



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 53. 2024
Suplemento 5

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus

La Revista de la
Federación Argentina
de Cardiología, adhiere
a los principios éticos
del Grupo Heart.



Suplemento

Presente y futuro del manejo de la hipertensión arterial pulmonar

Introducción

Introduction

María L Coronel, Eduardo R Perna.

La mirada hacia el futuro: mensajes destacados del 7° Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar
Looking to the future: featured messages from the 7th World Pulmonary Hypertension Symposium

Luis Lema, Luis Muñoz, Diego Echazarreta, Adrian Lezcana, Mirta Diez, Nancy Campelo, Dora Hagg.

Optimización de la adherencia: integración del comprimido de dosis fijas combinadas de macitentan y tadalafilo a la estrategia terapéutica del presente.

Optimization of adherence: integration of the combined fixed dose tablet of macitentan and tadalafil into the present therapeutic strategy.

María L. Coronel, Lilia L. Lobo Márquez, Eduardo R. Perna.

Johnson & Johnson



Autoridades de la Revista

Editor Jefe

• Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editor Asociado

• Eduardo R Perna
Instituto de Cardiología J. F. Cabral - Corrientes

Editores Asociados por Áreas Temáticas

Cardiopatía Isquémica - Intervenciones Percutáneas

Stella M Macín
Hugo Ramos

Insuficiencia Cardíaca + Hipertensión Pulmonar

Eduardo R Perna
Lilia L. Lobo Márquez

Imágenes Cardíacas

Aldo Prado
Jorge Camilletti

Arritmias y Electrofisiología

José Luis Serra
Francisco Femenia

Cardiopatías Congénitas - Cardiología

Pediátrica
Sandra Romero
Sofía Berman

Miocardiópatías

Carlos Dumont
Javier Courtis

Epidemiología – Factores de riesgo – Prevención Cardiovascular

Ricardo López Santi
Gustavo Cerezo

Valvulopatías

Miguel Tibaldi
Jorge Parras

Informática – Tecnología

Roberto Lombardo
Armando Pacher

Autoridades Mesa Directiva 2023-2024

Presidente

Beder Gustavo Farez

Secretario

Sergio Vissani

Tesorero

Juan Pablo Albisu

Vocales

*Gustavo Vega
Lucas Gutiérrez
Amelia Laciari
Lorena Atencio
Andrea Astesiano*

Vicepresidente 1°

Diego Echazarreta

Pro-Secretario

Magdalena Defeo

Pro-Tesorero

Diego Martínez Demaría

Vicepresidente 2°

Mildren Del Sueldo

Cronograma de distribución de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en su versión online

Vol. 53 de 2024

- > N° 1 · 30 de Marzo
- > N° 2 · 30 de Junio
- > N° 3 · 30 de Setiembre
- > N° 4 · 20 de Diciembre

> Suplemento 1

Complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina

> Suplemento 2

Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

> Suplemento 3

Finerenona e inflamacións

> Suplemento 4

Manejo de pacientes diabéticos al alta de un evento isquémico

> Suplemento 5

Presente y futuro del manejo de la hipertensión arterial pulmonar

Publicación OFICIAL de la Federación Argentina de Cardiología

Propiedad intelectual N° 157282

Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com

Editorial FAC: edifac@fac.org.ar / Editor: daniel.piskorz@hotmail.com / www.revistafac.org.ar / Diseño: Malí Bernachea / malibernachea@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

Introducción

Introduction

Dra María L Coronel, Dr. Eduardo R Perna.

División de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J F Cabral, Corrientes.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Noviembre de 2024

Aceptado después de revisión

el 10 de Noviembre de 2024

www.revistafac.org.ar

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar,
hipertensión pulmonar,
tratamiento.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension,
pulmonary hypertension,
treatment.

El presente Suplemento ha sido financiado a través de una beca sin restricciones de Laboratorio Janssen.

En 1960, la Organización Mundial de la Salud (OMS) convocó en Ginebra a un comité de expertos con el objetivo de definir *cor pulmonale* crónico, con el fin de proporcionar una clasificación tentativa de las enfermedades que podría causar este síndrome, describir su fisiopatología y establecer criterios para su diagnóstico. En este aspecto, los autores, definieron claramente tres grandes grupos de enfermedades que provocarían un incremento en la poscarga del ventrículo derecho: 1-enfermedades que afectan principalmente a la función ventilatoria y respiratoria de los pulmones, 2-enfermedades que actúan directamente sobre los vasos pulmonares y 3-enfermedades cardíacas primarias¹. También se estableció que se considera que hay hipertensión pulmonar (HP) cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) excede 25 mmHg en reposo.

En la década del 70, en varios países de Europa (Suiza, Austria y Alemania, principalmente) se observó un brote de HP, considerado como una verdadera epidemia y atribuido al empleo de un fármaco anorexígeno, el fumarato de amionorex. El cuadro clínico y la anatomía patológica de los pulmones de pacientes con HP asociada a este fármaco era idéntico al observado en la llamada en ese entonces HP primaria. Se destacó también que esta condición era una enfermedad rara. La incidencia se redujo cuando el medicamento en cuestión fue retirado del mercado. Esta observación, realizada por Gurtner en Berna, fue la primera que estableció una relación entre la exposición a agentes tóxicos y el daño a nivel de la circulación pulmonar. Este brote de HP asociado al fármaco anorexí-

geno impulsó el primer simposio mundial de hipertensión pulmonar, también organizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y llevado a cabo en la ciudad de Ginebra en el año 1973. Se establece que la PAPm nunca supera los 20 mmHg, y que la HP definitivamente está presente si la presión excede los 25 mmHg².

En el año 1998, se realizó el segundo simposio mundial de HP, en parte también promovido por un incremento de la incidencia de esta patología debido a la ingesta de otros anorexígenos (fenfluramina y dexfenfluramina). Se incorporaron mejores herramientas para el diagnóstico temprano y la detección no invasivos liderados por la ecocardiografía Doppler y otras técnicas de imagen (tomografía computarizada de tórax e imágenes por resonancia magnética), y el test de marcha de seis minutos para objetivar la clase funcional. Para ese entonces estaban ya disponibles dos clases de fármacos para la hipertensión pulmonar, el epoprostenol y los bloqueantes de los canales de calcio en altas dosis para aquellos respondedores al test de reactividad vascular pulmonar. Esta reunión estuvo también patrocinada por la Organización Mundial de la Salud y fue realizada en la ciudad de Evian. Uno de los puntos más destacados fue la propuesta de una nueva clasificación para HP. Se dejaron de utilizar los términos hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y una nueva clasificación clínica más completa comprendió a los cinco grandes grupos que actualmente se conocen. Todo ello facilitó sin dudas la práctica clínica y la investigación³.

