

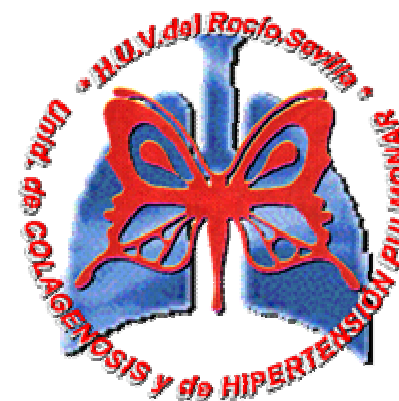


ESCLERODERMIA Y MIOPATÍAS INFLAMATORIAS: NUEVOS CONCEPTOS.

Hipertensión arterial pulmonar en la esclerodermia: aspectos diagnósticos y pauta terapéutica

Julio Sánchez Román

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de M.I. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

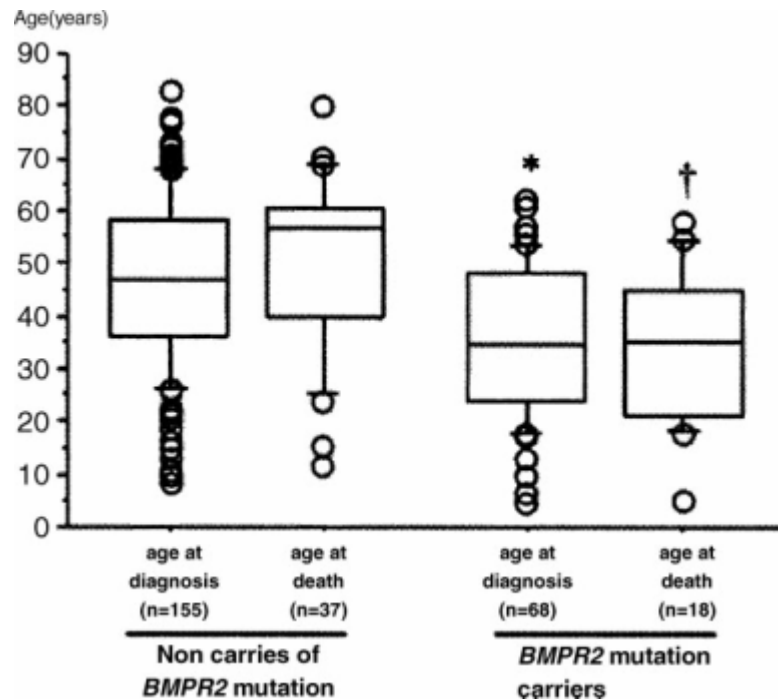


(Versión comentada de la ponencia)

*La primera condición para tratar adecuadamente la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con ESCLERODERMIA (ES) es establecer un diagnóstico **CORRECTO** y **PRECOZ***

Marcadores genéticos: su importancia en la HAP

Las mutaciones en BMPR2 conllevan:



- Un mayor riesgo de sufrir HTP (20 %).
- Predominio femenino (*¿Δ muerte fetal en varones?*)
- Menor edad de inicio y de fallecimiento.
- Anticipación genética
- Mayor gravedad hemodinámica.
- Peor respuesta al tratamiento.
- Menor respuesta a test vasodilatador.

Carecen de utilidad en HAP asociada a ES y otras conectivopatías aunque se han publicado algunas asociaciones de dudoso valor

Disminución significativa de la frecuencia del alelo *6bINS* (polimorfismo de endogлина) en ES-HAP (*Wipff J et al. Rheumatol 2007*) y asociación negativa con polimorfismos de *IL-23* (*Agarwal SK et al. Rheumatol 2009*) en ES asociada a HAP.

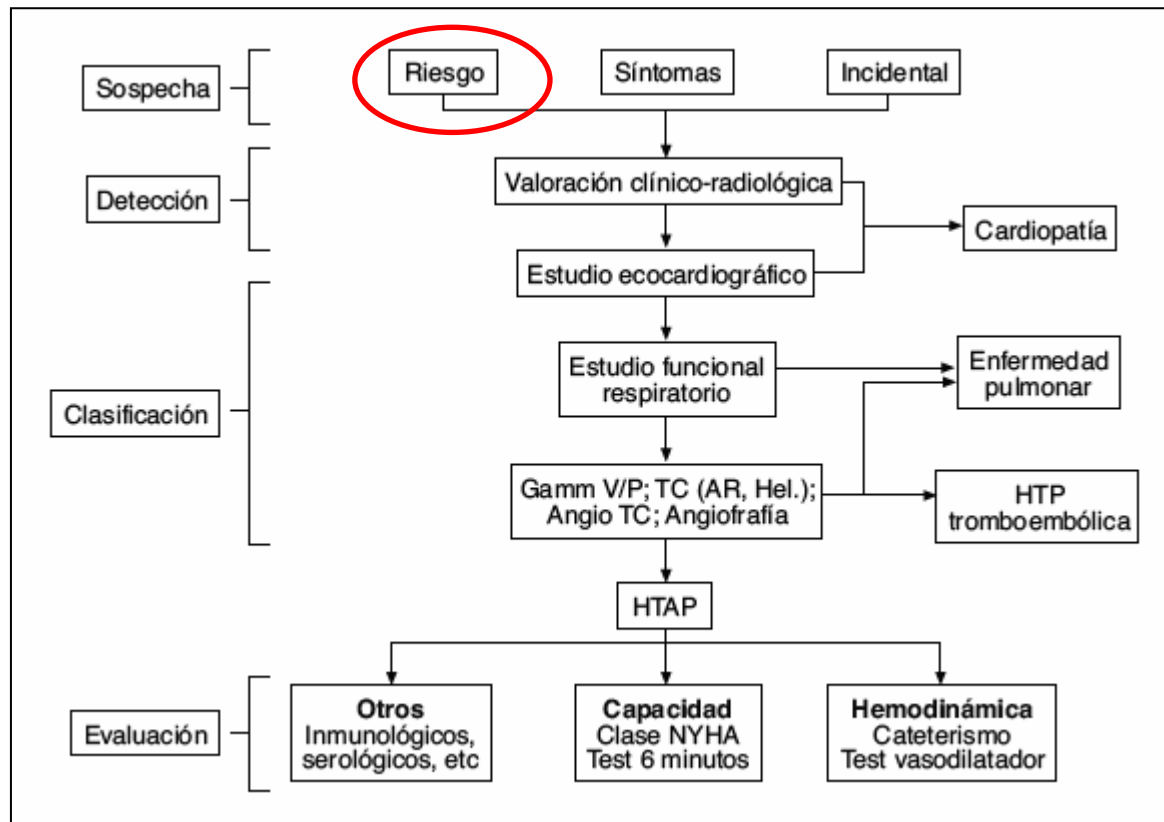
Algunos predictores de HAP en pacientes con esclerodermia

- **Formas limitadas: RR=2.8**
- **Postmenopausia: RR=5.2**
- **Fenómeno de Raynaud (?)**
- **HLA-B35: RR=2.8.**
- **HLA DRw6 y HLA DRw52.**
- **Anti-centrómero (negativo para anti-Scl-70)**
- **Anti-U3-RNP (HAP+FP).**
- **Anti Th/To (HAP+FP)**
- **Anti-B23 (proteína nucleolar de proliferación celular).**
- **Complejos plasmina- α -inhibidor (PIC).**
- **Elevación de NT-proBNP.**
- **Descenso aislado de DLco (CVF/Dlco > 1,8).**

Pero... ¿hay esclerodermia sin Raynaud?

*Preston & Nicholas (Curr Opin Rheum 2003)
Stent V. et al. (Ann Rheum Dis 2003; Arthritis Rheum 1992 y 2005)*

Sufrir ESCLERODERMIA ya es un importante factor de riesgo de HAP



- La HAP es una complicación grave y relativamente frecuente en pacientes con ES y otras conectivopatías.
- El algoritmo para su diagnóstico es idéntico al que se utiliza en pacientes con HAPI.
- Estos pacientes son susceptibles de diagnóstico (y tratamiento) precoz por pertenecer a un grupo de riesgo conocido.
- Posibilidad de realizar “rastreo” en estos pacientes.

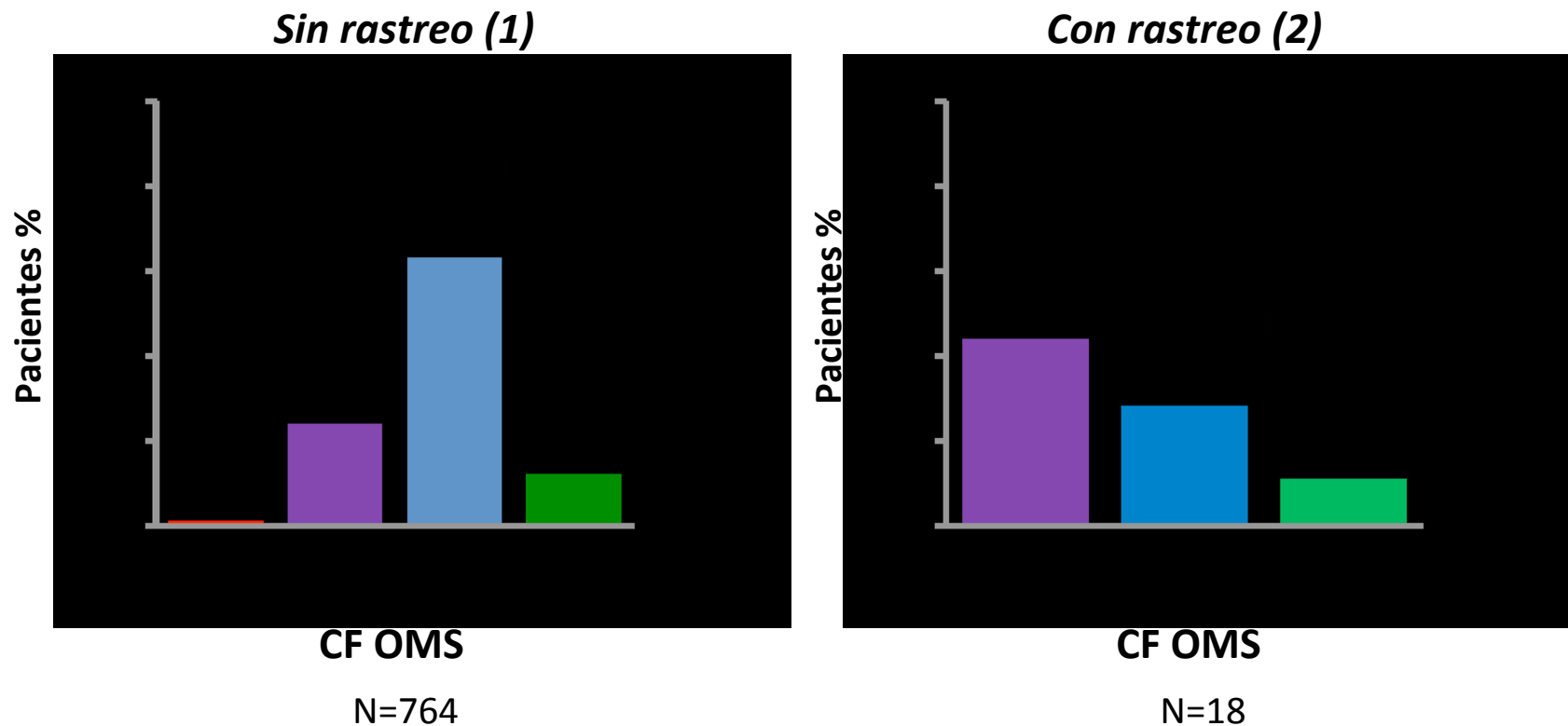
Prevalencia de HAP en población general $\approx 50 / 1.000.000$.
Prevalencia de HAP en pacientes con ES $\approx 14,5 / 100$

Sánchez Román et al Rev Clin Esp.2008.
García Hernández et al (en prensa).



CLASE FUNCIONAL EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

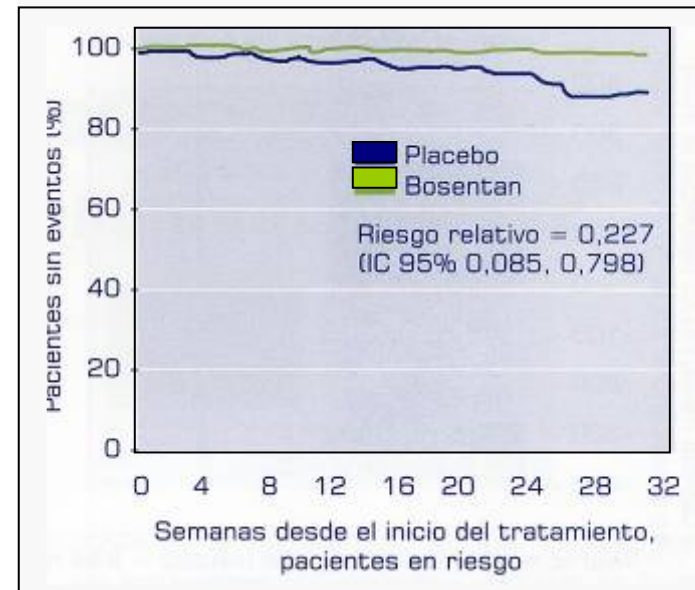
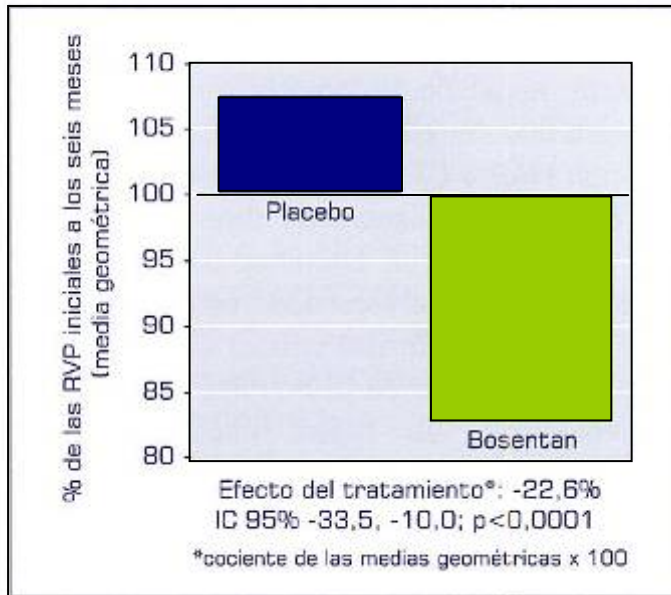
Los pacientes incluidos en grupos de riesgo (sometidos a *screening* periódico) se diagnostican en fases mas precoces



1.- Humbert M et al. Am J Respir Crit Care Med 2006.

2.- Hachulla E et al. Arthritis Reum 2005.

