



Circulación pulmonar: ¿qué ha aportado el año 2010?

Teresa Gómez García^a, Javier de Miguel Díez^a y Adolfo Balóira Villar^{b,*}

^aServicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^bServicio de Neumología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

RESUMEN

Palabras clave:

Factores de riesgo
Estratificación del riesgo
Nuevos fármacos

Tanto en el ámbito de la enfermedad tromboembólica como en el de la hipertensión pulmonar el año 2010 ha sido pródigo en publicaciones de interés. Respecto a la primera, algunos datos han ayudado a conocer mejor los factores asociados a mayor riesgo de presentarla, como viajes largos o ciertos polimorfismos. Desde el punto de vista del diagnóstico, han aparecido nuevas recomendaciones, con mayor protagonismo de la angio-TC. La resonancia magnética también va ganando terreno. Establecer con mayor certeza el riesgo del paciente es uno de los objetivos de las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología, que sustituyen algunos términos como masivo o submasivo por otros como alto o bajo riesgo. Respecto al tratamiento, se aboga por mantener de forma indefinida la anticoagulación en casos de tromboembolismo pulmonar idiopático. Los nuevos fármacos, como rivaroxaban, dabigatran o indraparinux, empiezan a acumular evidencias acerca de su eficacia.

Respecto de la hipertensión pulmonar, el tabaco parece desempeñar un cierto papel como factor de riesgo. Los resultados de algunos registros no parecen ser muy alentadores en cuanto a la mejoría de la supervivencia con los nuevos tratamientos. Se comienza a conocer algo más el papel de la inflamación en la patogenia de la enfermedad y un estudio español refuerza el papel de la prueba de 6 min en la evaluación del paciente. Algunos fármacos empiezan a asomar en la literatura científica. El imatinib es prometedor pero seguramente sólo en algunos pacientes, riociguat muestra buenos resultados y treprostinil inhalado surge como nueva opción.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pulmonary circulation: what has 2010 brought?

ABSTRACT

Keywords:

Risk factors
Risk stratification
New drugs

In both thromboembolic disease and pulmonary hypertension, 2010 has been a prodigious year for interesting publications. Some data have helped to elucidate the factors associated with a greater risk of thromboembolic disease, such as long journeys and certain polymorphisms. New recommendations on diagnosis have been made, giving a greater role to computed tomography angiography. Magnetic resonance imaging is also gaining ground. More accurate risk evaluation is one of the objectives of the new guidelines of the European Society of Cardiology, which substitute some terms such as massive or submassive for high- and low-risk. Maintaining anticoagulation indefinitely in idiopathic pulmonary thromboembolism is recommended. Evidence on the efficacy of new drugs such as rivaroxaban, dabigatran and indraparinux is beginning to appear.

In pulmonary hypertension, smoking seems to play a role as a risk factor. Some registries indicate that new treatments have not improved survival. Greater knowledge has been gained of the role of inflammation in the pathogenesis of the disease and a Spanish study supports the role of the 6-minute walk test in patient evaluation. Some drugs are highlighted in the literature. Imatinib is promising but probably only in some patients. Riociguat provides good results and inhaled treprostinil has emerged as a new option.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adolfo.baloira.villar@sergas.es (A. Balóira Villar).

Tromboembolismo pulmonar

Introducción

Durante el año 2010 se ha publicado un gran número de artículos en el ámbito de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y dentro de ella en el tromboembolismo pulmonar (TEP). La mejor caracterización de los factores de riesgo, la evolución técnica de nuevos métodos diagnósticos y pronósticos, y el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes han marcado los avances que se han producido este año en el área de la circulación pulmonar.

Factores de riesgo

En primer lugar, sigue existiendo un especial interés en mejorar el conocimiento de la fisiopatología de la ETV en lo que se refiere a los factores predisponentes y a su prevención. A continuación, se exponen los avances más importantes en esta área.

