de tratamiento basado en la evidencia, que se ha definido de acuerdo con la normativa de la ESC para la clasificación de niveles de evidencia y grados de recomendación.

En la segunda edición de estas guías europeas (2009)[9] se incluyen todas las causas de HP. Se ha desarrollado un grupo de trabajo conjunto de la ESC y la European Respiratory Society (ERS). En esta ocasión también participan los miembros de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón y de la Asociación Europea de Cardiología Pediátrica. En la clasificación se crean 6 grupos clínicos con características específicas. Para resaltar sus notables diferencias, los grupos clínicos se describen desde varios puntos de vista: anatomía patológica, biopatología, genética, epidemiología y factores de riesgo.

Se ha proporcionado un nuevo algoritmo diagnóstico en la sección dedicada a la HAP (grupo 1). En este caso, el diagnóstico requiere la exclusión de todos los demás grupos de HP. El nuevo algoritmo de tratamiento incluye niveles actualizados de evidencia y grados de recomendación, así como el estado de aprobación actual en diferentes áreas geográficas. De suma importancia es la definición para la evaluación de la gravedad del paciente, los objetivos de tratamiento y la estrategia de seguimiento. También se hace alusión al manejo de otros tipos de HP, incluida la HAP pediátrica, y se discute la heterogeneidad y la rareza de las afecciones incluidas en el grupo 5.

La última versión de estas guías europeas (2015)[10] refleja, en la composición de los grupos de trabajo, la naturaleza multidisciplinaria de la HP, ya que se incluyen miembros de diferentes sociedades médicas, asociaciones y profesionales.

El documento actual está en consonancia con los dos anteriores publicados en 2004 y 2009, diseñados para orientar al clínico en el manejo de la HP.

Los principales cambios y adaptaciones en relación con la edición previa de 2009 son las siguientes: se dedican 3 capítulos generales a la clasifi-

cación, los aspectos básicos y el diagnóstico diferencial, 2 capítulos a la HAP, y 1 capítulo dedicado, cada uno, a la HP debida a la enfermedad cardiaca izquierda, enfermedad pulmonar y/o hipoxia, la HPTEC y los mecanismos no aclarados y/o los mecanismos multifactoriales.

Se establecen nuevos enunciados y parámetros para la definición hemodinámica de los subgrupos de HP poscapilar. La resistencia vascular pulmonar se ha incluido en la definición hemodinámica de HAP.

Se redefine una clasificación clínica común actualizada para adultos y niños. Se especifican los grados de riesgo y pronóstico, y se adecua el algoritmo terapéutico en función de esta estratificación pronóstica. Finalmente, se describen los nuevos avances en patología, patobiología, genética y epidemiología, y se actualizan los factores de riesgo.

Registros internacionales de hipertensión pulmonar

Los registros de pacientes con HAP han sido fundamentales para caracterizar la presentación y la historia natural de la enfermedad, y proporcionan una base para el pronóstico. Desde la acumulación inicial de datos realizada en la década de los ochenta, las bases de datos de registro subsiguientes han proporcionado información sobre los factores demográficos, el tratamiento y la supervivencia de los pacientes, y han permitido establecer comparaciones entre poblaciones en diferentes épocas y entornos. La inclusión de pacientes con todos los subtipos de HAP también ha permitido la comparación de estas subpoblaciones.

Una observación fundamental de los registros actuales es que la supervivencia en la era del tratamiento moderno ha mejorado en comparación con la observada anteriormente, y que los resultados entre las subpoblaciones de HAP varían sustancialmente[11].

Haremos alusión a tres registros emblemáticos, como son el Registro Francés, el americano REVEAL y el europeo COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension).

El Registro Francés de HP se inició en 17 hospitales universitarios. Se incluirían todos los pacientes consecutivos (mayores de 18 años) atendidos entre octubre de 2002 y octubre de 2003. Durante ese periodo se registraron un total de 674 pacientes (con una media de edad de 50 años; rango: 18-85). Las etiologías fueron: idiopática, familiar, por anorexígeno, enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, hipertensión portal y HAP asociada al VIH, con el correspondiente porcentaje de distribución de la población, del 39,2, 3,9, 9,5, 15,3, 11,3, 10,4 y 6,2%, respectivamente. En el diagnóstico inicial, un 75% de los pacientes se encontraba en la clase funcional III o IV de la New York Heart Association. La Prueba de la Caminata de 6 Minutos fue de 329 ± 109 m. La presión arterial pulmonar media, el índice cardiaco y el índice de resistencia pulmonar vascular fueron de 55 ± 15 mmHg, 2,5 ± 0,8 L/min/m^2 y 20,5 ± 10,2 mmHg/L/min/m^2, respectivamente. Las estimaciones a la baja de la prevalencia y la incidencia de HAP en Francia fueron de 15 y 2,4 por millón de habitantes adultos al año, respectivamente. La supervivencia a 1 año fue del 88% en la cohorte de pacientes incidentes. Este registro contemporáneo nos alertó sobre la práctica actual, y mostró que la HAP se detecta en el último momento de la enfermedad y la mayoría de los pacientes presenta una afectación clínica y hemodinámica grave[12].

El Registro americano REVEAL[13] se diseñó para evaluar el manejo de la enfermedad HAP en estadio temprano y a largo plazo. Es un registro que observa la demografía, el curso de la enfermedad y el manejo de los pacientes con HAP en 55 centros de Estados Unidos. Este registro reclutó a pacientes mayores de 18 años, recién diagnosticados de HAP (≥3 meses) de forma consecutiva desde marzo de 2006 a diciembre de 2009. Un total de 2.635 pacientes se incluyeron en este análisis. Se registraron los datos demográficos, las características de la enfermedad y los datos hemodinámicos en el momento de la inclusión.

Las diferencias respecto a la supervivencia entre los pacientes diagnosticados previamente (prevalentes) y los recién diagnosticados al cabo de 1 año (incidentes) (el 90,4 frente al 86,3%) se mantuvieron hasta los 5 años. La supervivencia a 5 años para los pacientes diagnosticados previamente fue del 65,4%, en comparación con el 61,2% de los recién diagnosticados. Los pacientes diagnosticados previamente en clase funcional I, II, III y IV tenían una tasa de supervivencia estimada a 5 años del 88, 75,6, 57 y 27,2%, respectivamente, en comparación con el 72,2, 71,7, 60 y 43,8% de los recién diagnosticados en clase funcional I, II, III y IV, respectivamente[14].

Este registro contemporáneo muestra que la supervivencia de los pacientes con HAP avanzada sigue siendo deficiente a los 5 años, a pesar de los avances del tratamiento. La clase funcional sigue siendo uno de los predictores más importantes de la supervivencia futura. Estas observaciones refuerzan la importancia de la evaluación continua de la clase funcional en los pacientes con HAP[14].

Se ha desarrollado un algoritmo predictivo de este registro en una cohorte de 504 pacientes y un cálculo de la puntuación de riesgo simplificada que demuestran una buena capacidad discriminatoria entre los pacientes prevalentes o incidentes con HAP[15].