Con una mejor comprensión a nivel celular y molecular de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), y ya con tres clases de fármacos que demostraron su efectividad para el tratamiento (prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de fosfodiesterasa-5), se llevó a cabo el Tercer Simposio Mundial en Venecia en 2003, donde se presentó un algoritmo de tratamiento específico y la clasificación fue rediseñada incluyendo las formas familiares de HP, a partir del hallazgo de mutaciones genéticas relacionadas (BMPR2). Asimismo, se describió el rol fundamental que la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta desempeña en la homeostasis vascular pulmonar. También, se propusieron modalidades intervencionistas y quirúrgicas para el tratamiento de la HAP (septostomía auricular y trasplante de pulmón y corazón-pulmón) e HP tromboembólica crónica (endarterectomía pulmonar)⁴.

El cuarto Simposio Mundial llevado a cabo en 2008, en Dana Point, introdujo nuevas estrategias de manejo como el tratamiento de aquellos pacientes en clase funcional II y la terapia guiada por objetivos; nuevas modalidades de diagnóstico y la predicción de los resultados se analizaron con gran detalle, con énfasis en los aspectos hemodinámicos y medidas ecocardiográficas, así como biomarcadores liderados por el péptido natriurético cerebral. Se propuso la terapia combinada secuencial para pacientes con HAP y quizás uno de los puntos más importantes, fue el rediseño de los puntos finales en los ensayos clínicos aleatorizados en fase III, incorporando el tiempo al empeoramiento clínico como punto final primario⁵.

El quinto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, se realizó en Niza en 2013. Se han descrito nuevas mutaciones genéticas en familiares de pacientes con HP que fueron incorporadas a la clasificación. Se pone énfasis en la evaluación de riesgo y objetivos de tratamiento, lo que permitió la aparición de nuevas estrategias, como la terapia combinada de inicio en HAP y la incorporación de la angioplastia pulmonar con balón en pacientes con HP tromboembólica crónica considerados inoperables⁶.

El Sexto Simposio Mundial se organizó en Niza, en 2018. En el mismo, destacó una sesión dedicada a las perspectivas de los pacientes, enfatizó la importancia del empoderamiento y el trabajo conjunto con investigadores, médicos, enfermeros, asistente social, psicólogos, etc. Asimismo, este simposio mostró una mayor y mejor comprensión de la patología, patobiología, genética y genómica de la HP, destacando vías emergentes que podrían ser el objetivo de nuevas intervenciones terapéuticas. Se re-

definió el límite superior de la PAPm normal como 20 mmHg y se propuso una definición actualizada de HP⁷. Finalmente, el Séptimo Simposio Mundial de HP (7WSPH) se llevó a cabo hace pocos meses en Barcelona, y recientemente ha sido publicado⁸. En el mismo destacaron los nuevos enfoques de tratamiento, a la luz de los resultados de nuevos ensayos clínicos con fármacos que actúan fundamentalmente sobre el remodelado vascular pulmonar a través de la inhibición de la señalización de la activina. También se propuso un algoritmo de tratamiento actualizado, basado en evidencia, que se beneficia de herramientas mejoradas de estratificación del riesgo y objetivos de tratamiento más ambiciosos.

Este nuevo Suplemento de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología incluye dos artículos de revisión, realizados bajo la visión de expertos. El primero, analiza los conceptos más destacados del 7WSPH. El segundo presenta una visión enfocada en las barreras actuales relacionadas al tratamiento de la HP, en los problemas de adherencia, en las opciones para superarlas, incluyendo nueva evidencia dirigida al uso de dosis fijas combinadas de dos fármacos de alta eficacia, macitentan y tadalafilo, en un solo comprimido.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Report of the WHO Expert Committee on Chronic Cor Pulmonale. WHO Technical Report Series, Number 213. Geneva, WHO, 1961. Disponible en https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/40483/WHO_TRS_213.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acceso 10 de Noviembre de 2024.
2. Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975; pp. 7–45. Disponible en https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/39094/9241560444_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acceso 10 de Noviembre de 2024.
3. Rich S, ed. Executive Summary from the World Symposium – Primary Pulmonary Hypertension. Disponible en www.wspassociation.org/wp-content/uploads/2019/04/Primary-Pulmonary-Hypertension-Evian-1998.pdf Acceso 10 de Noviembre de 2024.
4. Galiè N, Rubin LJ. Introduction: new insights into a challenging disease; a review of the third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2S – 4S.
5. Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (Suppl 1): S1 – S2.
6. Galiè N, Simonneau G. The fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl 25): D1 – D3.
7. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802148.
8. Humbert M, Galiè N, Rubin LJ, et al. The Seventh World Symposium on Pulmonary Hypertension: our journey to Barcelona. *Eur Respir J* 2024; 64: 2401222.

La mirada hacia el futuro: mensajes destacados del 7º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar

Looking to the future: featured messages from the 7th World Pulmonary Hypertension Symposium

Dr. Luis Lema¹, Dr. Luis Muñoz², Dr. Diego Echazarreta³, Dr. Adrián Lezcano⁴, Dra. Mirta Diez⁵, Lic. Nancy Campelo⁶, Dra. Dora Hagg⁷.

1 Departamento de Hipertensión Pulmonar. Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL, Córdoba. 2 Unidad de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología. Hospital San Bernardo, Salta. 3 Sección de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Centro Médico Capital, La Plata. 4 Centro Gallego. Fundación Favoloro. CABA. 5 Programa de Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar y trasplante. ICBA Instituto Cardiovascular. CABA. 6 Asociación Civil HIPUA – Hipertensión Pulmonar Argentina. CABA. 7 Servicio de Cardiología. Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”. CABA.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Noviembre de 2024
Aceptado después de revisión
el 10 de Noviembre de 2024
www.revistafac.org.ar

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar,
hipertensión pulmonar,
hipertensión pulmonar tromboembólica,
tratamiento.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension,
pulmonary hypertension,
thromboembolic pulmonary hypertension,
treatment.

El presente Suplemento ha sido financiado a través de una beca sin restricciones de Laboratorio Janssen.