Tratamientos en pacientes con HAP CF II con BOSENTAN. (EARLY, 2007)



El inicio del tratamiento en fases tempranas de la HAP favorece la evolución de los pacientes

	<u>Bosentan</u>	<u>Placebo</u>
Total Pacientes	93	92
Enferm. sistem.	16 (17 %)	18 (19 %)
Esclerosis sistem.	9 (10 %)	6 (7 %)

Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography

J. Sánchez-Román¹, C. F. Opitz², O. Kowal-Bielecka³, F. J. García-Hernández¹, M. J. Castillo-Palma¹ and D. Pittrow⁴ for the EPOSS-OMERACT Group

Es de gran importancia la realización periódica de ecocardiografía (nosotros la realizamos anualmente) en pacientes con ES para detectar HAP en fases iniciales de su evolución

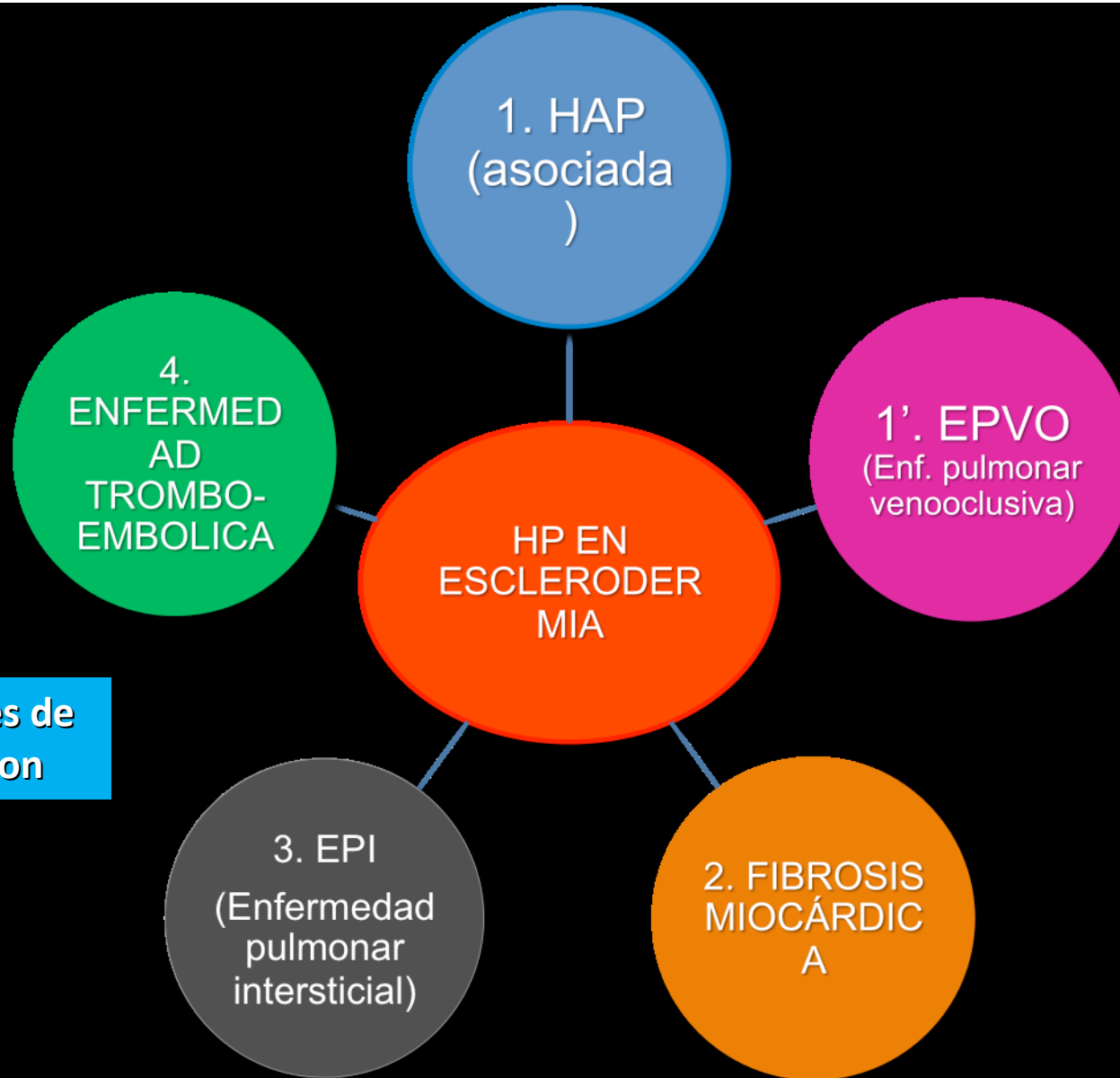
Pero...

*¿Cuál es la prevalencia
real de HAP en la ES?*

En estos pacientes...

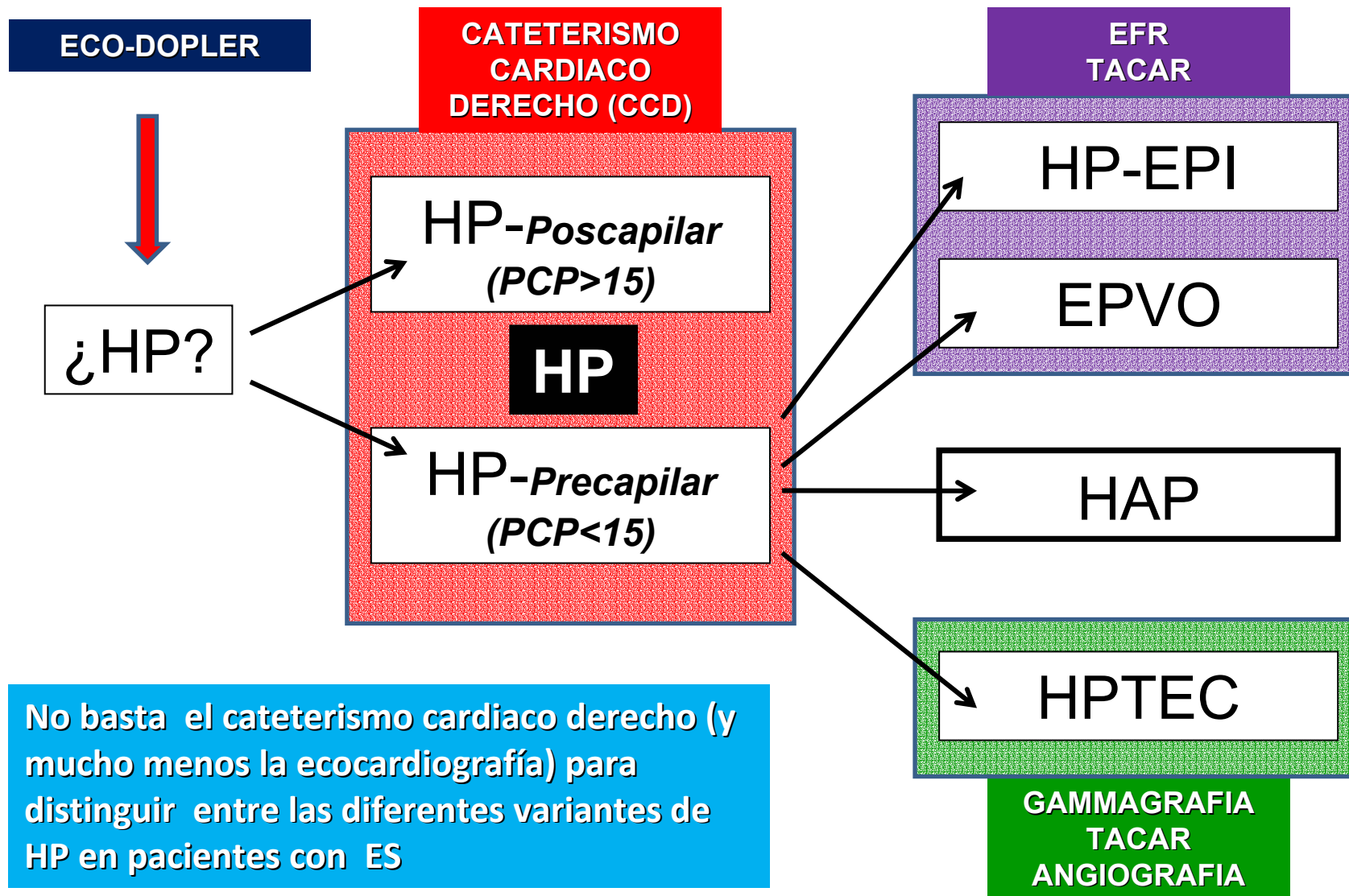
¿HP es sinónimo de HAP?

El
de
co
id



Variantes posibles de HP en pacientes con

ES



PCP= presión capilar pulmonar; EPI= enfermedad pulmonar intersticial; EPVO= enf. pulmonar venooclusiva; HPTEC:= hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

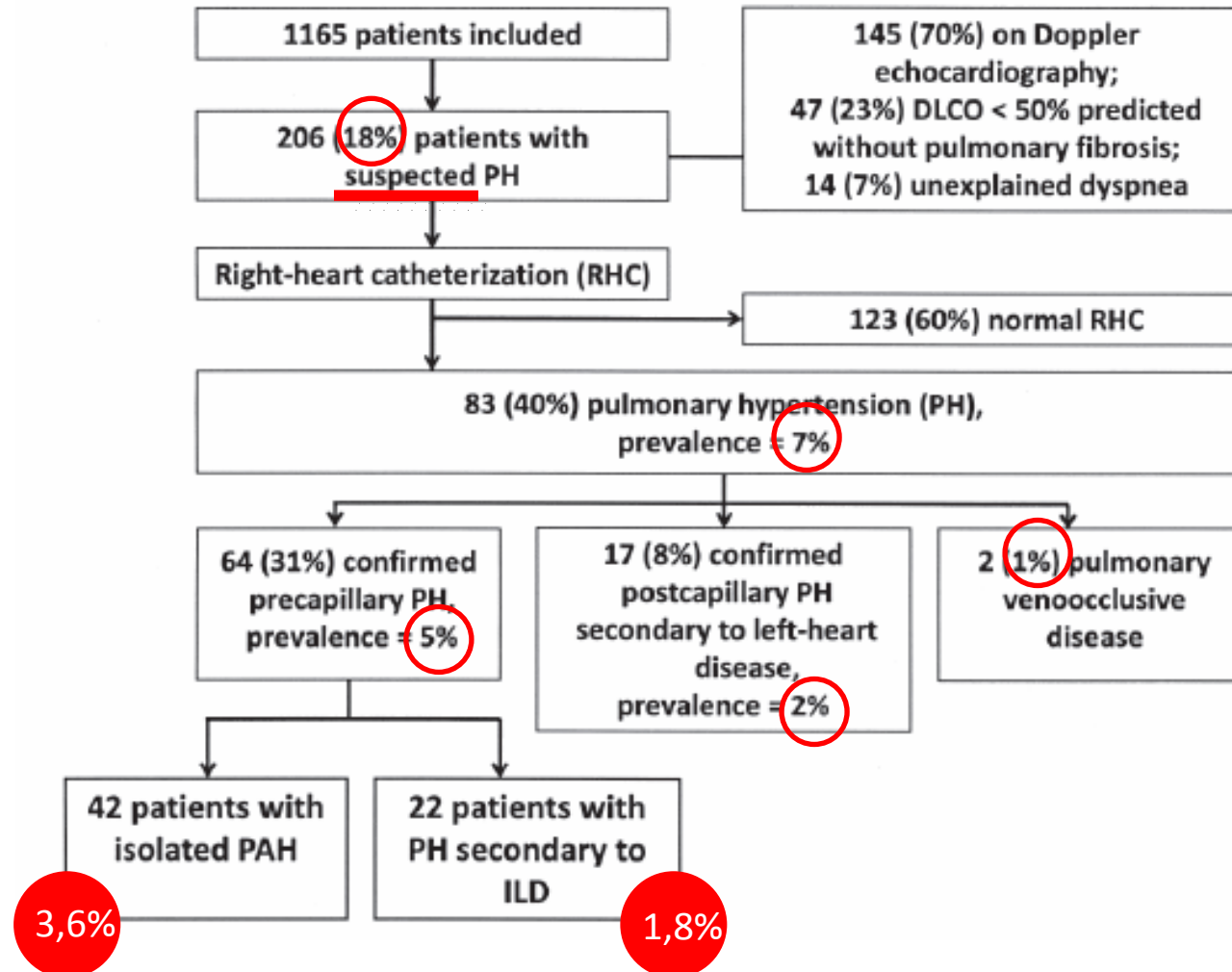
Es frecuente la utilización errónea de la terminología en los estudios de prevalencia de HAP en ES

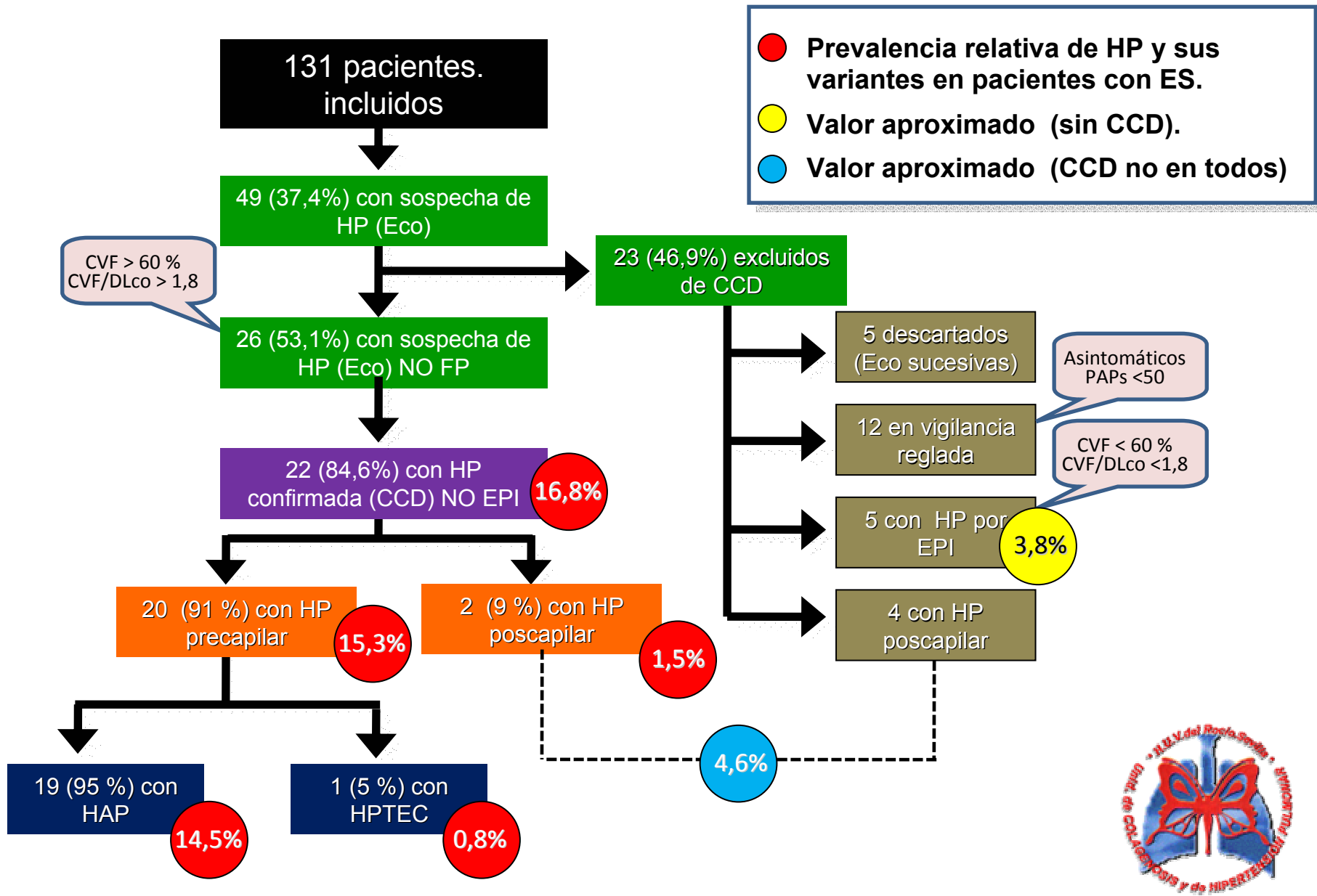
Estudios sobre prevalencia de HAP en pacientes con ES	Prevalencia de ¿HAP?	En realidad determinan
Pope et al, 2005	33 %	HP (Eco)
Mukerjee et al, 2003	12 %	HP precapilar (CCD)
Mc Gregor et al, 2001	13 %	HP (Eco)
Hachulla. et al, 2005	8%	HAP (CCD). Pero excluyen del estudio pac. con EPI
Wigley FM et al, 2005	26,7%	HP (Eco). Incluyen EMTC
Vonk et al, 2009	10%	HP precapilar (CCD)
El muy reciente estudio de Avouac discrimina muy adecuadamente entre las diferentes variantes de HP	3,6%	HAP (CCD)

Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis in European Caucasians and Metaanalysis of 5 Studies

J Rheumatol First Release September 1 2010; doi:10.3899/jrheum.100245

JÉRÔME AVOUAC, PAOLO AIRÒ, CHRISTOPHE MEUNE, LORENZO BERETTA, PHILIPPE DIEUDE, PAOLA CARAMASCHI, KIET TIEV, SUSANNA CAPPELLI, ELISABETH DIOT, ALESSANDRA VACCA, JEAN-LUC CRACOWSKI, JEAN SIBILIA, ANDRÉ KAHAN, MARCO MATUCCI-CERINIC, and YANNICK ALLANORE





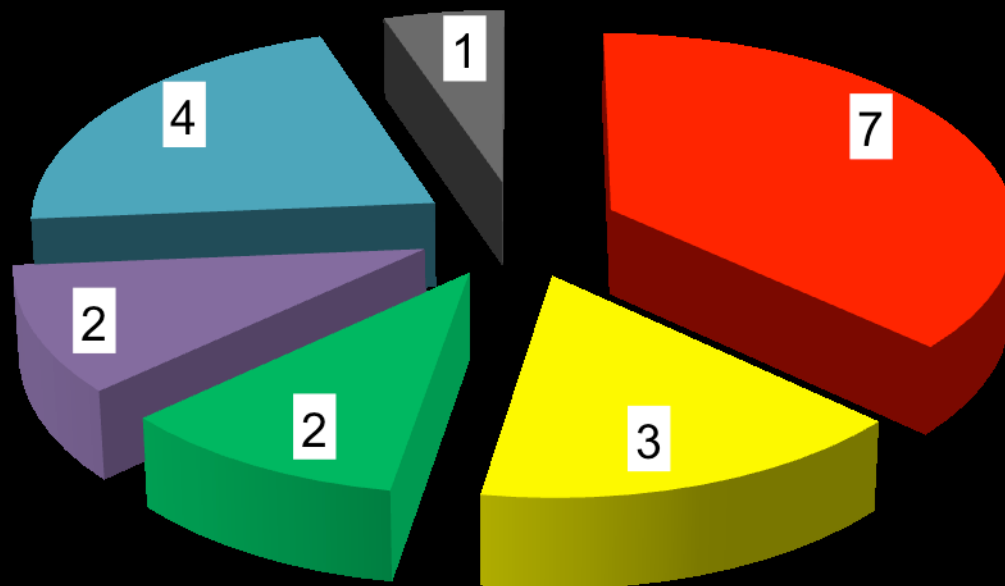
Ver
comentario

**Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar .
(H.U. Virgen del Rocío.- Sevilla)**

Comentario

Nuestra sistemática es muy parecida a la de Avouac y colaboradores. Realizamos ecocardiografía (EcoD) anual de screening en todos los pacientes con ES. La sospecha de HP mediante ecocardiografía sienta la indicación para aplicar el protocolo completo (estudio funcional respiratorio, TC de alta resolución, cateterismo cardiaco derecho). Se excluye de CCD a los pacientes con causa evidente de HP distinta de HAP (EPI o cardiopatía francas).

