



HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR MANEJO ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS.

Pulmonary Hypertension current management and future prospects.

Hipertensión Pulmonar manejo actual y perspectivas futuras.

Pulmonary Hypertension current management and future prospects.

Dr. Rodrigo J. Mendoza R.

Residente del Tercer Nivel del Postgrado de Cardiología Clínica del Centro Docente Cardiológico Bolivariano de Aragua. Maracay. Venezuela.

Correspondencia:

Dr. Rodrigo J. Mendoza R.

Centro Docente Cardiológico Bolivariano Aragua. CEDOCABAR. Maracay. Venezuela.

Tel: +58 424 3120619. Email: cardioro@hotmail.com

Declaración de conflicto de interés: Declaro no tener conflicto de intereses pertinentes.

Método de búsqueda, selección y síntesis: Se usó el buscador Google y PubMed, se seleccionaron artículos desde el 2011 al 2013, se revisaron artículos originales publicados en la Sociedad Europea de Cardiología, Transcatheter cardiovascular Therapeutics.

RESUMEN

La Hipertensión Pulmonar es un trastorno fisiopatológico y hemodinámico caracterizado por el aumento de la presión arterial pulmonar ≥ 25 mmHg en reposo cuantificada por cateterismo cardiaco derecho, hemodinamicamente se divide en hipertensión pulmonar precapilar y poscapilar según valores de la presión de enclavamiento pulmonar, consta de 5 grupos clínicos con características específicas y diferencias notables entre cada grupo, el grupo 1.-) Secundaria a lesiones patológicas que afectan las arterias pulmonares distales, 2.-) Secundaria a Cardiopatía Izquierda, grupo 3.-) Secundaria a enfermedades pulmonares e Hipoxia 4.-) Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica 5.-) Hipertensión Pulmonar con mecanismos poco específicos o multifactoriales, según la evidencia clínica se ha planteado el manejo de la Hipertensión Arterial Pulmonar con medidas generales, terapias de apoyo (Rehabilitación dirigida, inmunizaciones, apoyo psicosocial, oxígeno, diuréticos, digitalicos, anticoagulantes), terapias específicas como: Prostanoides (Epoprostenol, Iloprost, treprostinil, Berasprost), antagonistas de los receptores de endotelina (Bosentan, Ambrisentan), los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Sildenafil, Tadalafil), terapia combinada y técnicas de intervención. Actualmente se han estudiado nuevas estrategias

terapéuticas como el uso de Riociguat nuevo medicamento utilizado en la Hipertensión Pulmonar tromboembolica Crónica y en HAP, así como un nuevo estudio novedoso realizado por el Dr. Shia Liang Cheng de la escuela de medicina de la universidad de Nanjing ha finales del 2012 donde se evaluó un nuevo método que consiste en el tratamiento endovascular de la hipertensión arterial pulmonar mediante la denervación simpática de la arteria pulmonar.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión Pulmonar, Hipertensión Arterial Pulmonar, Presión Arterial Pulmonar Media.

ABSTRACT

Pulmonary Hypertension is a pathophysiologic and hemodynamic disorder characterized by increased pulmonary artery pressure ≥ 25 mmHg at rest measured by right heart catheterization, hemodynamically is divided into precapillary and postcapillary pulmonary hypertension according to values of pulmonary wedge pressure, has 5 clinical groups with specific characteristics and significant differences between each group, group 1.-) secondary to pathological lesions affecting distal pulmonary arteries, 2.-) secondary to left heart disease, group 3.-) secondary to lung diseases and hypoxia 4.-) chronic thromboembolic pulmonary hypertension 5.-) pulmonary Hypertension with nonspecific or multifactorial mechanisms, as clinical evidence has raised the management of pulmonary arterial hypertension with general measures supportive therapies (directed Rehabilitation, immunizations, psychosocial support, oxygen, diuretics, digitalis, anticoagulants), specific therapies such as prostanoids (epoprostenol, Iloprost, treprostinil, Berasprost) receptor antagonists, endothelin (bosentan, ambrisentan), the phosphodiesterase-5 inhibitors (sildenafil, Tadalafil), combination therapy and intervention techniques. Currently we have studied new therapeutic strategies such as using Riociguat new drug used in chronic thromboembolic pulmonary hypertension and PAH, as well as a new novel study conducted by Dr. Liang Cheng Shia School of Medicine, Nanjing University has late 2012 which evaluated a new method consisting of the endovascular treatment of pulmonary arterial hypertension by sympathetic denervation of the pulmonary artery.

