

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Carlos Almonacid Sánchez

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una patología en la que están involucradas numerosas etiologías y en la que están implicados varios mecanismos. Durante los últimos años se ha avanzado notablemente en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad. En la actualidad el tratamiento se centra en el uso aislado o combinado de prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa, sin olvidar como última opción el trasplante pulmonar. La estrategia terapéutica actual sigue asociándose a una tasa elevada de mortalidad, así como a un deterioro progresivo hemodinámico y funcional en muchos de los pacientes con HAP. Los progresos obtenidos con las nuevas terapias dirigidas siguen siendo insuficientes, por lo que se requiere un mayor esfuerzo de cara a investigar nuevas estrategias y opciones terapéuticas que mejoren los resultados obtenidos hasta la fecha. En este capítulo vamos resumir las futuras líneas de investigación y posibles opciones terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una patología en la que están involucradas numerosas etiologías y en la que están implicados varios mecanismos. Durante los últimos años se ha avanzado notablemente en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, siendo la vasoconstricción, la disfunción endotelial y la proliferación de las células musculares lisas de los vasos pulmonares (CMLV) los principales protagonistas de la HAP. Las células endoteliales (CE) juegan un papel fundamental en la etiopatogenia de esta enfermedad, participan

do en la regulación del tono vascular, la homeostasis, la respuesta inflamatoria y angiogénica, así como en los fenómenos de remodelado de la pared vascular. También se sabe que existe un desequilibrio entre los factores que predisponen o que protegen de la vasoconstricción, la división celular y la inflamación. Por otro lado, el descubrimiento de mutaciones genéticas específicas, el reconocimiento de nuevas sustancias vasoactivas y de factores del crecimiento ha abierto nuevas vías de investigación de cara al desarrollo de nuevas terapias⁽¹⁾.

En la actualidad el tratamiento se centra en el uso aislado o combinado de prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina 1 (ARE) o inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5), sin olvidar como última opción el trasplante pulmonar. Las nuevas terapias han demostrado una mejoría de los síntomas, de la calidad de vida, de los parámetros hemodinámicos y de la capacidad de ejercicio. Sin embargo, los logros obtenidos en relación al aumento de la supervivencia de los pacientes con HAP son más modestos. Un meta-análisis publicado recientemente pone de manifiesto, que sí que existe un beneficio en la supervivencia de aquellos pacientes que sí recibieron tratamiento con prostanoides, antagonistas de los receptores de la ET-1 o inhibidores de la PDE-5⁽²⁾. No obstante, estas conclusiones no están exentas de controversia, dado que dos años antes se publicó otro meta-análisis en el que no encontraron mejoría significativa en lo que se refiere a la supervivencia⁽³⁾.

La estrategia terapéutica actual sigue asociándose a una tasa elevada de mortalidad, así como a un deterioro progresivo hemodinámico y funcional en muchos de los pacientes con HAP.

TABLA 1. **Futuras líneas terapéuticas****Corto plazo**

- Nuevos prostanoïdes orales:
 - NS-304
- Nuevos inhibidores de las fosfodiesterasas:
 - Tadalafilo
 - 8MM-IBMX
 - Pumafentrina
- Nuevos antagonistas de los receptores de la endotelina:
 - Macitentan

Medio-largo plazo

- Estimuladores de la guanilato ciclasa soluble:
 - Riociguat (BAY 63-2521)
- Activadores de la guanilato ciclasa soluble:
 - YC-1
 - BAY 41-2272
 - BAY 58-2667
 - CFM-1571
 - A-350619
 - HMR-1766
- Inhibidores de la tirosin cinasa:
 - Imatinib
 - Sorafenib
- Análogos de la tetrahidrobiopterina:
 - Sapropterina
- Potenciadores de la transcripción de la eNOS:
 - AVE-3085
 - AVE-9488
- Antagonistas de los receptores de serotonina:
 - Sarprogelato
- Estatinas:
 - Simvastatina
 - Atorvastatina
- Inhibidores de la Rho-cinasa:
 - Fasudil
- Inhibidores de las elastasas
- Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
- Adrenomedulina
- Otros

Los progresos obtenidos con las nuevas terapias dirigidas siguen siendo insuficientes, por lo que se requiere un mayor esfuerzo de cara a investigar nuevas estrategias y opciones terapéuticas

que mejoren los resultados obtenidos hasta la fecha. Los nuevos ensayos clínicos deben mejorar aspectos en su diseño; por un lado, conviene hacer seguimientos a más largo plazo que los actuales y por otro, deben incorporar como objetivo principal el análisis de la supervivencia y no sólo centrarse en las mejoras en la capacidad de ejercicio o de variables hemodinámicas⁽⁴⁾.

En este capítulo vamos resumir las futuras líneas de investigación y potenciales opciones terapéuticas en la HAP a corto y a más largo plazo (Tabla 1).