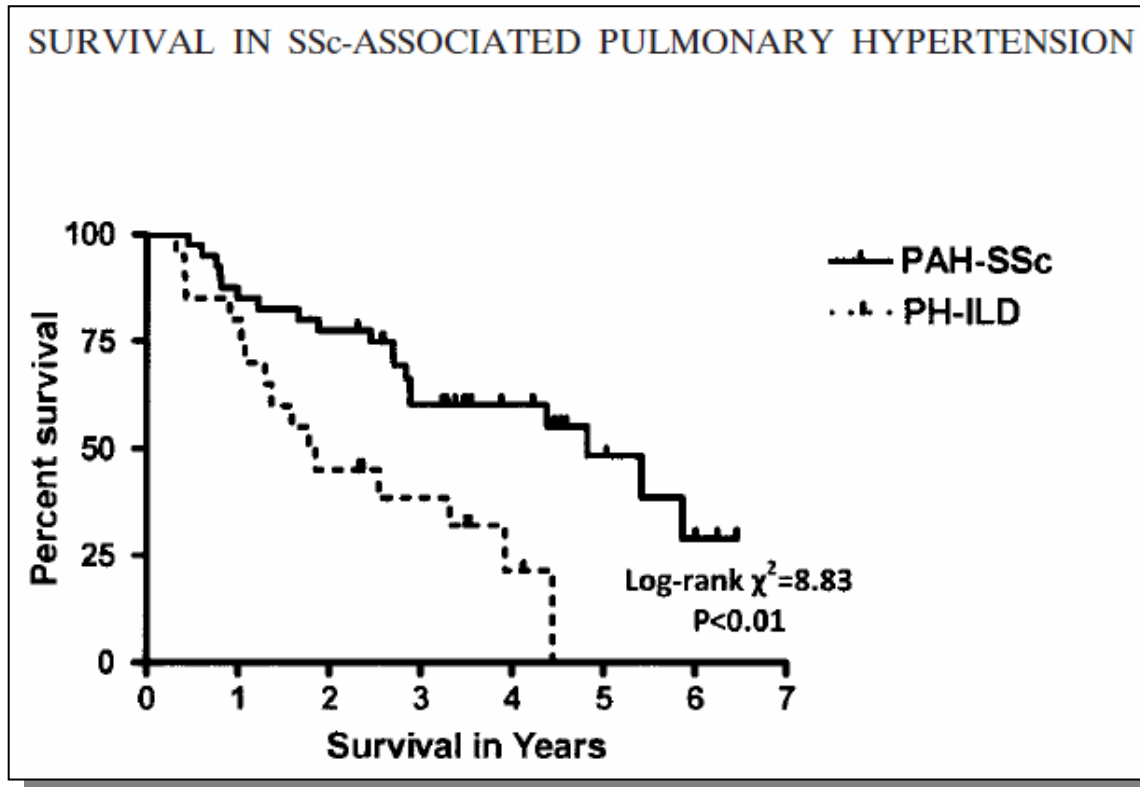
Nuestro punto de corte para “sospecha” de HP mediante Eco-D (y realizar cateterismo) es algo mas bajo (PAPs > 35 mm Hg) que el elegido por Avouac (PAPs >40 mm Hg). Ello puede explicar , en parte, que el número de pacientes con HAP que detectamos nosotros sea mayor.



Un considerable número de pacientes con ES e HAP tienen algún grado (menor) de afectación pulmonar intersticial.

*Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar .
(H.U. Virgen del Rocío.- Sevilla)*

La mortalidad por HAP en ES sigue siendo muy elevada



Tanto la HAP como la HP dependiente de EPI (sobre todo esta última) confieren una elevada mortalidad en pacientes con ES

La mortalidad por HAP en ES sigue siendo muy elevada

Mathai et al. Arthritis & Rheumatism 2009; 60: 569–577

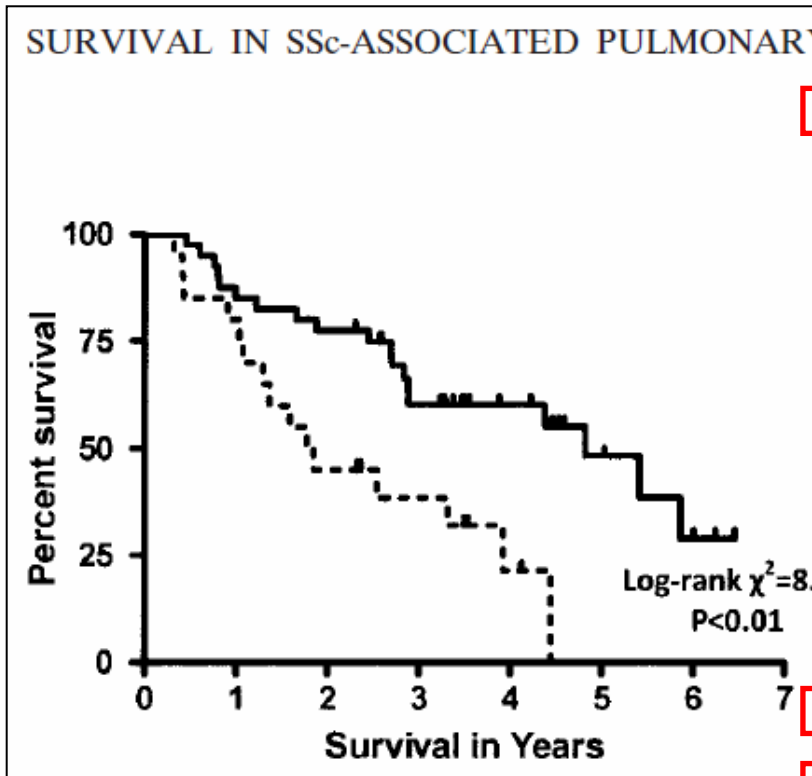


Table 3. Multivariable model of risk factors for mortality in the entire cohort*

	HR (95% CI)	P
Diagnosis of ILD vs. PAH	5.15 (1.73–15.3)	<0.01
PVR index, Wood units/m ²	1.05 (1.01–1.09)	<0.01
DLCO, % predicted	0.99 (0.96–1.02)	0.57
lcSSc vs. dcSSc	0.64 (0.24–1.69)	0.36

— PAH-SSc
 - - - PH-ILD

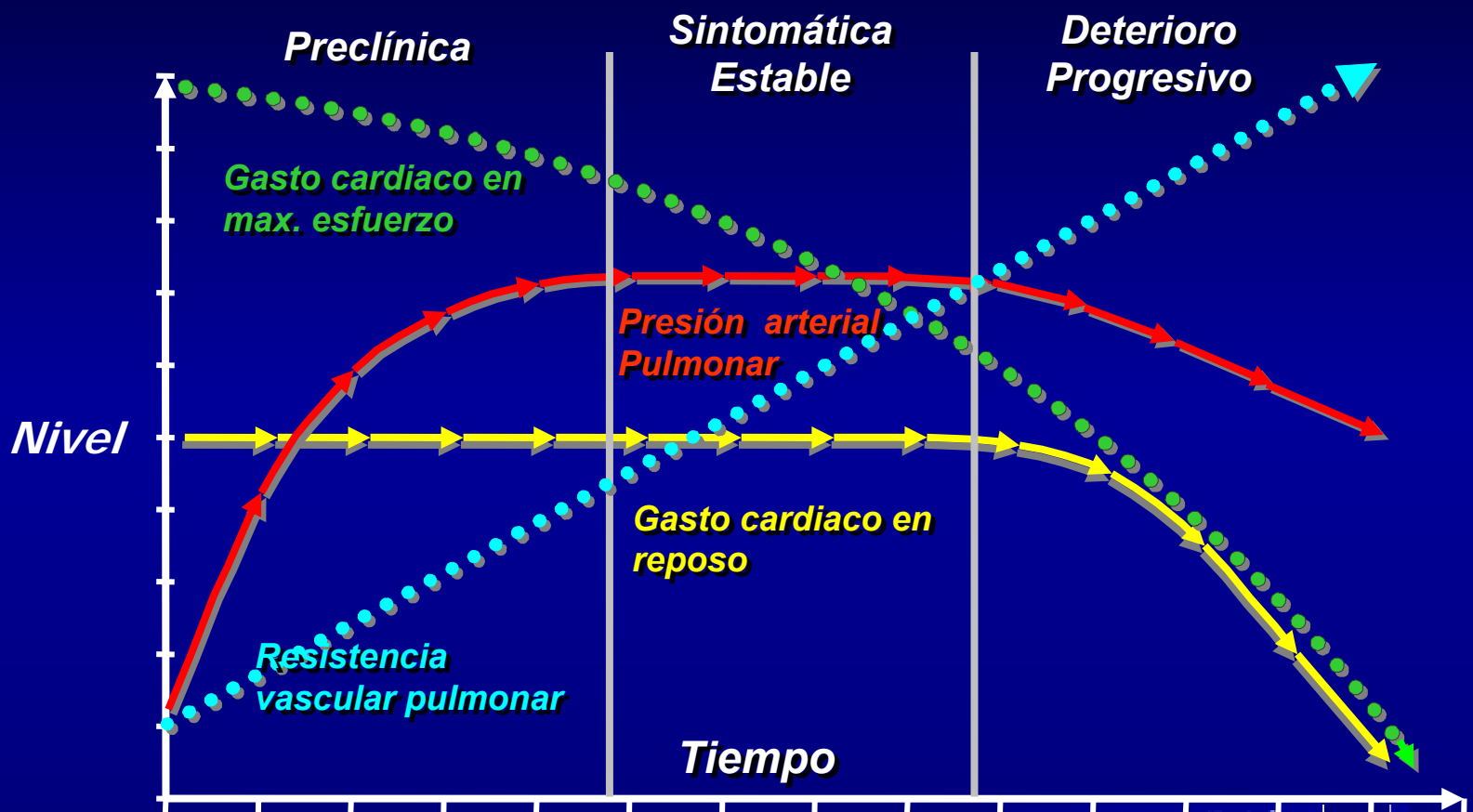
¿Y la PAPmedia?

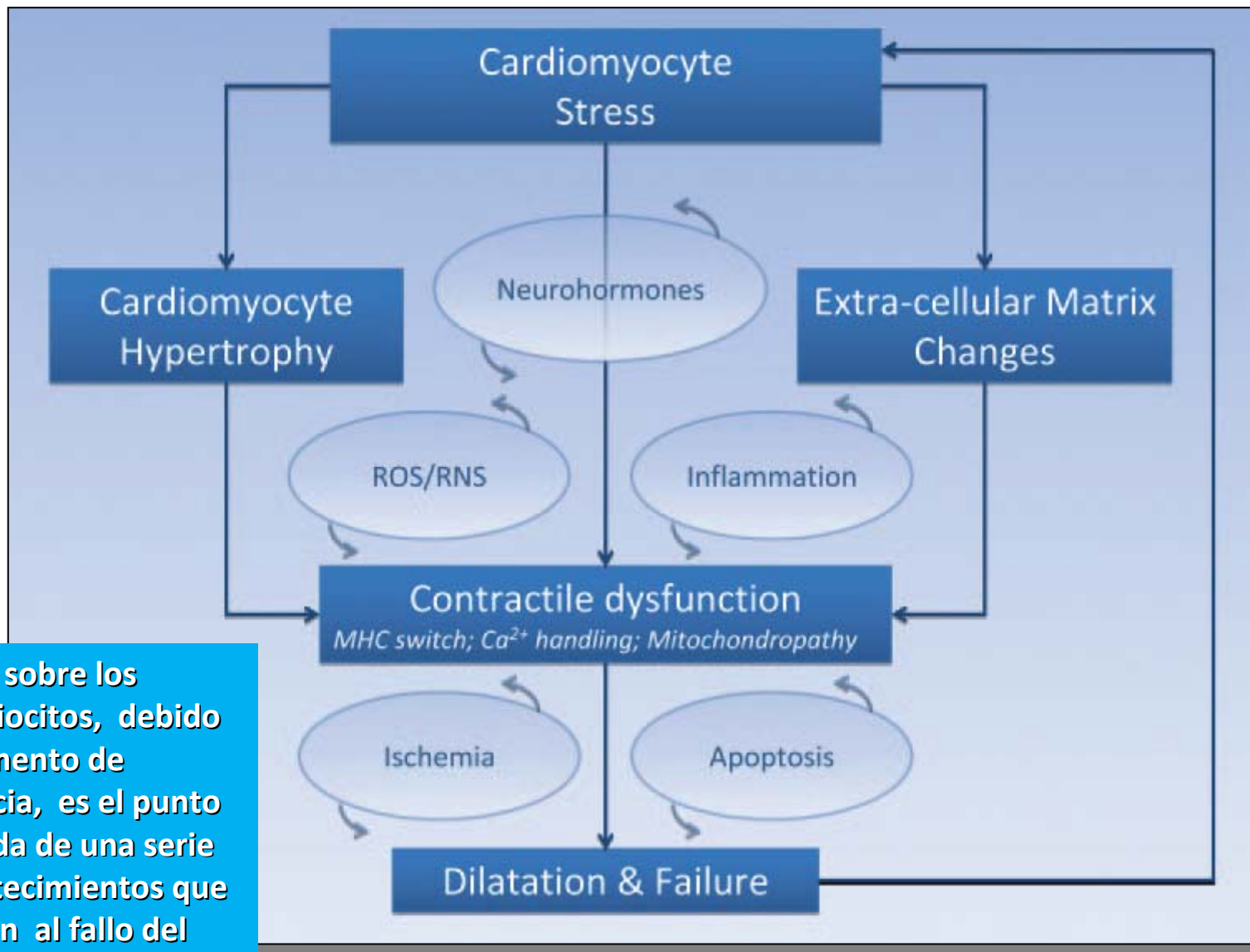
Table 4. Risk factors for mortality or transplant in patients with ILD-associated PH and patients with PAH*

	HR (95% CI)	P
ILD-associated PH		
African American race	2.76 (0.92–8.3)	0.07
DLCO, % predicted	0.93 (0.87–0.98)	0.02
Mean pulmonary artery pressure, mm Hg	1.07 (0.99–1.15)	0.09
PVR index, Wood units/m ²	1.06 (1.00–1.19)	0.04
PAH		
Cardiac index, liters/minute/m ²	0.41 (0.19–0.97)	0.04
PVR index, Wood units/m ²	1.05 (1.02–1.09)	0.02