KEY WORDS: Hypertension Pulmonary, Arterial Hypertension Pulmonary, Hypertension Pulmonary Media.

Definición:

La Hipertension Pulmonar es un trastorno fisiopatológico y hemodinámico definido por el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAP) ≥ 25 mmHg en reposo, cuantificada por cateterismo cardiaco derecho.

La PAP en reposo es de 14 ± 3 mmHg con un límite máximo normal de 20 mmHg, la PAP entre 21 a 24 mmHg es incierta así como la PAP media durante el ejercicio.

Definiciones hemodinámicas de la Hipertensión

Arterial

Definición	PAP Características	Grupo clínicos
Hipertensión Pulmonar (HP)	PAP media ≥ 25 mmHg	Hipertensión arterial pulmonar
HP precapilar		HP debida a enfermedades pulmonares
	PAP media ≥ 25 mmHg PPE ≤ 15 mmHg, GC normal o reducido	HP tromboembólica crónica
	PAP media ≥ 25 mmHg PPE > 15 mmHg, GC normal o reducido	HP con mecanismos poco claros o multifactoriales
HP postcapilar Pasiva	GPT ≤ 12 mmHg	HP debida a cardiopatía izquierda
Proactiva (Desproporcionada)	GPT > 12 mmHg	

Fuente: Galiè N et al. 2010 Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, Sociedad Europea de Cardiología.

Tabla 1

La hipertensión pulmonar (HP) con presión pulmonar enclavada normal se define como HP precapilar incluye los grupos clínicos 1, 3; 4 y 5. Mientras que la HP postcapilar incluye el grupo 2 de la clasificación de Dana Point 2008 donde se asocia HP a una presión pulmonar enclavada elevada.

Clasificación De La Hipertensión Pulmonar:

La clasificación de la hipertensión pulmonar, ha sufrido una serie de cambios desde la primera conferencia internacional de la organización mundial de la salud en 1973, actualmente se utiliza la clasificación de Dana Point (Tabla 2), establecida en el 2008 en el IV Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, donde la hipertensión pulmonar es dividida en 5 grupos según sus características patológicas, fisiopatológicas y terapéuticas.

Clasificación clínica actualizada de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008)

1 HAP

- 1.1. HAP idiopática
- 1.2. Heredable
 1. 2.1. BMPR2
 1. 2.2. ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 1. 2.3. Desconocido
- 1.3. Fármacos y toxinas inducidas
- 1.4. HAPA con:
 1. 4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 1. 4.2. Infección por VIH
 1. 4.3. Hipertensión portal
 1. 4.4. Cardiopatía congénita
 1. 4.5. Esquisostomiasis
 1. 4.6. Anemia hemolítica crónica
- 1.5. HP persistente del recién nacido

1' Enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomatosis capilar pulmonar

2 Hipertensión Arterial debida a cardiopatía izquierda

- 2.1. Disfunción sistólica
- 2.2. Disfunción diastólica
- 2.3. Enfermedad valvular

3 HP debida a enfermedades pulmonares o hipoxia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Neumopatía intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Respiración alterada en el sueño
- 3.5. Trastornos de hiperventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a gran altitud
- 3.7. Anomalías del desarrollo

4 HP tromboembólica crónica

5 HP con mecanismos poco claros o multifactoriales

- 5.1. Trastornos hemáticos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
- 5.2. Trastornos sistémicos, sarcoidosis, histiocitosis de células de langerhans pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
- 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
- 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis

Fuente: Galiè N et al. 2010 Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, Sociedad Europea de Cardiología.

Sin embargo actualmente tenemos conocimiento que la clasificación a sido modificada en el 5to Simposio Mundial de Hipertension Pulmonar donde se ha pasado la anemia hemolítica crónica al grupo 5 y la H.P. persistente en el recién nacido permanece en el grupo 1 pero como 2`.