NUEVOS PROSTANOÏDES

Los prostanoïdes siguen ocupando un papel muy importante en la terapia de los pacientes con HAP y es muy posible que su importancia no cambie a corto plazo. El gran inconveniente de este tipo de tratamiento suele ser la vía de administración y la vida media de este tipo de fármacos. Por estos motivos se ha trabajado mucho en desarrollar prostanoïdes que puedan ser administrados por vía oral y con un período más largo de vida media. Hoy en día disponemos de beraprost y treprostiniil como prostanoïdes orales. Los beneficios obtenidos con beraprost no se mantuvieron a partir del noveno mes de tratamiento y, en el caso del treprostiniil oral, todavía no disponemos de los resultados del estudio FREEDOM^(5,6). El principal problema de estos fármacos son los efectos secundarios que son dosis dependientes, en especial las cefaleas, dolor mandibular y alteraciones digestivas. El NS-304 es un nuevo prostanoïde con una vida media de diez horas y se espera que tenga menos efectos secundarios a nivel sistémico que los prostanoïdes orales disponibles en la actualidad⁽⁷⁾.

NUEVOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA 1

Como ya se ha mencionado con detalle en esta obra, la endotelina 1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor y mitógeno de las CMLV. Hasta la fecha se ha aprobado el uso de bosentan, sitaxentan y ambrisentan para el tratamiento de la HAP, siendo estos dos últimos antago-

nistas selectivos del receptor A de la ET-1. En la actualidad es difícil decidir si alguno de estos fármacos es más eficaz que el resto, pero lo que sí aportan los ARE más selectivos son una menor toxicidad y una menor interacción con otros fármacos. En la actualidad se está estudiando en fase III el efecto sobre la morbi-mortalidad, como objetivo principal, de un nuevo y potente ARE tisular –macitentan– (estudio SERAPHIN) en 700 pacientes^(8,9).

NUEVOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Las fosfodiesterasas (PDE) son enzimas encargadas de inactivar el guanosín monofosfato cíclico (GMPc), que es una de las principales moléculas implicadas en la respuesta celular. Existen varios tipos de fosfodiesterasas implicadas en la HAP, la más conocida es la PDE-5, y actualmente está aprobado el uso de su inhibidor, el sildenafil, como terapia para los pacientes con HAP. En la actualidad está en estudio el tadalafil, que es otro inhibidor de la PDE de larga duración más potente. Recientemente se ha publicado con este fármaco un ensayo clínico controlado en 405 pacientes con HP, mostrando su eficacia y seguridad a la dosis de 40 mg/día (PHIRST-1)⁽¹⁰⁾.

Una nueva diana en estudio es la PDE-1, de la que existen tres isoformas que hidrolizan tanto el AMPc como el GMPc. Las isoformas A y B tienen una mayor afinidad por el GMPc. Estas enzimas, en especial las isoformas A y C, se han relacionado con el remodelado de la pared vascular. La utilización en ratas con HAP inducida por monocrotalina o por hipoxia de un inhibidor de la PDE-1C, el 8-metoximetil-isobutil-1-metilxantina (8MM-IBMX), ha demostrado que es capaz de disminuir la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la hipertrofia del ventrículo derecho (HVD). El sildenafil también actúa sobre la isoenzima de la PDE-1 pero no el tadalafil y se desconoce qué relevancia clínica puede tener esta peculiaridad⁽¹¹⁾.

Pumafentrina es un inhibidor de la PDE 3 y 4. Se ha observado que es eficaz en modelos animales, disminuyendo HVD, el remo-

delado vascular y aumentando los niveles de AMPc. Sin embargo, los ensayos realizados con inhibidores de la PDE-3 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aumenta de forma significativa la tasa de mortalidad, así que es poco probable que sean de utilidad en un futuro en la práctica clínica⁽¹²⁾.

ESTIMULADORES O ACTIVADORES DE LA GUANILATO CICLASA SOLUBLE

La guanilato ciclasa soluble (GCs) es una diana terapéutica que ha suscitado un gran interés en estos últimos años. Para que el óxido nítrico (NO) ejerza su función vasodilatadora debe activar el GMPc mediante la GCs, que es una enzima formada por un grupo hemo-Fe(II). La oxidación del grupo hemo de Fe(II) a Fe(III) desactiva la GCs y, como resultado, el NO, al igual que ocurre con otros vasodilatadores, como el péptido natriurético, pierden su capacidad vasodilatadora⁽¹³⁾.

Las investigaciones se centran en dos grandes grupos, los estimuladores y los activadores de la GCs (Fig. 1). Como comentamos previamente, en condiciones normales el NO activa la GCs, uniéndose a su grupo hemo-Fe(II), pero bajo condiciones de estrés oxidativo, los radicales O₂ inactivan la GCs al reducir el grupo hemo de Fe(II) a Fe(III). Los estimuladores actúan preferentemente sobre el grupo hemo-Fe(II) no oxidado, mientras que los activadores aumentan la producción de GMPc actuando preferentemente sobre el grupo hemo-Fe(III). Sobre esta base los estimuladores requieren de la presencia de NO mientras que los activadores de la GCs actúan con independencia del NO. Tanto los activadores como los estimuladores de GCs han demostrado en modelos animales que son capaces de revertir, en mayor o menor grado, el remodelado vascular⁽¹⁴⁾.

