



SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Nuevas intervenciones en hipertensión arterial pulmonar



Juan Esteban Gómez Mesa

*Programa de falla cardíaca y trasplante, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia*

Recibido el 28 de octubre de 2016; aceptado el 5 de julio de 2017

Disponible en Internet el 18 de septiembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial pulmonar;  
Epigenéticos;  
Endotelina 1;  
Prostaglandina sintética;  
Óxido nítrico

### KEYWORDS

Pulmonary hypertension;  
Epigenetic factors;  
Endothelin 1;  
Synthetic prostaglandin;  
Nitric oxide

**Resumen** El manejo farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar se basa en agentes que actúan en tres vías principales: endotelina 1, prostaglandina I2 y óxido nítrico. La mayoría de estudios clínicos para aprobación de medicamentos desarrollados para tratar esta condición, han sido cortos y enfocados en el cambio en la caminata de 6 minutos. Al tener en cuenta que las diferentes formas de hipertensión arterial pulmonar tienen como denominador común para las alteraciones moleculares y celulares el entrecruzamiento celular con la pared vascular asociado a procesos inflamatorios e inmunes inapropiados, desbalance entre la síntesis y degradación de matriz extracelular, alteraciones genéticas (gen BMPR2 en hipertensión arterial pulmonar hereditaria) y epigenéticas, se requiere un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad, lo cual permitirá desarrollar nuevos tratamientos o intervenciones en estos pacientes en cada uno de estos niveles.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### New interventions in pulmonary arterial hypertension

**Abstract** The pharmacological management of pulmonary arterial hypertension is based on drugs that act on three main pathways: endothelin 1, prostaglandin I2, and nitric oxide. The majority of clinical studies for the approval of drugs developed to treat this condition have been short and focused on changes in the 6-minute walk test. On taking into account that the different forms of pulmonary arterial hypertension have cell cross-over with the vascular wall as a common denominator for the molecular and cellular changes associated with inappropriate inflammatory and immune processes, imbalance between synthesis and extracellular matrix

Correo electrónico: [juanestebang@yahoo.com](mailto:juanestebang@yahoo.com)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.08.010>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

degradation, genetic (BMP2 gene in hereditary pulmonary arterial hypertension) and epigenetic alterations, a better understanding of the pathophysiology of the disease is required, which will help in the development of new treatments or interventions in these patients in each one of these levels.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los tratamientos farmacológicos específicos aprobados para pacientes con hipertensión arterial pulmonar incluyen agentes que tienen efectos vasoactivos y de modulación en tres vías principales: endotelina 1 (ET-1), prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI-2) y óxido nítrico (ON)<sup>1</sup>.

Los medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, a excepción de macitentan y selexipag, fueron aprobados con base en estudios clínicos de corta duración (12-24 semanas), en donde se enfocaron principalmente en la capacidad de ejercicio evaluada mediante el cambio en la caminata de 6 minutos. La mayoría de estos estudios demostró un retraso en el tiempo a empeoramiento clínico (TAEC), que es un desenlace compuesto que incluye diferentes variables (deterioro de capacidad de ejercicio, hospitalización por hipertensión arterial pulmonar, necesidad de aumentar el tratamiento para hipertensión arterial pulmonar o desenlaces combinados)<sup>2</sup>.

Los estudios a largo plazo fundamentados en eventos o desenlaces desarrollados recientemente incluyen COMPASS-2, AMBITION, SERAPHIN y GRIPHON. Los dos primeros evaluaron estrategias de tratamiento con medicamentos aprobados y los otros dos evaluaron nuevos medicamentos<sup>2</sup>.

Sin embargo, estos tratamientos disponibles solo mejoran parcialmente los síntomas y la sobrevida de los pacientes, razón por la cual se requiere un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad, lo cual permitirá desarrollar nuevos tratamientos o intervenciones en estos pacientes<sup>1</sup>.