Evidencia terapéutica en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar.

Actualmente existen ocho fármacos con evidencia para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

El tratamiento del paciente con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) no es una simple prescripción de medicamentos, se caracteriza por una estrategia completa basada en: Medidas generales, Apoyo multidisciplinario, valoración vaso reactiva, cálculo de eficacia y la combinación de diferentes fármacos e intervenciones.

Medidas generales y apoyo multidisciplinario:

Estas medidas generales van enfocadas a brindar consejo sobre actividades generales, como dar ánimo al paciente y a miembros de su familia para formar parte de grupos de apoyo.

❖ **Actividad física y rehabilitación dirigida:** Consiste en animar a los pacientes que permanezcan activos dentro de los límites de sus síntomas, los pacientes deben evitar actividad física excesiva que origine síntomas. La dificultad leve para respirar es aceptable. Estudios han puesto en manifiesto una mejora en la capacidad de ejercicios en pacientes con HAP que tomaron parte de un programa de entrenamiento.

❖ **Apoyo psicosocial:** Muchos pacientes que con HAP desarrollan ansiedad y depresión, lo que conlleva a un deterioro en la calidad de vida, por lo que hay que enviar al paciente a un psiquiatra o psicólogo en el momento oportuno, siempre que sea necesario. Los grupos de apoyo siempre cuentan con estas especialidades por lo que se le recomienda a los pacientes unirse a los mismos.

❖ **Prevención de infecciones:** Los pacientes con HAP son susceptibles a desarrollar infecciones respiratorias bajas, las cuales constituyen la primera causa de muerte en estos

casos (7%). Aunque no existen ensayos controlados se recomienda vacunar a los pacientes contra la gripe y la neumonía neumococcica.

❖ **Terapia de apoyo:**

- **Anticoagulantes orales:** Existe una alta prevalencia de lesiones trombóticas vasculares en el estudio post mortem de pacientes con HAP. La evidencia a favor de la anticoagulación oral se limita a pacientes con HAP idiopática, HAP heredable, HAP causada por anorexígenos. El INR en pacientes con HAP idiopática debe variar entre 1,5 a 2,5.
- **Diuréticos:** La Insuficiencia Cardíaca Derecha descompensada produce retención de líquidos, aumento en la presión vascular central, congestión hepática, ascitis y edema periférico. Aunque no hay ningún estudio con diurético en la HAP, la experiencia clínica revela claros beneficios sintomáticos en pacientes con sobrecarga de fluidos tratados con esta terapia. La Asociación de los antagonistas de aldosterona deberían tenerse en cuenta.
- **Oxígeno:** Aunque se ha demostrado que la administración de oxígeno reduce la resistencia vascular periférica, no hay datos aleatorizados que indiquen que esta terapia a largo plazo sea beneficiosa, la indicación debe basarse en la evidencia de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **Digoxina:** Se ha demostrado que la digoxina mejora el gasto cardíaco de forma aguda en la HAP idiopática, no se conocen efectos beneficiosos durante su administración de forma crónica. También pudiera indicarse para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con taquiarritmias supraventriculares.

❖ Terapias específicas del fármaco:

- **Bloqueadores de los canales de calcio (BCC):** Se conoce que la hipertrofia, la hiperplasia y la vasoconstricción de las células del músculo liso de la vasculatura pulmonar contribuyen a la patogénesis de la HAP idiopática, esto conlleva al uso de los vasodilatadores principales como los BCC. Entre ellos tenemos: Nifedipina, diltiazem y la amlodipina.

Los pacientes con HAP idiopática que cumplen criterios para una respuesta vasodilatadora positiva y son tratados con BCC, deberían tener seguimiento de cerca tanto por la seguridad, como eficacia de estos fármacos.

La elección del BCC se basa en la frecuencia cardíaca en estado de reposo, en pacientes con bradicardias relativas lo favorece el uso de nifedipino, en pacientes con taquicardias relativas el uso del diltiazem.

Las dosis utilizadas en la HAP idiopáticas son altas 240-720 mg para el diltiazem, 120-240mg para nifedipina y hasta 20mg con amlodipina. Los BCC deben iniciarse a dosis bajas e ir titulando gradualmente.