El COMPERA (www.COMPERA.org, registrado en Clinicaltrials.gov con el identificador NCT01347216)[16] es un registro de HP en línea iniciado en 2007, que recopila datos de referencia, seguimiento y resultados de pacientes que reciben tratamientos dirigidos para la HP. En él participan centros especializados en varios países europeos (Austria, Bélgica, Alemania, Grecia, Hungría, Italia, Países Bajos, Suiza y Reino Unido), y el 80% de los pacientes provienen de centros alemanes de HP.

El COMPERA sólo inscribe a pacientes con HP de reciente diagnóstico, es decir, deben figurar en la base de datos, como muy tarde, 6 meses después de la fecha del diagnóstico. En este registro se aplican una serie de controles de calidad de última generación, que incluyen consultas automatizadas de datos fuera de rango, consultas individuales de datos que generan dudas y verificación de datos de origen.

Recientemente se analizaron los datos de pacientes con HAP recién diagnosticados inscritos en el COMPERA tratando de validar la estratificación de riesgo (riesgos de mortalidad bajo, intermedio y elevado estimados a 1 año de <5, 5-10 y >10%, respectivamente) de la directrices europeas de HP (2015). Se utiliza una versión abreviada de la estrategia de evaluación de riesgos propuesta por las guías europeas de HP. Se aplicaron las siguientes variables: clase funcional de la OMS, Prueba de la Caminata de 6 Minutos, BNP o NT-proBNP, presión auricular derecha, índice cardiaco y saturación venosa mixta de oxígeno. Se analizaron los datos de 1.588 pacientes. Las tasas de mortalidad fueron significativamente diferentes entre los 3 estratos de riesgo (p <0,001 para todas las comparaciones). En toda la población de pacientes, las tasas de mortalidad observadas 1 año después del diagnóstico fueron del 2,8% en la cohorte de bajo riesgo (n= 196), del 9,9% en la cohorte de riesgo intermedio (n= 1.116) y del 21,2% en la cohorte de alto riesgo (n= 276). Además, la estrategia de evaluación de riesgos resultó válida en el seguimiento y en los principales subgrupos de HAP. Por tanto, una versión abreviada de la estrategia de evaluación de riesgos propuesta por las actuales directrices europeas de HP proporciona estimaciones de mortalidad precisas en pacientes con HAP[17].

La puntuación de riesgo del REVEAL se ha actualizado recientemente (versión REVEAL 2.0) y se ha empleado para comparar las estrategias de evaluación de riesgo según las últimas guías de ESC/ERS. El REVEAL 2.0 demuestra una mayor discriminación de riesgo que las estrategias de evaluación de riesgo del COMPERA y el Registro Francés de HP en los pacientes reclutados en el REVEAL. Después de esta validación externa, la puntuación de riesgo del REVEAL 2.0 puede ayudar a los clínicos y pacientes a tomar decisiones de tratamiento informadas basadas en perfiles de riesgo individuales[18].

Bibliografía

1. WHO technical report series. Report of the WHO Expert Committee on Chronic Cor Pulmonale, N.º. 213,1961.
2. Hatano S, Strasser T, eds. Primary pulmonary hypertension. Ginebra: World Health Organization, 1975.
3. Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France, September 6-10, 1998). The World Health Organization publication. Disponible en: http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html
4. Simonneau G, Galiè N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 5S-12S.
5. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009; 54 Supl 1: 43-54.
6. Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 Supl 25: 1D-3D.
7. Proceedings of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. En: Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G, eds. ERJ Express. Published on December 13, 2018 [DOI: 10.1183/13993003.01913-2018].
8. Galiè N, Torbicki A, Barst R, 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(24): 2.243-2.278. Disponible en: https://doi.org/10.1016/jehj.2004.09.014
9. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009; 30(20): 2.493-2.537. Disponible en: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297
10. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hipertensión. Eur Respir J. 2015; 46: 903-975 [DOI: 10.1183/13993003.01032-2015].
11. McGoon M, Benza R, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension epidemiology and registries. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(25) Supl [DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.023].
12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a National Registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1.023-1.030.
13. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from

the REVEAL Registry. Chest. 2012; 142(2): 448-456.
14. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. Chest. 2015; 148(4): 1.043-1.054 [DOI: 10.1378/chest.15-0300]. ClinicalTrials.gov, N.º NCT00370214. Disponible en: www.clinicaltrials.gov
15. Benza R, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2012; 141(2): 354-362.
16. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Int J Cardiol. 2013; 168: 871-880.
17. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J. 2017; 50: 1700740. Disponible en: https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017
18. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. Chest. 2019 [pii: S0012-3692(19)30152-7] [DOI: 10.1016/j.chest.2019.02.004] [epub ahead of print].

III. Desarrollo de la hipertensión pulmonar en España

La epidemia del síndrome del aceite tóxico en 1981

La verdadera conciencia en Europa sobre la existencia de la hipertensión pulmonar (HP) surgió a partir de dos grandes brotes epidemiológicos, el primero en el centro de Europa secundario a la ingesta de aminorex, un derivado catecolamínico que se vendía como supresor del apetito, y el segundo en España secundario al consumo de aceite de colza desnaturalizado con anilina para uso industrial y posteriormente refinado fraudulentamente y vendido como alimento, que dio lugar al síndrome de aceite tóxico (SAT) y supuso una verdadera catástrofe sanitaria y socioeconómica. Todavía hoy encontramos personas que presentan secuelas derivadas de este envenenamiento, como la HP.

La investigación y el descubrimiento final de lo que estaba ocurriendo fueron complejos. En las primeras fases de la epidemia se pensó en una neumonitis aguda atípica de etiología infecciosa, que se trató con antibióticos. Pronto se habló de una intoxicación alimentaria, atribuida a las fresas, los espárragos, el pollo o la contaminación de tomates y otros productos por organofosforados. Fue en junio del 1981, un mes después de identificar el primer fallecimiento por esta patología, un niño de 8 años natural de Torrejón de Ardoz, cuando se empieza a hablar del aceite como el posible responsable. El Dr. José Manuel Tabuenca, del Hospital Niño Jesús, de Madrid, comunica tras sus observaciones clínicas en la consulta de pediatria que el aceite de colza estaba detrás de la intoxicación del síndrome tóxico. No obstante, la confirmación epidemiológica no llegará hasta 1987, sin que a día de hoy se haya podido identificar con un 100% de certeza el agente o agentes responsables[1,2].

Su definición clínica y posible patogenia fue descrita por la Organización Mundial de la Salud en 1992 como una enfermedad multisistémica mediada probablemente por un mecanismo autoinmune que afectaba al endotelio vascular de múltiples órganos (piel, pulmón, sistema nervioso, músculos, hígado...), que cursaba en 4 fases (tabla 1).