Con el aumento de los viajes trasatlánticos de larga duración, ha aumentado enormemente la necesidad de disponer de guías de recomendación para la profilaxis de acontecimientos tromboembólicos. La mayor evidencia existente hasta la fecha de la magnitud de una asociación entre los viajes a larga distancia (más de 8 h de duración) y la ETV ha llevado a actualizar las recomendaciones a este respecto en las últimas guías¹, en las que se sitúa la incidencia de estos eventos en el 0,5% de los pacientes con algún otro factor de riesgo asociado. Es más, si se tiene en cuenta el período inmediatamente posterior al vuelo (hasta 8 semanas después), la incidencia de embolismo pulmonar sintomático llega a ser de 5 personas por cada millón. Además, en un metaanálisis reciente de 14 estudios se ha calculado que, por cada 2 h extra de vuelo, se produce un aumento del riesgo relativo de aparición de ETV de 2,8.

El uso de anticonceptivos orales sigue siendo un factor de riesgo de ETV, claramente relacionado con la dosis de estrógenos. Sin embargo, esta asociación no se confirma cuando están compuestos exclusivamente por progestágenos, según se refleja en un nuevo estudio realizado en Dinamarca. Por otra parte, el aumento progresivo del número de obesos en la población ha llevado al desarrollo de nuevos estudios para identificar qué indicadores muestran un mayor aumento en el riesgo de ETV en estos pacientes. Así, se han identificado como posibles marcadores el índice de masa corporal (IMC) y la masa grasa corporal total en ambos sexos, el perímetro de la cintura en los varones y el perímetro de la cadera en las mujeres.

En el ámbito de la genética, en un metaanálisis en el que se han incluido alrededor de 300.000 sujetos (incluidos casos y controles) procedentes de 1.763 estudios se han señalado las alteraciones de la coagulación más prevalentes y se han identificado el factor XIII Val34Leu y el fibrinógeno beta 455G/A como factores protectores significativos frente al factor V G1691A y A4070G, la protrombina G20210A y G11991A, el PAI-1 4g/5g y el fibrinógeno alfa Thr312Ala, con asociación positiva significativa para riesgo de ETV. Por otro lado, en un análisis reciente del registro RIETE, se ha puesto de manifiesto la paradoja del factor V de Leiden, el polimorfismo protrombótico más común en la población caucásica. Así, la presencia de factor V de Leiden aumenta de forma significativa el riesgo de tromboembolismo venoso y sólo de forma ligera el de TEP, de manera que éste es menos grave y tiene un mejor pronóstico cuando existe esta asociación².

Diagnóstico

La Sociedad Española de Cardiología ha publicado nuevas recomendaciones para realizar un abordaje diagnóstico diferente en cada paciente tras la evaluación clínica inicial y la valoración de la probabilidad preprueba de presentar un TEP³. El valor del dímero D sigue considerándose limitado en aquellos pacientes con alta probabilidad clínica de haber sufrido un TEP, disminuyendo su especificidad en los

pacientes con cáncer, embarazo, edad avanzada o en los sujetos hospitalizados. En aquellos pacientes con una probabilidad baja o intermedia, la negatividad en la determinación del dímero D permite que no se realicen investigaciones adicionales. La recomendación en los pacientes con alta probabilidad clínica o dímero D positivo debería ser la práctica de una angio-tomografía computarizada (angio-TC) como exploración diagnóstica de primera elección. En aquellos pacientes con datos de inestabilidad hemodinámica, la realización de un ecocardiograma urgente a la cabecera del paciente se considera suficiente para iniciar tratamiento cuando se observan signos de sobrecarga derecha aguda. En los estudios PIOPEP I y II se ha evaluado la utilidad diagnóstica de la gammagrafía pulmonar y de la angio-TC y se ha puesto de manifiesto la influencia de la probabilidad preprueba en el rendimiento diagnóstico. De esta forma, las discrepancias entre la clínica y las pruebas de laboratorio obligan a establecer nuevas consideraciones diagnósticas.

El corazón derecho y la circulación pulmonar no han recibido la atención que merecían durante largo tiempo. Recientemente, han aparecido nuevas técnicas ecocardiográficas y se han producido avances en la TC y, sobre todo, en la resonancia magnética (RM), que han contribuido a aumentar el conocimiento en este campo⁴. La angiografía de RM de alta resolución permite detectar la embolia pulmonar y delimitar algunas características propias de la hipertensión tromboembólica crónica que permiten diferenciarla de la HP idiopática. Además, la angiografía de RM de alta resolución temporal permite visualizar el paso dinámico del contraste a través de los vasos pulmonares y tiene una buena correlación con la gammagrafía nuclear en el estudio de la perfusión pulmonar⁵.