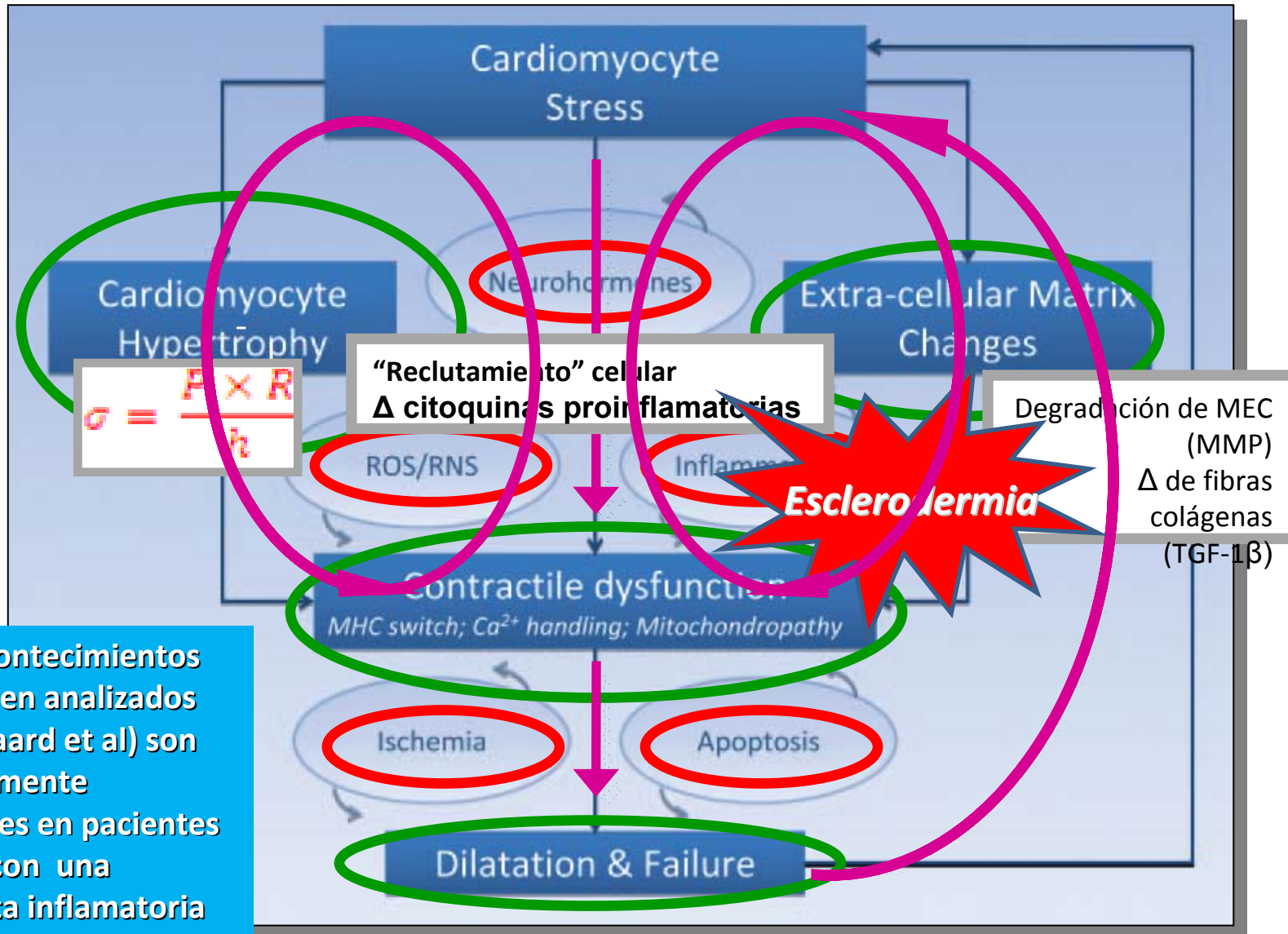
Los factores de riesgo verdaderamente importantes (aparte de la EPI) están relacionados con los índices de sobrecarga del ventrículo derecho (resistencia vascular pulmonar, índice cardíaco) y no con la PAPm

Progresión hemodinámica de la HTP





El stres sobre los cardiomiocitos, debido al incremento de resistencia, es el punto de partida de una serie de acontecimientos que conducen al fallo del VD.

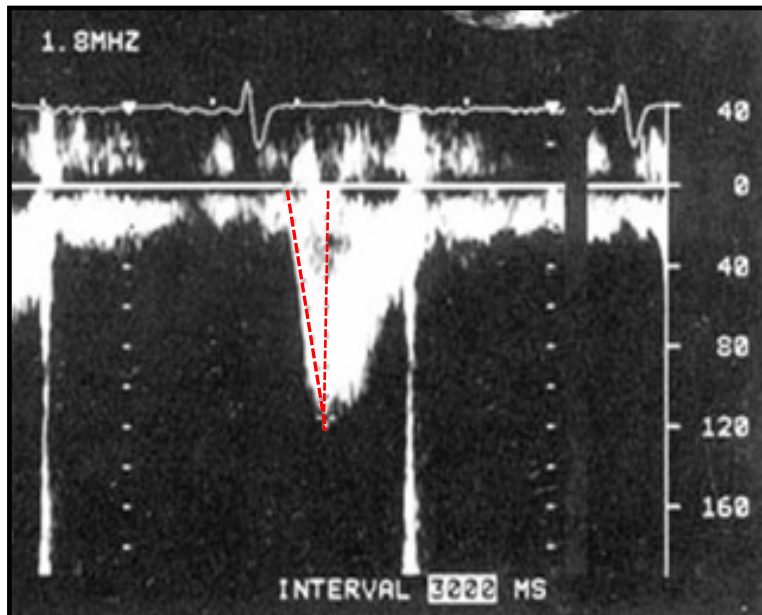


Estos acontecimientos (muy bien analizados por Bogaard et al) son especialmente relevantes en pacientes con ES, con una respuesta inflamatoria intensa.

Adaptado de Bogaard et al. CHEST 2009; 135:794–804)

En la ECOCARDIOGRAFÍA

Debemos buscar algo más que....



$$\text{PAPm} = 90 - 0,6 \times \text{TA}$$

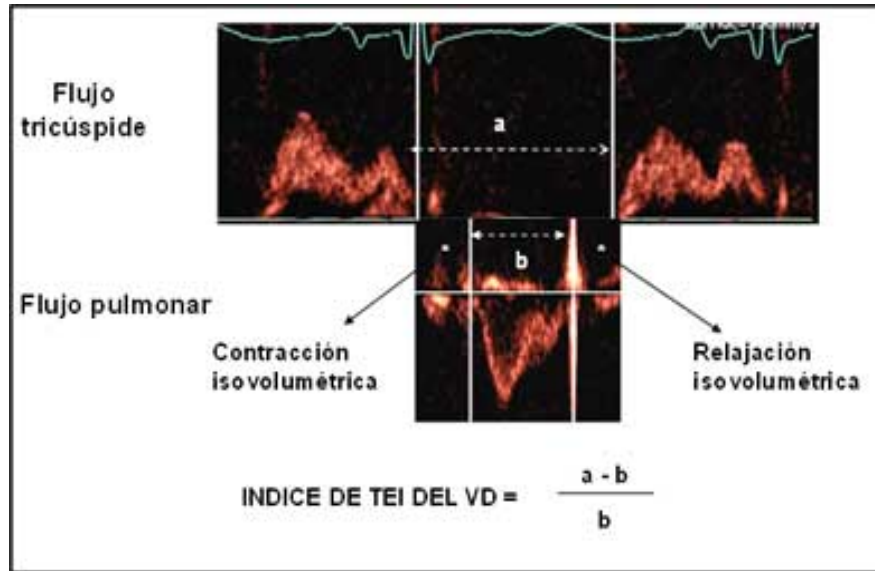


$$\text{PAPs} = 4V^2 + \text{PAD}$$

Valoración **indirecta** de presiones

Interesa, sobre todo, cual es la situación funcional del ventrículo derecho

VALORACION DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL DEL VD MEDIANTE ECO-D



Índice de TEI

Normal = $0,25 \pm 0,5$

Aceptable $< 0,4$

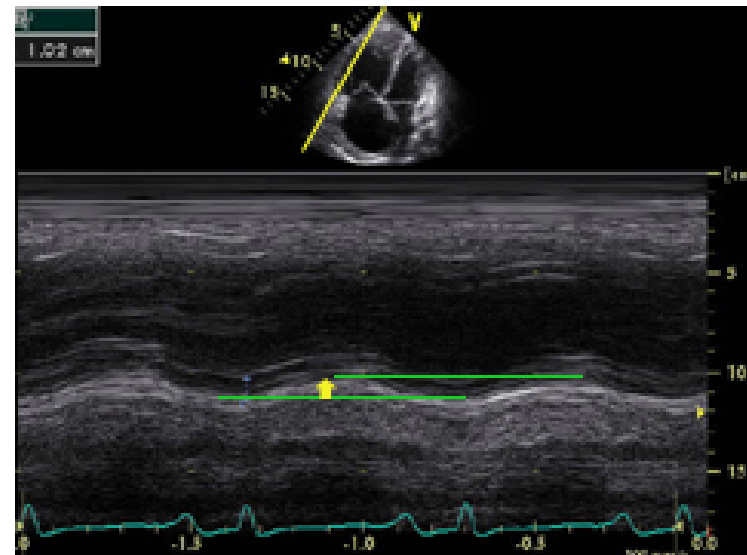
Mal pronóstico $> 0,83$

TAPSE (*excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo*)

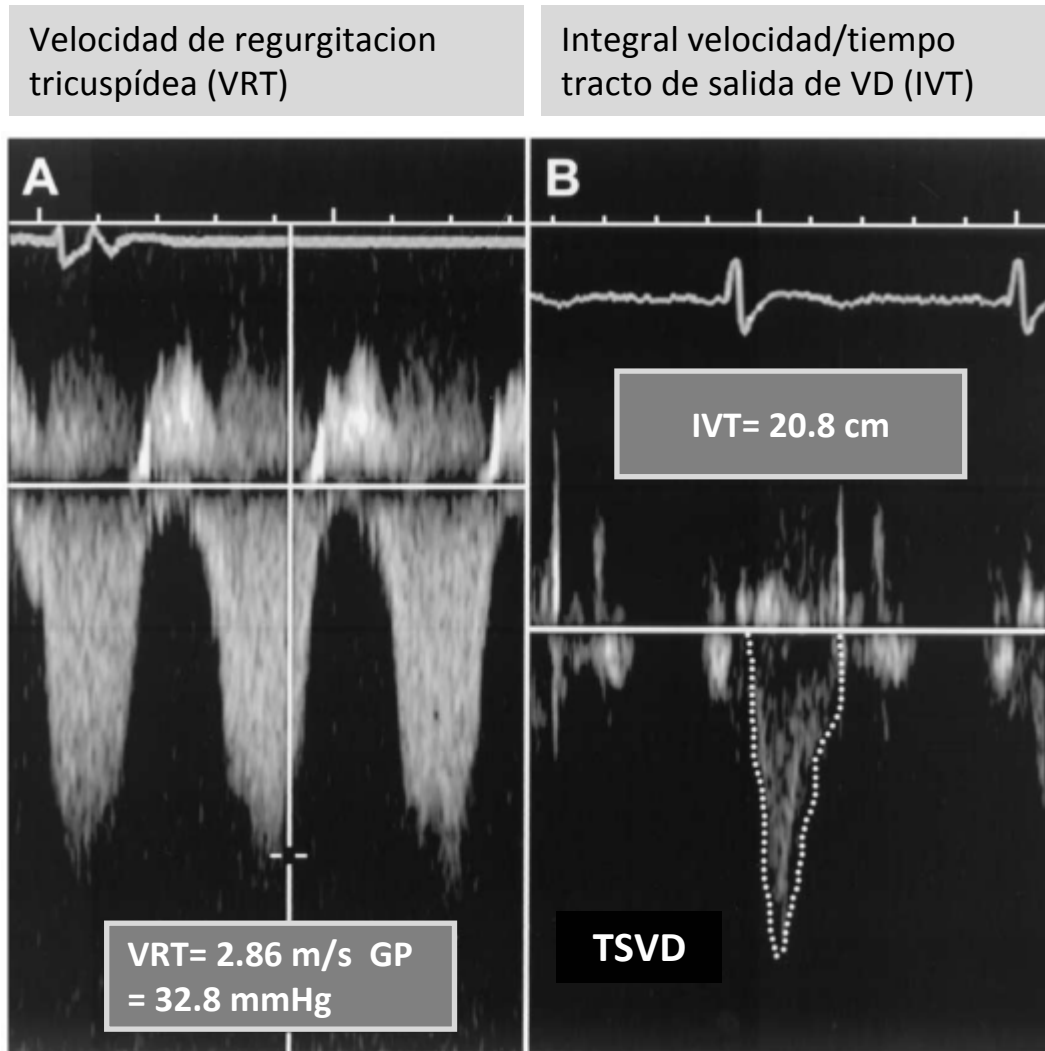
Normal > 2 cm.

Anormal $< 1,5$ cm

Tanto el índice TEI como el TAPSE proporcionan una información muy importante.



VALORACION DE GASTO CARDIACO Y DE RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR MEDIANTE ECO-D



Correlación con ΔP

Correlación con Φ_p

$$RVP = \Delta P / \Phi_p$$



$$RVP \approx VRT / IVT$$

$$VRT / IVT \begin{cases} < 0,2: RVP \text{ normal.} \\ & \text{(HTP por } \Phi_p \text{ alto)} \\ > 0,2: RVP \text{ elevada.} \end{cases}$$

$$RVP = (VRT/IVT \times 10) + 0,16 \text{ UW}$$

(fórmula de Abbas*)

Ver

comentario

(*) Abbas AE et al. JACC 3003

Para la definición inicial de HP se aceptó un valor mínimo de la PAPm > 35 mm en reposo ó > 30 mm en esfuerzo.

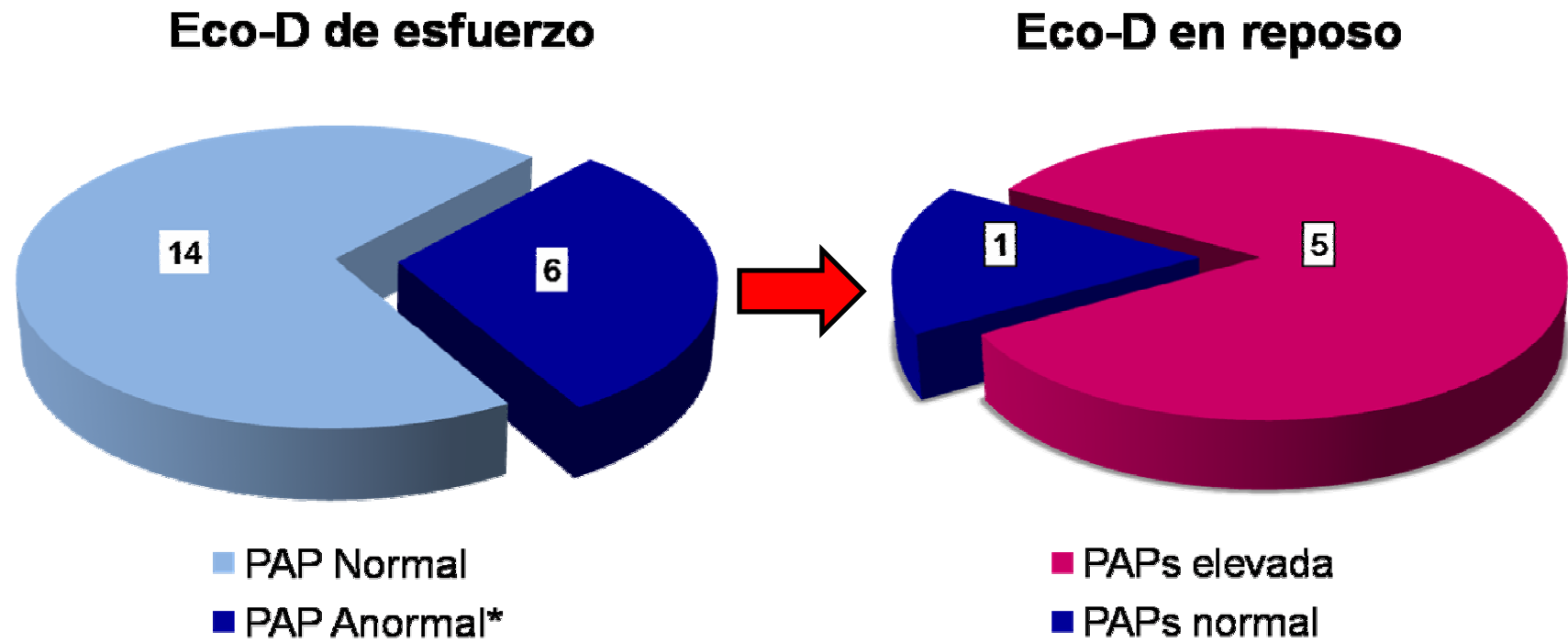
En la simposium de Dana-Point se retiró el concepto de HP de esfuerzo por dificultades en establecer puntos de corte: los valores registrados en individuos normales son muy variables y dependen de la edad. En los de más de 50 años la PAPm alcanzada en ejercicio submaximo pueda llegar hasta 47 mm Hg

No podemos distinguir, mediante la valoración por Eco-D habitual si el incremento de la PAPs depende de elevación de GC o de elevación de RVP. Pero podemos establecer indirectamente esta distinción mediante la fórmula de Abbas (ver diapositiva anterior) .