## Fisiopatología: nuevos aspectos

El remodelamiento reverso de la vasculatura pulmonar es el origen del aumento de la presión pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar, lo cual conlleva deterioro funcional progresivo, a pesar del tratamiento farmacológico disponible<sup>1,2</sup>.

Aunque las diferentes formas de hipertensión arterial pulmonar podrían reflejar distintos mecanismos fisiopatológicos, la evidencia actual sugiere que un denominador común para las alteraciones moleculares y celulares es el entrecruzamiento celular con la pared vascular. El entrecruzamiento entre las células endoteliales disfuncionales y otros componentes de la pared vascular pulmonar, como células musculares lisas, miofibroblastos y células inmunes

circulantes, representa una característica importante de la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar<sup>1</sup>.

Otras lesiones vasculares pulmonares que se dan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar incluyen la muscularización anormal de arterias precapilares mediales y distales, la pérdida de arterias precapilares, el engrosamiento de la pared arteriolar pulmonar con lesiones laminares excéntricas o concéntricas, la formación neointimal, la necrosis fibrinoide y finalmente la formación de lesiones vasculares complejas o "lesiones plexiformes"<sup>1</sup>.

Las bases moleculares y celulares de este remodelamiento vascular en pacientes con hipertensión arterial pulmonar se pueden clasificar según los mecanismos fisiopatológicos implicados<sup>1</sup>:

1. Restauración del entrecruzamiento funcional celular entre células de la pared vascular: el endotelio pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar es una fuente importante de mediadores claves para el remodelamiento vascular, tales como factores de crecimiento (FCF-2, serotonina, angiotensina), péptidos vasoactivos (ON, PGI-2, ET-1), citoquinas (IL-1, IL-6), quemoquinas (proteína quimioatrayente de monocitos) y adipoquinas (leptina). La sobreproducción endocrina de estos mediadores se asocia con aumento de la proliferación, sobrevida, migración y diferenciación celular vascular pulmonar.
2. Corrección de procesos inflamatorios e inmunes inapropiados o alterados: los niveles circulantes de algunas citoquinas y quemoquinas se encuentran demasiado elevados y algunos se correlacionan con un peor curso clínico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones vasculares pulmonares en pacientes con hipertensión arterial pulmonar se caracterizan por diferentes grados de infiltrado inflamatorio perivascular compuesto por linfocitos T y B, macrófagos, células dendríticas y mastocitos.
3. Restauración de un balance adecuado entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular (MEC): los cambios cuantitativos y cualitativos en la MEC se asocian con un micromedio ambiente local aberrante en la pared vascular pulmonar remodelada en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, creando entonces un entorno pericelular/extracelular que predispone a la proliferación, sobrevida y migración celular. El remodelamiento alterado de MEC puede promover el remodelamiento vascular pulmonar local de tres formas:

- a. Generación de fragmentos de MEC que modulan directamente la proliferación, migración y activación de proteasas.
  - b. Liberación excesiva de factores de crecimiento y de varias moléculas incorporadas a la MEC.
  - c. Exposición de sitios funcionalmente importantes a nivel de colágeno, laminina, elastina o fibronectina.
4. Restitución homeostática del sistema de señalización BMPRII/KCNK3: la mutación del gen BMPR2 es el principal factor de riesgo para hipertensión arterial pulmonar hereditaria. La mutación del gen KCNK3 también se ha relacionado con hipertensión arterial pulmonar hereditaria. Las mutaciones a lo largo del gen BMPR2 (a excepción del exón 13) se presentan como defectos de duplicación, delección, duplicación y mutaciones *missense* y *nonsense*. De otro lado, todas las mutaciones identificadas en el gen KCNK3 corresponden a *missense*.