Estratificación del riesgo

Puesto que la severidad clínica de un TEP agudo es muy amplia, con cifras de mortalidad que varían desde menos del 1% a más del 50% de los pacientes en diferentes estudios, cada vez está cobrando una mayor importancia la estratificación del riesgo de mortalidad una vez realizado el diagnóstico. La patofisiología que determina la severidad y la progresión a corto plazo de la disfunción y del fallo del ventrículo derecho se debe principalmente a la sobrecarga aguda de presión a la que se ve sometido. Sin embargo, el daño producido por la disfunción ventricular derecha y la inestabilidad sólo se relaciona parcialmente con el trombo y la localización anatómica de la obstrucción. Otros factores fisiopatológicos, como la vasoconstricción pulmonar, la activación plaquetaria y el daño miocárdico, han demostrado que influyen también en el proceso. Por todo ello, las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología insisten en sustituir algunos términos que pueden resultar engañosos, como "masivo", "submasivo" y "no invasivo", por otros como "riesgo alto", "riesgo bajo" o "riesgo intermedio", con vistas a ser usados en la estratificación de éste. Para ello, proponen tener en cuenta marcadores clínicos de inestabilidad, la disfunción del ventrículo derecho y marcadores biológicos de daño miocárdico. El fallo en el ventrículo derecho medido mediante ecocardiografía es un predictor independiente de mortalidad. En este sentido, la hipocinesia y la dilatación ventricular derecha han demostrado ser factores predictores de mortalidad a los 30 días en pacientes hemodinámicamente estables. Por otra parte, los marcadores de daño miocárdico, como el péptido natriurético cerebral (BNP) y el pro-BNP, tienen un valor predictivo negativo de efectos adversos cercano al 100%, por lo que se están planteando diversos estudios para evaluar su utilidad en la decisión del manejo de pacientes de forma ambulatoria o para valorar el alta hospitalaria temprana. Del mismo modo, la elevación de la troponina T (TnT) aumenta el riesgo de mortalidad a corto plazo, multiplicándolo casi por 5. Así, las recomendaciones generales en pacientes hemodinámicamente estables están orientadas a prestar especial atención al subgrupo de mayor riesgo, que incluye pacientes con elevación de marcadores de daño miocárdico y disfunción ventricular derecha⁶.

Tratamiento

En el área del tratamiento la recomendación general invariable sigue siendo el inicio temprano de la anticoagulación. En diversos estudios aleatorizados publicados en los últimos 30 años se ha demostrado de forma consistente que, en los pacientes con un TEP hemodinámicamente inestable, con una elevada mortalidad, la trombólisis resuelve eficazmente la obstrucción y disminuye rápidamente la presión de la arteria pulmonar y las resistencias, consiguiéndose así una mejoría del gasto cardíaco. Los regímenes aprobados actualmente para la trombólisis incluyen la estreptocinasa, la urocinasa y la alteplasa (activador t-recombinante del plasminógeno). Adicionalmente, se ha publicado un ensayo multicéntrico controlado que demuestra la seguridad y la eficacia de la administración de bolos de tenecteplasa, aunque su uso no se ha aprobado aún de forma oficial.

Durante mucho tiempo se ha considerado que la tromboendartrectomía era una intervención de rescate, de la que existían datos escasos o limitados en cuanto a su eficacia y seguridad. Los avances técnicos más recientes han contribuido a mejorar los resultados postoperatorios. Así, en las publicaciones más actuales se sugiere considerar esta opción terapéutica no sólo en situaciones in extremis, sino también en el caso de pacientes con disfunción del ventrículo derecho en los que se predice una mala evolución⁴.

El filtro de vena cava sigue siendo un tratamiento útil para evitar la progresión o recurrencia del trombo si existe contraindicación absoluta para la anticoagulación. También está indicada su colocación cuando se observa recurrencia a pesar del tratamiento médico adecuado.