CONTENIDO

1. Explorando la perspectiva del paciente en la hipertensión pulmonar
2. Patobiología y fisiopatología
3. Genética
4. Fisiopatología del ventrículo derecho y su interacción vascular pulmonar
5. Definición, clasificación y diagnóstico de hipertensión pulmonar
6. Nuevas técnicas de imagenología multimodal para la circulación pulmonar
7. Estratificación de riesgo
8. Trasplante pulmonar
9. Tratamiento
10. Diseño de ensayos clínicos
11. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del corazón izquierdo
12. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar crónica
13. Enfermedad/hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
14. Afrontar los desafíos de la hipertensión pulmonar neonatal y pediátrica.
15. Investigación en hipertensión pulmonar en Argentina: Participación nacional en el 7WSPH

El 7º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (7WSPH) se celebró en Barcelona del 29 de junio al 1 de julio de 2024. Tradicionalmente este evento ha marcado el progreso en la ciencia de la hipertensión pulmonar (HP) y ha identificado direcciones fructíferas para desarrollos futuros. Los suplementos publicados, constituyen una colección de artículos entre los más citados en esta área científica. El objetivo del presente artículo es revisar los aspectos más destacados de este evento, presentados como actualización de la información disponible en los diversos tópicos, y proveer una visión resumida de una serie de documentos con alto valor científico.

1. EXPLORANDO LA PERSPECTIVA DEL PACIENTE EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Vivir con una enfermedad rara como la hipertensión pulmonar (HP) afecta al individuo y a toda la familia. La perspectiva del paciente con HP ha cambiado enormemente en los últimos años. En las Guías Europeas 2022 se actualizaron todos los aspectos de la atención de la enfermedad, proporcionando una descripción detallada de lo que un centro de HP y su equipo multidisciplinario deben ofrecer, el valor del empoderamiento del paciente y la importancia de las asociaciones de pacientes (*Figuras 1 y 2*)¹. El uso de medidas de calidad de vida relacionada con la salud

(HRQoL-*Health-related quality of life*) deben efectuarse en el seguimiento, aunque no constituyan un componente de la estratificación de riesgo. Entender las perspectivas de los pacientes sobre su propia atención médica, escuchadas por los profesionales de la salud a través de medidas de resultados informadas por los pacientes (PROMs - *Patient-reported outcome measures*) es un trabajo en progreso².

Principales logros e iniciativas en curso de las asociaciones de pacientes de HP:

- Campañas de concientización global: 5 de Mayo Día Mundial de la HP; Noviembre Mes de concientización sobre HP; 8 de Noviembre Día de la concientización de la HP tromboembólica crónica (HPTEC).
- Participación en la redacción de guías diagnósticas y terapéuticas.
- Disertación en eventos organizados por sociedades científicas nacionales e internacionales, la industria farmacéutica y por las propias asociaciones.
- Asesoramiento científico (*European Medicine Agency, Food and Drug Administration*)

2. PATOBIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

En los últimos años se han logrado importantes avances en la comprensión de las funciones celulares y moleculares, así como los mecanismos que impulsan la remodelación vascular pulmonar en diversas formas de HP. El remodelado vascular pulmonar es una característica compartida por todas las formas de HP, caracterizado por un espectro de cambios estructurales y funcionales que ocurren principalmente en la parte distal de la circulación pulmonar. Estos cambios pueden afectar predominantemente a las arteriolas pulmonares en el caso de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), o las venas y capilares de tamaño pequeño a mediano como en enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP), hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) o HP asociada con enfermedad cardíaca izquierda. La afectación de una porción sustancial de la circulación pulmonar conduce al aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que posteriormente compromete la estructura y función del ventrículo derecho (VD)³.

De los múltiples avances en el entendimiento patobiológico de la enfermedad se destacan los siguientes:

- **Lesiones Plexiformes:** se describen 4 tipos de hallazgos. *Tipo 1*, está presente en arterias supernumerarias que típicamente se conectan a las arterias de la vasa-vasorum. *Tipo 2*, en arterias supernumerarias que conectan las arterias pulmonares y los vasos peribronquiales. *Tipo 3*, presente en los extremos abruptos de la arteria pulmonar distal con drenaje a través de vénulas pulmonares dilatadas. *Tipo 4*, son arterias pulmonares obstruidas con recanalización. Las lesiones tipo 1 y 2 pueden aliviar la presión suprasistémica y así proteger al VD, pero el shunt provocará desaturación.
- **Biomarcadores e imágenes moleculares:** más allá de lo establecido y utilizado en la práctica cotidiana para estratificar los pacientes, como péptido natriurético tipo

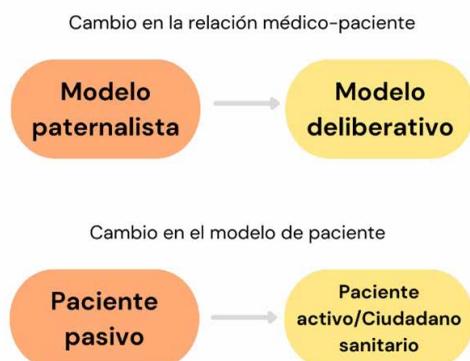


FIGURA 1. El nuevo rol del paciente en el sistema sanitario

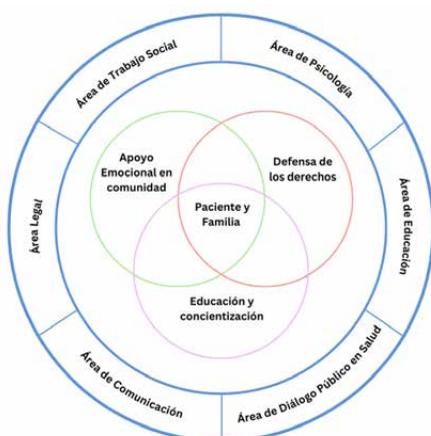


FIGURA 2. Funciones de las asociaciones de pacientes

B (BNP) y su porción amino terminal (NTproBNP), el avance de la medicina de precisión en HP con inteligencia artificial y *machine learning* ha proporcionado marcadores emergentes que impactarían en el manejo clínico como la uricemia, creatinina, interleukina 6, activina A, ligando 9, ligando del FNT (factor de necrosis tumoral) relacionado a la apoptosis, etc. Las imágenes moleculares, a pesar de encontrarse en sus primeras etapas de desarrollo, prometen un avance significativo, tanto en imágenes médicas como en biología molecular.

3. GENÉTICA

Se han identificado mutaciones asociadas en HAP familiar, idiopática, EVOP/HCP y asociada a drogas y toxinas. Las recomendaciones de tamizaje genético se deben realizar específicamente en pacientes con un diagnóstico de HAP y no en poblaciones "en riesgo". Todos aquellos con estas características deben ser informados sobre la posibilidad de una condición genética y que los miembros de la familia podrían portar una mutación que aumenta el riesgo de HAP, permitiendo la detección y diagnóstico temprano (Figura 3). Doce genes (receptor de proteína morfogenética ósea 2 [BMP2], ACVRL1, ATP13A3, CAV1, EIF2AK4, ENG, GDF2, KCNK3, KDR, SMAD9, SOX17 y TBX4) fueron clasificados como con evidencia definitiva⁴.