Nosotros empleamos dicha metodología para la detección de HP de esfuerzo determinada por un cociente $VRT/IVT_{tsvd} > 0,2$ (que indica incremento de RVP). La mayoría de dichos pacientes desarrollan, a la larga HP en reposo (diapositiva siguiente)

Este método no distingue, no obstante, si estamos ante HAP o ante una HP por insuficiencia cardiaca diastólica silente puesta de manifiesto por el esfuerzo.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ESCLERODERMIA. DIAGNÓSTICO PRECOZ MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO (en 20 pacientes).



() con $VRT/IVT_{TSVD} > 0,2$*

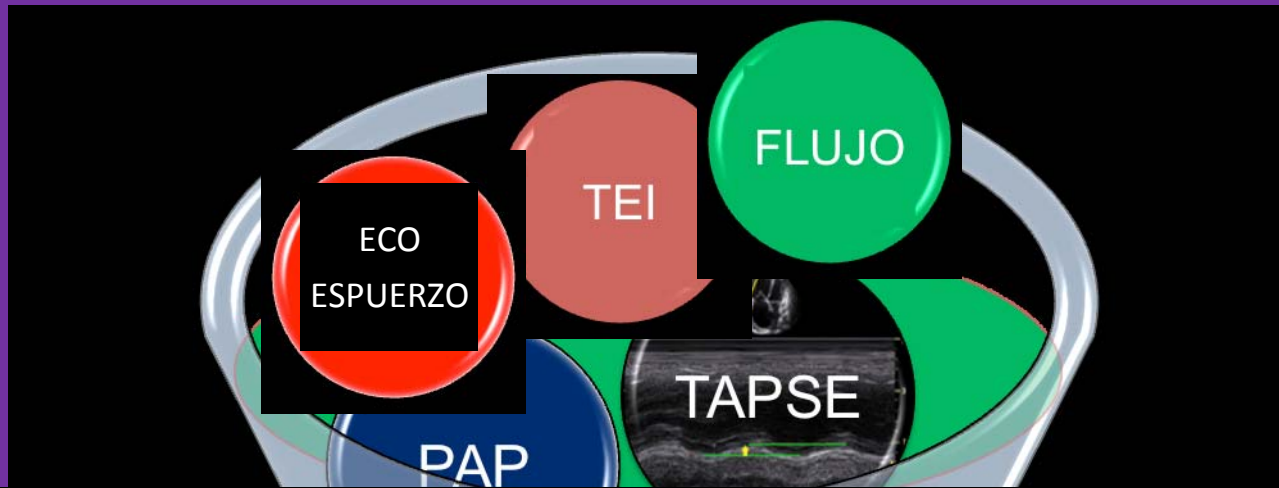


Valor del índice de masa ventricular (VI/VD) por RM en HTP asociada a esclerosis sistémica (ES)

- En pacientes con ES, el IMV es significativamente mayor en los que tienen HTP: $(0.89 \pm 0.3 \text{ vs } 0.55 \pm 0.1, P < 0.001)$.
- El IMV se correlaciona fuertemente con la PAPm: $(r=0.7)$.
- Estrecha relación entre tasa de supervivencia a los 2 años e IMV: $(91 \% \text{ para } IMV < 0,7 \text{ vs } 43 \% \text{ para } IMV \geq 0,7)$.
- La valoración del IMV puede poner de manifiesto HTP en pacientes sin reflujo tricuspídeo apreciable mediante ecocardiografía.

La RM puede aportar datos muy valiosos acerca de la situación del VD en pacientes con ES e HAP

Hagger D, et al. Ventricular mass index correlates with pulmonary artery pressure and predicts survival in suspected systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Rheumatology (Oxford). 2009.

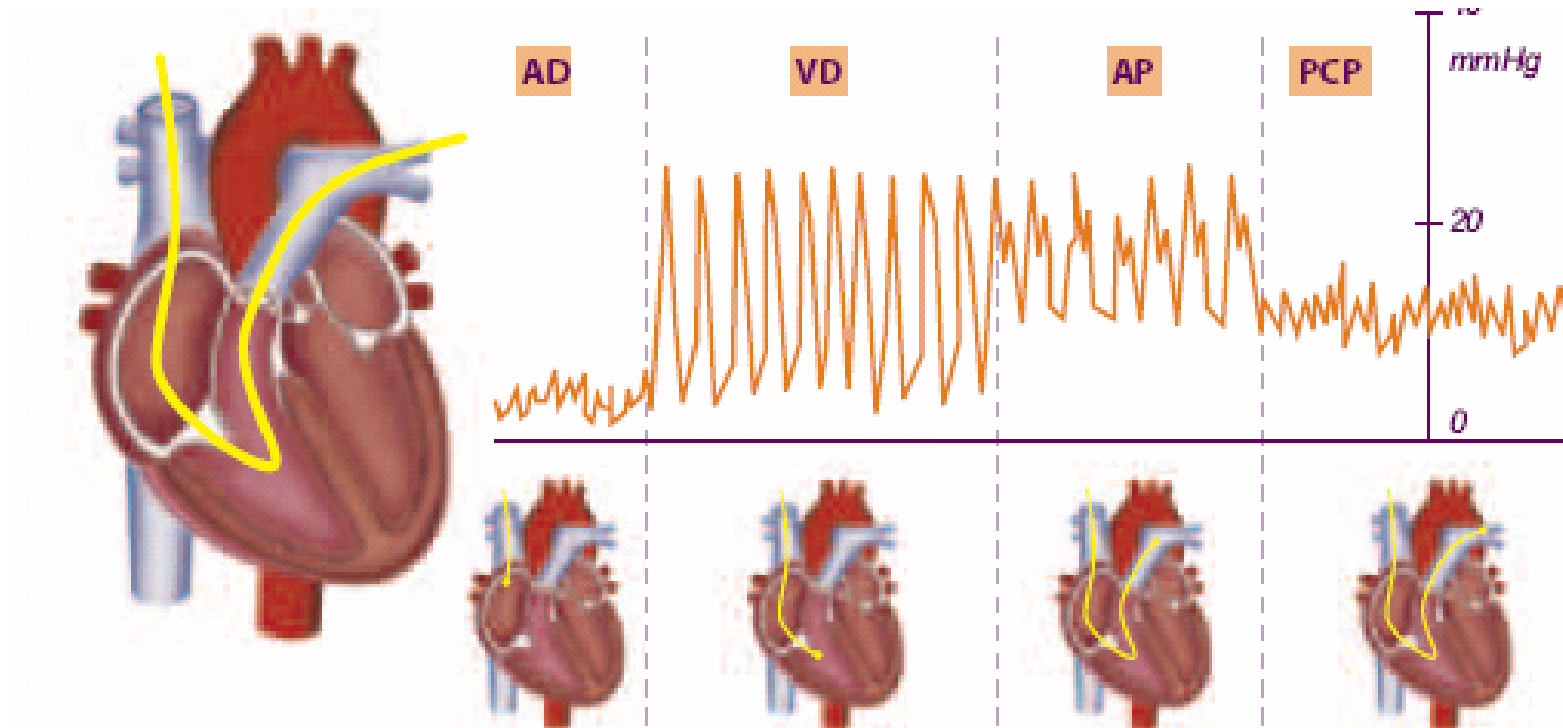


**No adecuados para
DIAGNÓSTICO**



**SCREENIN
G**

EL “patrón oro”: estudio hemodinámico...



A la luz de los conocimientos actuales acerca de la importancia del VD, al estudio hemodinámico debemos pedirle.....

Algo más que...

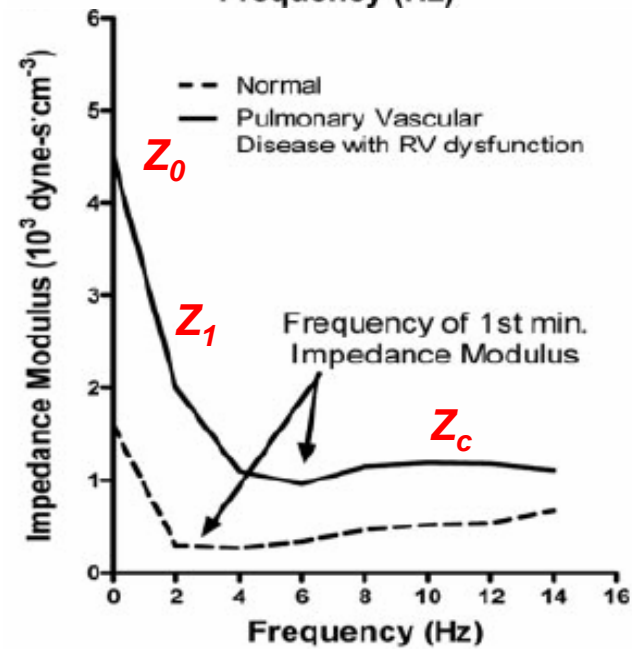
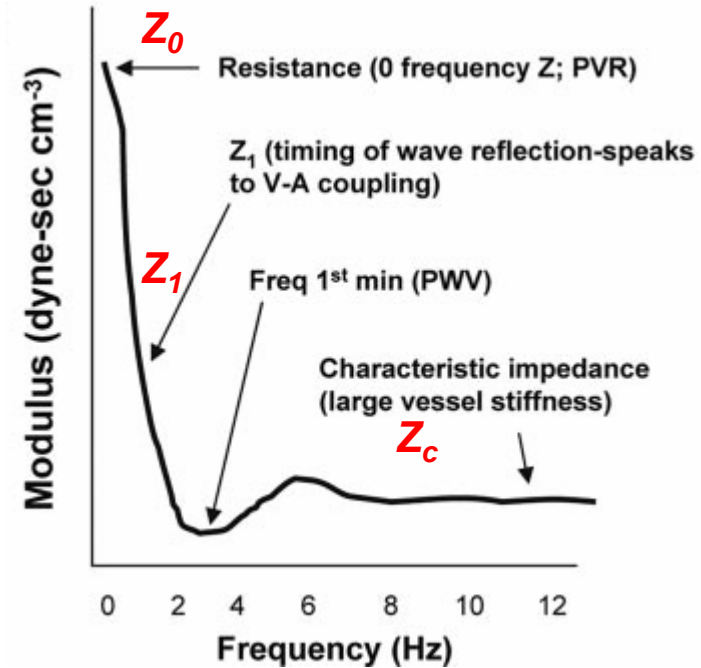
- *PAPmedia*
- *Gasto cardíaco*
- *Resistencia vascular pulmonar*
- *Presión de enclavamiento*

IMPEDANCIA ARTERIAL PULMONAR



Especial importancia en ES

Ver comentario



Técnica de obtención de curvas de impedancia:

Medida simultánea de **flujo** con un microcatéter en la proximidad de la válvula pulmonar y de a **PAP** con catéter o mediante doppler transtorácico.

Interpretación: La impedancia es la oposición al flujo vascular en la circulación pulmonar. Es dependiente de la frecuencia y está modulada por la frecuencia cardíaca, dimensión y rigidez de los vasos y reflexión de las ondas (en las bifurcaciones)

Z_0 = corresponde a resistencia total; no tiene en cuenta la frecuencia y representa la resistencia vascular pulmonar.

Z_1 = tiempo de reflexión de onda; expresa el acoplamiento entre ventrículo derecho y la circulación pulmonar.

Frecuencia del primer módulo de impedancia mínima (velocidad de la onda del pulso).

Z_c = impedancia característica. Se relaciona con la rigidez de los grandes vasos. Este componente es de gran importancia en los pacientes con HAP y ES debido a que, en ellos, las arterias pulmonares son mucho más rígidas

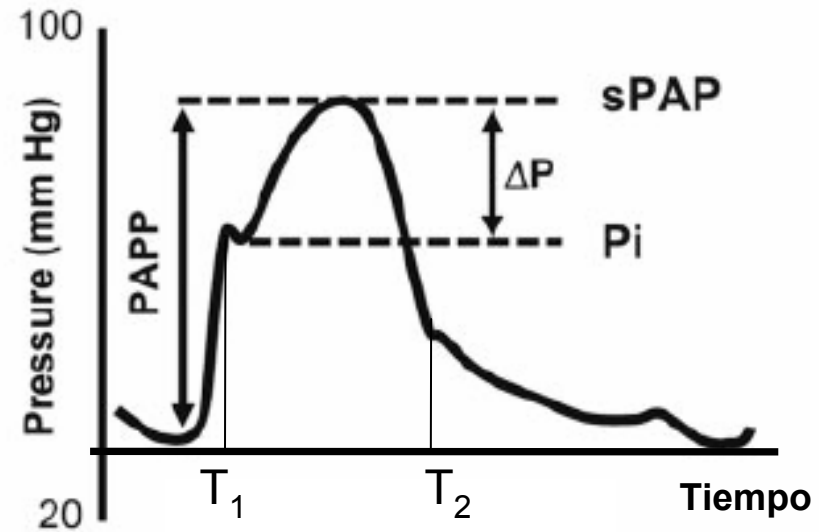
En pacientes con enfermedad vascular pulmonar y disfunción de VD (gráfica inferior) hay un incremento de la resistencia (Z_0), un retraso en Z_1 y una elevación de la frecuencia del primer módulo y de la impedancia característica (Z_c)

ÍNDICE DE AUMENTO



Especial importancia en ES

Ver comentario



T1: tiempo de retorno de la onda refleja.

T1-T2: duración de la onda refleja.

Pi: presión de impulsión.

sPAP: presión sistólica.

PAPP: presión de pulso de arteria pulmonar.

ΔP: incremento de pulso.

Índice de aumento = $\frac{\Delta P}{PAPP}$

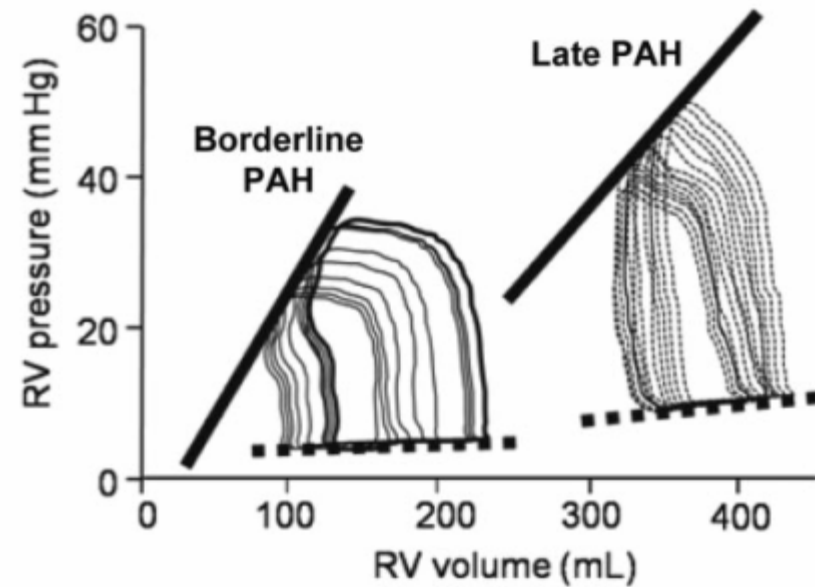
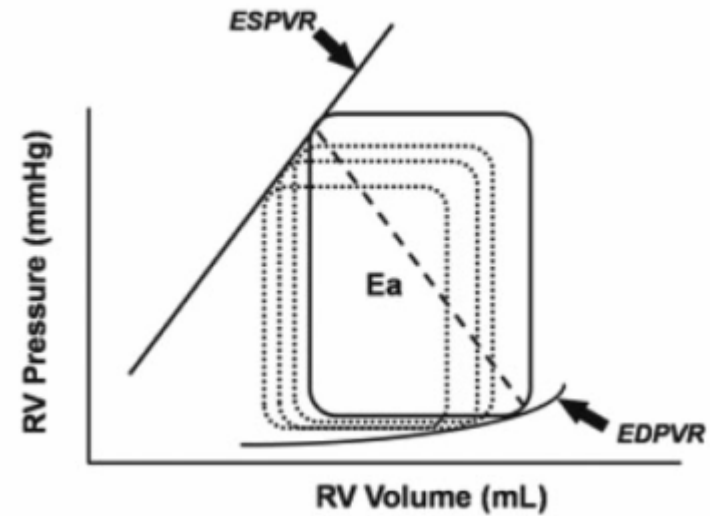
El ΔP representa la contribución de la retracción elástica de la arteria pulmonar a la onda del pulso. En pacientes con ES, debido a la rigidez de la pared arterial hay una reducción del índice de aumento.