Riociguat (BAY 63-2521) es un estimulador oral de la GCs que ha conseguido una reducción del 30% de la RVP, aunque no sólo disminuye la presión de las arterias pulmonares sino que también actúa sobre la circulación sistémica, mejorando el gasto cardíaco. No

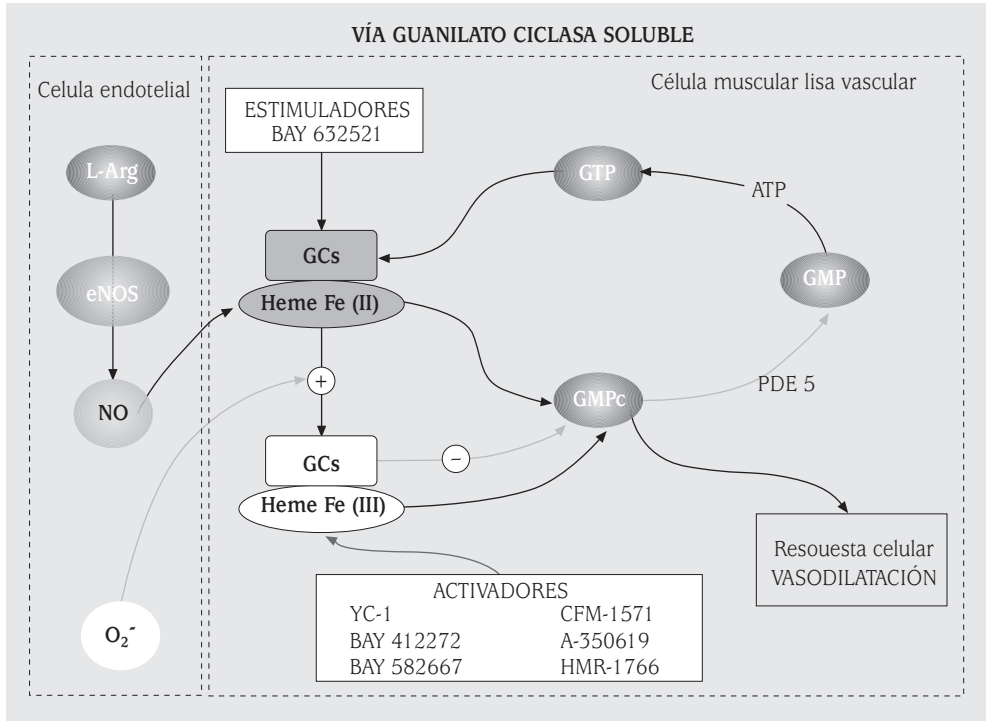


FIGURA 1. Vía de la guanilato ciclasa soluble (GCs). En condiciones normales el NO activa el GMPC mediante la GCs. Cuando la GCs se oxida por acción de radicales libres pierde su función. Existen activadores de la GCs oxidada que activan el GMPC sin ayuda del NO. Los estimuladores sí necesitan del NO para que la GCs cumpla su función. La activación del GMPC conlleva una respuesta celular. Los PDE-5 degradan el GMPC a GMP, inactivándolo. Para que el GMP se convierta en GTP se requiere de energía en forma de ATP y así de nuevo comenzar el ciclo. eNOS: óxido nítrico sintetasa. NO: óxido nítrico. O₂⁻ radicales superóxido. GMPC: guanosín monofosfato cíclico. GMP: guanosín monofosfato. GTP: guanosín trifosfato. PDE 5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5. ATP: adenosín trifosfato.

obstante, el efecto sistémico desaparece tras varios meses de tratamiento^(15,16).

Próximos estudios con riociguat controlados con placebo incluyen el estudio CHEST-1, en el que participarán 270 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) durante 16 semanas evaluando la capacidad de ejercicio. Por otro lado, el estudio PATENT-1 incluirá a 460 pacientes con HAP, evaluando el mismo objetivo principal anteriormente mencionado tras 12 semanas de tratamiento con riociguat.

El primero de los activadores que se desarrolló fue el YC-1 y, basándose en su estructura, se han desarrollado nuevas moléculas

como el BAY 41-2272. Comparado con sildenafil BAY 41-2272 demostró que sus efectos eran más intensos y duraderos, disminuyendo la PAP y la RVP. BAY 41-2272 también tenía un efecto sinérgico combinado con NO, aumentando y prolongando la respuesta vasodilatadora en las arterias pulmonares. BAY 58-2667 es otro activador que no necesita de la presencia del grupo hemo reducido para activar la GCs y, además, produce un efecto sinérgico, más que aditivo, cuando se combina con NO. BAY 41-2272 y BAY 58-2667 han demostrado que pueden revertir la HAP inducida por monocrotalina en ratas, encontrando que reducía la PAP media, la HVD y el

remodelado vascular. Una ventaja de estos nuevos fármacos es que pueden ser administrados por vía oral y con un vida media de hasta 12 horas. Los datos de que disponemos de los ensayos realizados hasta el momento indican un adecuado perfil de seguridad y una buena tolerancia por parte del paciente. Otros activadores en estudio son el CFM-1571, el A-350619 y el HMR-1766⁽¹⁷⁾.

INHIBIDORES DE LA TIROSÍN-CINASA

El remodelado vascular, como ya se ha mencionado, juega un papel muy importante en la fisiopatología de la HAP. Explicado de forma sencilla, el remodelado consiste en la proliferación incontrolada mediada por factores de crecimiento de las CMLV, miofibroblastos y CE. En la HAP, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se ha relacionado con la disfunción y proliferación de las CMLV y CE. Existen otras patologías en las que también se observa un crecimiento celular incontrolado, como es el caso de las neoplasias, en las que ya desde hace varios años se vienen utilizando terapias dirigidas contra los receptores transmembrana tirosín-cinasa (TK)⁽¹⁸⁾. El PDGF también ejerce su función a través de un receptor tipo TK y, tanto en modelos animales como en humanos con HAP, se ha visto una regulación al alza de estos receptores. Es por ello que los inhibidores de la tirosin-cinasa (TKI) se han posicionado como una de las más prometedoras opciones terapéuticas en el tratamiento de la HAP⁽¹⁸⁾.