Entre los portadores de la mutación BMP2, la penetrancia es tres veces mayor en las mujeres, quienes desarrollarán HAP en el 42%, en comparación con 14% de los hombres. Esta proporción se alinea con las tasas de incidencia encontradas en estudios prospectivos de seguimiento de portadores asintomáticos de la mutación del BMP2, revelando una incidencia anual del 0,99% en hombres y 3,5% en mujeres.



FIGURA 3.

Utilidad de las pruebas genéticas en Hipertensión Arterial Pulmonar

4. FISIOPATOLOGÍA DEL VENTRÍCULO DERECHO Y SU INTERACCIÓN VASCULAR PULMONAR

Desde el último Simposio Mundial de HP en 2018, el conocimiento y la contribución de la genética en la falla del VD se expandió enormemente, lo que ha permitido avanzar en la mejor comprensión de los componentes inflamatorios, metabólicos, hormonales y adaptativos involucrados en su disfunción⁵.

Las intervenciones dirigidas a reducir la inflamación demuestran efectos benéficos en estudios preclínicos. El an-

tagonismo de moléculas pequeñas de la glicoproteína-130, el receptor maestro de la superfamilia de citocinas e interleukina 6 (IL-6), aumenta la función contráctil del VD al suprimir la remodelación de los microtúbulos y reprogramar el metabolismo mitocondrial en animales de experimentación. La fibrosis resulta de una interacción compleja entre citocinas inflamatorias, células inmunes, cardiomiocitos y fibroblastos. Los datos en humanos respaldan la hipótesis de que el eje inflamación/fibrosis afecta negativamente la función contráctil del VD en la HAP, reflejado en los niveles séricos de IL-6 elevados en pacientes con HAP y disfunción del VD.

La desregulación metabólica se ha descrito a través de diferentes vías alteradas o que son inducidas patológicamente en los miocitos del VD disfuncionantes. Las intervenciones que restauran o mejoran la oxidación de ácidos grasos tienen efectos favorables en roedores. Este hallazgo parece tener relevancia directa en humanos, ya que la alteración del metabolismo lipídico se presenta en la HAP humana, donde hay niveles más bajos de acilcarnitinas del VD.

Aunque la HAP es una enfermedad predominantemente femenina, las mujeres exhiben una función y adaptación del VD superiores en comparación con los hombres. Mayores niveles de testosterona en los hombres se asocia con menor fracción de eyección del VD. En roedores, el tratamiento con 17β-estradiol activa el receptor de estrógeno-α, que estimula la señalización del BMP2 y mejora la función del VD.

La aurícula derecha (AD) en pacientes con HAP enfrenta una sobrecarga de presión por la alteración diastólica del VD y sobrecarga de volumen debido a la regurgitación tricuspídea (IT) y el reflujo de la vena cava. El índice de acoplamiento AD-VD constituye una herramienta potencial de cuantificación y adiciona valor clínico. La AD almacena diferentes proteínas, como la BMP2, el péptido natriurético auricular y BNP, siendo de interés potencial, ya que uno de los principales efectos de sotatercept es sobre el gen BMP2. La adaptación de la AD es esencial para comprender el panorama completo de los efectos de la HAP sobre el corazón derecho.

Adaptación vs maladaptación

La fisiología sobre la hipertrofia adaptativa y maladaptativa ha sido extensamente descrita; sin embargo, los cambios moleculares subyacentes que acompañan o causan esta transición siguen siendo un enigma. Se han identificado umbrales significativos para el remodelado reverso del ventrículo derecho (RRVD) en la HAP. En el estudio REPAIR (*Effects of macitentan on RV structure and function in pulmonary arterial hypertension*), el macitentan aumentó el volumen sistólico (VS) del VD en promedio 12 ml en la semana 26, y también se asoció con una mejora de parámetros funcionales y de remodelado⁶. El VS es un fuerte marcador pronóstico al inicio y en el seguimiento de la HAP, y como se puede medir de forma invasiva y no invasiva, ofrece una métrica disponible en la práctica clínica.

Existe una amplia variación en la estructura y función del

VD según la edad, el sexo y la raza/etnia entre individuos sanos, y también en el contexto de enfermedades específicas dentro de la clasificación de HP. Estas variaciones pueden atribuirse a la etiología y la aparición de una mayor carga vascular pulmonar (ejemplo: cardiopatía congénita frente al desarrollo en la edad adulta), exposiciones nutricionales y ambientales, cardiopatía intrínseca, frente a una enfermedad de la vasculatura pulmonar con características específicas. El concepto de fenotipo de sobrecarga ventricular derecha en cada uno de los grupos de HP define la presencia de características propias, que implican nuevos desafíos en la elección de alternativas terapéuticas.

A pesar de los cambios moleculares y fisiológicos que subyacen a la falla derecha, hoy no existen terapias específicas disponibles. Se evaluó la ranolazina, un fármaco con acciones pleiotrópicas, que incluyen la supresión parcial de la oxidación de ácidos grasos en la HP precapilar con disfunción del VD, observándose un aumento de la fracción de eyección del VD, medida por resonancia magnética cardíaca, acompañado por disminución limítrofe en la captación de glucosa del VD.

La propuestas para mejorar la atención sobre el VD fueron:

- El impacto de los posibles fármacos en la HAP debe probarse adecuadamente en el VD, en una investigación traslacional que incluya modelos animales y de células aisladas adecuados.
- La obtención de imágenes del corazón derecho se considera importante en todos los ensayos de fase 2 y 3.
- El seguimiento de los pacientes debe incluir métricas del VD como las descritas, y la mejora de su función debe considerarse como uno de los objetivos principales del tratamiento para lograr una mejor supervivencia a largo plazo.
- Se deben iniciar y/o mejorar plataformas de imágenes multimodales para elaborar estrategias optimizadas de monitoreo de los pacientes y de los efectos del tratamiento.

5. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

La HP es un trastorno hemodinámico que se caracteriza por la elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm) por encima del límite considerado normal (20 mmHg), lo cual se confirma a través de un cateterismo cardíaco derecho (CCD), y debe interpretarse siempre dentro del contexto clínico del paciente⁷. La clasificación hemodinámica se muestra en la *Tabla 1*.

Se reconoció el valor de la HP temprana, definida como aquella que se presenta en pacientes con una condición de riesgo para HP (esclerodermia, hipertensión portal), con PAPm entre 21 y 24 mmHg y RVP resistencia vascular pulmonar (RVP) de 2-3 UW. No existe evidencia en cuanto al tratamiento específico en estos casos, pero si está claramente demostrado que progresan en el corto plazo a valores hemodinámicos de PAPm >25 mmHg y RVP de >3 UW.