## Mecanismos epigenéticos

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad compleja, con múltiples etiologías, y es mediada por una interacción de fenómenos genéticos, factores ambientales patológicos y cambios epigenéticos, lo cual explica la gran variabilidad en la susceptibilidad. Los fenómenos genéticos y los factores ambientales han sido ampliamente estudiados, mientras que los mecanismos epigenéticos, que hacen referencia a todos los cambios adquiridos en la expresión genética y que no se relacionan con cambios en la secuencia basal de ADN, son objeto de investigación en la actualidad. Los tres principales tipos de regulación epigenética son: 1) Metilación de ADN, 2) Modificación de histonas y 3) MicroARN (MiARN)<sup>3</sup>.

Dentro de las posibles alteraciones epigenéticas de los genes relacionados con hipertensión arterial pulmonar se incluyen<sup>3</sup>:

**Tabla 1** Disfunción endotelial

Vasoconstricción sostenida

Disminución de óxido nítrico  
Disminución de prostaglandina I<sub>2</sub>  
Aumento de endotelina-1  
Aumento de serotonina (5-HT)  
Aumento de angiotensina II

### Hiperproliferación

*Aumento de factores externos de crecimiento*  
Factor de crecimiento de fibroblastos – 2  
Factor de crecimiento derivado de plaquetas  
Factor de crecimiento epidérmico  
Disminución de proteínas proapoptóticas  
Célula mielóide -1 con secuencia de leucemia (Mcl-1)  
Células B linfoma – 2 (Bcl2)  
Célula mielóide -1 con secuencia de leucemia (Mcl-1)

### Hipercoagulación

Aumento de factor Von Willebrand  
Aumento de trombomodulina  
Aumento de selectina P  
Aumento de tromboxano A<sub>2</sub>

- BMPR1
- BMPR2
- Endoglin: correceptor de señalización de BMP/ TGF- $\beta$
- SMADs: mediador principal de señalización de BMP
- Caveolina 1
- KNCK3: subfamilia de canal de potasio miembro K 3. [tablas 1-3.](#)

**Tabla 2** Hiperplasia de músculo liso

Hiperproliferación y resistencia a la apoptosis

*Aumento de factores de crecimiento exógenos*  
*Factor de crecimiento de fibroblastos – 2*  
*Factor de crecimiento derivado de plaquetas*  
*Factor de crecimiento epidérmico*  
*Disminución de la vía BMPR2*  
*Aumento de proteínas antiapoptóticas*  
*Aumento de migración*  
*Hiperpolarización*

Disminución de canales de potasio sensibles al ácido relacionado con TWIK TASK-1

Disminución de canales de potasio mediados por voltaje  
Aumento de receptor potencial transitorio 1 y 6 (TRPC1 y TRPC6)

Aumento de receptores sensibilizantes de Ca (Ca<sub>v</sub>Sr)

### Alteración de la energética celular

Fragmentación mitocondrial e hiperpolarización en células musculares lisas  
Cambio glicolítico

## Potenciales intervenciones para prevenir o limitar el remodelamiento vascular pulmonar a través de mecanismos fisiopatológicos<sup>1</sup>

Nuevas opciones terapéuticas ([tablas 4 y 5](#))

## Intervenciones basadas en modulación epigenética<sup>3-5</sup>

- Modulación de HDAC (histone deacetylase)

**Tabla 3** Inflamación y alteración inmune

Inflamación sostenida

*Aumento de citoquinas y quemoquinas*  
*IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1, CCL5, IL-13, CX3CL1*

### Infiltración celular inmune

*Macrófagos y monocitos*  
*Células citotóxicas – Natural killer*  
*Granulocitos*  
*Mastocitos*

### Alteración inmune

Células dendríticas, linfocitos T y B, alteraciones celulares de linfocitos T - *Natural killer*  
Autoinmunidad: balance alterado entre linfocitos T, presencia de autoanticuerpos  
Neogénesis linfóide