Los pacientes no muestran una respuesta adecuada definida por estar en una clase funcional I o II de la OMS, con mejoría notable de la hemodinamia bajo tratamiento de BCC, debería asociarse una terapia de HAP adicional. Los pacientes que no se han sometido a un estudio de vaso reactividad o aquellos que han resultado negativos, no deberían iniciar con BCC por efecto secundarios como hipotensión, síncope e insuficiencia del ventrículo derecho.

- **Prostanoides:** La prostaciclina es producida predominantemente por las células endoteliales e induce una vasodilatación potente de todos los lechos vasculares, este compuesto es el inhibidor endógeno potente de la agregación plaquetaria, actividad citoprotectora y antiploriferativa. En los pacientes con HAP se ha demostrado una alteración de las vías metabólicas de la prostaciclina,

expresado en una reducción de la prostaciclina sintetasa en las arterias pulmonares.

Entre los prostanoides tenemos: El epoprostenol, iloprost, treprostinil y beraprost.

- **El Epoprostenol** (prostaciclina sintética): Su eficacia ha sido aprobada en varios estudios en pacientes con HAP idiopática y en aquellos pacientes con HAP asociada a enfermedades de la escleroderma. El epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad del ejercicio y la hemodinámica en ambos enfermedades contextos clínicas, y es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con HAP idiopática así como efectividad a largo plazo en la HAP asociada, en la HAP idiopática y en la HAP tromboembólica crónica no operable.

El tratamiento con epoprostenol se inicia a dosis de 2 a 4 ng/kg/min y se va aumentando de forma gradual. Las dosis óptimas varían de un paciente a otro, la mayor parte oscila entre 20ng/kg/min.

- **Iloprost:** Es un análogo de la prostaciclina. Estudios han revelado un aumento en la capacidad de ejercicio y una mejora en los síntomas. Este fármaco químicamente está disponible para su administración I.V, oral o en aerosol, la terapia inhalada es atractiva gracias a su ventaja teórica de ser selectiva para la circulación pulmonar.
- **Treprostinil:** Es un bensiđeno tricíclico análogo del epoprostenol, el cual ha sido estudiado revelando mejoras en la capacidad del ejercicio, hemodinámicas y síntomas del paciente con HAP. El tratamiento vía subcutánea se inicia con una dosis de 1 a 2 ng/kg/min que se aumenta a un ritmo limitado por los efectos secundarios, la dosis óptima varía según a cada paciente pero la mayoría oscila de 20-80ng/kg/min.

- **Beraprost:** Es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y activo por vía oral. El estudio alphabet en Europa y EEUU con este compuesto ha demostrado mejoría en la capacidad del ejercicio solo durante 3 a 6 meses.

➤ **Antagonista de los receptores de la endotelina:** la activación del sistema de la endotelina ha quedado demostrada en el plasma y en el tejido pulmonar del paciente con HAP, observándose aumento de las concentraciones plasmáticas de la endotelina 1 la cual tiene efectos vasoconstrictores y mitogénicos al unirse a dos isoformas de receptores diferentes en las células del músculo liso vascular pulmonar, como lo son receptores de la endotelina A y endotelina B.

- **Bosentan:** Es un antagonista dual de receptores de la endotelina A y endotelina B, se activa por vía oral y es la primera molécula de su tipo en ser sintetizada. El bosentan ampliamente evaluado en estudios como el PILOT, Breathe-1, Breathe-2, Breathe 5 y Early han demostrado una mejoría en la capacidad del ejercicio, clase funcional y la hemodinámica de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. El tratamiento inicial es de 62.5mg dos veces al día con ajuste ascendente de la dosis de 125mg dos veces al día después de 4 semanas.
- **Sitaxentan:** un antagonista selectivo de receptor de la endotelina A activo por vía oral, estudios en pacientes con HAP idiopática y la asociada con enfermedad del tejido conectivo o cardiopatías congénita han demostraron mejorías en la capacidad del ejercicio y hemodinámicos.
- **El Ambrisentan:** Es un antagonista de los receptores de la endotelina de la clase del ácido propanoico no sulfamidico con efectos selectivos en el receptor de la endotelina A, en estudios y ensayos controlados se ha demostrado su eficacia en cuanto a los síntomas, la capacidad del ejercicio y hemodinámica de los paciente con HAP. La dosis actualmente probada es de 5mg 1 vez al día pudiendo aumentarla dosis a 10mg una vez al día.