TABLA 1.
Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar⁸

Definición	Características Hemodinámicas
Hipertensión Pulmonar (HP)	PAPm >20 mmHg
HP PRECAPILAR	PAPm >20 mmHg PCP ≤15 mmHg RVP >2 UW
HP POSCAPILAR AISLADA	PAP m >20 mmHg PCP >15 mmHg RVP ≤2 UW
HP COMBINADA PRE Y POSCAPILAR	PAP m >20 mmHg PCP >15 mmHg RVP >2 UW
HP EN EJERCICIO	Pendiente PAPm/GC entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/1/min

PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood; GC: gasto cardíaco

Clasificación clínica de hipertensión pulmonar

La clasificación actual de HP se basa en consideraciones epidemiológicas y clínicas para categorizar las condiciones asociadas según su presentación, características hemodinámicas y manejo terapéutico.

En la *tabla 2* se detallan los clásicos 5 grupos con sus cambios recientes⁸. Dentro de los cambios del grupo 1 se destaca la reintroducción del término “pacientes respondedores a largo plazo a los bloqueantes de los canales de calcio (BCC)”. Aproximadamente, sólo 12% de los enfermos con HP idiopática o asociada a drogas y toxinas presentan esta condición; mientras que sólo el 5% de los hereditarios lo tienen. Menos de dos tercios de los casos con una respuesta aguda demuestran mejoría clínica y hemodinámica sostenida más allá del año de seguimiento. Lo importante de identificar a este subgrupo, es que presentan un pronóstico significativamente mejor, un tratamiento único y una fisiopatología diferente al resto. Por otro lado, se actualizaron los fármacos y tóxicos que están asociados al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar y se los subdivide en 2 categorías: con asociación definitiva o posible (*Tabla 3*).

Algoritmo diagnóstico

El objetivo del algoritmo es seguir un enfoque diagnóstico gradual, comenzado con herramientas simples y no invasivas, seguido por métodos más complejos, con el propósito de discernir qué pacientes deben ser remitidos rápidamente a un centro experto en HP en donde se confirmará a través del CCD (*Figura 4*).

TABLA 2.
Clasificación de la hipertensión pulmonar⁸

Grupo 1: Hipertensión Arterial Pulmonar
1.1 Idiopática
1.1.1 Respondedores a Largo plazo a bloqueantes de los canales de calcio (BCC)
1.2 Hereditaria
1.3 Asociado a Drogas y Toxinas
1.4 Asociado a:
1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
1.4.2 Infección por VIH
1.4.3 Hipertensión portal
1.4.4 Cardiopatías congénitas
1.4.5 Esquistosomiasis
1.5 HAP con características de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP)
1.6 HP Persistente del recién nacido.
Grupo 2: HP asociada a cardiopatía izquierda
2.1 Insuficiencia cardíaca (IC)
2.1.1 Con fracción de eyección preservada
2.1.2 Con fracción de eyección reducida o levemente reducida.
2.1.3 Miocardiopatías secundarias a etiologías específicas (hipertrofica, amiloidosis, etc)
2.2 Enfermedad cardíaca valvular
2.2.1 Enfermedad de la válvula aórtica
2.2.2 Enfermedad de la válvula mitral
2.2.3 Enfermedad valvular mixta
2.3 Afecciones cardiovasculares congénitas o adquiridas que conducen a HP poscapilar
Grupo 3: HP asociada a enfermedades pulmonares y/o Hipoxia
3.1 EPOC y/o Enfisema
3.2 Enfermedad pulmonar intersticial
3.3 Fibrosis pulmonar combinada y enfisema
3.4 Otras enfermedades pulmonares parenquimatosas
3.5 Enfermedades restrictivas no parenquimatosas:
3.5.1 Síndromes de hipoventilación
3.5.2 Neumonectomía
3.5.3 Desordenes musculoesqueléticos.
3.6 Hipoxia sin enfermedad pulmonar (por ej: grandes alturas)
3.7 Enfermedades pulmonares del desarrollo.
Grupo 4: HP asociada con obstrucciones de la arteria pulmonar.
4.1 HP tromboembólica crónica
4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar
Grupo 5: HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales.
5.1 Trastornos hematológicos
5.2 Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y neurofibromatosis tipo 1.
5.3 Trastornos metabólicos (Enf. de Gaucher, Depósito de Glucógeno)
5.4 Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
5.5 Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar
5.6 Mediastinitis fibrosante
5.7 Cardiopatías congénitas complejas

En color se muestran las modificaciones propuestas en el 7WSHP

HP: hipertensión pulmonar; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar

TABLA 3.
Drogas y toxinas asociadas con hipertensión arterial pulmonar⁸

Asociación definitiva	Asociación posible
Aminorex	Agentes Alquilantes
Benfluorex	Anfetaminas
Carfilzomib	Bevacizumab
Dasatinib	Bortezomib
Dexfenfluramina	Bosutinib
Fenfluramina	Cocaína
Metanfetaminas	Diazoxida
Mitomicina C	Antivirales contra VHC (Sofosfovir)
Aceite de colza tóxico.	Indigo naturalis (hierba china Qing-Dai)
	Interferon alfa y beta
	Leflunomida
	L-tryptofano
	Fenilpropanolamina
	Ponatinib
	Disolventes (tricloroetileno)
	Hierba de San Juan

En color se muestran las modificaciones propuestas en el 7WSHP

6. NUEVAS TÉCNICAS DE IMAGENOLOGÍA MULTIMODAL PARA LA CIRCULACIÓN PULMONAR

La utilización de nuevas técnicas de imagen podría ayudar a mejorar el diagnóstico, clasificación y tratamiento en la HP. Dichas técnicas identificarían enfermedad vascular temprana o preclínica en pacientes con riesgo de HAP (esclerodermia, portadores de mutación de BMPR2, etc.), con lo cual se podría lograr una fenotipificación más exacta para su clasificación clínica (Tablas 4 y Figura 5)⁹.

En los últimos años surgieron nuevos parámetros que se correlacionan con la severidad de HAP. Se encontró que en la angiografía por tomografía computada, la relación arteria/vena en el rango de 6-10 mm y el volumen de vasos arteriales y venosos (menor 5 mm² en sección transversal), están fuertemente relacionados con los parámetros de severidad, lo que sugiere una progresión de la dilatación de vasos precapilares conforme lo hace la enfermedad.

Se han descrito diferentes patrones de alteraciones morfométricas en tomografía computada (TC), entre ellos el aumento de la tortuosidad arterial y/o del volumen y geometría de la sangre intraparenquimatoso pulmonar en HAP y HPTEC, los cuales pueden ser útiles para la evaluación no invasiva del remodelado vascular.