Para mantener un pulso eficaz, todo el trabajo tiene que ejercerlo el VD (el vaso “no ayuda”) con el consiguiente incremento de sobrecarga.

RELACION PRESION /VOLUMEN DE VENTRÍCULO DERECHO *

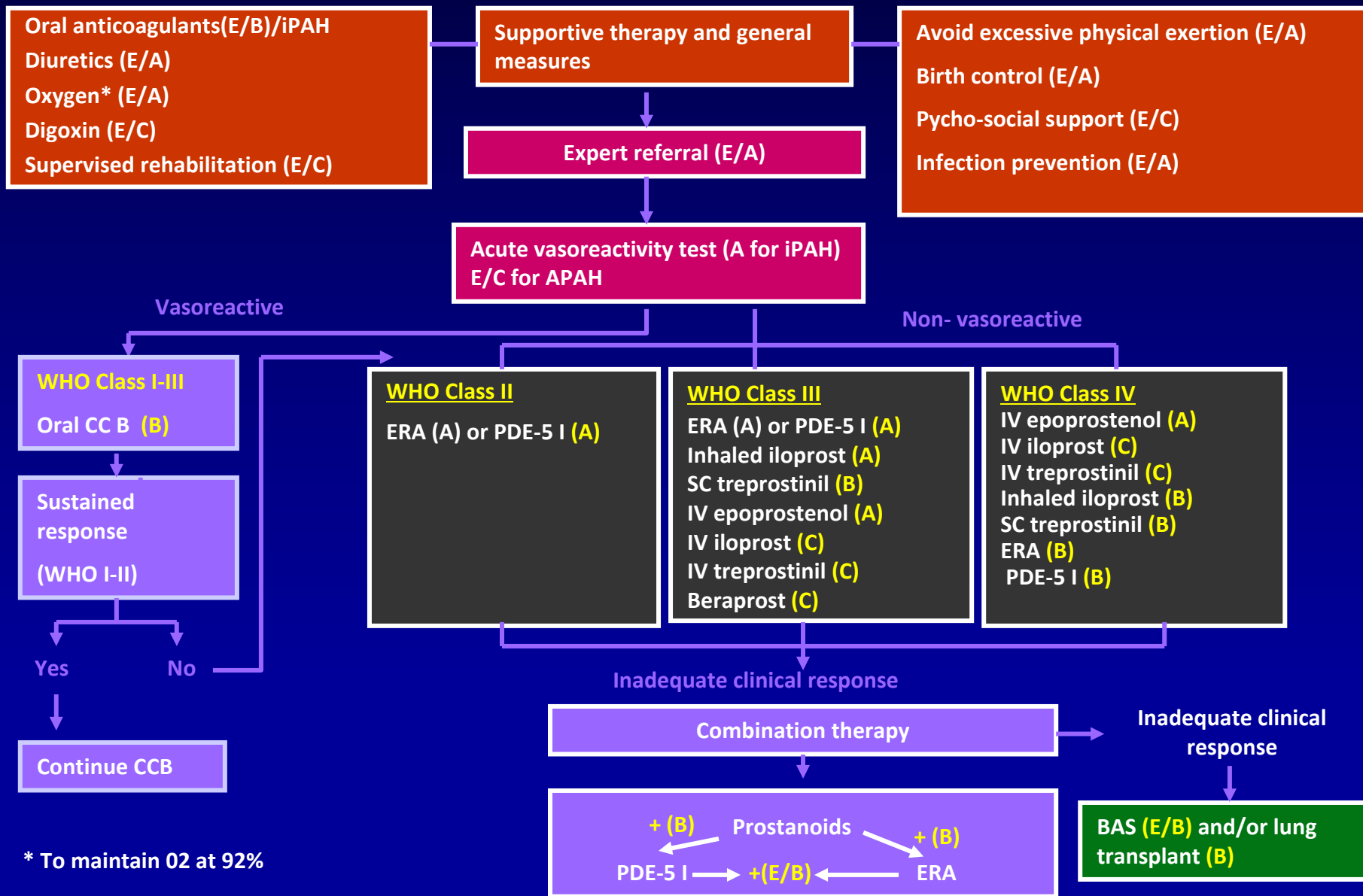


Especial importancia en ES



(*) Independiente de la carga

PAH Evidence-based Treatment Algorithm



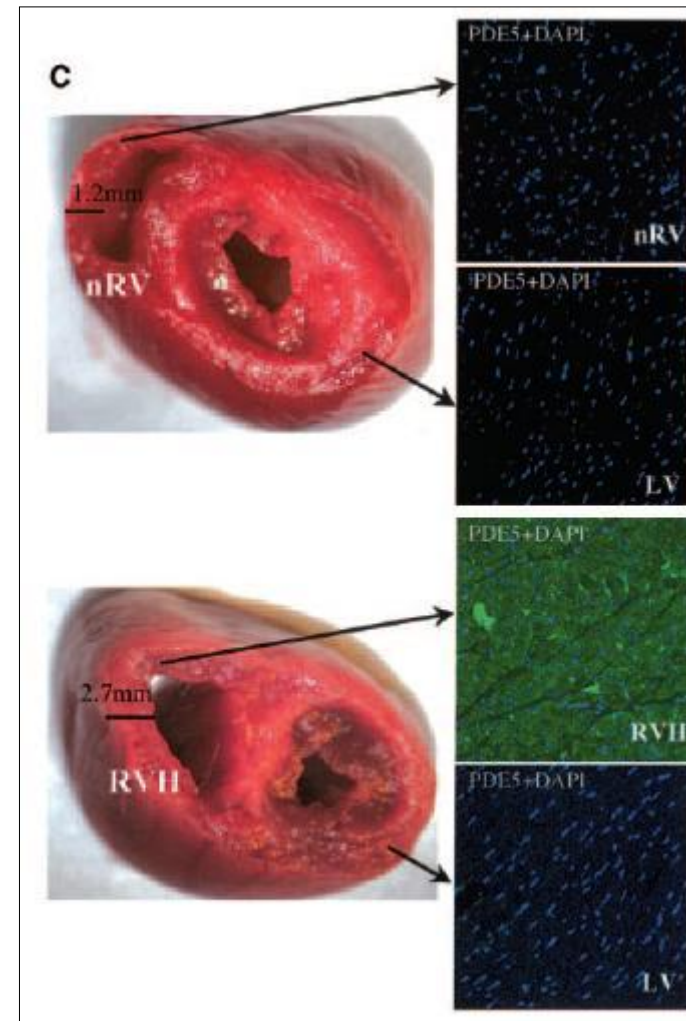
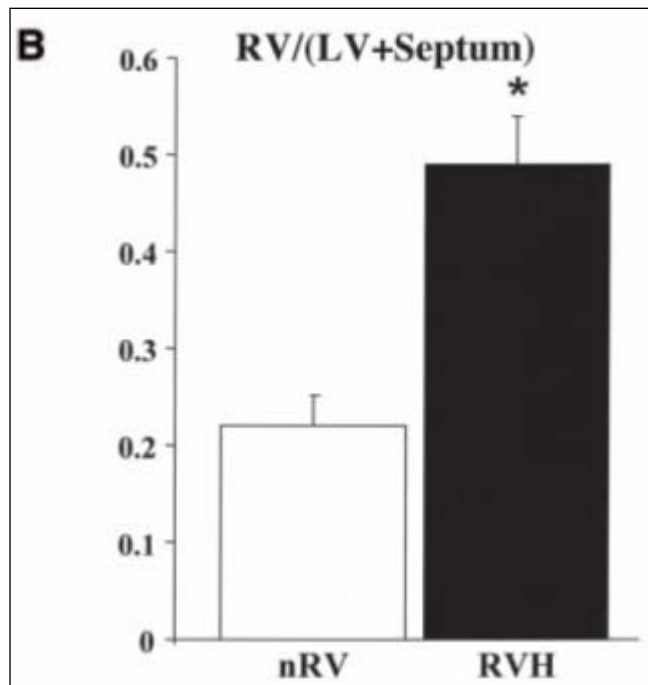
El fármaco ideal para el tratamiento de la HAP

	Miocardio	Circulación pulmonar
Contractilidad	Incremento	Relajación
Angiogénesis	Incremento	Inhibición (lesiones plexiformes)
Apoptosis	Inhibición	Promoción en células musculares. Inhibición en células endoteliales
Consumo de O₂	Conservado	---
Inflamación / fibrosis	Control	Control
Balance neurohormonal.	Regulación	Regulación

Sin efectos:

- Sobre contractilidad de VI.
- Sobre la circulación sistémica,

PDE-5 se expresa en el VD hipertrófico pero no en el normal.



**Un ejemplo de acción “diferente”
de los fármacos para tratar la HAP**

Nagendran J et al. Circulation 2007

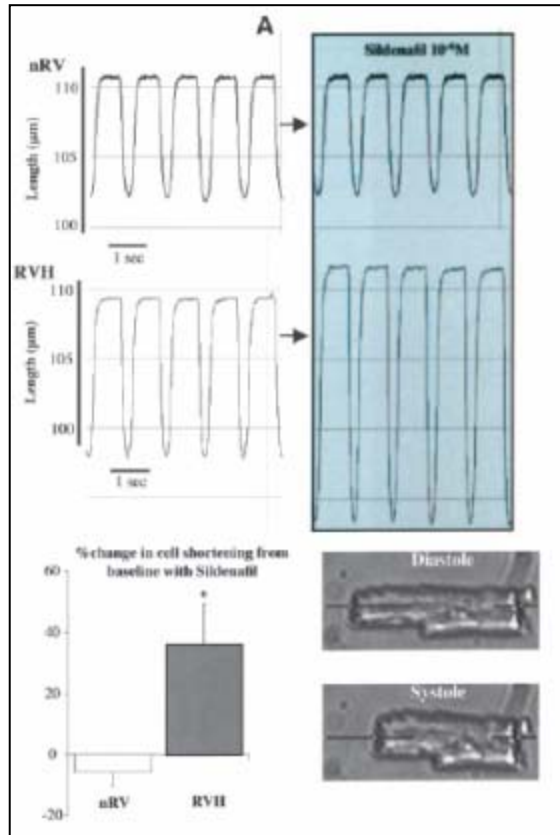
En VD hipertrófico (no en el normal ni en VI) se comprueba expresión de PDE-5 (diapositiva anterior)

Los inhibidores de PDE-5 provocan un efecto inotrópico indirecto por aumento de inhibición de a PDE-3 (dependiente de cGMP) que, a su vez, incrementa cATP. (diapositiva siguiente)

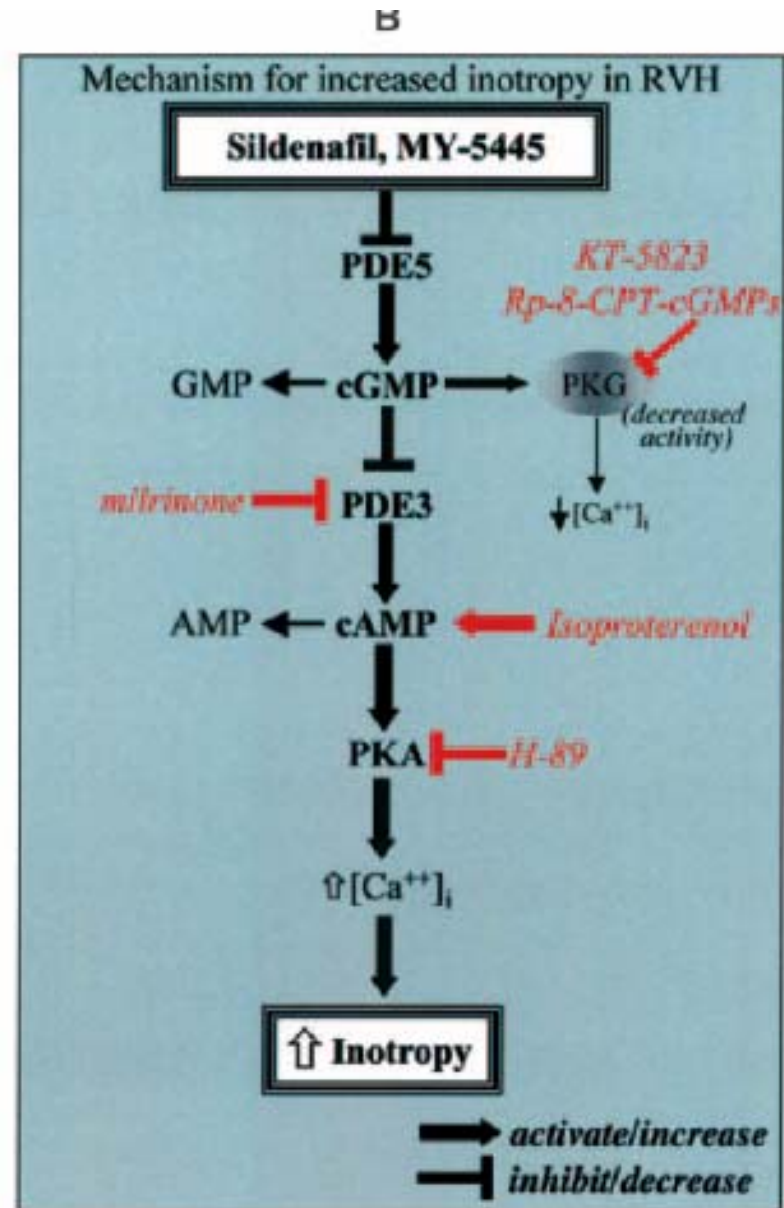
Por el contrario, los ERA tienen un efecto inotropeo negativo por su acción antagónica sobre los receptores de endotelina expresados en el VD hipertrófico (en los que la endotelina ejerce un efecto inotrópico positivo)

Imatinib, útil por su efecto antiproliferativo en la arteria pulmonar, tiene un efecto perjudicial, proapoptótico, sobre VD

Los inhibidores de 5PDF poseen efecto inotropo + sobre el VD.



El incremento de GMPc que producen (al bloquear PDE5) tiene un efecto bloqueante sobre PDE 3 que da lugar a incremento de AMPc



Nagendran J et al. Circulation 2007

Nuevas posibilidades de intervención al margen de la reducción de la PAPm.

- ❑ Efecto inotrópico de distintos vasodilatadores.
 - Negativo para ERA (ET-1, estimula la contractilidad de cardiomiocitos y está intensamente expresado en fases de cardiohipertrofia).
 - Positivo para inhibidores de PDE-5.

- ❑ Inotropos que no afectan al tono vascular pulmonar (levosimedan, estabilizadores de receptores de ryanodina)

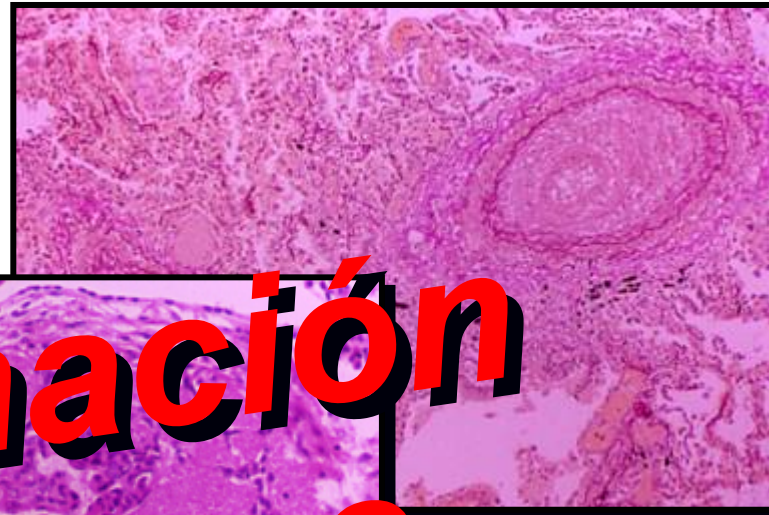
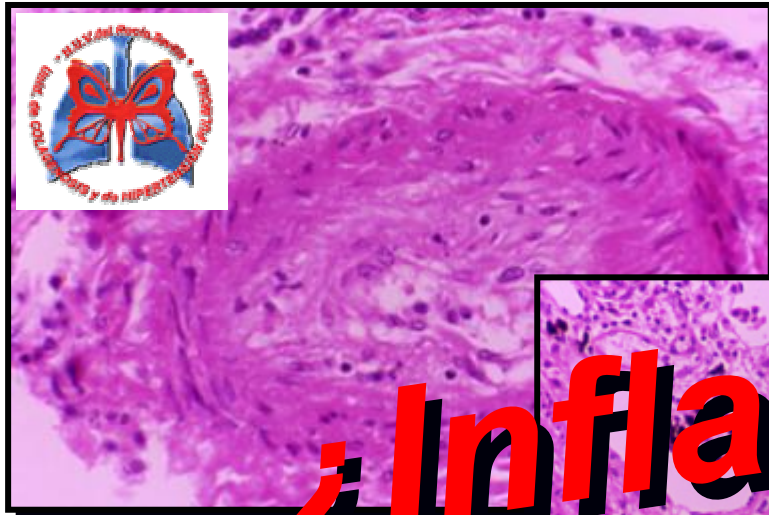
- ❑ Mejoría del consumo de O₂: mediante reducción de la dilatación de VD (disminuye la tensión de la pared).