**Tabla 4** Hipertensión arterial pulmonar<sup>1,4-9</sup>

Medicamento	Mecanismo de acción	Identificación NCT	Fase clínica
<i>Vasodilatadores</i>			
Sapropterina DHC	Aumenta óxido nítrico	NCT00435331	Fase I
ON inhalado	Aumenta óxido nítrico	NCT01457781	Fase II
Jugo de remolacha	Aumenta óxido nítrico	NCT02000856	Fase I
Apelina	Aumenta niveles de apelina	NCT01590108	Fase I
Cardizem	Bloqueador canales de calcio	NCT01645826	Fase III
Nitrito inhalado	Aumenta óxido nítrico	NCT01431313	Fase II
Ranolazina	Inhibición corriente de sodio	NCT01757808	Fase I – II
<i>Metabolismo</i>			
Dicloroacetato	Inhibición piruvato DH Kinasa	NCT01083524	Fase I
Anastrozol	Inhibidor de aromatasas	NCT01545336	Fase II
Ferrinject	Corrige deficiencia de hierro	NCT01288651	Fase I
<i>Remodelamiento VD</i>			
Carvedilol	Síntesis ON, activación FIH	NCT01586156 NCT02120339	Fase II Fase II
Bisoprolol	Estimulación simpática	NCT01246037	Fase I/II
<i>Daño celular/ Disfunción endotelial</i>			
Coenzima Q	Antioxidante	NCT01148836	Sin dato
Udenafil	Inhibidor fosfodiesterasa - 5	NCT02304198	Fase II/III
<i>Antiproliferativos</i>			
Sorafenib	Inhibidor receptor de proteasa	NCT00452218	Fase I
Hidroxiurea	Disminuye nivel de CMOLc	NCT01950585	Fase 0
Nilotinib	Inhibidor tirosin kinasa	NCT01179737	Fase II
Imatinib	Inhibidor tirosin kinasa	NCT00477269	Fase II/III
Fasudil	Inhibidor Rho Kinasa	NCT00498615	Fase III
<i>Antiinflamatorios</i>			
Rituximab	Restaura alteración células T	NCT01086540	Fase II
Tocilizumab	Bloquea IL – 6	NCT02676947	Fase II
Bardoxolona Metil	Supresión NrF2 y FN-KB	NCT02657356	Fase III
Saquinavir	Inhibidor proteasa VIH	NCT02023450	Fase 0
Ritonavir	Inhibidor proteasa VIH	NCT02023450	Fase 0
TheraSorb Ig Flex	Inmunoabsorción	NCT01613287	Dispositivo
<i>Modulador BMPR2</i>			
Tacrolimus	Aumenta señal de BMPR2	NCT01647945	Fase I
<i>Otras intervenciones</i>			
Simvastatina	Efecto pleiotrópico	NCT00180713	Fase I/II
Espironolactona	Inflamación	NCT01712620	Fase I/II
Ubenimex	Inhibidor de aminopeptidasa B	NCT02664558	Fase II
Benzbromarone	Inhibidor canal calcio activado	NCT02790450	Fase II
Trimetazidina	Inhibir oxidación ácidos grasos	NCT02102672	Fase II
CAPODA	Denervación arteria pulmonar	NCT02403908	Fase I
PADN-PAH		NCT02284737	Fase I
PADN-1 a 4		NCT02745106	
Acetazolamida	Inhibir anhidrasa carbónica	NCT02755259	Fase II/III
<i>Estudios suspendidos – Resultados negativos</i>			
Hidroxiurea	Vasodilatación	NCT01880866	Fase 0
(-)-Epicatequina	Mejoría de función endotelial	NCT01880866	Fase I
<i>Estudios en modelos animales</i>			
Micofenolato mofetil, dexametasona, etanercept, ciclosporina, maraviroc			

FIH: factor inducible de hipoxia. MOLc: células de médula ósea inmadura circulantes

