

©Servicio de Cardiología, Hospital Sanitas CIMA Barcelona, Servei de Medicina Intensiva, Consorci Sanitari Integral, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

†Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: pinilla@secardiologia.es (J.M. García-Pinilla).

On-line el 27 de noviembre de 2017

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
2. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart

failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:713–720.

3. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:1956–1964.
4. Matsue Y, Damman K, Voors A, et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:3042–3051.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of American. *Circulation*. 2017;136:e137–e161.
6. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al. Physician's guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY International Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017. <https://doi.org/10.1002/ehf.887>.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.10.011>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.10.038>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.001>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selección de lo mejor del año 2017 en hipertensión pulmonar



Selection of the Best of 2017 in Pulmonary Hypertension

Sr. Editor:

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por el remodelado vascular pulmonar y el consecuente aumento de las resistencias vasculares pulmonares. Este aumento de poscarga inicialmente genera hipertrofia adaptativa del ventrículo derecho (VD), que finalmente claudica y se produce insuficiencia cardíaca derecha y muerte¹.

La Organización Mundial de la Salud clasifica la hipertensión pulmonar (HP) en 5 grandes grupos atendiendo a similitudes clínicas, hemodinámicas e histológicas. Las entidades más prevalentes son la HP asociada con cardiopatía izquierda (grupo 2) y la HP relacionada con enfermedad respiratoria o hipoxia (grupo 3). Sin embargo, la HAP y sus formas relacionadas (grupo 1) son objeto de intensa investigación pese a ser muy infrecuente. Los continuos avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y el desarrollo de nuevas terapias han mejorado la supervivencia de los pacientes con HAP¹, pero el pronóstico sigue siendo dramático. Los tratamientos actuales no revierten la progresión de la enfermedad y las estrategias diagnósticas disponibles no son óptimas para detectarla en una fase precoz.

Durante 2017 se ha consolidado el uso de las últimas novedades terapéuticas y la estratificación del riesgo que recomiendan las guías, ha mejorado el conocimiento de la fisiopatología y la genética de la HAP y se ha establecido el tratamiento de la HP tromboembólica crónica (HPTEC) no operable.

Hay un nuevo fármaco comercializado en cada una de las 3 vías fisiopatológicas disponibles como dianas terapéuticas¹: a) el antagonista del receptor de la endotelina, macitentan; b) para la vía del óxido nítrico, el riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble, y c) para la vía de la prostaciclina, el selexipag, agonista del receptor I₂ de la prostaciclina.

Además, el tratamiento combinado de inicio se establece como estrategia terapéutica para pacientes incidentes^{1,2} tras el ensayo AMBITION (terapia inicial con un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 [tadalafilo] y un antagonista del receptor de la endotelina [ambri-sentán]).

La estratificación del riesgo multidimensional propuesta por las guías se ha validado. Al integrar múltiples marcadores de riesgo, con objetivos de bajo riesgo marcados, guía la selección del tratamiento y tiene impacto en la supervivencia³.

Respecto a los avances en fisiopatología y genética, además de la vasoconstricción, principal diana terapéutica de los tratamientos disponibles, se van descubriendo otros mecanismos implicados en la obstrucción progresiva del lecho vascular pulmonar característico de la HAP. Algunos de ellos son: proliferación celular, inhibición de muerte celular, inflamación, alteración inmunitaria, excesiva activación de las vías de señalización y alteración de la función mitocondrial y del metabolismo oxidativo. Esta reciente «teoría metabólica» apunta que esta desregulación metabólica no se circunscribe al lecho vascular pulmonar, sino que está presente en el VD y el músculo esquelético. Además, la afección del sistema inmunitario con participación de la médula ósea convierte la HAP en una enfermedad sistémica⁴.

Esta alteración de múltiples vías metabólicas está condicionada genéticamente. El primer gen que se relacionó con la HAP es *BMPR2*, que codifica el receptor de la proteína morfogenética tipo 2 y regula múltiples funciones celulares. Se han descrito mutaciones en *BMPR2* en el 75% de las formas familiares y el 25% de las idiopáticas, con herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta (20%), variable según el sexo (el 42% de las mujeres frente al 14% de los varones) y con expresividad variable. Se conocen más de 300 mutaciones en *BMPR2*. Recientemente se han descubierto nuevos genes implicados en el desarrollo de HAP, como *KCNK3* (codifica un canal de potasio dependiente del pH), *TBX4* (codifica el factor de transcripción *TBX4* implicado en el desarrollo embrionario) o *EIF2AK4*, relacionado con la aparición de enfermedad venooclusiva pulmonar y apoyo para su correcto diagnóstico en presencia de la mutación⁵. Se abre la puerta al consejo genético y al diagnóstico precoz de los familiares de pacientes.

El tratamiento de elección de la HPTEC (grupo 4) sigue siendo la tromboendarterectomía pulmonar en un centro de referencia para HPTEC, con baja mortalidad y buena supervivencia a largo plazo. En pacientes no subsidiarios de tromboendarterectomía, el riociguat ha mostrado beneficio y es el único fármaco recomendado por las guías de práctica clínica para el tratamiento de la HPTEC. Además, se ha demostrado en 2017 que la angioplastia de arterias pulmonares (AAP)⁶ es una opción terapéutica real para estos pacientes. La AAP mejora los parámetros hemodinámicos, los síntomas y la capacidad

funcional de los pacientes con HPTEC inoperables. Entre las posibles complicaciones están la hemoptisis, la rotura vascular, el edema de reperfusión o el derrame pleural hemorrágico. Los resultados de la AAP son muy satisfactorios, y están en marcha estudios controlados a largo plazo.