- ❑ Control del desbalance neurohormonal.
 - Mediante potenciación de la contractilidad.
 - ✓ Inhibidores de PDE-5.
 - ✓ Fármacos inotropos.
 - inhibidores de ECA y β-bloqueantes (riesgo de disminución de GC).

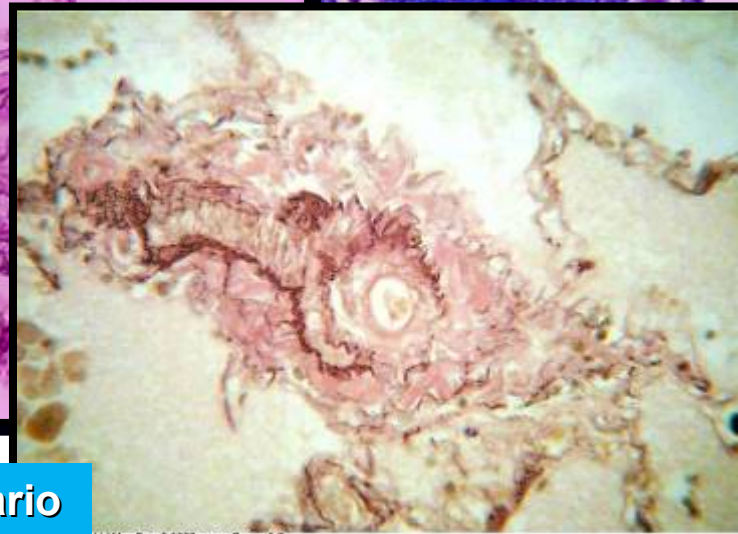
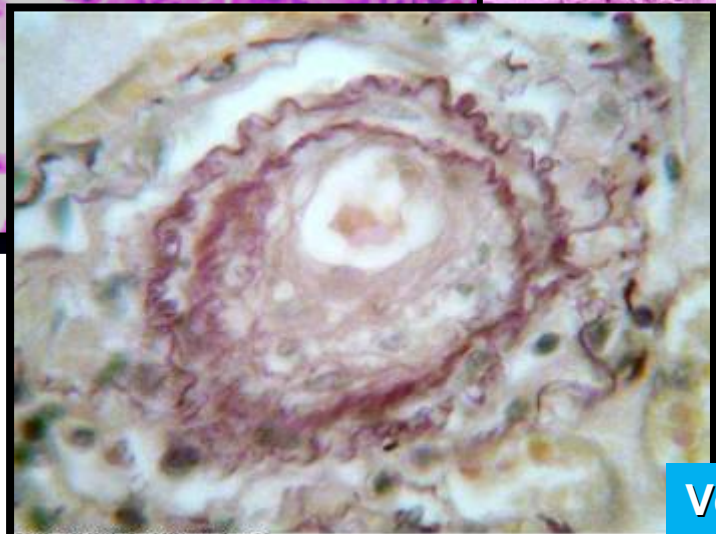
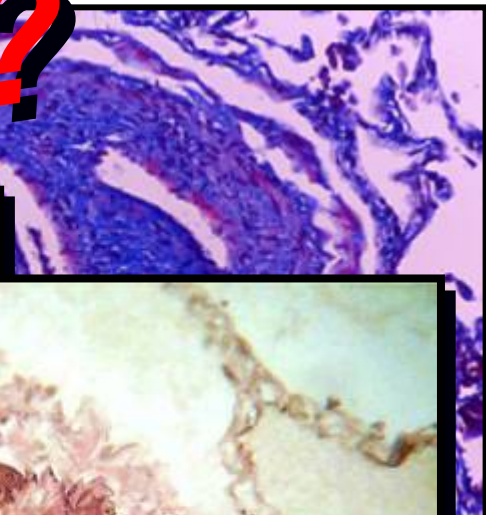
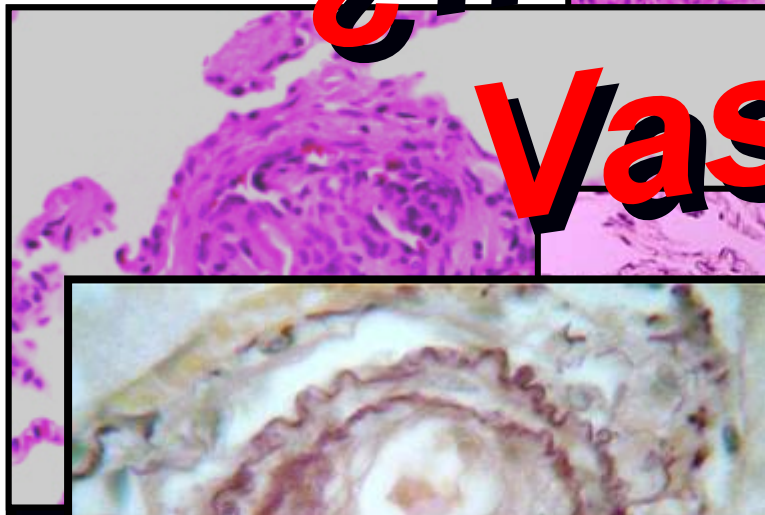
- ❑ Control de la inflamación y del remodelado de la MEC.
 - Espironolactona,
 - Estatinas..

Han funcionado en ratas
¿pueden ser útiles en
humanos?

Pero ¿tiene la inflamación un papel importante en
la proliferación vascular, especialmente en ES?



¿Inflamación Vascular?



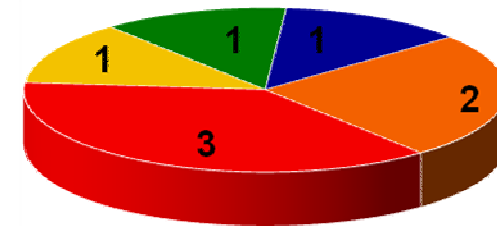
[Ver comentario](#)



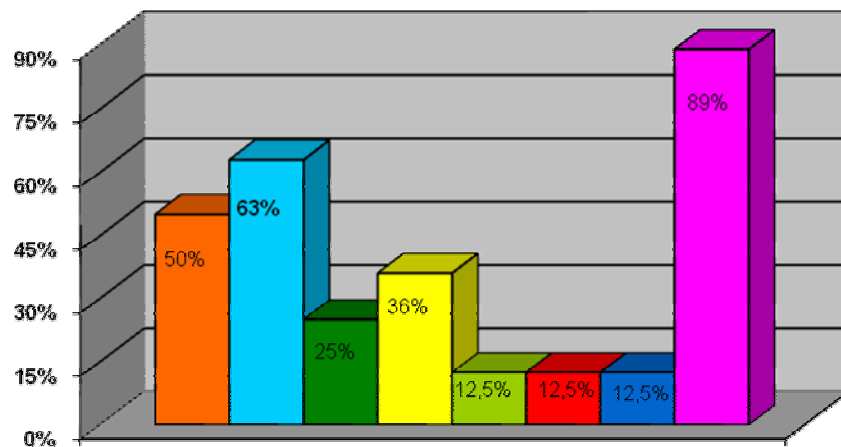
En el estudio histológico de muestras de arteria pulmonar de pacientes con HAP asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (casuística de la U. de Colagenosis del HVR) no se observan datos prominentes de inflamación diferentes de los observados en pacientes con HAP idiopática (diapositiva anterior).

Las lesiones observadas en estos casos son prácticamente superponibles a las que aparecen en pacientes con HAP idiopática (diapositiva siguiente)

HTP asociada a enfermedades sistémicas (anatomía patológica)



HALLAZGOS ANAMOPATOLÓGICOS



ES LES LES/PM DM/PM EMTc

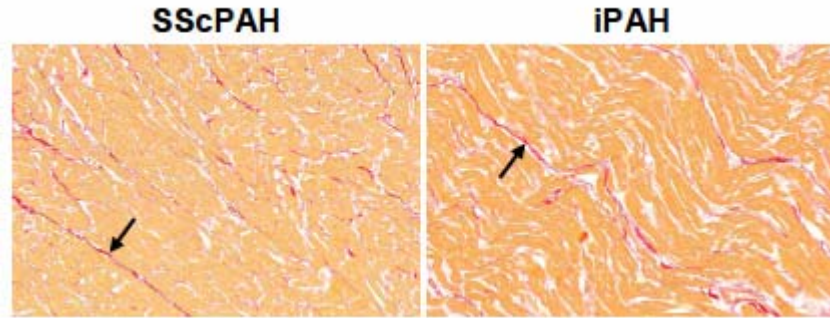
- Hipertrofia de la íntima
- Hipertrofia de la muscular
- Lesiones plexiformes
- Trombosis recanalizada peq.vaso
- Trombos plaquetarios
- Hemangiomas capilares
- Fibrosis intersticial asociada
- Hipertrofia de ventrículo derecho

8 necropsias; 3 biopsias (toracotomía)

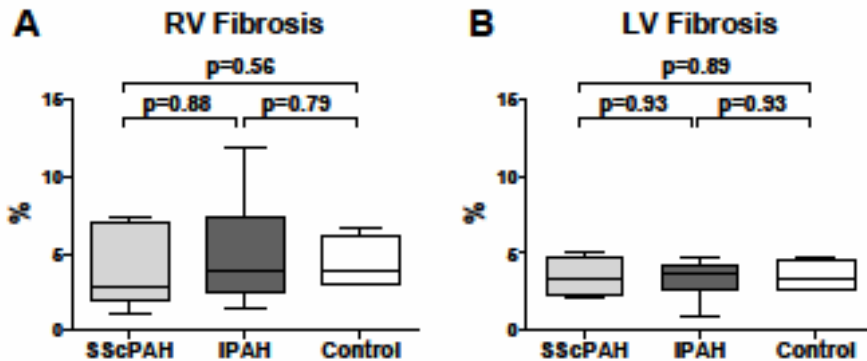
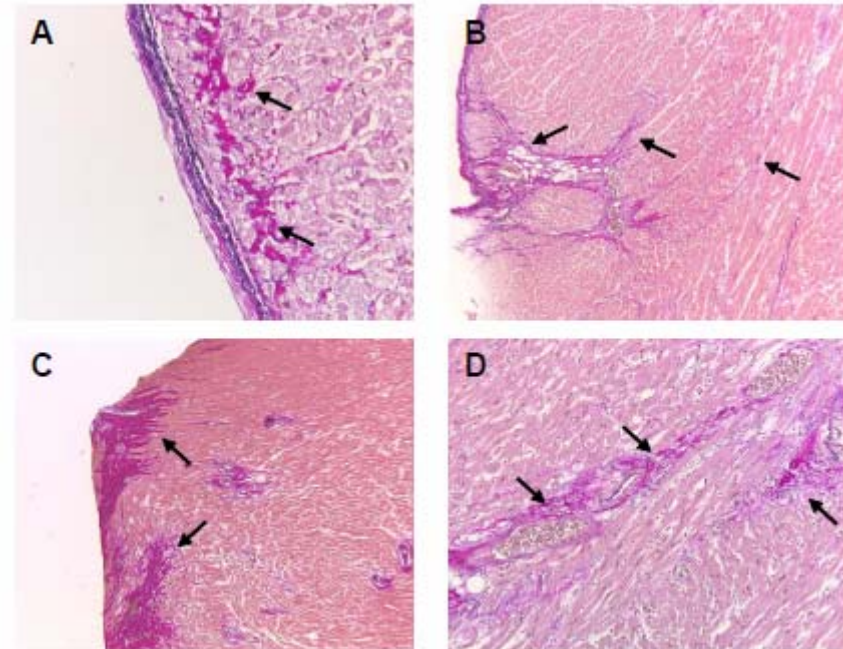


R. Garrido, R. González, C. Ocaña, F. García,
R. Colorado, J. Sánchez Román, 2006

No hay diferencias en el infiltrado fibrótico miocárdico ente HAP-ES e HAPI



SSc PAH and IPAH
(not in controls)

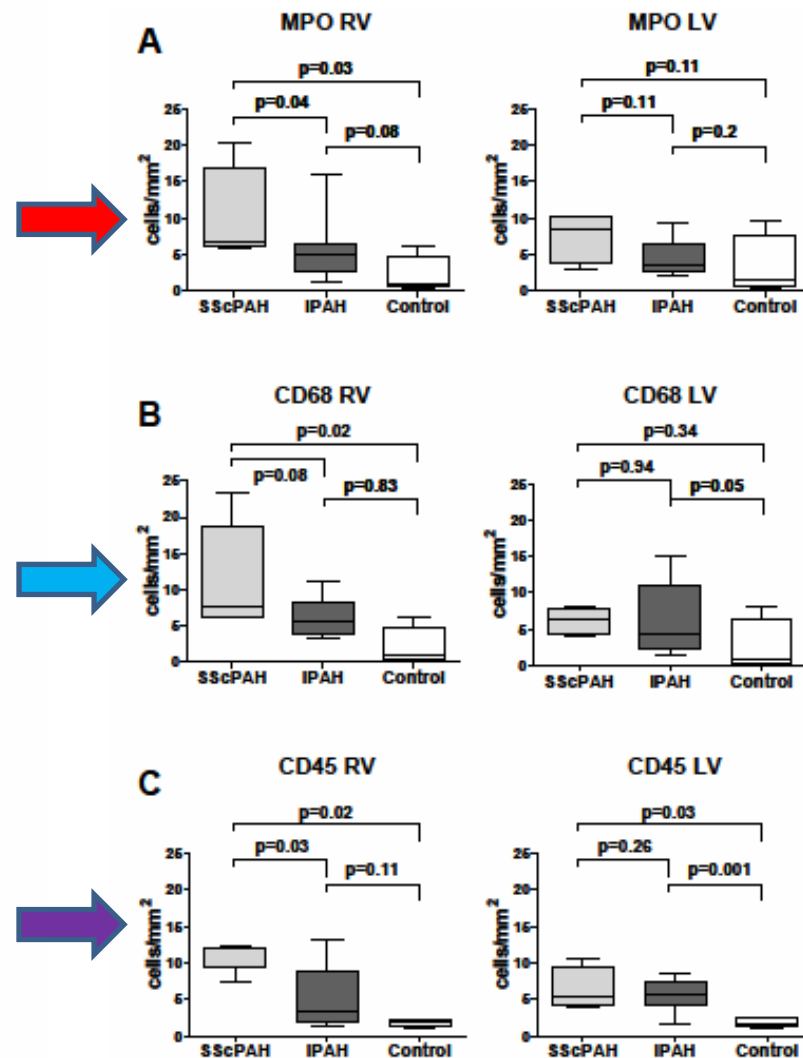
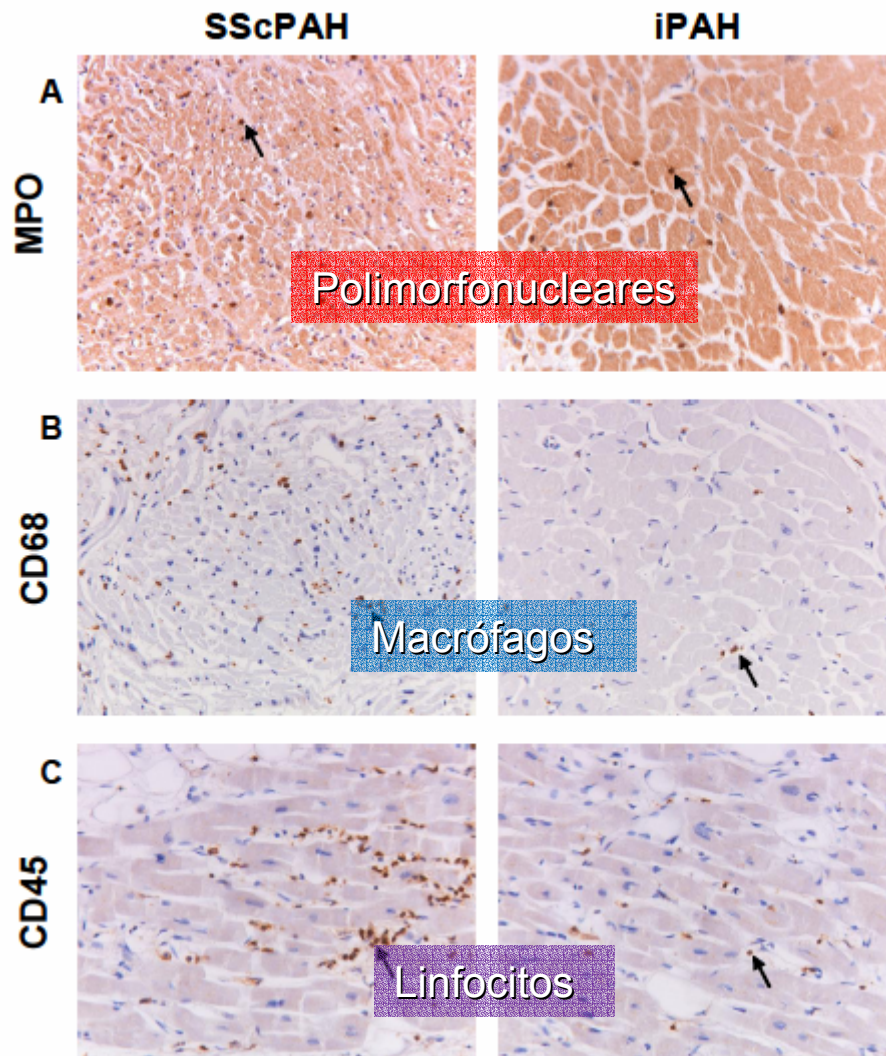