El imatinib es uno de los primeros TKI que comenzó a utilizarse en los pacientes con leucemia mielogénica crónica ya que actúa sobre el receptor TK BCR-ABL, que está involucrado en la patogenia de esta enfermedad. Imatinib también actúa sobre el receptor TK del PDGF, lo que le confiere un potencial efecto beneficioso sobre el remodelado vascular y justifica su uso en los pacientes con HAP. En modelos animales de HTA inducida por monocrotalina o hipoxia, imatinib demostró que era capaz de revertir completamente la prolifera-

ción celular en los vasos pulmonares, reducir la HVD y la presión en el ventrículo derecho, aumentando el gasto cardiaco⁽¹⁹⁾.

Imatinib se ha probado en casos aislados de pacientes con HAP severa y ha demostrado beneficios en la clase funcional, la capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos. No obstante, no todos los pacientes responden de una forma adecuada a este fármaco, habiéndose descrito casos de deterioro acelerado en pacientes con HAP refractaria a otros tratamientos y en los que se utilizó imatinib como uso compasivo^(20,21). Por lo tanto, es necesario seguir investigando para comprobar la eficacia de este tratamiento como terapia adyuvante y el perfil de seguridad en este tipo de pacientes, ya que el uso prolongado de imatinib se ha relacionado con disfunción ventricular y fallo cardiaco, lo que puede limitar su uso en la práctica clínica.

Se están estudiando nuevos TKI que sean menos cardiotoxicos. Sorafenib es un TKI múltiple que actúa sobre los receptores 1 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el receptor β del PDGF y la cinasa Raf-1. Sorafenib ha demostrado que es capaz de revertir la HAP inducida por hipoxia y/o la inhibición de VEGFR 1 y 2 en modelos animales de HAP. Estamos a la espera de los resultados de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo⁽²²⁾.

TETRAHIDROBIOPTERINA Y ÓXIDO NÍTRICO SINTETASA ENDOTELIAL

La tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) que precisa para su síntesis de la GTP-ciclohidrolasa-1 (GTP-CH1). En ratones con una actividad alterada de la GTP-CH1 se ha observado que presentan niveles bajos de BH4 y terminan desarrollando HAP. Esto puede deberse a que sin la BH4 la eNOS no sintetiza NO sino aniones superóxido y empeoran aún más la situación hemodinámica (Fig. 2). Por otro lado, la sobreexpresión de la GTP-CH1 en el endotelio vascular protege a los ratones de desarrollar HAP⁽¹¹⁾.

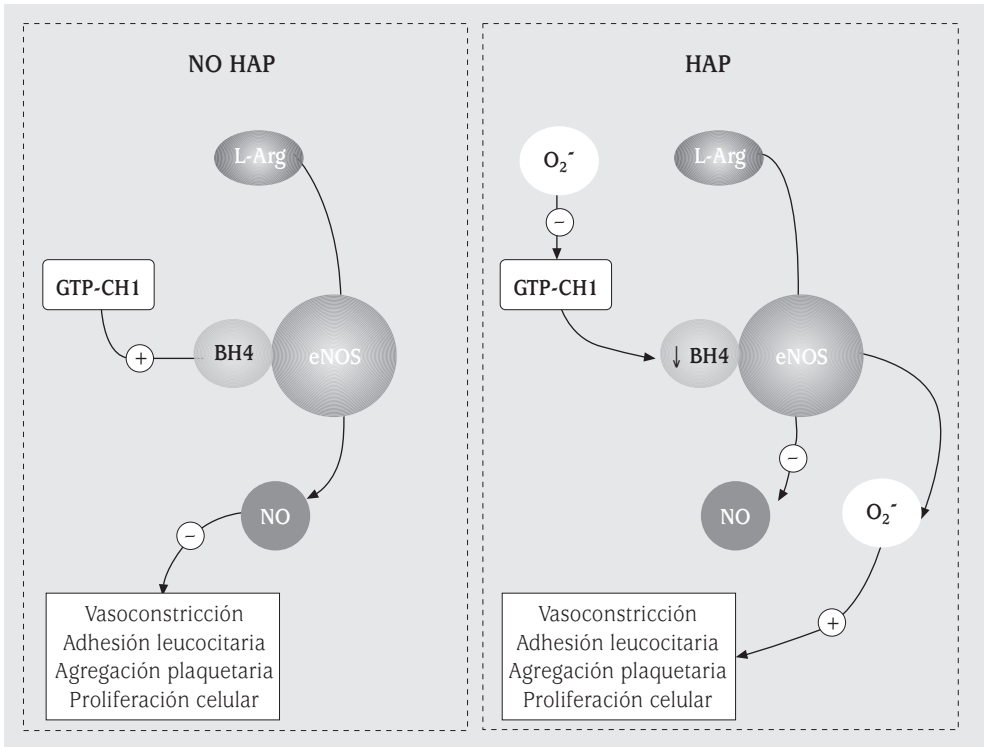


FIGURA 2. La GTP-CH1 estimula la síntesis de BH4, que es un cofactor necesario para que la eNOS lleve a cabo su función y estimule la síntesis de NO. Los radicales libres (aniones superóxido) inhiben la actividad de la GTP-CH1 y, como consecuencia de ello, disminuye la síntesis de BH4, alterándose la función de la eNOS y favoreciendo que se sinteticen más aniones superóxido en vez de NO. Como consecuencia de estas alteraciones se favorecerían las alteraciones del tono vascular, proliferación celular e inflamación que se ven en los modelos animales de HAP. BH4: tetrahidrobiopterina. NO: óxido nítrico. eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial. GTP-CH1: guanosín trifosfato-ciclohidrolasa-1.