En 2017 se ha progresado en el conocimiento de las bases moleculares y genéticas de la HAP. Como consecuencia, se están estudiando nuevas terapias⁴ (sistema de la serotonina, canales iónicos, regulación de la proliferación celular, etc.), lo que conducirá al desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas que actúen sinérgicamente con los actuales para detener la progresión de la enfermedad e incluso revertirla.

Queda pendiente el diagnóstico precoz, que aumenta la supervivencia¹. El estudio genético, las emergentes técnicas de imagen y un mayor uso de la ergoespirometría en poblaciones de riesgo contribuirán a este propósito.

Además, es preciso seguir investigando el tratamiento de la HP de los grupos 2 y 3, hoy tan prevalentes y huérfanas de terapia.

María Lázaro Salvador^{a,*}, Pilar Escribano Subías^b,
Antonio Castro Fernández^c, Pedro Hernández Simón^a,
Alejandro Berenguel Senén^a y Luis Rodríguez Padial^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^bServicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: maria.lasal@gmail.com (M. Lázaro Salvador).

On-line el 27 de noviembre de 2017

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BA, Galie N. Diagnosis, treatment, and clinical management of pulmonary arterial hypertension in the contemporary era. A review. *JAMA Cardiol.* 2016;1:1056–1065.
2. Sitbon O, Gaine S. Beyond a single pathway: Combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016;25:408–417.
3. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>. pii: 1700889.
4. Harvey LD, Chan SY. Emerging metabolic therapies in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Med.* 2017;6:43.
5. Navas P, Tenorio J, Quezada CA, et al. Molecular analysis of BMPR2, TBX4 and KCNK3 and genotype-phenotype correlations in Spanish patients and families with idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1011–1019.
6. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0119-2016>. pii: 160119.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.10.011>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.11.001>

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.10.038>
0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selección de lo mejor del año 2017 en trasplante cardíaco y asistencia ventricular



Selection of the Best of 2017 in Cardiac Transplant and Ventricular Assist Devices

Sr. Editor:

El pasado diciembre de 2017 se cumplieron 50 años desde que el Dr. Barnard realizó el primer trasplante cardíaco (TxC) de la historia en Ciudad del Cabo, Sudáfrica. Desde entonces, más de 100.000 pacientes han recibido un TxC en todo el mundo, cerca de 8.000 en España¹. En estas 5 décadas, el TxC se ha consolidado de manera indiscutible como la alternativa terapéutica de elección para los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) refractaria.

Gracias a los sucesivos avances terapéuticos surgidos, la supervivencia media de los receptores de TxC se ha incrementado progresivamente y se sitúa en torno a 12 años en las cohortes más recientes¹. En paralelo, ha tenido lugar una expansión de las indicaciones del procedimiento, para el que actualmente hay pocas contraindicaciones absolutas. El principal talón de Aquiles del TxC sigue siendo el escaso número de órganos disponibles, que dificulta la generalización de esta terapia a toda la población de pacientes que podrían beneficiarse de ella.

El sistema español de distribución de donantes cardíacos se basa en unos criterios de prioridad que se acuerdan entre todos los grupos de TxC del país y en 2017 han sido revisados en profundidad (tabla). El sistema actual prima especialmente a los candidatos que requieren dispositivos de asistencia circulatoria mecánica de corta duración, a los que confiere el nivel de máxima prioridad, denominado «urgencia grado 0», dado su alto riesgo de fallecimiento a corto plazo. En los últimos años, la prolongación de los tiempos de espera para el TxC se ha traducido en un incremento progresivo del número de candidatos que acceden mediante el código de prioridad urgente¹.

El estudio multicéntrico ASIS-TC² revisó los resultados del protocolo español de urgencia grado 0 para TxC durante el periodo 2010–2015. Este trabajo demostró el buen rendimiento del sistema, que permitió que el 79% de los pacientes incluidos en lista de espera con el máximo nivel de prioridad pudiesen recibir un TxC con una demora media ligeramente superior a 7 días. En esta serie, la mortalidad precoz tras el TxC urgente fue elevada, sobre todo entre los pacientes que requerían asistencia preoperatoria con dispositivos biventriculares u oxigenadores extracorpóreos de membrana.

Otra consecuencia de la poca disponibilidad de donantes cardíacos es el progresivo incremento de su media de edad y la aceptación de órganos con largos tiempos de isquemia¹. Pese a que algunos estudios han mostrado buenos resultados del TxC con estos donantes subóptimos, aún hay reticencia a su uso generalizado. Es motivo de controversia, por ejemplo, la necesidad de realizar una angiografía para excluir enfermedad coronaria de todos los donantes mayores de 60 años.

Recientemente, se han propuesto algunas estrategias encaminadas a incrementar el número de donantes cardíacos utilizables. Destacan, en primer lugar, los sistemas de perfusión normotérmica *ex vivo* del corazón donado³, que permiten el transporte del órgano latiendo y metabólicamente activo, lo que incrementa su tolerancia a la isquemia y preserva su funcionalidad. Algunos grupos también han presentado resultados iniciales prometedores de emplear corazones procedentes de donantes fallecidos en parada circulatoria controlada⁴. Por último, en algunos países se han implementado programas de *scouting* o tutela de los equipos de extracción desde los centros trasplantadores, y se ha conseguido un incremento notable de la proporción de corazones donados que finalmente se implantan en un receptor.

En el contexto actual de escasa disponibilidad de donantes cardíacos, cobra especial interés el desarrollo de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) de larga duración. En los últimos años, los DAVI intracorpóreos de flujo continuo se han impuesto a otras modalidades de asistencia, gracias a sus excelentes