La duración del tratamiento anticoagulante a largo plazo debería basarse en el riesgo de recurrencia si cesa el tratamiento, la probabilidad de sangrado y las preferencias del paciente. En el estudio EXCLAIM (Extended Clinical Prophylaxis In Acutely Ill Medical Patients) se ha comparado la eficacia y la seguridad de la profilaxis mantenida con enoxaparina durante un tiempo mayor del habitual (28 ± 4 días) y se ha demostrado su eficacia al reducir el riesgo absoluto de eventos en un $-1,53\%$ (intervalo de confianza [IC] del $95,8\%$, $-2,54$ a $-0,52$) frente a placebo. Respecto al tratamiento anticoagulante, se considera que, como normal general, se debería mantener al menos 3 meses en los episodios de TEP con factores de riesgo modificables o tratables (traumatismo, cirugía, inmovilización, embarazo, terapia hormonal sustitutiva, anticonceptivos orales) y valorar mantenerlo de forma indefinida cuando son idiopáticos ya que, según diferentes estudios, el episodio recurre hasta en el 50% de los pacientes, con independencia de las características del cuadro inicial.

Frente al uso de antagonistas de la vitamina K, se han desarrollado nuevos fármacos, muchos de los cuales se encuentran actualmente en fases avanzadas de ensayos clínicos, que actúan sobre el factor Xa o sobre la trombina, permitiendo su uso en dosis fijas, sin necesidad de monitorización ni ajuste de éstas y con un inicio de actuación más rápido⁸. El rivaroxaban ha demostrado su eficacia en la prevención de los eventos tromboembólicos sintomáticos en el estudio RECORD y actualmente está aprobado su uso en la prevención de tromboembolismo venoso en la cirugía electiva de prótesis de cadera o rodilla en Europa y Canadá. Los estudios RECOVER y RE-MEDY han estudiado la eficacia de dabigatran, un inhibidor directo y reversible de la trombina que se administra como profármaco y que, tras ser metabolizado en el intestino, pasa a forma activa, y han permitido la aprobación recientemente de su uso en Europa con las mismas indicaciones que rivaroxaban. El estudio Van Gogh ha evaluado la eficacia de idraparinux, un pentasacárido que se une a la antitrombina e inhibe el factor Xa y que permite la administración semanal, demostrando una reducción en la aparición de acontecimientos tromboembólicos, pero con un aumento en el riesgo de sangrado. El estudio Cassiopaea está valorando actualmente la utilidad de idrabiotaparinux en pacientes con un TEP agudo sintomático. En general, los mayores inconvenientes que presentan estas moléculas son la falta de antídoto, su precio y

la ausencia de una prueba de laboratorio que permita conocer su actividad.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha seguido generando un gran número de publicaciones a lo largo del año 2010, lo que demuestra el interés que mantiene esta enfermedad entre la comunidad científica. Tres líneas fundamentales han marcado la pauta de los trabajos realizados: impacto del tratamiento, patogénia y nuevos fármacos.

Impacto del tratamiento

Con la llegada de los fármacos orales, tanto antagonistas de receptores de endotelina como inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PD5), se inició una nueva etapa en el manejo de los pacientes con HP. Desde entonces, varias decenas de miles de pacientes han sido tratados con ellos tanto en monoterapia como en diversas combinaciones. En este momento, podemos ya hacer algunas estimaciones de lo que ha supuesto en términos de supervivencia el uso de estos fármacos, algo muy relevante en una enfermedad con un pronóstico tan ominoso como la HAP. El registro francés, dirigido por Marc Humbert, ha publicado los resultados a 3 años de los pacientes con HP idiopática, familiar o asociada a anorexígenos⁹. Se incluyó a 353 pacientes consecutivos vistos entre octubre de 2002 y octubre de 2003, de los cuales 56 eran pacientes nuevos. Para los casos incidentes la supervivencia estimada a 1, 2 y 3 años fue del $85,7\%$, el $69,6\%$ y el $54,9\%$, respectivamente. Para los casos prevalentes las cifras fueron prácticamente similares. La asociación de mayor distancia recorrida en 6 min, más gasto cardíaco y sexo femenino se asoció a un mejor pronóstico. Estas variables permitieron a este mismo grupo publicar una nueva ecuación de predicción de la supervivencia¹⁰ con parámetros diferentes de la fórmula clásica publicada en 1991 por D'Alonzo. De cualquier forma, los datos obtenidos siguen mostrando que la HAP es una enfermedad muy grave, con una supervivencia que no parece haber mejorado notablemente a pesar de los tratamientos actuales.