Con las nuevas tecnologías es posible analizar vasos por debajo de la capacidad de resolución de imagen, a través de TC de energía dual y/o con detectores de conteo de fotones, las cuales permiten por un lado generar imágenes espectrales, creando mapas de yodo (actualmente aceptados para valorar circulación pulmonar), y por otro, se puede cuantificar el defecto de perfusión.

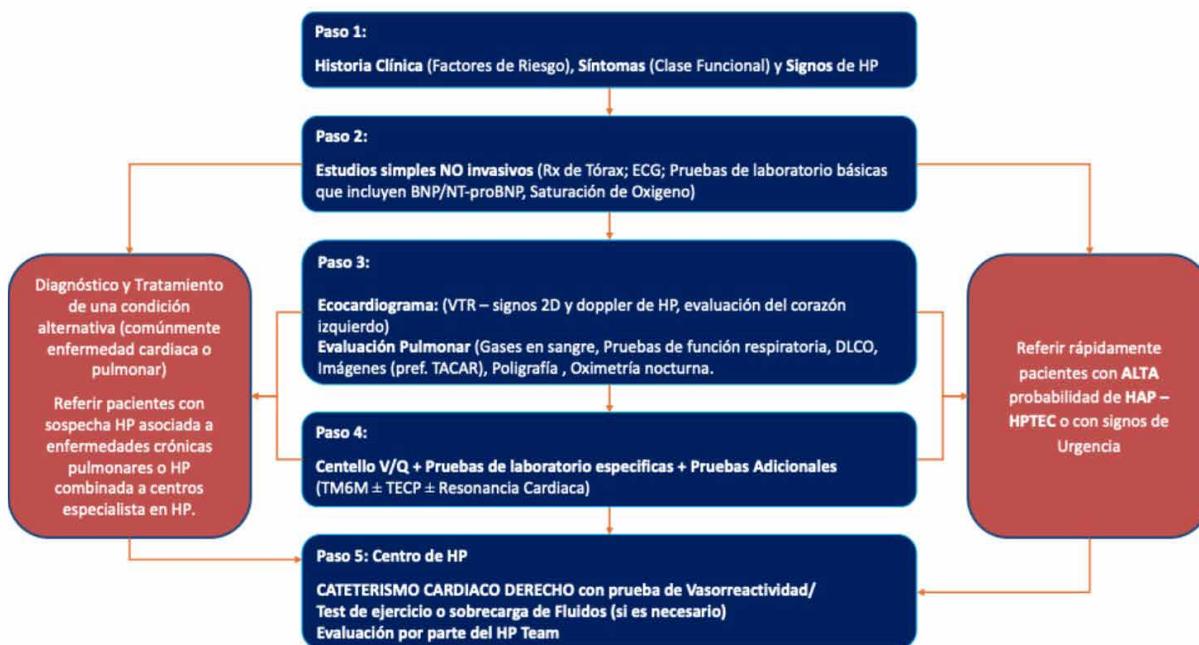


FIGURA 4.

Algoritmo diagnóstico⁸

VTR: velocidad de regurgitación tricuspídea; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; TACAR: tomografía axial computada de alta resolución; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; TECP: test de ejercicio cardio pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTPEC: hipertensión pulmonar trombo embólica crónica



FIGURA 5.

Desafíos en el uso de imágenes en hipertensión arterial pulmonar

Una de las nuevas técnicas más novedosas en resonancia nuclear magnética cardíaca (RNMC), es la secuencia “4D Flow”, que permite la evaluación no invasiva de parámetros hemodinámicos como tensión de pared, flujo de vórtice, vorticidad y gradientes de presión, entre otros. Si bien resulta muy atractiva la valoración hemodinámica no invasiva, su traducción clínica requiere estudios multicéntricos para evaluar su reproducibilidad.

Por último, la tomografía por emisión de positrones (PET), brinda información (cuali-cuantitativa) estructural y me-

tabólica, permitiendo identificar inflamación, infección o malignidad. Tiene su mayor utilidad en técnicas híbridas (PET-TC), para la identificación y seguimiento de patologías inflamatorias asociadas a HP, como sarcoidosis y fibrosis pulmonar. También es de gran utilidad para diferenciar posibles causas de obstrucción de la vasculatura pulmonar (trombos, sarcomas, etc.)

La aparición de fenotipos que muchas veces dificultan y retrasan el diagnóstico y por ende el inicio de tratamiento, ha demostrado que existe la necesidad de utilizar nuevos

TABLA 4.
Integración de modalidades de imágenes cardíacas y pulmonares en la evaluación de hipertensión pulmonar⁹

MODALIDAD	VASCULATURA PULMONAR	VENTRICULO DERECHO
Ecocardiograma	<ul style="list-style-type: none"> • PAPm – PAPS – PAPd – PCP • RVP • Acoplamiento Ventrículo derecho (VD) – Arteria pulmonar (AP) 	<ul style="list-style-type: none"> • PFDVD • Tamaño y función ventricular • Aplanamiento del SIV • Defectos Congénitos • Análisis de deformación • Acoplamiento VD - AP
Tomografía Computada	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad parenquimatosa • Poda vascular pulmonar • Volúmenes vasculares intraparenquimatosos • Distribución anatómica del trombo • Perfusión vascular pulmonar • Microvasculopatía vascular pulmonar • Evaluación de la circulación colateral sistémica • Evaluación de las arterias coronarias 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño y función ventricular • Cuantificación de Masa • Aplanamiento del SIV • Defectos Congénitos
Tomografía por emisión de positrones	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferación vascular pulmonar • Inflamación vascular pulmonar • Activación de fibroblastos vasculares pulmonares • Infiltración de macrófagos vasculares pulmonares • Inervación simpática 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño y función ventricular • Perfusión • Metabolismo • Inflamación
Resonancia nuclear magnética cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Perfusión/ventilación pulmonar • Angiografía (con y sin contraste) • Tiempo medio de tránsito de la AP • Índice de pulsatilidad de la AP • Flujo de vórtice AP • Vorticidad de la AP • Flujo helicoidal de AP • Estrés de pared de AP • Energía cinética • Pérdida de energía viscosa • Gradientes de presión 	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño y función ventricular • Cuantificación de Masa • Aplanamiento del SIV • Defectos Congénitos • Fibrosis • Análisis de deformación. • Dinámica de flujo. • Espectroscopia • Perfusión

PFDVD: presión de fin de diástole del ventrículo derecho; **PAPm:** presión arterial pulmonar media; **PAPS:** presión arterial pulmonar sistólica; **PAPd:** presión arterial pulmonar diastólica; **PCP:** presión capilar pulmonar; **RVP:** resistencia vascular pulmonar.

parámetros para objetivar y cuantificar el remodelado vascular pulmonar. Es aquí donde las nuevas modalidades emergentes, y en conjunto con la Inteligencia artificial, cobrarán mayor relevancia en el diagnóstico, estratificación y seguimiento de los pacientes con HAP.

7. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Es uno de los aspectos más importantes en la predicción de eventos y la elección de las estrategias terapéuticas. Diversos parámetros no invasivos son ampliamente utilizados en la valoración del riesgo (clase funcional [CF], distancia recorrida en el TM6M, péptidos natriuréticos), y se encuentran incluidos en las diferentes herramientas en la actualidad. El objetivo terapéutico es alcanzar un bajo riesgo de mortalidad, evaluado con una herramienta de predicción validada, y múltiples estudios clínicos sugieren que la hemodinámica invasiva y las imágenes cardíacas pueden agregar un valor incremental para orientar las decisiones de tratamiento.

Evaluación multiparamétrica del riesgo

La valoración de múltiples herramientas de riesgo permite una mejor capacidad predictiva de eventos en el seguimiento. El score REVEAL 2.0 o REVEAL Lite 2, que utilizan diferentes variables y agrupan a los pacientes según la probabilidad de muerte a 1 año <5% (puntuación 1-5), 5-10% (puntuación 6-7) y >10% (puntuación 8-14). Esta puntuación proporciona una buena discriminación y predice mortalidad a 5 años^{10,11}.

La estratificación de riesgo de las guías europeas incluye variables modificables categorizadas en riesgo bajo, intermedio o alto según la mortalidad a 1 año, <5%, 5–20% y >20%, respectivamente¹. Dada la posible concomitancia de parámetros en diferentes categorías de riesgo, la atribución de clase de riesgo se ha abordado con diferentes enfoques. En el Registro Sueco de HAP (SPAHR) y COMPERA (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*), los valores de corte de las variables preespecificadas obtenidas de la literatura se ca-

TABLA 5.
Estratificación de riesgo inicial¹⁵

Variables Pronósticas	Mortalidad a 1 año	Bajo Riesgo (<5%)	Riesgo Intermedio (5-20%)	Alto Riesgo (>20%)
Parámetros clínicos	Signos de IC derecha	Ausente	Ausente	Presente
	Progresión síntomas	No	Lento	Rápido
	Sincope	No	Ocasional	Recurrente
	CF	I-II	III	IV
Test Ejercicio	TM6M (metros)	>440	165-440	<165
	TECP	>15ml-Kg-min	11-15ml-Kg-min	<11 ml-Kg-min
	VO2 pico	< 36	36-44	>44
	Ve/Vco2			
Biomarcadores	BNP	<50	50-800	>800
	Pro-BNP	<300	300-1100	<1100
Imágenes	Ecocardiograma			
	Area AD	< 18 cm ²	18-26 cm ²	>26 cm ²
	TAPSE/PSP	>0,32	0,19 – 0,32	<0.19
	Derrame Pericárdico	No	Mínimo	Moderado o severo
	RNM Cardiaca			
	FEY VD %	>54%	37-54%	<37%
	ISV	>40	26-40	<26
CCD	IVSVD	< 42	42- 54	>54
	PAD	< 8	8-14	>14
	IC (ml/min)	≥2.5	2 – 2.4	<2
	IVS (ml/mt2)	>38	31-38	<31
	SVO2 (%)	>65	60-65	<60

TM6M: test de la marcha de 6 minutos; **TECP:** test de ejercicio cardio pulmonar; **VO2 pico:** consumo de oxígeno pico; **VE/VCO2:** equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; **TAPSE:** desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; **PSP:** presión sistólica pulmonar sistólica; **RNM:** resonancia nuclear magnética; **ISV:** índice volumen latido; **IVTSVD:** índice de volumen telesistólico ventricular derecho; **BNP:** péptido natriurético de tipo B; **NT-proBNP:** fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; **AD:** aurícula derecha; **PAD:** presión auricular derecha; **IC:** índice cardiaco; **SVO2:** saturación de oxígeno en sangre venosa mixta.

lificaron arbitrariamente de 1 a 3^{12,13}. Para definir el grupo de riesgo, tanto al inicio como en el seguimiento, el promedio de las variables disponibles se redondea al entero más cercano. Estos registros incluyeron todas las etiologías de HAP y consideraron tanto parámetros invasivos como no invasivos. En el Registro Francés de Hipertensión Pulmonar (FPHR), los pacientes se estratifican según el número de criterios de bajo riesgo, considerando parámetros tanto invasivos como no invasivos¹⁴. Cabe destacar que también se probó la presencia de tres criterios no invasivos de bajo riesgo (CF, TM6M, BNP/NT-proBNP) en el seguimiento, y fue validada externamente en otras cohortes.

Aplicación de herramientas de riesgo al inicio del estudio

La recomendación del 7WSPH es evaluar la gravedad con

un panel de datos derivados del examen clínico, pruebas de esfuerzo, marcadores bioquímicos, ecocardiografía y parámetros hemodinámicos (Tabla 5)¹⁵. Se recomienda el uso de un modelo de tres estratos, que tenga en cuenta todos estos datos, incluida la hemodinámica al inicio del estudio en pacientes sin comorbilidades cardiopulmonares. Se pueden utilizar herramientas alternativas como REVEAL 2.0 de forma intercambiable con los sistemas europeos.

Aplicación de herramientas de riesgo en el seguimiento

El 7WSPH recomienda utilizar una escala de cuatro estratos en el seguimiento basada en tres variables no invasivas: CF, TM6M y BNP o NT-proBNP (Tabla 6). Se ha demostrado en dos cohortes diferentes que el modelo de riesgo de cuatro estratos mantiene su poder discrimina-

TABLA 6.
Estratificación de riesgo en el seguimiento¹⁵

Variabes	Bajo	Intermedio-Bajo	Intermedio-Alto	Alto
CF	I-II		III	IV
TM6M	>440	320-440	165 - 319	< 165
BNP	<50	50 - 199	200 - 800	>800
Pro-BNP	< 00	300 - 649	650 - 1100	>1100

CF: clase funcional; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; BNP: péptido natriurético de tipo B; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B.

TABLA 7.
Indicaciones de trasplante pulmonar en HP

Alto riesgo al diagnóstico (estratificación basal)
Alto riesgo en el seguimiento bajo tratamiento médico óptimo
Riesgo intermedio alto bajo tratamiento médico óptimo y con disfunción severa del VD
Etiologías de alto riesgo como EVOP, HAP asociada a esclerodermia
Falla renal o hepática por síndrome cardiorrenal o cardiohepático
Hospitalizaciones recurrentes
Diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar, EPOC o enfisema fibrosis con HP severa y falla del VD

VD: ventrículo derecho; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar crónica

torio cuando una de las tres variables no está disponible, aunque la precisión de la estimación del riesgo absoluto se reduce¹⁶. Se sugiere que se deben considerar variables adicionales según sea necesario, por ejemplo: una combinación de índice de volumen sistólico (IVS) y saturación venosa de oxígeno tiene un valor aditivo en riesgo intermedio-bajo e intermedio-alto.