El número total de personas incluidas en el censo de afectados es de más de 20.000. En cuanto a su mortalidad, en los 18 primeros meses desde el inicio del brote se estimó en cerca de 400 pacientes, y en la actualidad se han registrado más de 3.800 fallecidos por todas las causas.

La evolución de la enfermedad entre los supervivientes ha sido variable. Muchos pacientes evolucionaron hacia una incapacidad creciente, mientras que en otros casos la remisión fue completa. Entre las secuelas más frecuentemente referidas se encuentra el aumento de los factores de riesgo cardiovascular, calambres, artralgias, parestesias, astenia, cefalea, síndromes

Tabla 1. Cuadro clínico por fases del síndrome del aceite tóxico

Fase prodrómica	Fase aguda	Fase intermedia	Fase crónica
Eosinofilia	• Síndrome constitucional • Febrícula, fiebre • Tos • Dolor torácico • Cefalea • Prurito, exantema cutáneo • Artralgias y mialgias • Hepatomegalia • Linfadenopatías • Edema pulmonar no cardiogénico • Eosinofilia • Hipertransaminasemia • Trombocitopenia	• Hipertensión pulmonar • Hipertensión arterial • Tromboembolias • Mialgias • Debilidad muscular • Hiperreflexia • Piel *guttata* • Alopecia • Síndrome seco • Fenómeno de Raynaud • Eosinofilia persistente • Hipertransaminasemia • Trombocitosis/ trombopenia	• Hipertensión pulmonar • Cuadro esclerodermiforme • Debilidad/atrofia muscular • Hiporreflexia, arreflexia • Alteraciones de la sensibilidad

depresivos, síndrome seco y, por supuesto, los casos de HP[1,2]. Durante la epidemia se estima que unos 4.000 individuos presentaron hipertensión arterial pulmonar (HAP), que en la mayor parte de los casos revirtió completamente, mientras que en un pequeño porcentaje se diagnosticó una HAP crónica de grado severo. El inicio de la afección fue muy variable. Aunque la mayoría se diagnosticaron entre los años 1984 y 2004, 30 años después se han identificado nuevos casos, por lo que en España es fundamental interrogar sobre el consumo de aceite de colza durante ese periodo como factor de riesgo[3]. Los motivos por los que unas personas desarrollaran SAT y otras no, así como los factores determinantes de su variabilidad en la evolución, se desconocen. Se habla de la existencia de una predisposición genética o de otros factores ambientales, sin llegar a conclusiones definitivas. En el caso de la HP, un estudio realizado en el Hospital 12 de Octubre, de Madrid, no demostró la presencia de mutaciones en el gen *BMPR2* como posible factor predisponente en estos pacientes[4].

Desde el punto de vista clínico, anatomopatológico, terapéutico y pronóstico, la HAP asociada al SAT se asemeja a la HAP idiopática, ambas incluidas en el grupo I de la clasificación de Niza. Algunos análisis han apuntado que estos pacientes en general tienen una mayor severidad hemodinámica, con menor respuesta en el test vasodilatador agudo, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a su supervivencia[5].

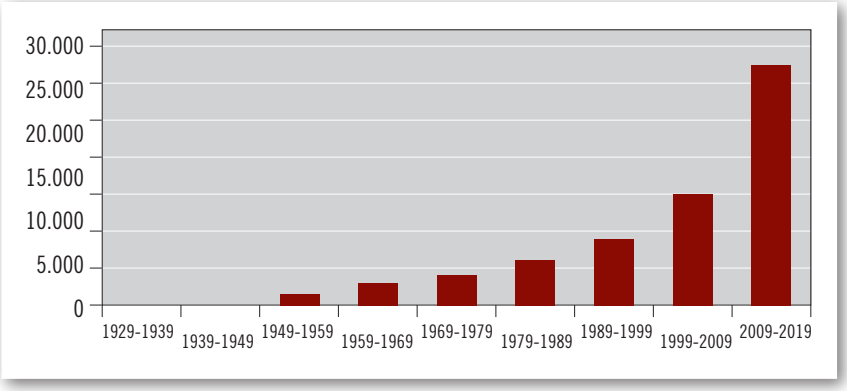

Figura 1. Evolución del número de artículos publicados a lo largo de los años. Búsqueda en PubMed («pulmonary arterial hypertension» OR «pulmonary hypertension»)

Tabla 2. Desarrollo organizativo de la hipertensión pulmonar en España

Primera unidad de referencia nacional	Año 1981, en el Hospital Universitario 12 de Octubre, de Madrid, con el objeto de agrupar y atender a los afectados por el SAT
Publicación de guías clínicas europeas	Años 2004, 2009 y 2014
Primeros documentos de consenso nacionales	• Guías de práctica clínica de la SEC en tromboembolia e hipertensión pulmonar[9] (2001) • Consenso en Hipertensión Arterial Pulmonar. Reunión celebrada en Madrid, el 27 de octubre de 2001, con acto de presentación 30 de enero de 2003 (SEC y SEPAR) • Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar[10]
Creación de los registros nacionales	• Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP), 2004 • Registro de pacientes con Hipertensión Pulmonar Pediátrica (REHIPED), 2010
Asociaciones de pacientes	• Fundación Contra la Hipertensión Pulmonar (FCHP): – Correo electrónico: info@fchp.es – Web: www.fchp.es • Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar (ANHAP): – Correo electrónico: informacion@hipertensionpulmonar.es – Web: www.hipertensionpulmonar.es • Hipertensión Pulmonar España-Organización de Pacientes (HPE-ORG): – Correo electrónico: presidencia@hpe-org.com – Web: http://www.hipertension-pulmonar.com/

SAT: síndrome del aceite tóxico; SEC: Sociedad Española de Cardiología; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Unidades emergentes de hipertensión pulmonar y grupos de trabajo

A raíz de los casos descritos de HAP asociada al SAT y a aminorex, el interés nacional e internacional por la HP aumentó y, como consecuencia de ello, se produjo un rápido y progresivo aumento de su conocimiento global (figura 1), en cuanto a epidemiología, fisiopatología y tratamiento. Fruto de estos avances y su creciente complejidad, se desarrollaron las diferentes guías clínicas[6-8], se redactaron los documentos de consenso[9,10], se diseñaron unidades específicas y multidisciplinarias, se crearon grupos de trabajo específicos dentro de las diferentes sociedades científicas y surgieron los registros nacionales y las asociaciones de pacientes (tabla 2).

A pesar de los avances producidos, quedan todavía muchas incógnitas, y

no debemos olvidar que la HP es una enfermedad poco prevalente, grave, no sólo en términos de mortalidad, sino también por la importante incapacidad que genera. Precisa unas técnicas diagnósticas y tratamientos específicos complejos y costosos que, a su vez, requieren una amplia experiencia para su correcta indicación, interpretación y seguimiento, de ahí la importancia de una adecuada organización asistencial, vías clínicas y directrices básicas para la atención integral de estos pacientes a todos los niveles (centros de atención primaria, unidades locales y centros de referencia), que abarca numerosos aspectos clínicos y también científicos, como promover las investigaciones propias y participar en ensayos nacionales e internacionales. Con este propósito se elaboró en 2008 un documento de consenso con los estándares asistenciales en HP, promovido por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC), en el que participaron expertos en diferentes aspectos de esta enfermedad[10] (figura 2).