➤ **Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5:**

- ✓ **El Sildenafil:** Es un potente inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, se activa por vía oral, que ejerce su efecto farmacológico a través de un aumento en las concentraciones intracelulares de guanosina monofosfato cíclico (GMPC). Diversos estudios no controlados han descrito efectos favorables del sildenafil en la HAP idiopática, la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo o a cardiopatías congénitas y en la HAP tromboembólica crónica, demostrando en cada uno de los grupos resultados favorables sobre la capacidad de ejercicios, síntomas y hemodinámica. Aunque la dosis probada es de 20mg 3 veces al día, la persistencia del efecto durante un año se ha demostrado solo con la dosis de 80mg 3 veces al día.
- ✓ **El tadalafil:** Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5. Un estudio controlado y aleatorizado con fines de registro ha demostrado que los pacientes con HAP tratados con tadalafil 5-10-20-40mg 1 vez al día, han presentados resultados favorables en cuanto a la capacidad del ejercicio, los síntomas, la hemodinámica y el tiempo de empeoramiento clínico en la dosis más alta.

➤ **Terapia combinada:** El termino terapia combinada describe el uso simultaneo de más de una clase de fármacos específicos para la HAP, por ejemplo antagonistas de los receptores de la endotelina con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, prostanoides y nuevas sustancias. En varios estudios se ha evaluado la terapia de combinación en comparación con un tratamiento estándar como son: el estudio Breathe-2, Triumph, Paces, Phirst.

- **Estudio Breathe-2:** Evaluó la combinación de epoprostenol y bosentan en comparación con el apoprostenol solo, mostrando tendencias a mejor efecto hemodinámico con la combinación.
- **Estudio Triumph:** Evaluó efecto de treprostinil inhalado en pacientes que ya habían sido tratados con bosentan o sildenafil, observando una mejoría de 20

metros en la marcha de los 6 minutos en comparación con el placebo ($p < 0,0006$)

- **El ensayo Paces:** Evaluó los efectos de añadir sildenafil a pacientes bajo terapia de epoprostenol, se estudiaron 267 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar. Como resultado se observó una mejoría significativa en la prueba de la marcha de los 6 minutos y el tiempo de empeoramiento clínico. Después de 12 semanas (ocurrieron 7 muertes durante el estudio, todos en el grupo placebo).
- **El estudio Phirst:** Evaluó la combinación de tadalafil y bosentan el cual dio como resultado una mejoría en la capacidad del ejercicio (con importancia estadística dudosa en análisis de subgrupos).

La terapia combinada hay que utilizarla en pacientes que no respondan adecuadamente a la monoterapia, debería llevarse a cabo en centros especializados. Si la respuesta a la monoterapia es suficiente o no, solo podrá determinarse individualmente tomando en consideración tratamiento optimizado anteriormente y una respuesta clínica inadecuada.

➤ **Técnicas de intervención:**

- ✓ Septostomía auricular con balón en el tratamiento de la HAP es incierto, en algunas series de pequeños casos, se ha demostrado mejoría de la sintomatología, hemodinamia así como aumento de la supervivencia, esta intervención se ha realizado en pacientes en estado grave, como puente paliativo a la espera de un trasplante de pulmón lo que explica la elevada tasa de mortalidad de esta intervención (alrededor del 5 al 15% de los casos). Actualmente esta intervención solo se practica en pacientes con fracaso terapéutico.

➤ **Trasplante de pulmón o de corazón y pulmón:** Esta indicado en pacientes con HAP sintomáticos en una clase funcional avanzada III O IV de la OMS/NYHA resistente al

tratamiento médico existente. La supervivencia de los trasplantes de pulmón a los 5 años es de 55% y un 45% respectivamente para un grupo de trasplante de pulmón y corazón. Lo impredecible de su indicación es el periodo en lista de espera y la escasas de donantes lo que complican la toma de decisiones respecto al momento adecuado para incluir a los pacientes en lista para el trasplante.