En el ser humano con HAP no se ha detectado una deficiencia o disfunción de la GTP-CH1, sin embargo, sí se ha visto que existen polimorfismos de la GTP-CH1 que se asocian con la disponibilidad de NO. Los pacientes con HAP muestran un aumento de los marcadores de estrés oxidativo y esto puede deberse a una reducción de la BH4 a dihidrobiopterina⁽¹⁸⁾.

La sapropterina es una forma sintética de BH4 que ya se ha utilizado en pacientes con fenilcetonuria. Los estudios demostraron una buena tolerancia de este fármaco por parte de los pacientes, lo que facilita que se comiencen ensayos clínicos con sapropterina en pacientes con HAP.

Los potenciadores de la transcripción de la eNOS, como AVE-3085 y AVE-9488, también están siendo estudiados. Este último ha demostrado que incrementa el contenido vascular de BH4 y revierte el desacoplamiento de la eNOS en modelos animales. Está también por ver si puede existir un sinergismo entre estos compuestos y los suplementos de BH4 o activadores de la GCs.⁽²³⁾

SEROTONINA

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es una monoamina neurotransmisora sintetizada en las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central (SNC) y en las célu-

las enterocromafines del tracto gastrointestinal de los animales y del ser humano. La hipótesis serotoninérgica surgió a partir de la aparición de casos de HAP en pacientes tratados con anorexígenos serotoninérgicos (aminox) ^(11,24). La serotonina estimula la vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas de las arterias pulmonares. En modelos animales se observó que la inhibición del transportador de serotonina (5-HTT) y de los receptores de la serotonina podía inhibir la aparición de HAP. Durante los últimos años se publicaron diversos estudios que relacionaban el sistema serotoninérgico con la aparición de hipertensión pulmonar fundamentalmente a través de los receptores serotoninérgicos, la triptófano hidroxilasa-1 y el 5-HTT ⁽²⁵⁾.

Los receptores serotoninérgicos se encuentran divididos en 7 familias que presentan diferencias estructurales entre sí. Los tipos 5-HT 1A, 5-HT 2A y 5-HT 2B estarían involucrados en la biología de la hipertensión pulmonar. En modelos animales de HAP desencadenada por hipoxia la ausencia de receptores 5-HT 1B y 2B demostró una mejoría de la HVD y un menor grado de remodelado vascular. En ratas con HAP inducida por monocrotalina el bloqueo con sarprogelato del receptor 5-HT 2A inhibía el desarrollo de HAP.

Los estudios en humanos sugieren que el receptor relacionado con el desarrollo de HAP es fundamentalmente el 5-HT 1B. Esto justifica que la ketanserina, que es un antagonista fundamentalmente del receptor 5-HT 2A, haya tenido tan malos resultados en el tratamiento de la HAP ⁽²⁶⁾.

La expresión del gen de la triptófano hidroxilasa-1 (TH1) se encuentra aumentada en las células pulmonares y endoteliales de los pacientes con HAP. En ratones sin el gen de la TH1 y con niveles periféricos bajos de serotonina se observó una inhibición del remodelado vascular pulmonar y la desaparición de la hipoxia inducida por la hipertensión pulmonar. Tanto la hipoxia como el estiramiento mecánico de los vasos aumentan la expresión

de la TH1 y la liberación de serotonina, lo que sugiere que la hipoxia crónica induce la síntesis de la TH1 y la liberación de serotonina. Este neurotransmisor actúa como mitógeno en las arterias pulmonares, lo que contribuye a la aparición de remodelado vascular e hipertensión pulmonar ⁽¹¹⁾.

Los estudios que analizan los polimorfismos del gen promotor del 5-HTT han encontrado que la variante LL confiere susceptibilidad a desarrollar HAP. No obstante, los datos en humanos que analizan el efecto de inhibir el 5-HTT son limitados y, en algunas ocasiones, contradictorios, por lo que se debe seguir investigando ⁽¹⁸⁾.

ESTATINAS

La estatinas, además de bloquear la síntesis de colesterol al inhibir la 3-hidroxi-metilglutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA), han demostrado tener propiedades anti-inflamatorias al inhibir las moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM1 y ejercer una regulación al alza de la GTP-CH en las células endoteliales, aumentando los niveles de BH4. La simvastatina, además, ha demostrado que también es capaz de inhibir la actividad de las Rho-cinasas 1 y 2 (ROCK 1 y 2) ⁽²⁷⁾.