Las unidades de referencia deben estar constituidas por un equipo multidisciplinario, que incluya de forma variable, pero siempre con una adecuada formación y experiencia, a cardiólogos, neumólogos, médicos internistas, reumatólogos, radiólogos, rehabilitadores y personal de enfermería, entre otros profesionales (figura 3). Deben disponer de todos los recursos necesarios, tanto de forma ambulatoria en una consulta monográfica, como durante un ingreso hospitalario, con el fin de llevar a cabo un adecuado diagnóstico sindrómico y etiológico, una adecuada valoración pronóstica y el inicio de cualquier tratamiento farmacológico específico disponible en el mercado en sus diferentes formas de administración. A ser posible, también deben contar con unidades capaces de realizar tratamientos avanzados, como septostomía auricular, trasplante bipulmonar y/o cardiopulmonar, tromboendarterectomía pulmonar y angioplastia pulmonar, y con los protocolos pertinentes para la derivación a otros centros. Asimismo, deben disponer de atención durante 24 horas para la valoración y el tratamiento de complicaciones urgentes o emergentes, y ser capaces de abordar cuestiones derivadas del aumento de la supervivencia, como las comorbilidades asociadas a la edad, la necesidad de cirugía mayor no cardiaca, el tratamiento del cáncer, el seguimiento de la gestación o el manejo del parto y puerperio, y todo ello de la forma más eficiente posible.

Registros nacionales de hipertensión pulmonar

La mejor forma de conocer la situación real de la HP en España, su incidencia y prevalencia, es mediante la creación de registros nacionales, que además son útiles para homogeneizar

Figura 2. Diferentes niveles de valoración y seguimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar

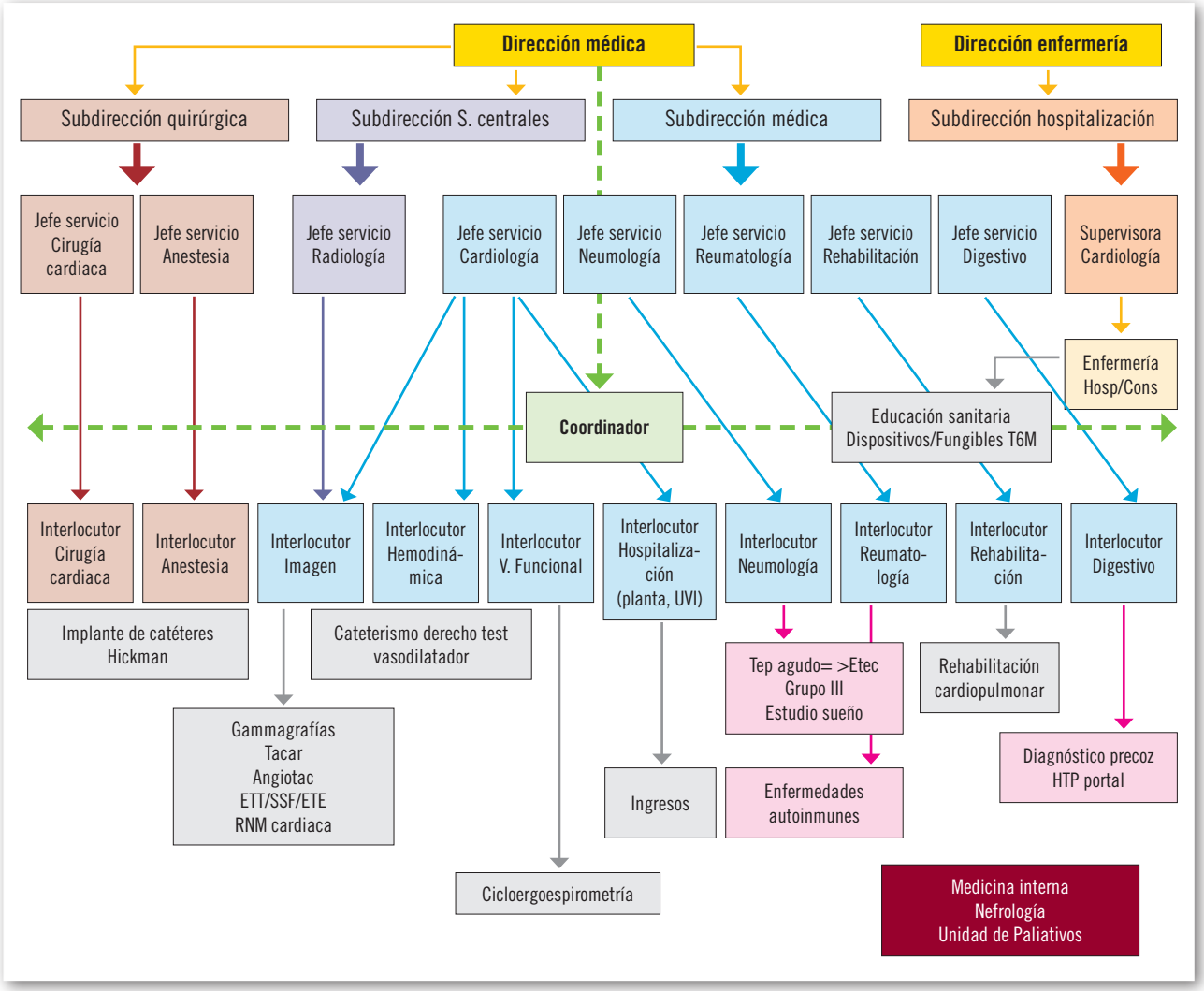

Figura 3. Integrantes y organización del personal que forma parte de una unidad de referencia

la valoración y el seguimiento de los pacientes y posibilitar el intercambio de información y la investigación multicéntrica. En España disponemos de un registro para adultos, el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP), y otro para pacientes pediátricos, el Registro de pacientes con Hipertensión Pulmonar Pediátrica (REHIPED). El REHAP nació en 2004, y cuenta con un consejo directivo formado por 5 coordinadores pertenecientes a los grupos de trabajo de circulación pulmonar de la SEC y la SEPAR, cuya coordinadora general es la Dra. Pilar Escribano Subías. La inclusión de los pacientes corre a cargo de 1 o 2 personas representativas de cada centro a través del dominio www.rehap.org, donde se seleccionan pacientes del grupo 1 (HAP) y del grupo 4 (enfermedad tromboembólica crónica). Gracias a estos registros sabemos que, a fecha de enero de 2019, hay al menos 39 unidades inscritas en el REHAP y 27 en el REHIPED (www.rehiped.org), cuya coordinadora es la Dra. María Jesús del Cerro Marín.