¿Hasta ahora que nos dice la evidencia?

HTP CF I	HTP CF II	HTP CF III	HTP CF IV
			Transplante Cardiopulmonar
			Transplante Pulmonar
			Septostomía
			Prostanoides IV (Epoprostenol)
	Prostanoides SC (Treprostinil)		
	Prostanoides inhalatorios (Iloprost - Treprostinil)		
	ETB (Ambrisentán - Bosentán)		
	PDE5i (Sildenafil - Tadalafil)		
Bloqueantes de los canales de Ca ⁺⁺			
Anticoagulación			
Drogas no específicas (Espirololactona)		+ Furosemida	+ Digital
Medidas Generales			

Fuente *Insuf Card 2012; (Vol 7) 4:149-162* tratamiento de la HAP.

figura 1

Nuevas terapéuticas de la medicina basada en la evidencia (Avances de la ciencia médica).

FDA otorga revisión prioritaria a Riociguat (Bayer) para 2 tipos de hipertensión pulmonar muy mortales.

Bayer HealthCare ha anunciado que la Agencia Americana del Medicamento (FDA) ha otorgado una revisión prioritaria al medicamento oral en investigación, Riociguat, para el tratamiento de dos tipos de hipertensión pulmonar potencialmente mortales.

A principios de Abril 2013, Bayer HealthCare presentó la solicitud de registro de Riociguat, primer medicamento que ha demostrado su eficacia en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable (HPTEC) e hipertensión arterial pulmonar (HAP), para su aprobación en Estados Unidos y en la Unión Europea.

La FDA otorga una revisión prioritaria a aquellos medicamentos que ofrecen mejoras significativas frente a tratamientos actuales o en el que caso de que proporcionen un tratamiento donde no exista una terapia adecuada. Según la 'Prescription Drug User Fee Act' (PDUFA), la FDA hará lo posible para completar la revisión en el plazo de ocho meses a partir de la fecha de presentación de solicitud de registro en lugar del ciclo de revisión habitual de doce meses.

En los estudios pivotaes en fase III, riociguat ha demostrado ser el primer tratamiento farmacológico con eficacia en dos tipos de hipertensión pulmonar potencialmente mortales. Hasta la fecha, no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para la HPTEC y, como consiguiente, hay una necesidad médica urgente no satisfecha para aquellos pacientes que no pueden someterse a una intervención quirúrgica.

Los estudios globales 'CHEST-1' y 'PATENT-1' en fase III avalan la solicitud de estas dos indicaciones. Los resultados de ambos estudios se presentaron en el marco de la reunión anual de la 'American College of Chest Physicians' (ACCP) en Atlanta (Estados Unidos) en 2012. Ambos estudios con riociguat en fase III cumplieron con su objetivo primario en cuanto a la capacidad de realizar ejercicio después de 12 y 16 semanas de tratamiento, respectivamente. Por tanto, riociguat ha demostrado tener una buena tolerabilidad y un buen perfil de seguridad.

Asimismo, Bayer HealthCare presentó en el V World Symposium of Pulmonary Hypertension' (WSPH) en Niza (Francia), los resultados positivos de un análisis intermedio que se está llevando a cabo con riociguat ('CHEST-2'). Este estudio es una fase de extensión abierta a largo plazo que parte del estudio 'CHEST-1' en fase III, cuyos resultados avalan los resultados positivos del estudio pivotal 'CHEST-1', mostrando un perfil de seguridad a largo plazo y beneficios clínicos sostenibles en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable (HPTEC).

TCT-2012 TIPS: Tratamiento endovascular de la Hipertensión Pulmonar primaria (Perspectivas futuras).

Un nuevo estudio que pudiera cambiar el curso clínico tan devastador de la Hipertensión pulmonar primaria fue presentado en el TCT por investigadores chinos.

Se trata de un estudio FIM, primera experiencia en humanos. El Dr. Shia Liang Cheng de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nanjing, presento los resultados de un estudio prospectivo en un único centro el PADN-1 que demostró que la denervación endovascular de la Arteria Pulmonar es segura y factible para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, puede mejorar la capacidad funcional y los parámetros hemodinámicos de los pacientes con falla en la respuesta de la medicación estándar.