Fibras colágenas
(rojo de picrosirius)

Fibras elásticas
(von Gieson)

El componente fibrótico no difiere entre
pacientes con HAPI e HAP asociada a ES

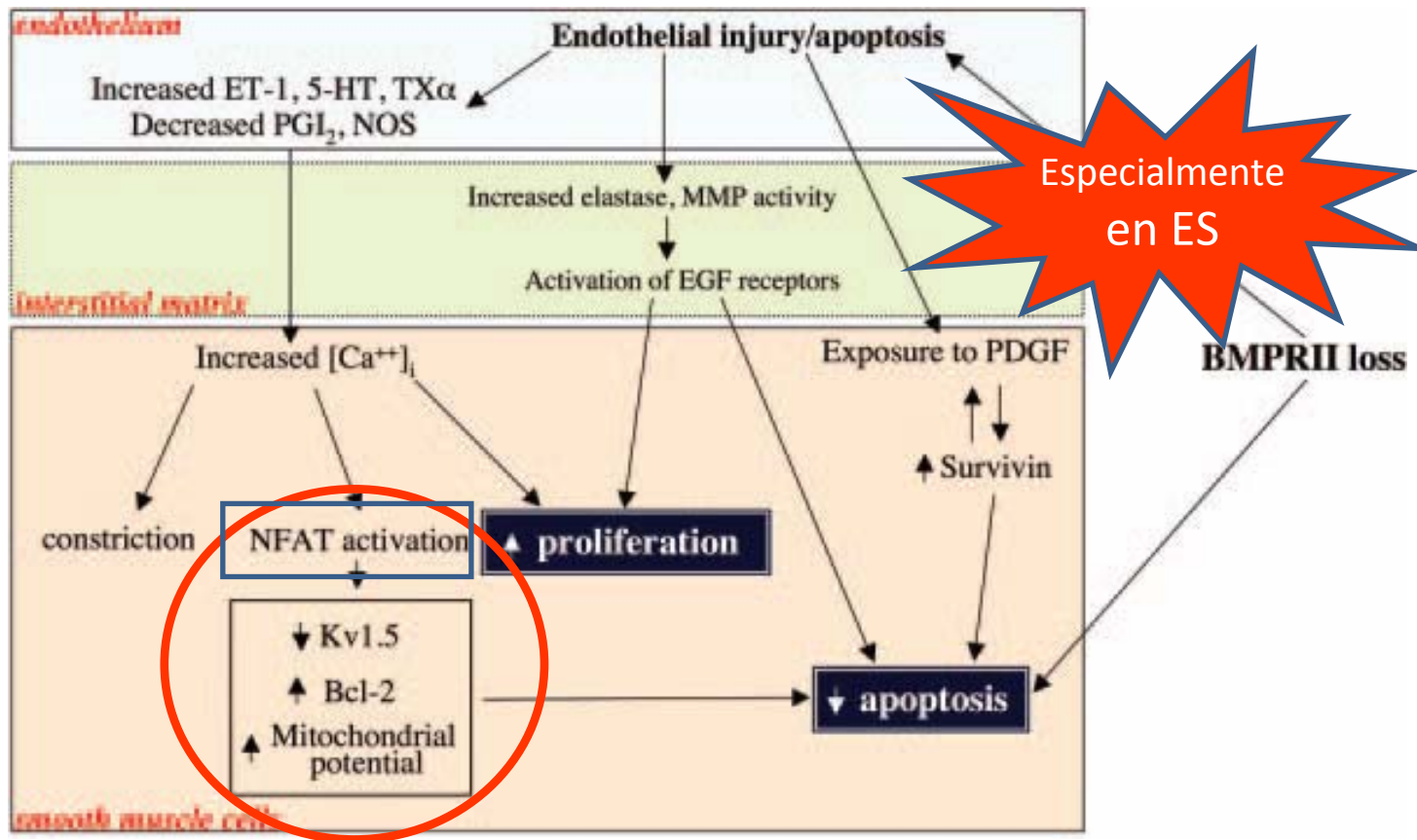
En HAP asociada a ES hay un mayor componente inflamatorio celular miocárdico (VD) respecto a HAPI



¿Tendrá este hecho importancia para el tratamiento en el futuro?

Overbeek MJ et al.

Desequilibrio entre proliferación y apoptosis como causa final del incremento de resistencia vascular



Ver comentario

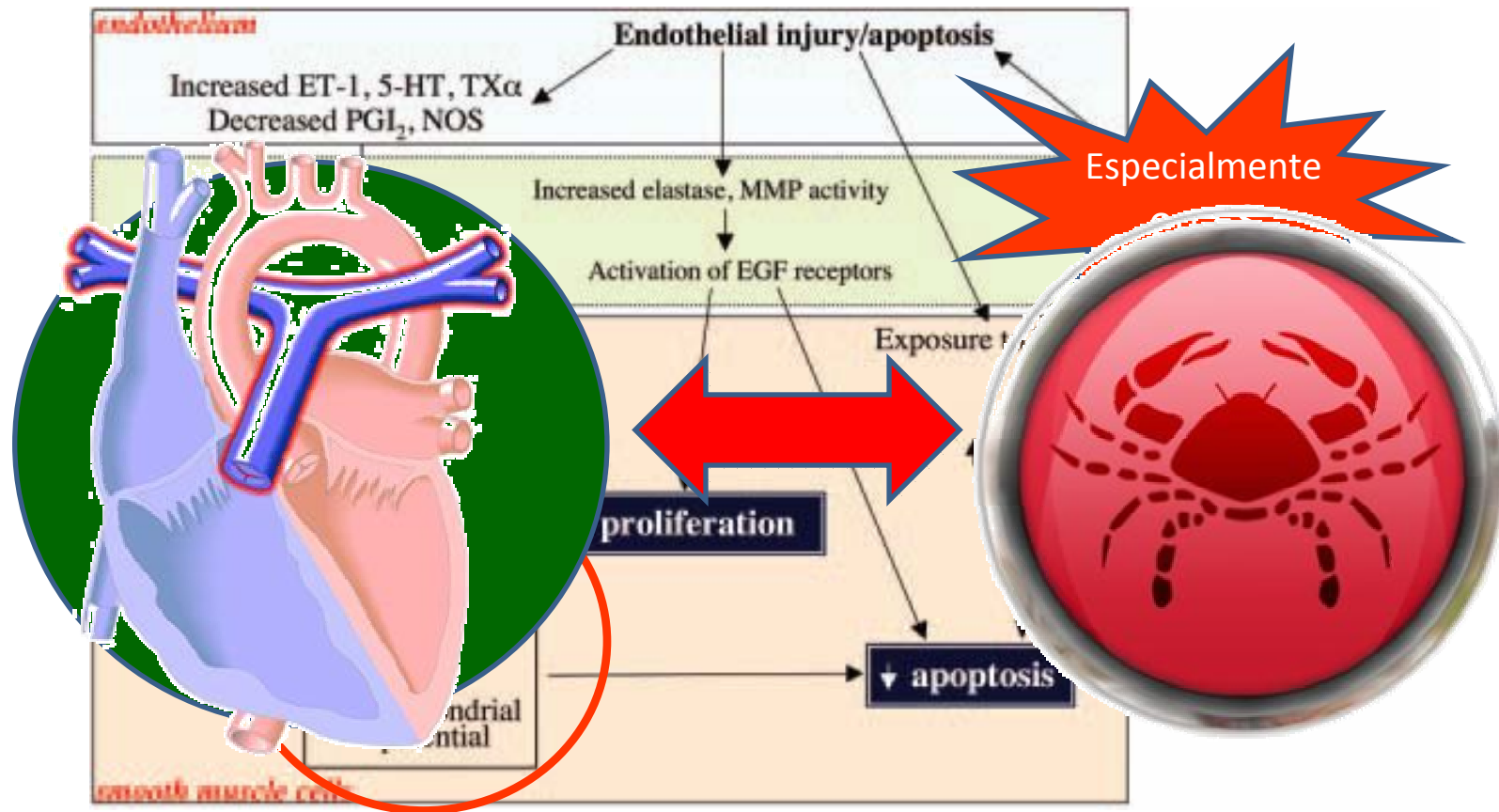
(Michelakis et al. Circulation, 2008).

Michelakis et al proponen la confluencia de los distintos elementos relacionados con el desarrollo de HAP en una vía final común centrada por NFAT (factor nuclear activador de los linfocitos T, que proviene de las células CD4), factor que incrementa la proliferación y reduce la apoptosis en la pared arterial. NFAT está activado tanto en pacientes con HTP como en pacientes con cáncer y actúa sobre varios factores (todos ellos determinante de antiapoptosis):

- ✓ Hiperpolarización mitocondrial.
- ✓ Bloqueo de los canales de potasio dependientes de voltaje (la inhibición de la extrusión de potasio da lugar a incremento intracelular de K⁺, lo que inactiva la caspasa que es un factor proapoptótico).
- ✓ Activa el factor bcl-2 (antiapoptótico).

En pacientes con HTP se comprueban niveles altos de NFAT (paralelamente a infiltración por CD4). Especialmente en pacientes VIH y en los que se demuestra la presencia de HV8 y, sobre todo, en HTP asociada a ES. También en HTP sin evidencia de infección (o infección oculta?).

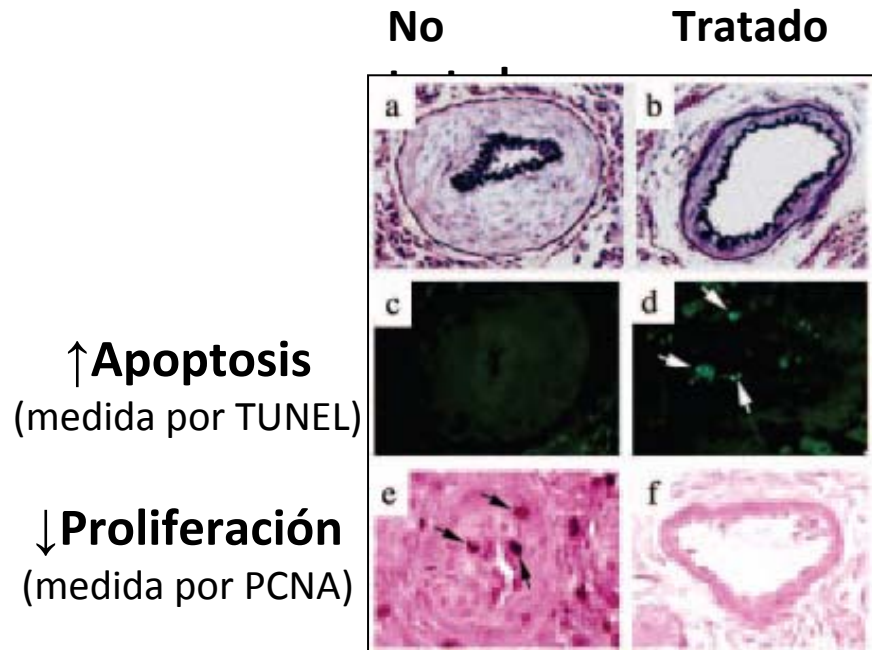
Desequilibrio entre proliferación y apoptosis como causa final del incremento de resistencia vascular



La proliferación celular en la HTP se parece mucho (y comparte mecanismos) con el desarrollo de los cánceres.

(Michelakis et al. *Circulation*, 2008).

Actuación (experimental) sobre fenómenos de proliferación y apoptosis.



Tratamientos proapoptóticos. (*miocitos de arteriolas pulmonares*)

- Inhibidores de elastasa
- Inhibidores de EGFr.
- Dicloroacetato.
- Sinvastatina.
- Anti-survivina.
- Imatinib.
- Sildenafil.
- Ciclosporina.

Terapia experimental proapoptótica, con inhibidores de elastasa en ratas con HTP inducida con monocrotalina (*Michelakis et al. Circulation, 2008*).

Actuación sobre nuevas dianas en HAP (coincidencia con antineoplásicos).

Ciclosporina A (CyA): bloquea NFAT (utilizada en cánceres). Puede ser útil en HTP).

Dicloroacetato: efecto semejante (por distintos mecanismos), sobre mitocondrias y canales de K⁺

Bloqueo de factor de crecimiento endotelial (EGF): La lesión endotelial inicial da lugar a incremento de estimulación por activación enzimática (y por tanto proliferación) por EGF circulante sobre las células musculares vasculares. Los inhibidores de tirosin-kinasa (utilizados en oncología) que inhiben el receptor de EGF pueden ser útiles en HAP

Inhibición de survivina: proteína inhibidora de apoptosis presente sólo en cáncer e HTP. Sus efectos antiapoptóticos (mediante hiperpolarización mitocondrial y bloqueo de los canales de K) son reversibles con inhibidores como la seferidina (se comienza a emplear en oncología).

Inhibición de factor de crecimiento y diferenciación de plaquetas (PDGF): survivina también incrementa la expresión de PDGFr; a su vez, PDGF (importante estimulador de proliferación) incrementa la expresión de survivina (feed-back positivo). Imatinib es un potente inhibidor de PDGF

COMPLEJIDAD PARA VALORAR NUEVOS TRATAMIENTOS (Dificultades para la realización de nuevos ensayos clínicos).

Escenario Clásico:

- Ensayos clínicos en fase III.**
- Pacientes “naive”.**
- Medicamento activo (en monoterapia) frente a placebo.**
- End-point: test de la marcha de 6 minutos a los 3-4 meses.**

Dificultades para la realización de nuevos ensayos clínicos.

Escenario Clásico:

- Ensayos ~~clínicos~~ en fase III.
- Pacientes ~~“naive”~~.
- Medicamento activo (en monoterapia) frente a placebo.
- End-point: test de la marcha de 6 minutos a los 3-4 meses.

Razones
éticas

Dificultades para la realización de nuevos ensayos clínicos.

Escenario ¿Actual?:

- ❑ Ensayos de nuevos medicamentos en **combinación** con los ya aprobados.
- ❑ El “**grupo placebo**” continuaría con tratamiento tradicional.
- ❑ End-point: test de ~~la~~ marcha de 6 minutos a los 3-4 meses

Razones
prácticas



Cambio observado:
35-55 m con monoterapia.
15-25 m con combinado

Dificultades para la realización de nuevos ensayos clínicos.

Escenario Actual:

- ❑ Ensayos de nuevos medicamentos en **combinación** con los ya aprobados.
- ❑ El “**grupo placebo**” continuaría con tratamiento tradicional.
- ❑ End-point: **compuesto** (morbilidad, mortalidad) cuya dificultad estriba en su aceptación global.
 - ✓ *Definición objetiva (muerte, hospitalización , progresión).*
 - ✓ *Duración predeterminada vs basado en eventos.*
 - ✓ *Heterogeneidad de medicación aprobada (ensayos internacionales)*
 - ✓ *Criterios de hospitalización.*
 - ✓ *Accesibilidad a centros*