Además, desde 2015 se incluyen en el Ministerio de Sanidad y Consumo los centros, servicios y unidades de referencia (CSUR) para la HP compleja, es decir, se asignan las unidades que darán cobertura a todo el territorio nacional para la orientación diagnóstica y terapéutica de los casos más complejos y atención a las situaciones especiales. Entre los centros acreditados para adultos se encuentran el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, y para la edad pediátrica el Hospital Universitario La Paz y el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, y el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

Con el objeto de estimular el interés, aumentar el conocimiento mediante la formación continuada y la participación activa en distintos congresos nacionales e internacionales, así como aumentar y coordinar la investigación y protocolizar y asesorar al profesional sanitario en cada aspecto de la enfermedad, hasta donde permite la medi-

cina basada en la evidencia, para asegurar la igualdad de oportunidades en todos los pacientes, se crean los grupos de trabajo dentro de las distintas sociedad científicas españolas, actualmente en SEPAR, SEC y Sociedad Española de Cardiología Pediátrica.

Asociaciones de pacientes

Igualmente, con el objeto de continuar visibilizando la enfermedad, impulsando la investigación, asegurando las mismas oportunidades a todos los pacientes y dando soporte más allá de la cuestión propiamente médica, como los aspectos psicológicos, burocráticos o sociales, surgen las asociaciones de pacientes. En España se mantienen activas la Asociación Nacional de la Hipertensión Pulmonar, la Fundación contra la Hipertensión Pulmonar (FCHP) y la Hipertensión Pulmonar España-Organización de Pacientes.

Recientemente y con ocasión de la celebración del Día Mundial de las Enfermedades Raras, el 5 de marzo, Enrique Carazo, presidente de la FCHP, recibió el reconocimiento de la Federación Española de Enfermedades Raras por su apoyo a EMPATHY, proyecto estratégico de investigación de la Línea de Hipertensión Pulmonar del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERES), del Instituto de Salud Carlos III. El Proyecto EMPATHY destaca por ser una iniciativa pionera, que cuenta con el apoyo de más de 20 centros colaboradores, en la que participan centros y universidades españolas con el objetivo de facilitar el diagnóstico de una enfermedad tan poco frecuente como la HAP y encontrar nuevas vías de tratamiento.

Bibliografía

1. Gelpí E, De la Paz MP, Terracini B, et al. The Spanish toxic oil syndrome 20 years after its onset: a multidisciplinary review of scientific knowledge. Environ Health Perspect. 2002; 110(5): 457-464.
2. Rodríguez P, Calvo M, Molina Z, Durán J, Martínez N. El síndrome de aceite tóxico: 30 años después. Rev Esp Med Legal. 2011; 37(4): 155-161.
3. Quezada Loaiza CA, Velázquez Martín MT, Jiménez López-Guarch C, et al. Trends in pulmonary hypertension over a period of 30 years: experience from a single referral centre. Rev Esp Cardiol. 2017; 70(11): 915-923.
4. Suberviola V, Escribano P, Morales P, Jiménez C, Flox A, Delgado JF, et al. El desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con síndrome de aceite tóxico ¿puede estar determinado genéticamente? Estudio del BMPR2. Rev Esp Cardiol. 2009; 62 Supl 3: 156.
5. Martín García B, Quezada Loaiza CA, Ponz de Antonio I, et al. Características clínicas y supervivencia de la hipertensión pulmonar asociada al aceite toxico de colza. Datos del Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP). Congreso de las enfermedades cardiovasculares. Sevilla: SEC, 2018.
6. Galiè N, Torbicki A, Barst R, 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(24): 2.243-2.278.
7. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2009; 30(20): 2.493-2.537.
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016; 37(1): 67-119.
9. De la Calzada CS, Sánchez Sánchez V, Martín MT, et al. Clinical practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology for pulmonary thromboembolism and hypertension. Rev Esp Cardiol. 2001; 54: 194-210.
10. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). Rev Esp Cardiol. 2008; 61(2): 170-184.

IV. El futuro de la hipertensión pulmonar

Nuevos tratamientos

Tras 25 de años de intensa investigación clínica, contamos actualmente con 10 fármacos que actúan sobre 5 vías patogénicas diferentes: inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (IPDE-5), estimuladores de la guanilato ciclasa, antagonistas del receptor de la endotelina 1, análogos de las prostaciclinas y agonistas no prostanoides del receptor de la prostaciclina (figura 1).

En los primeros años, debido a la necesidad imperiosa de encontrar y aprobar fármacos para su uso en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), una enfermedad que mostraba un deterioro clínico rápidamente progresivo y una mortalidad muy elevada, los primeros ensayos clínicos emplearon objetivos principales a corto plazo, fundamentalmente la mejoría de los metros caminados en la Prueba de la Caminata de 6 Minutos, variable que no ha demostrado una correlación fuerte con la morbimortalidad de estos pacientes