El uso de simvastatina en modelos animales de HAP desencadenada por hipoxia o monocrotalina se asoció a una reducción del remodelado vascular al disminuir la proliferación y favorecer la apoptosis de las CMLV. La mejoría del remodelado se acompañó de un descenso de la PAP media y del grado de HVD. También produce una regulación a la baja de varios genes inflamatorios y una regulación al alza de la eNOS, inhibidor del ciclo celular p 27 kip 1 y el receptor morfogenético óseo tipo 1a. Sin embargo no se han encontrado resultados positivos en todos los estudios que analizan el uso de estatinas en la HAP, como es el caso de los estudios que utilizaron atorvastatina. Esto sugiere que puedan existir diferencias entre las estatinas ⁽²⁸⁾.

Estudios observacionales abiertos que han utilizado simvastatina en pacientes con HAP

que ya estaban en tratamiento con prostanoideos han encontrado resultados positivos en parámetros hemodinámicos y en el test de la marcha. Los datos obtenidos, tanto *in vitro* como en animales y en humanos, apoyan que se siga investigando en esta línea pero con estudios aleatorizados y controlados con placebo para valorar el valor real que las estatinas puedan tener en el tratamiento de la HAP⁽¹⁸⁾.

INHIBIDORES DE LA RHO-QUINASA

En el citoesqueleto los receptores Rho activan la proteína serina/treonina cinasa denominada Rho-cinasa. Se ha visto que la Rho y su blanco, la Rho-cinasa, desempeñan un papel importante en la regulación de la presión arterial y en la contracción de la musculatura lisa vascular. Diversos agonistas de los receptores acoplados a la proteína G de la membrana celular (angiotensina II, fenilefrina) activan la Rho (RhoA), que activa la Rho-cinasa. Al activarse la Rho-cinasa por la RhoA se fosforila la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, favoreciendo la contracción de las células musculares lisas vasculares, la formación de fibras de estrés y la migración celular⁽²⁹⁾.

La inhibición de la rho-cinasa disminuye la contracción de las CMLV, aumenta la expresión de la eNOS y disminuye la migración de las células inflamatorias. El fasudil es un inhibidor potente y selectivo de la rho-cinasa que en modelos animales demostró que era capaz de disminuir la RVP e incluso revertía el remodelado. En ratas, la combinación de la prostaciclina oral, beraprost y fasudil fue más efectiva que por separado en la reducción de los niveles de presión⁽³⁰⁾.

En estudios abiertos de pacientes con HAP grave en los que se utilizó fasudil se observó un descenso significativo de la RVP y de la PAP media. También se vio que tenía efectos sobre la circulación sistémica que podrían evitarse mediante la administración inhalada del fármaco⁽³¹⁾.

La atorvastatina también es capaz de inhibir las rho-cinasas (ROCK) y el sildenafil tam-

bién puede jugar un papel en la fosforilación de la RhoA y la prevención de su translocación a la membrana plasmática.

INHIBIDORES DE LA ELASTASA VASCULAR ENDÓGENA

En la HAP se ha observado una fragmentación de la lámina elástica interna de la pared de los vasos como consecuencia de la activación de las elastasa vascular endógena (EVE), quedando la barrera endotelial comprometida. Esta elastasa puede dirigir la degradación de la matriz en la enfermedad a través de la activación de las metaloproteinasas de matriz (MMP), que son una familia de enzimas proteolíticas que se encargan del remodelado de la matriz extracelular y cuya presencia se ha documentado en zonas en las que existe un remodelado vascular. Otros estudios han demostrado que, tanto la EVE como la elastasa leucocitaria, son capaces de liberar mitógenos, como el factor de crecimiento fibroblástico endógeno 2 (FGF-2) de las células musculares lisas y la tenascina C, favoreciendo el remodelado vascular⁽³²⁾.

En modelos animales se ha visto que la inhibición directa de las MMP o de la EVE reduce los niveles de tenascina e induce la apoptosis celular, pérdida de matriz extracelular y la regresión de la hipertrofia de las arterias pulmonares⁽³³⁾. Sin embargo, su uso en la práctica clínica se ha visto retrasado dado el grado de toxicidad asociado, por ello se están investigando otras vías, como aumentar la expresión de los inhibidores endógenos de las elastasas.

PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es una hormona polipeptídica producida por muchas estructuras del cuerpo humano. Esta hormona, además de intervenir en el metabolismo del agua y electrolitos, tiene propiedades antiproliferativas, antiagregantes y vasodilatadoras. Estos efectos son mediados a través de los receptores unidos a la proteína G, VPAC1 y VPAC2. La estimulación de estos receptores

activa las vías de la adenilato ciclasa y la guanilato ciclasa. VIP también induce la síntesis de BH4 que, como ya mencionamos previamente en este capítulo, juega un papel muy importante en el correcto funcionamiento de la eNOS⁽⁵⁴⁾.

La ausencia de VIP en ratones se ha asociado a HAP grave, HVD y remodelado vascular que se logró atenuar tras administrar esta hormona durante 4 semanas de tratamiento. Otras investigaciones han puesto de manifiesto que el VIP es un regulador clave de los genes que controlan el remodelado vascular.

Los estudios realizados en pacientes con HAP confirman que la concentración plasmática del VIP está reducida y que la administración de 200 µg de VIP por vía inhalada se asocia con mejoría clínica y hemodinámica. No obstante, un problema que plantea el tratamiento con este péptido es que tiene una vida media muy corta debido a la rápida degradación por las proteasas endógenas. Actualmente se está trabajando en un nuevo método, basado en liposomas, que proporcionaría una liberación mantenida del VIP, facilitando su implantación en la práctica clínica. Estamos a la espera de los resultados de un ensayo clínico que se está llevando a cabo hoy en día y que estudia qué dosis es más efectiva, así como otros parámetros de seguridad y eficacia⁽⁵⁵⁾.