Prueba de 6 min en hipertensión arterial pulmonar

La prueba de 6 min es la prueba más habitualmente utilizada en la práctica clínica para valorar la capacidad de esfuerzo en los pacientes con HAP. También ha sido el objetivo primario en la mayor parte de los estudios realizados con los nuevos fármacos que han ido apareciendo en los últimos años, como paso previo a su comercialización. Un interesante estudio publicado en 2010 ha comparado los cambios fisiopatológicos que se observan en esta prueba en pacientes con HAP o enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) con los observados en la prueba cardiopulmonar con ejercicio incremental en bicicleta¹¹. Se incluyó a 13 pacientes con EPID y 14 con HAP. Como resultados más reseñables se observó un incremento similar en ambas patologías en la ventilación minuto, la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno, alcanzando una meseta a partir de los 3 min. La distancia recorrida fue 100 m superior en los pacientes con HAP. El consumo de oxígeno máximo en la prueba de 6 min fue muy similar al consumo pico en la prueba cardiopulmonar (14 y 15 ml/kg/m en la EPID y 16 ml/kg/m en la HAP). Así como la caída de la saturación de O_2 parece ser la responsable de la limitación al esfuerzo en los pacientes con EPID, en el caso de la HAP se debe fundamentalmente al incremento de la poscarga del ventrículo derecho. En resumen, la prueba de 6 min alcanza un consumo de oxígeno superponible a la prueba cardiopulmonar y es mucho más sencilla.

Patogénia

Aunque se ha avanzado notablemente en el conocimiento de las vías celulares con posible implicación en la génesis de la HAP, quedan muchos puntos oscuros por aclarar. Durante el año 2010 algunas pu-

blicaciones han permitido desvelar nuevos datos sobre la patogenia de esta enfermedad. Hace ya algún tiempo que se conoce el papel dañino que el tabaco tiene sobre el endotelio, produciendo, entre otros efectos, una alteración de la síntesis de la sintasa del óxido nítrico (NO). Para comprobar si el tabaco podría ser un factor de riesgo de HAP, un grupo suizo diseñó un estudio con casos y controles¹². Un total de 91 pacientes con HAP idiopática fueron comparados con 68 pacientes diagnosticados de HAP tromboembólica y más de 18.000 controles. De forma exhaustiva, se estudió la exposición a humo de tabaco tanto activa como pasiva. Se encontró un mayor porcentaje de fumadores entre los pacientes con HAP idiopática que entre los otros 2 grupos (el 61 frente al 47 y al 49%, en ambos casos $p < 0,05$). Las diferencias fueron mucho más marcadas en los varones con una OR > 7 , tanto para exposición activa como pasiva. Aunque obviamente no se pueda asegurar que el tabaco es un factor de riesgo para HAP, estos datos al menos obligan a hacer más estudios sobre este tema, dado que, si se confirmaran, la prevención del tabaquismo podría ser una estrategia muy útil para disminuir la incidencia de la enfermedad.

Las mutaciones en el gen que codifica el receptor tipo II similar a la cinasa 1 de la activita A (también conocido como ALK1) dan lugar a HAP asociada a la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), una enfermedad caracterizada por telangiectasias cutáneas, malformaciones arteriovenosas en múltiples órganos y epistaxis de repetición. Con la hipótesis de que la HAP en pacientes con mutaciones en ALK1 podrían tener una enfermedad diferente de la HAP idiopática, el grupo francés comparó 9 pacientes del registro francés y otros 23 publicados en la literatura científica con 93 pacientes portadores de mutaciones en el receptor tipo 2 de las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP2) y otros 277 casos idiopáticos sin ninguna mutación¹³. Una de las principales diferencias fue la edad de presentación mucho más temprana de la HAP en los casos con mutaciones en ALK1 que en los otros 2 grupos (21,8 frente a 35,7 y 47,6 años, respectivamente; $p < 0,0001$). Interesante también fue el hecho de que 7 de los pacientes con mutaciones en ALK1 del grupo francés fueron diagnosticados antes de HAP que de THH. Aunque los datos hemodinámicos fueron mejores en el grupo ALK1, ninguno tuvo respuesta positiva a la prueba vasodilatadora y la supervivencia fue peor que en los otros 2 grupos.