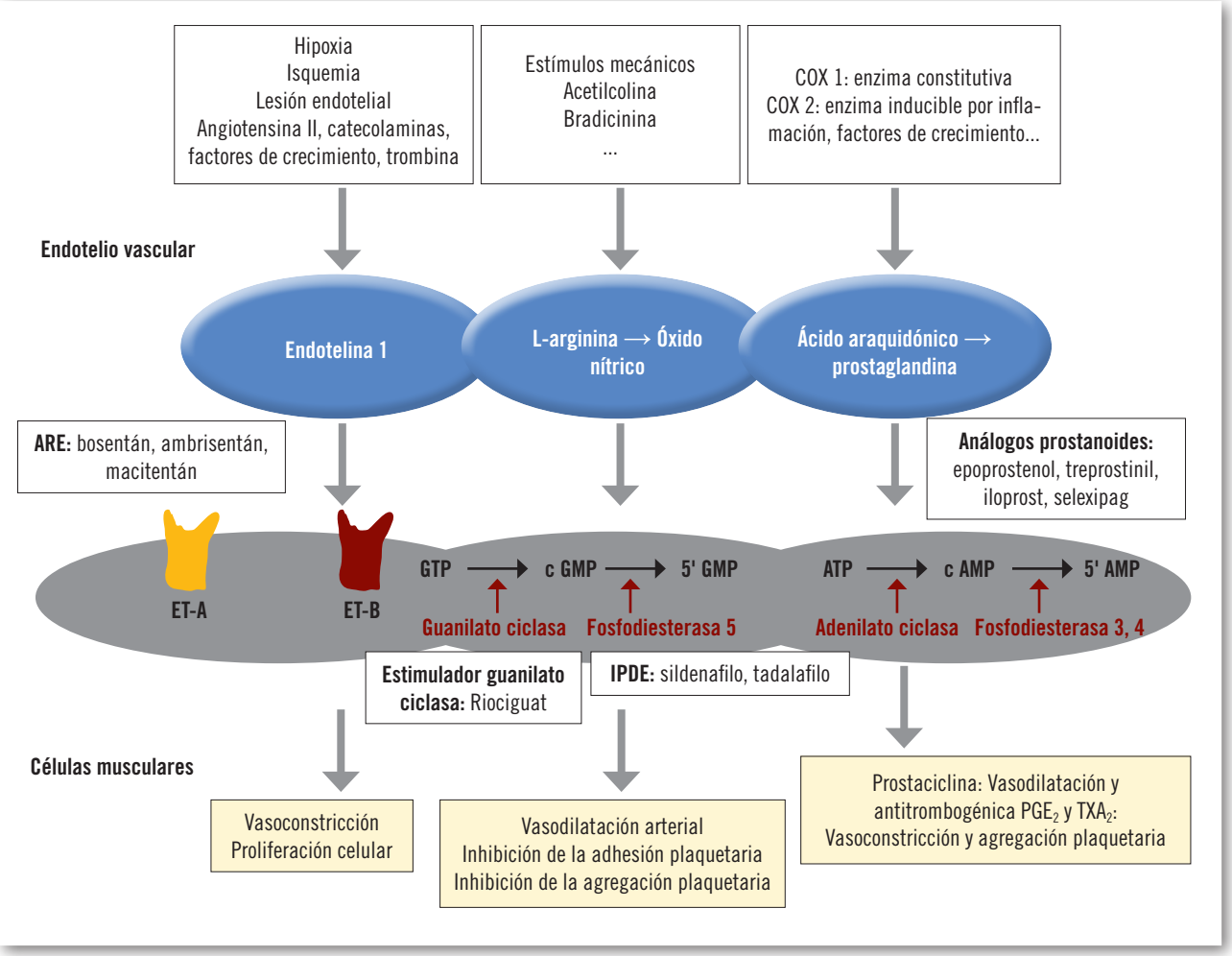

Figura 1. Vías metabólicas implicadas en el desarrollo de la hipertensión pulmonar que son dianas terapéuticas en el momento actual

a largo plazo. Entre los objetivos secundarios que se analizaron figuraba la mejoría de la resistencia vascular arteriolar pulmonar, el cambio en la clase funcional, la mejora de la calidad de vida y los valores de los péptidos natriuréticos. Con el paso del tiempo se pudo observar el impacto que estos tratamientos han tenido sobre la mortalidad, lo que ha permitido que en los estudios más recientes se hayan empleado objetivos de mayor peso, como la incidencia y/o el tiempo hasta el empeoramiento clínico en términos de mortalidad y/o morbilidad.

Los estudios SERAPHIN, GRIPHON y AMBITION se diferencian del resto tanto en el diseño como en el objetivo primario. Estos estudios, siguiendo las recomendaciones del Task Force on Endpoints and Clinical Trial Design, que se reunió en el 4.º Simposio Mundial sobre HP en Dana Point en 2008, y de la Agencia Europea de Medicamentos, se caracterizan (tabla 1) por ser estudios clínicos limitados por eventos, razón por la cual el tamaño muestral es más amplio y el tiempo de seguimiento mayor, y en cuyo objetivo primario se emplea una variable compuesta relacionada con la progresión de la enfermedad, el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de cualquiera de estos eventos: septostomía auricular, trasplante de pulmón, inicio de tratamiento con prostanoides por vía intravenosa o subcutánea u otro tipo de agravamiento de la HAP, definida por el cumplimiento simultáneo de 3 criterios clínicos, es decir, reducción de la capacidad de ejercicio, empeoramiento de los síntomas y necesidad de inicio de tratamiento adicional. Cada uno de los componentes individuales de esta variable se considera de gran relevancia para los pacientes con HAP porque reflejan la progresión de la enfermedad y, como tal, tendrían un impacto apreciable sobre el estado general de los pacientes, su capacidad para realizar actividades diarias, su calidad de vida y su supervivencia. Aunque en los trabajos más antiguos se hace referencia también al tiempo hasta el empeoramiento clínico, éste es un objetivo secundario y, al ser estudios con un tiempo de seguimiento a corto plazo, de pocas semanas, el número absoluto de eventos finales resulta escaso, por lo que deben interpretarse con cautela.

Tabla 1. Evidencia de los distintos tratamientos pulmonares específicos de administración por vía oral en la HAP

Fármaco	Estudio	Duración	Variable principal	N.º de pacientes	Resultados
Bosentán	BREATHE-1[1]	16 semanas	T6M	213	↑ T6M: 35 m
	EARLY[2]	24 semanas	RVP, T6M	185	↑ T6M: 19 m ↓ RVAP: 2,5 UW
Ambrisentán	ARIES-1[3]	12 semanas	T6M	202	↑ T6M: 51 m
	ARIES-2[3]	12 semanas	T6M	192	↑ T6M: 59 m
Sildenafilo	SUPER-1[4]	12 semanas	T6M	277	↑ T6M: 42 m
Tadalafilo	PHIRST[5]	16 semanas	T6M	405	↑ T6M: 33 m
Riociguat	PATENT-1[6]	12 semanas	T6M	443	↑ T6M: 36 m
Macitentán	SERAPHIN[7]	115 semanas	Tiempo hasta el primer evento de morbilidad y mortalidad[a]	742	↓ RR en un 45%[b] NNT 6 para evitar 1 evento a 2 años
Selexipag	GRIPHON[8]	70,7 semanas	Tiempo hasta el primer evento, muerte o complicación relacionada con la HAP[a]	1.156	↓ RR en un 40%[b] Posible efecto negativo sobre la mortalidad, no confirmado
Ambrisentán+tadalafilo	AMBITION[9]	517 días (73,9 semanas)	Tiempo hasta el primer evento clínico de morbilidad o mortalidad[a]	500	↓ RR en un 50%[b] (combinado frente a cualquiera de las otras dos monoterapias)

HAP: hipertensión arterial pulmonar; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RR: riesgo relativo; RVAP: resistencia vascular arteriolar pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; T6M: prueba de la caminata de 6 minutos.

[a]Hospitalización, trasplante bipulmonar, necesidad de prostanoides sistémicos, oxigenoterapia, atrioseptostomía, progresión de la enfermedad.

[b]A expensas de empeoramiento clínico y número de hospitalizaciones. En la HAP es poco frecuente la muerte súbita; en general antes de morir empeoran y el médico adopta medidas para reconducir la situación; luego los estudios de mortalidad son complicados e incluso se plantean no éticos.

En los últimos años los avances en el tratamiento se han dirigido más a la definición de estrategias de combinación y secuenciación de los distintos fármacos disponibles, teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento según una escala multiparamétrica, que divide el riesgo de los pacientes en bajo, intermedio o alto[10,11].

Desde el punto de vista fisiopatológico, sabemos que las distintas vías implicadas en el desarrollo de esta enfermedad no actúan de manera independiente, sino que se relacionan unas con otras, por lo que parece lógico pensar que la actuación sobre las tres vías simultáneamente tendría un impacto mayor sobre el resultado final que la actuación sobre tan sólo una de ellas. Así lo han demostrado distintos trabajos realizados en los últimos años, en los que se observaba que añadir un fármaco a un paciente ya tratado aportaba beneficios, y también en un metaanálisis reciente, en el que se obtuvo una reducción del riesgo relativo de empeoramiento de la HAP con el tratamiento combinado frente a monoterapia del 65%[12]. Sin embargo, cómo actuar es a día de hoy todavía una cuestión controvertida, es decir, frente a todas las vías desde el primer momento con un tratamiento combinado de inicio, o progresivamente en tratamiento secuencial.