ADRENOMEDULINA

La adrenomedulina (AM) es un péptido hipotensor aislado del feocromocitoma. El gen de la AM es expresado en numerosos tejidos, existiendo altas tasas de transcripción del gen y síntesis del péptido en CMLV y CE⁽⁵⁶⁾.

La acción de la AM sobre el tono vascular y la proliferación celular es dependiente del AMPc aunque también puede existir una vía mediada por el NO y el GMPC.

El efecto vasodilatador de la AM es mayor en los vasos pulmonares que en los sistémicos, por lo cual se piensa que tiene un papel en la regulación de la circulación pulmonar. En modelos animales de HAP por hipoxia se observó que el uso de AM reducía la PAP

media, la HVD y además tenía propiedades antiproliferativas⁽⁵⁷⁾.

Los estudios realizados en humanos con AM intravenosa demostraron que tenía efectos sobre la RVP, la PAP y la presión arterial sistémica. Los efectos sistémicos no se observaron cuando se administró el fármaco por vía inhalada. Estos datos deben ser confirmados con nuevos estudios a largo plazo, aleatorizados y controlados con placebo⁽⁵⁸⁾.

INFLAMACIÓN E INMUNIDAD

Numerosas evidencias sugieren que existe una relación entre los mecanismos inflamatorios e inmunes en la etiopatogenia de la HAP. Esta hipótesis inflamatoria se apoya en la identificación de infiltrados inflamatorios perivasculares en las lesiones plexiformes compuestos por macrófagos, linfocitos T y B. Estas células inflamatorias pueden ser el origen de una fuente importante de citocinas, quimiocinas y factores del crecimiento que podrían hacer diana en las células endoteliales y contribuir al remodelado de la pared vascular⁽¹¹⁾.

Las células dendríticas también están implicadas en los fenómenos de inmunidad y se ha encontrado un acúmulo de estas células en las lesiones vasculares de los pacientes con HAP. En los modelos animales de HAP en ratas inducida por monocrotalina se observa que la infiltración por estas células precede los fenómenos de remodelado vascular y las alteraciones hemodinámicas. Se piensa que los TKI, como imatinib, tiene un efecto modulador sobre estas células⁽¹⁸⁾.

Los linfocitos T parece que también pueden tener un papel en la patogenia de esta enfermedad y las investigaciones orientan a que es necesario que el sistema inmune esté intacto para un adecuado control de la proliferación vascular. En ratas sin linfocitos T tratadas con semaxinib (SU-5416), que es un antagonista del VEGF, se observó que desarrollaban HAP grave en condiciones normales de oxígeno, mientras que las que tenían linfocitos T precisaban de una situación de hipoxia para

desarrollar HAP. En pacientes con HAP se ha observado un aumento de los linfocitos T reguladores CD4 + /CD25 + aunque el significado en la patogenia de la HAP de estos hallazgos no está claro. Por otro lado, la estimulación constante con antígenos solubles inhalados induce, a través de los linfocitos Th2, un aumento de la capa muscular de las arterias pulmonares de pequeño y mediano tamaños⁽⁵⁹⁾.

En la HAP, además de los infiltrados de las células inflamatorias, se ha descrito a nivel del pulmón la expresión de quimiocinas entre las que destacan la CCL2 (proteína quimioatrayente de monocitos MCP-1) que se ha relacionado con la migración de los monocitos/macrófagos y la proliferación de las CMLV. Los antagonistas de la CCL2 en modelos animales atenúan el remodelado cardiovascular y la infiltración por monocitos del pulmón, aminorando el desarrollo de HAP. Otras quimiocinas que se ha visto que están implicadas la HAP son el CCL5 (RANTES) y CX3CL1 (fractalina)⁽⁴⁰⁾.

Varias líneas de investigación también implican como causa de los cambios vasculares a un proceso autoinmune. Se han descrito la existencia de autoanticuerpos dirigidos contra las células endoteliales, fibroblastos y contra el receptor del PDGF en los casos de HAP asociado a esclerodermia. Por otro lado, en la HAP asociada a ciertas enfermedades del tejido conectivo o lupus eritematoso sistémico se pueden beneficiar de un tratamiento inmunosupresor⁽¹¹⁾.

Sin embargo, aunque la inflamación y los mecanismos autoinmunes juegan un papel en la patogenia de la HAP no queda claro hasta qué punto estos cambios son una consecuencia del desarrollo de la enfermedad.

OTRAS POTENCIALES DIANAS

Otras vías en investigación sobre potenciales dianas terapéuticas se centran en la proteína morfogenética ósea (BMP) y su receptor (BMPR 2), en el receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), en la apolipoproteína E (apoE), en el dicloroacetato, en los facto-

res nucleares de linfocitos T activados y en las células endoteliales progenitoras⁽⁴¹⁾.