Basados en pruebas exitosas en estudios animales en los cuales la denervación alivia los efectos de la oclusión con balón de la arteria pulmonar. Cheng y colaboradores diseñaron un sistema de denervación pulmonar en el cual un catéter tiene acoplado 10 electrodos en la punta. Para denervar un área de la arteria pulmonar alrededor de su bifurcación, se utilizan pulsos de no más de 10Watts por un periodo de 1min en cada uno de los diez electrodos. En el presente estudio los investigadores probaron la seguridad y eficacia de dicho sistema en un pequeño grupo de pacientes que no respondían al tratamiento medico habitual. Un grupo recibió la denervación (13 pacientes) y se comparo con un grupo control (8 pacientes) que se negaron a la terapia.

La denervación simpática pulmonar es efectiva

La denervación tuvo un efecto muy claro, con una caída de la presión arterial pulmonar, que ocurre inmediatamente y se mantiene en 3 meses. En el grupo de pacientes que se le

aplico la denervación presentaron una caída del gradiente de presión transpulmonar de 33 mmHg el basal para 23 mmHg a los 3 meses de seguimiento, ($p < 0,001$). La presión arterial en cuña no tuvo cambio significativo. Hubo también una caída del péptido natriurético tipo B (NP-BNP) en el grupo de denervación que se mantuvo los 3 meses.

La evaluación de la capacidad funcional también sugiere que la denervación es efectiva. En el test de la caminata de 6 minutos la distancia aumento desde: 354 metros la basal para 449 metros en un mes y para 455 metros a los 3 meses en el grupo de denervación. En los pacientes control la distancia en el test de la caminata de 6 minutos se mantuvo sin cambios al mes y a los 3 meses de seguimiento. La clase funcional OMS cayo de 3,6 para 1,6 a los 3 meses para el grupo de denervación. En los pacientes control la clase OMS basal fue 3,5 y de 3,2 a los 3 meses. Un paciente de cada grupo murió. Ningún paciente post-denervación requirió hospitalización, mientras que 6 pacientes (75%) del grupo control necesitaron re hospitalización en el primer mes de inicio del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54.
2. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3792-800.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:104-9.
5. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, Van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007;120:198-204.
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1122-7.

7. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J.* 2009;doi: 10.1183/09031936.00145608.
10. Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S55-6.
11. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol.* 1993;74:1666-71.
12. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med.* 2007;28:233-41.
13. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S5-12.
14. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 2006;27:121-32.
15. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, HanoakaM, Loyd J, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S32-42.
16. Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-topulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. . 2008;68:1049-66.
17. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of São Paulo]. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52:139-43.
18. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350:886-95.

19. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO III, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med.* 2002;8:1383-9.
20. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S25-32.
21. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S3-9.
22. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-72.
23. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:571-6.
24. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S13-24.
25. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors,
26. and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S10-9.
27. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S20-31.
28. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1011-6.
29. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med.* 2004;350:2236-8.
30. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;175:A713.
31. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1377-83.
32. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001;345:325-34.

33. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-8.
34. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on
35. the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230-68.
36. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;108:1839-44.
37. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127:1531-6.
38. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloux A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:189-94.
39. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129:746-52.
40. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586-93.
41. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
42. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
43. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest*. 1992;89:803-15.

44. Keogh A, Benza RL, Corris P, Dartevielle P, Frost A, Kim NH, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S67-77.
45. Abraham WT, Raynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology.* 1995;10 Suppl 1:9-15.
46. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107:216-23.
47. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.
48. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007;153:127-32.
49. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 2009;179:615-21.
50. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104:2797-802.
51. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:108-13.
52. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;43:461-6.
53. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, De Groote P, Remy-Jardin M, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2007;34:1005-11.
54. Grunig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation.* 2009;119:1747-57.
55. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic

pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48:680-4.

56. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:65-70.
57. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, De Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23:637-48.
58. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol.* 2009;71:49-54.
59. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:750-7.
60. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J.* 2007;28:1187-9.
61. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1307-11.
62. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2002;122:1668-73.