Tradicionalmente, el tratamiento de los pacientes con HAP ha sido secuencial, con una intensificación progresiva de la pauta inicial con un único fármaco. Numerosos trabajos prueban la eficacia de esta forma de tratamiento, que da lugar a un efecto adicional progresivo en términos de metros caminados en la Prueba de la Caminata de 6 Minutos, pero también en términos de morbimortalidad, como el estudio SERAPHIN, en el que los pacientes previamente tratados con IPDE-5, a los que se añadía tratamiento con macitentan, presentaban una disminución adicional del riesgo del 38% frente a placebo, o el estudio GRIPHON, en el que añadir tratamiento con selexipag a los pacientes ya en tratamiento con un antagonista del receptor de la endotelina y/o un IPDE-5 daba lugar a una disminución adicional del riesgo de morbimortalidad del 37%[13]. Tal es la evidencia que en 2013, durante el 5.º Simposio Mundial de HP esta estrategia adquirió una indicación de clase I y evidencia A. Hay evidencias a favor del tratamiento combinado de inicio, como son los resultados del estudio AMBITION, con una reducción del riesgo relativo de morbimortalidad del 50% con tadalafilo y ambrisentan frente al tratamiento inicial en monoterapia de cada uno de ellos, lo que le ha valido para conseguir esta combinación una indicación de clase I y evidencia A en las últimas guías de práctica clínica. Aunque estos trabajos no despejan las dudas sobre si el tratamiento com-

binado de inicio tiene beneficios sobre el tratamiento combinado progresivo, ya que no se han comparado directamente, no existe ninguna duda de que el abordaje simultáneo de varias líneas de tratamiento es superior a la monoterapia. Teniendo en cuenta este aspecto y el mal pronóstico de esta entidad, en el último año, los principales documentos de consenso publicados y la mayor parte de los centros de referencia optan por el tratamiento combinado de inicio, dejando la monoterapia para casos muy seleccionados y de bajo riesgo[11,14].

Líneas actuales de investigación

Los esfuerzos realizados y los avances conseguidos han obtenido ciertos beneficios sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con HP, pero todavía insuficientes. Ha llegado el momento de dar un paso más y dirigir los esfuerzos al desarrollo de herramientas para obtener un diagnóstico más precoz y mejoras en el tratamiento como el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y modificadores de la enfermedad, con el objetivo principal de curar definitivamente.

Entre las vías de investigación abiertas en el momento actual se encuentran las siguientes[15]:

- Estudio genético. El primer gen relacionado con la HAP fue el que codificaba para la proteína BMPR2, una de las subunidades del complejo receptor para los factores de crecimiento β, ampliamente distribuido por el organismo, cuya disfunción se ha asociado a diversas enfermedades neoplásicas, inflamatorias y arterioescleróticas. En los pacientes con HAP la disminución en la expresión de esta molécula da lugar a una pérdida de la integridad y la funcionalidad del endotelio, favoreciendo la vasoconstricción y el remodelado vascular. Hasta la fecha se han descrito al menos 300 mutaciones; su prevalencia oscila entre un 10-20% en las formas idiopáticas y un 70-80% en las formas heredables, aunque los análisis recientes de una cohorte española estiman unos porcentajes en nuestro entorno algo menores, de un 9 y un 44%, respectivamente. Algunos avances recientes en genética, como el desarrollo de la secuenciación masiva, han permitido el descubrimiento de nuevos genes posiblemente relacionados con la HP, como *KNCNK3*, *TBX4*, *CAV1*, *TOPBP1*, *SMADS*, *NOTCH3* y *EIFA2K4*. Diversos trabajos de los distintos centros de referencias, tanto nacionales como internacionales, publicados a lo largo de 2017 han buscado y encontrado la forma de trasladar estos nuevos conceptos y hallazgos genéticos a la práctica clínica analizando su expresividad fenotípica, su impacto pronóstico, su utilidad en el diagnóstico precoz y en el consejo gestacional y el desarrollo de nuevos tratamientos, como los fármacos que corrijan la señal mediada por el *BMPR2*[16].
- Estudio de factores epigenéticos, es decir, los factores independientes de la secuencia de ADN que podrían actuar como modificadores en la expresión o en el fenotipo de la enfermedad. Existen principalmente tres mecanismos: grado de metilación de las islas CpG, modificación de las histonas y micro-ARNs. Sin embargo, todavía existen muchas incógnitas sobre la influencia de estos mecanismos que es necesario resolver antes de buscar la forma de corregirlos con distintos tratamientos.
- Las evidencias que apuntan a que la HP se debe más a una proliferación de pequeño vaso que a una disregulación del tono vascular han redirigido la investigación hacia el estudio de nuevas vías patogénicas y tratamientos con una acción antirremodelado, antiproliferativa y proapoptoica. Entre los posibles mecanismos implicados se encuentran distintos mediadores inflamatorios y de estrés oxidativo, mecanismos autoinmunes y de disregulación del sistema nervioso autónomo o moduladores del metabolismo celular. Uno de los primeros trabajos con evidencias en este sentido fue el estudio IMPRESS[17], que demostró que la inhibición de la tirosina cinasa con imatinib mejoraba sustancialmente la capacidad de ejercicio y la hemodinámica pulmonar añadida a los tratamientos habituales; sin embargo, por problemas de seguridad no se pudo comercializar. Al mismo tiempo que se demostraba estos beneficios con imatinib, otro inhibidor de la tirosina cinasa, el dasatinib, se asociaba al desarrollo de HP. Esto abre un nuevo debate: la importancia de analizar y detectar los factores, biomarcadores y/o características individuales que determinan que un tratamiento sea eficaz o no, o incluso perjudicial.