CONCLUSIONES

Es necesario conocer mejor los mecanismos implicados en la patogenia de la HAP para identificar mejor las potenciales dianas terapéuticas y facilitar de ese modo el desarrollo de nuevos fármacos. Las opciones terapéuticas de la HAP son cada día más numerosas, habiéndose identificado en un corto período de tiempo numerosos fármacos que pueden ser efectivos sobre las nuevas dianas identificadas. No obstante, es muy importante realizar un estudio detallado de estas nuevas moléculas y que los ensayos clínicos que se diseñen sean a largo plazo e incorporen los objetivos principales del estudio variables relacionadas con la supervivencia de estos pacientes. Estos datos cobran cada vez más importancia, en especial dado el elevado coste económico del tratamiento y que posiblemente el futuro implique el uso de terapias combinadas múltiples.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; Sociedad Española de Cardiología [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): 170-84.
2. Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30 (4): 394-403.
3. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J*. 2007; 153 (6): 1037-47.
4. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus

- document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (17): 1573-619.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al; Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, inpatients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (9): 1496-502.
 6. Freedom M. Oral Treprostinil as Monotherapy for the Treatment of Pulmonary Arterial hypertension (PAH) Study NCT00325403.
 7. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al. 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl) acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 322 (3): 1181-8. Epub 2007 Jun 1.
 8. Long-Term Extension Study of the SERAPHIN Study, to Assess the Safety and Tolerability of ACT 064992 in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (SERAPHIN OL). Study NCT00667823.
 9. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macientan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 327 (3): 736-45. Epub 2008 Sep 9.
 10. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119 (22): 2894-903.
 11. Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, et al. Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther.* 2009; 121 (1): 69-88.
 12. Dony E, Lai YJ, Dumitrascu R, et al. Partial reversal of experimental pulmonary hypertension by phosphodiesterase-3/4 inhibition. *Eur Respir J.* 2008; 31 (3): 599-610.
 13. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 32 (4): 881-91.
 14. Michelakis ED. Soluble guanylate cyclase stimulators as a potential therapy for PAH: enthusiasm, pragmatism and concern. *Eur Respir J.* 2009; 33 (4): 717-21.
 15. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33(4): 785-92.
 16. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *ChemMedChem.* 2009; 4 (5): 853-65.
 17. Stasch JP, Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; 191: 277-308.
 18. Olsson KM, Hoeper MM. Novel approaches to the pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension. *Drug Discov Today.* 2009; 14 (5-6): 284-90.
 19. Souza R, Sitbon O, Parent F, et al. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2006; 61 (8): 736.
 20. Patterson KC, Weissmann A, Ahmadi T, et al. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 2006; 145 (2): 152-3.
 21. García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, González León R, et al. [Experience with imatinib to treat pulmonary arterial hypertension]. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44 (12): 689-91.
 22. Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, et al. Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling. *Circulation.* 2008; 118 (20): 2081-90.
 23. Katusic ZS, d'Uscio LV, Nath KA. Vascular protection by tetrahydrobiopterin: progress and therapeutic prospects. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30 (1): 48-54.
 24. Fanburg BL, Lee SL. A role for the serotonin transporter in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Clin Invest.* 2000; 105 (11): 1521-3.
 25. Weir EK, Hong Z, Varghese A. The serotonin transporter: a vehicle to elucidate pulmonary hypertension? *Circ Res.* 2004; 94 (9): 1152-4.
 26. MacLean MR. Pulmonary hypertension and the serotonin hypothesis: where are we now? *Int J Clin Pract Suppl.* 2007; 156: 27-31.

27. Xing XQ, Gan Y, Wu SJ, et al. Statins may ameliorate pulmonary hypertension via RhoA/Rho-kinase signaling pathway. *Med Hypotheses*. 2007; 68 (5): 1108-13.
28. Hsu HH, Ko WJ, Hsu JY, et al. Simvastatin ameliorates established pulmonary hypertension through a heme oxygenase-1 dependent pathway in rats. *Respir Res*. 2009; 10: 32.
29. Do E Z, Fukumoto Y, Takaki A, et al. Evidence for Rho-Kinase Activation in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2009.
30. Tawara S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Effects of combined therapy with a Rho-kinase inhibitor and prostacyclin on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 50 (2): 195-200.
31. Jalila J, Lavanderob S, Chiongb M, Ocaranza MP. La vía de señalización Rho/Rho-cinasa en la enfermedad y el remodelado cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 951-61.
32. Cowan KN, Jones PL, Ravinovitch M. Elastase and Matrix Metaloproteinase Inhibitors Induce Regression, and Tenascin-C Antisense Prevents Progression, of Vascular Disease. *J Clin Invest*. 2000; 105: 21-34.
33. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (3 suppl): 213s-224s.
34. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2003;111(9):1339-46.
35. Hamidi SA, Prabhakar S, Said SI. Enhancement of pulmonary vascular remodeling and inflammatory genes with VIP gene deletion. *Eur Respir J*. 2008; 31(1): 135-9.
36. Troughton RW, Lewis LK, Yandle TG, et al. Hemodynamic, hormone, and urinary effects of adrenomedullin infusion in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 588-93.
37. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart*. 2000; 84: 653-58.
38. Murakami S, Kimura H, Kangawa K, et al. Physiological significance and therapeutic potential of adrenomedullin in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2006; 6 (2): 125-32.
39. Hall SM, Brogan P, Haworth SG, et al. Contribution of inflammation to the pathology of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in children. *Thorax*; 2009.
40. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (1 Suppl): S10-9.
41. Newman JH, Phillips JA, Loyd JE. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies. *Ann Intern Med*. 2008; 148 (4): 278-83.