Un aspecto que está adquiriendo cada vez más relevancia en la patogenia de la HAP es el papel de la inflamación. Durante el año 2010 se han publicado algunos trabajos a este respecto. Un estudio internacional, dirigido por el grupo de Huyesen, estudió la expresión de interleucina 13 (IL-13) y sus receptores en células musculares lisas de arterias pulmonares de pacientes con HAP y en 2 modelos de ratón con hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina e hipoxia¹⁴. La IL-13 es un importante mediador de la proliferación celular y el remodelado pulmonar. Actúa a través de un complejo sistema de receptores que incluyen IL-4R y 2 receptores IL-13, uno de alta afinidad y otro de baja afinidad. Se ha implicado tanto en el remodelado del asma como en la fibrosis pulmonar. En este trabajo se observó un incremento significativo tanto de IL-13 como de sus receptores en comparación con los controles. Como resultado, se produjo una disminución de la proliferación de las células musculares lisas debido a una menor síntesis de endotelina-1. Ello habla de una alteración de la vía de IL-13 que podría tener un papel patogénico y tal vez llegar a ser una diana terapéutica.

Se han realizado algunos estudios sobre proteómica en HAP caracterizando algunas proteínas de diversa naturaleza que parecen estar expresadas en mayor medida en esta enfermedad. De momento, los resultados son muy preliminares y es difícil asegurar si son causa o consecuencia. En los próximos años, a medida que se publiquen más trabajos, se podrá tipificar mejor el perfil proteómico de la HAP.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Entre las nuevas dianas terapéuticas para tratar la HAP se encuentra el receptor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Imatinib

es un fármaco que inhibe el receptor tirosina cinasa del PDGF. Se han publicado los resultados de un ensayo en fase II que utiliza imatinib en pacientes con HAP del grupo I¹⁵. El estudio se planificó con una duración de 6 meses y lo concluyeron 42 de los 59 inicialmente incluidos. Aunque se podía incluir a pacientes en clases funcionales II-IV, el 63 % estaba en clase funcional III. La dosis inicial fue de 400 mg/día disminuyendo a 200 mg/día si el paciente tenía efectos adversos importantes. El objetivo primario, incremento significativo en la prueba de 6 min, no se cumplió (+ 22 m en el grupo imatinib, -1 m en el grupo placebo; $p = 0,24$). Se observó, por el contrario, una disminución de las resistencias vasculares pulmonares y un aumento significativo del gasto cardíaco en el grupo tratado con imatinib. En un análisis post hoc se observó una mejoría en múltiples parámetros, tanto hemodinámicos como en la prueba de 6 min en los pacientes con unas resistencias vasculares pulmonares superiores a 1.000 dinas/s/cm⁻⁵. Como conclusión, parece que imatinib podría ser un fármaco para asociar a otros tras una pobre respuesta, dada la mejoría de los parámetros hemodinámicos. Es necesario tener datos con mayor número de pacientes para poder valorar mejor qué sucede cuando las resistencias son más elevadas.

Otro fármaco prometedor es riociguat. Se administra por vía oral y actúa sobre la vía del NO, pero a diferencia de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, que precisan que exista una cierta síntesis de NO para ser efectivos, estimula directamente la guanilato ciclasa, por lo que su acción es independiente de la cantidad de NO existente. Un estudio en fase II incluyó a 33 pacientes con HAP idiopática y 42 con HAP tromboembólica en un diseño abierto no controlado¹⁶. La dosis de riociguat varió entre 1-2,5 mg en función de la presión arterial sistólica y la duración fue de 12 semanas. Los objetivos del estudio se centraron más en la seguridad y la tolerancia, aunque de forma secundaria se exploraron parámetros hemodinámicos. En general, no hubo grandes problemas con el fármaco. En 9 pacientes se produjo hipotensión sistólica < 90 mmHg, pero sólo en 2 casos fue necesario disminuir la dosis. La distancia recorrida en 6 min se incrementó significativamente en 57 y 55 m en los 2 grupos y las resistencias vasculares pulmonares disminuyeron una media de 215 dinas/s/cm⁻⁵. Estos datos animan a continuar con la investigación sobre este fármaco y auguran grandes posibilidades de que llegue al uso clínico.