Desarrollo de los ensayos clínicos[15]

Para el adecuado desarrollo de nuevos ensayos clínicos terapéuticos es importante analizar minuciosamente los motivos del éxito o el fracaso de estudios anteriores. Hay que tener en cuenta que sólo 1 de cada 10 estudios que se ponen en marcha alcanza finalmente la aprobación, en más de la mitad de los casos no prosperan por falta de eficacia, y en un 20% de los casos por cuestiones de seguridad. Pero por desgracia la tendencia en medicina es sólo publicar los proyectos que prosperan y obtienen los resultados esperados, cuando tan importante es una conclusión como otra. Un trabajo considerado fallido por no alcanzar los objetivos primarios puede, sin embargo, abrir nuevas vías de investigación o cerrarlas de-

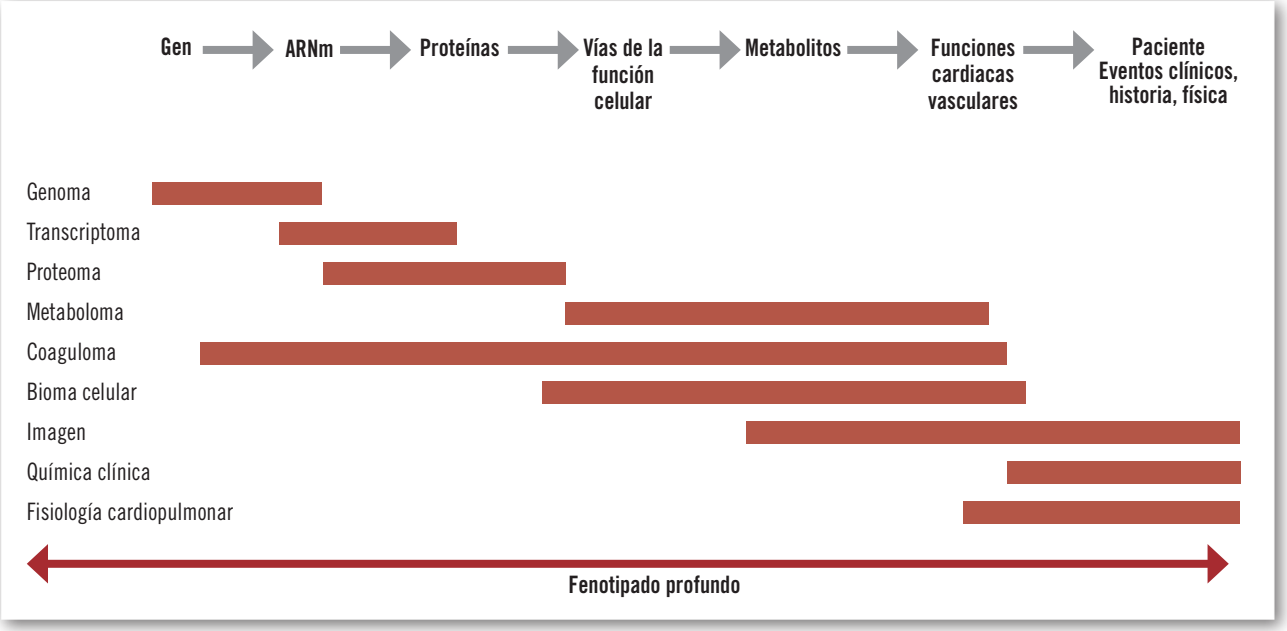

Figura 2. Patobiología de la hipertensión pulmonar: nueva ontología basada en endofenotipos. (Modificada de Hemnes AR, et al.[18])

finitivamente para centrarse en otra dirección más eficiente.

Los futuros ensayos clínicos deberían incluir nuevas variables fenotípicas o biomarcadores para la estratificación del riesgo e identificación de pacientes con características que darían lugar a una respuesta positiva al fármaco estudiado, y buscar objetivos primarios más ambiciosos donde la mortalidad o las variables subrogadas de la misma tenga el mismo peso específico que la morbilidad.

Medicina personalizada y el Big Data

En la era del gran poder computacional del Big Data, los médicos manejamos una gran cantidad de información que puede cambiar el futuro del tratamiento de la HP. Los datos de una consulta médica a menudo se almacena como un registro médico electrónico. Todo queda registrado en este archivo.

Para los pacientes y los médicos, esta información sirve como una forma de controlar la enfermedad. Pero para los investigadores estos números sirven como datos. A lo largo de los años, los registros médicos electrónicos personales continúan creciendo con notas y mediciones que pueden ayudar a los científicos a estudiar las preguntas desconocidas para ciertas enfermedades, como la HAP. Por ejemplo, ¿qué hace que un paciente con HAP se encuentre mejor que otro o que tenga mejor pronóstico?, ¿por qué un paciente responde mejor a una misma medicación que otro? Al relacionar los registros médicos de los pacientes con su información genética (ADN), los clínicos pueden cruzar el fenotipo de los pacientes con la base genética y encontrar soluciones para el tratamiento.

Con la facilidad de acceso al almacenamiento masivo de datos, ahora podemos comenzar a comprender estas diferencias al investigar los registros médicos electrónicos de miles de pacientes.

La comunidad científica de la HP ya tiene experiencia en los ensayos clínicos. Muchos de los avances médicos en la HP son el resultado directo de la participación de los pacientes en los ensayos. Será suficiente desde el punto de vista ético el consentimiento informado y una muestra de sangre para hacer crecer el Big Data.

Un ejemplo de ello es la red PVDOMICS en Estados Unidos[18]. El objetivo general de la red PVDOMICS es realizar fenotipos completos (demográficos, fisiológicos, bioquímicos y de imágenes) y endofenotipos (genómicos, proteómicos, metabolómicos, coagulómicos, de células y/o de tejidos) en la clasificación de los 5 grupos de HP, así como fenotipos intermedios (incluidos los que no tienen HP) y reclasificar la HP desde el punto de vista de la ómica.

El objetivo es reclutar a 1.500 participantes con HP y comparadores sanos para realizar análisis clínicos y ómicos exhaustivos. El reclutamiento ya ha comenzado y los resultados crearán la base para una clasificación molecular y biológica de la HP (figura 2).

Bibliografía

1. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002; 346: 896-903.

2. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. Lancet. 2008; 371: 2.093-2.100.
3. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) Study 1 and 2. Circulation. 2008; 117: 3.010-3.019.
4. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005; 353: 2.148-2.157.
5. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. Chest. 2011; 140(5): 1.274-1.283.
6. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119(22): 2.894-2.903.
7. Pulido T, Adzerikho I, Cahnnick RN, et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013; 369: 809.
8. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015; 373(26): 2.522-2.533.
9. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015; 373(9): 834-844.
10. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016; 37(1): 67-119.
11. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2018; 52(5).
12. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016; 4(4): 291-305.
13. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. Am J Cardiovasc Drugs. 2018; 18(1): 37-47.
14. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018; 272 Supl: 37-45.
15. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019; 53(1) [DOI: 10.1183/13993003.01908-2018].
16. Navas P, Tenorio J, Quezada CA, et al. Molecular analysis of BMPR2, TBX4, and KCNK3 and genotype-phenotype correlations in Spanish patients and families with idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(11): 1.011-1.019.
17. Frost AE, Barst RJ, Hoeper MM, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant. 2015; 34(11): 1.366-1.375.
18. Hemnes AR, Beck GJ, Newman JH, et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics. Circ Res. 2017; 121(10): 1.136-1.139.

Edita:
MAYO
©2018 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 168-170
08036 Barcelona

C/ López de Hoyos, 286
28043 Madrid

Depósito legal:
B-38.889-2003

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor.
El contenido de esta revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

www.edicionesmayo.es

Este número se ha publicado con ayuda de una beca sin restricciones de Ferrer

AV HP 39 ABRIL 2019