**Tabla 5** Hipertensión pulmonar tipos II, III, IV Y V<sup>2,8,9</sup>

Medicamento	Acrónimo / Enfermedad	Identificación NCT	Fase clínica
<i>Hipertensión pulmonar tipo II (enfermedad cardíaca izquierda)</i>			
Macitentan	MELODY – 1	NCT02070991	Fase II
Vericiguat	SOCRATES-PRESERVED	NCT01951638	Fase II
Sildenafil	HGP1207	NCT01913847	Fase III
Macitentan	SOPRANO	NCT02554903	Fase II
Denervación pulmonar	Ablación plexo ganglionar PADN-5	NCT02374229 NCT02220335	Fase I Sin dato
<i>Hipertensión pulmonar tipo III (enfermedad pulmonar)</i>			
Treprostinil	INCREASE-OL	NCT02633293	Fase II/III
<i>Hipertensión pulmonar tipo IV</i>			
Macitentan	MERIT-1	NCT02021292	Fase II
Iloprost	Postembolic residual PH	NCT02238535	Fase II
Denervación pulmonar	Uso de radiofrecuencia	NCT02745106	Fase II
<i>Hipertensión pulmonar tipo V</i>			
Tadalafil	Sarcoidosis	NCT01324999	Fase II/III
Bosentan	Sarcoidosis	NCT00581607	Fase II/III
Sildenafil	Talasemia	NCT00872170	Fase II/III
Macitentan	Anemia células falciformes	NCT02651272	Fase I

- Inhibición de amplio espectro de HDAC: tricostatina A
- Inhibición selectiva de HDAC clase II
- Inhibidor de DNMT (DNA methyltransferase): azacitidina – 5
- Inhibidor de MiARN: miravirsén, MRX34

## Evaluación y consejería genética

Desde el descubrimiento de la asociación entre la hipertensión arterial pulmonar hereditaria y las mutaciones en el gen-2 del receptor de la proteína morfogénica del hueso (BMPR2) se ha avanzado mucho en la comprensión de las bases genéticas de la hipertensión arterial pulmonar. Recientemente se han descrito nuevas asociaciones entre ésta y mutaciones en otros genes, como caveolina – 1 y KCNK3. Estos avances han permitido el desarrollo de la tecnología genómica para personalizar el tratamiento especializado y mejorar las herramientas para predecir el desarrollo de la enfermedad en portadores susceptibles<sup>4</sup>.

El paciente con hipertensión arterial pulmonar deben ser evaluado con el objetivo de descartar formas hereditarias o familiares y considerar estudios genéticos en aquellos con un alto índice de sospecha. Así mismo, es pertinente tener en cuenta las implicaciones éticas y legales de la identificación de mutaciones genéticas específicas y del riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar antes de realizar estas pruebas<sup>4</sup>.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

1. Guignabert C, Tu L, Girerd B, et al. New molecular targets of pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension: importance of endothelial communication. *Chest*. 2015;147:529–37.
2. Hoeper MM, McLaughlin VV, Al Dalaan AM, et al. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016. Published Online: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00542-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00542-1)
3. Kim JD, et al. Epigenetic modulation as a therapeutic approach for pulmonary arterial hypertension. *Experimental & Molecular Medicine*. 2015;47:e175, <http://dx.doi.org/10.1038/emm.2015.45>
4. Zamanian RT, Kudelko KT, Sung YK, et al. Current clinical management of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014;115:131–47.
5. Hu J, Xu Q, McTiernan Ch, et al. Novel targets of drug treatment for pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-015-0125-4>
6. [https://clinicaltrials.gov/ct2/result;1;pulmonary arterial hypertension/recruiting studies/interventional studies/Adult – Seniors/Phase 0,1,2,3](https://clinicaltrials.gov/ct2/result;1;pulmonary%20arterial%20hypertension/recruiting%20studies/interventional%20studies/Adult%20-%20Seniors/Phase%200,1,2,3).
7. [https://clinicaltrials.gov/ct2/result: pulmonary hypertension/open studies/interventional studies/Adult – Seniors/Phase 0,1,2,3](https://clinicaltrials.gov/ct2/result;pulmonary%20hypertension/open%20studies/interventional%20studies/Adult%20-%20Seniors/Phase%200,1,2,3).
8. Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the pulmonary artery denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(pii):e002837.
9. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1092.