Los prostanoides siguen siendo uno de los pilares del tratamiento de la HAP, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad. Su principal problema es la necesidad de utilizar una bomba de infusión continua, como sucede con prostaciclina y treprostinil, o bien un elevado número de inhalaciones diarias, como es el caso de iloprost. Desde hace algunos meses, se están realizando estudios con una forma inhalada de treprostinil, cuya vida media permitiría reducir notablemente el número de inhalaciones en comparación con iloprost. Uno de estos trabajos para conocer el impacto de la adición de treprostinil inhalado a pacientes ya en tratamiento con bosentán o sildenafil con mala respuesta se ha publicado en 2010¹⁷. Se incluyó a 235 pacientes, prácticamente todos en clase funcional III, y el diseño fue controlado con placebo. La dosis de treprostinil alcanzó un máximo de 54 μ g 4 veces al día y la duración del estudio fue de 12 semanas. El objetivo primario fue el cambio en la distancia recorrida en 6 min. La diferencia en la variación de la distancia favoreció en 20 m al grupo de treprostinil. Se observaron también resultados favorables en medidas de calidad de vida y en el NT-pro-BNP. Por el contrario, no se produjeron diferencias significativas en cambio de clase funcional, escala de disnea de Borg o tiempo hasta el empeoramiento. En general, hubo buena tolerancia al fármaco. En resumen, este estudio demuestra cierta eficacia sobre todo en la distancia recorrida con el uso de treprostinil inhalado en pacientes con mala respuesta a fármacos orales con un buen perfil de seguridad.

Conclusiones

De nuevo, el año 2010 ha traído importantes avances en el campo de la HAP, tanto en el ámbito de la patogenia como de la terapéutica.

Algunos fármacos futuribles comienzan a verse como factibles a medio plazo y nuevas dianas terapéuticas aparecen de la mano de importantes avances en el conocimiento de los mecanismos que dan lugar a esta enfermedad. Los resultados presentados con los esquemas terapéuticos actuales no han sido excesivamente optimistas en cuanto a supervivencia y ello debe animar a continuar en la búsqueda de tratamientos que tengan un mayor impacto en modificar la historia natural de esta grave enfermedad.

Financiación

A. Baloira ha recibido becas de investigación de Actelion y ha sido consultor de Pfizer, GSK y Lilly.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2011;152:31-4.
2. Corral J, Roldán V, Vicente V. Deep venous thrombosis or pulmonary embolism and factor V Leiden: enigma or paradox. *Haematologica.* 2010;95:863-6.
3. Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:832-49.
4. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE. Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med.* 2010;152:434-43.
5. Sanz J, Fernández-Friera L, Moral S. Técnicas de imagen en la evaluación del corazón derecho y la circulación pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:209-23.
6. Vitarelli A. Echocardiography, troponins and lower extremity ultrasound: the "Three Musketeers" lead the prognosis of acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2011;66:2-4.
7. Sareyyupoglu B, Greason KL, Suri RM, Keegan MT, Dearani JA. A more aggressive approach to emergency embolectomy for acute pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:785-90.
8. Becattini C, Lignani A, Agnelli G. New anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:49-60.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gresin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122:156-63.
10. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36:549-55.
11. Blanco I, Villaquirán C, Valera JL, Molina M, Xaubet A, Rodríguez-Roisín R, et al. Consumo máximo de oxígeno durante la prueba de marcha de 6 minutos en la enfermedad pulmonar intersticial difusa y en la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:122-8.
12. Schiess R, Senn O, Fischler M, Huber LC, Vatandaslar S, Speich R, et al. Tobacco smoke: A risk factor for pulmonary arterial hypertension? A case-control study. *Chest.* 2010;138:1086-92.
13. Girerd D, Montani D, Coulet F, Sztrymf B, Yaici A, Jaïs X, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in patients carrying an ACVLR1 (ALK1) mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:851-61.
14. Hecker M, Zastona Z, Kwapiszewska G, Niess G, Zakrzewicz A, Hergenreider E, et al. Dysregulation of the IL-13 receptor system. A novel pathomechanism in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:805-18.
15. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, Olschewsky H, Peacock AJ, Barst RJ, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1171-7.
16. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J.* 2010;36:792-9.
17. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension. A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1915-22.