8. TRASPLANTE PULMONAR

A pesar del beneficio del tratamiento médico, un subgrupo de pacientes evolucionará con empeoramiento progresivo, falla del VD, eventos de hospitalización y muerte. El enfoque de estos casos es un desafío y debe ser abordado por un equipo multidisciplinario¹⁷.

En la descompensación aguda del VD, la falla retrógrada del VD lleva a ingurgitación yugular, hepatomegalia, congestión esplácnica y renal y edemas. El desacoplamiento ventrículo-arterial genera reducción del VS con deterioro del llenado del ventrículo izquierdo (VI) y signos de bajo gasto. Sumado a ello, la interdependencia ventricular empeora la diástole del VI y el aumento del stress parietal provoca isquemia. Los pacientes con falla aguda del VD (FAVD) requieren hospitalización en unidad de cuidados intensivos. Debe investigarse y tratar las posibles causas de descompensación. El tratamiento se basa en el manejo de la precarga del VD, la reducción de la poscarga y el

sostén inotrópico y vasopresor en situación de bajo gasto. El uso de diuréticos de asa sigue los lineamientos del manejo de la insuficiencia cardíaca aguda, y las terapias de sustitución renal están reservadas a pocos pacientes. En situación de hipoperfusión orgánica, se recomienda el uso de dobutamina, y en presencia de hipotensión los vasoconstrictores con mejor perfil para la FAVD son la vasopresina, que tiene efecto vasodilatador pulmonar, y la noradrenalina. Si la causa de FAVD es la HAP, los vasodilatadores específicos pueden iniciarse luego de lograr una estabilidad hemodinámica, y se recomienda el uso de análogos de prostaciclina endovenosos. En la emergencia, deben utilizarse con precaución por su efecto hipotensor sistémico.

Ante la falla de respuesta, el empleo de dispositivo de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) aurículo-ventricular es una opción en pacientes seleccionados considerando la edad, las comorbilidades y la probabilidad de un tratamiento definitivo como el trasplante pulmonar (TP), la endarterectomía pulmonar o la recuperación.

El TP es la opción terapéutica que prolonga significativamente la sobrevida. El trasplante bipulmonar (TBP) es la mejor opción en pacientes con HAP, mientras que el unipulmonar se indica en pacientes con enfermedades intersticiales que no presentan HP severa. La opción del trasplante cardiopulmonar se reserva a pacientes con cardiopatías congénitas postricuspidas o asociadas a falla severa del VI. Las indicaciones para TP se detallan en la [tabla 7](#). En el momento de incluir en lista de espera se deberá tener en consideración no solo la presencia de indicaciones, sino también factores que pueden dificultar el acceso al órgano como el grupo sanguíneo, datos antropométricos y los sistemas de asignación de órganos.

9. TRATAMIENTO

Las drogas disponibles para el tratamiento de la HAP mostraron una mejoría de la CF y la capacidad funcional, de la función del VD y de los péptidos natriuréticos. La terapia combinada logra mayor beneficio respecto a la monoterapia, por lo que se recomienda iniciarla al diagnóstico de la HAP.

Trabajos con seguimientos más largos, mostraron mejoría del tiempo al empeoramiento clínico, y una reducción de la hospitalización. Varios metaanálisis, y registros muestran reducción de la mortalidad. A las 3 vías fisiopatológi-

TABLA 8.
Cuidados generales del paciente con HAP¹⁸

Vacunas contra neumococo, SARS-Cov2 e Influenza
Consejo de evitar el embarazo y medidas de contracepción
Ejercicio físico supervisado
Oxígeno terapia continua cuando la saturación de oxígeno está por debajo de 60 mmHg en forma constante
Corregir la anemia y el déficit de hierro
Soporte psicológico y favorecer acceso a los tratamientos
Manejo de la congestión con diuréticos de asa. Evaluar antagonistas del receptor mineralocorticoide

SARS-Cov2: Coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

cas conocidas (óxido nítrico, endotelinas y prostaciclina) se incorpora la vía de la superfamilia de factores de crecimiento, que incluye la activina, con el advenimiento del sotatercept.

Si bien no ha habido avances en las medidas de soporte, se enfatizó la importancia de su cumplimiento¹⁸. La anticoagulación no se recomienda por falta de evidencia y datos sobre aumento de riesgo, particularmente en la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (*Tabla 8*).

En pacientes con test de vasorreactividad (TVR) positivo se recomienda el uso de BCC. Dado que la respuesta a largo plazo es impredecible, debe realizarse una evaluación precoz a los 3 a 4 meses. Para continuar con los BCC los pacientes tienen que lograr un perfil de bajo riesgo con la evaluación no invasiva y la casi normalización de la he-

modinamia. Aquellos que fallan en la respuesta a largo plazo y se mantienen vaso-reactivos deben pasar al manejo con drogas específicas, y la continuación de los BCC queda a discreción por falta de evidencia.

Existen pocos datos del uso de terapia específica en pacientes con valores de PAPm entre 21 y 25 mmHg, así como con RVP en el gap de la definición previa y actual de HAP, y se centran en pacientes con HAP asociada a esclerodermia sistémica y ejercicio. Es recomendable un seguimiento estrecho de este grupo de pacientes para detectar precozmente un empeoramiento.

El algoritmo de tratamiento está dirigido a pacientes con HAP con fenotipo claro: PAPm >25 mmHg y RVP >3 UW, con respuesta negativa al TVR. Al momento, el tratamiento se selecciona según el perfil de riesgo basal, teniendo como objetivo lograr un perfil de bajo riesgo en el seguimiento. El esquema recomendado es escalonado y guiado por objetivos, no se dispone aún de datos para la triple terapia de inicio en todos los pacientes (*Figura 6*). En sujetos identificados como alto riesgo se recomienda la terapia combinada que incluya análogos de prostaciclina parenterales (APC). En los que no presentan alto riesgo, se recomienda la terapia combinada con inhibidores de fosfodiesterasa 5 (IFDE5) con antagonistas del receptor de endotelina (ARE). La combinación de tadalafilo con macitentan o ambrisentan es preferible, basada en la evidencia reciente de eficacia, incluyendo la posibilidad de combinación de dosis fija en un comprimido¹⁹. Si bien se recomienda una nueva estratificación del riesgo a 3-4 meses, cuando la evolución es desfavorable, se debe escalar tratamiento más precozmente.

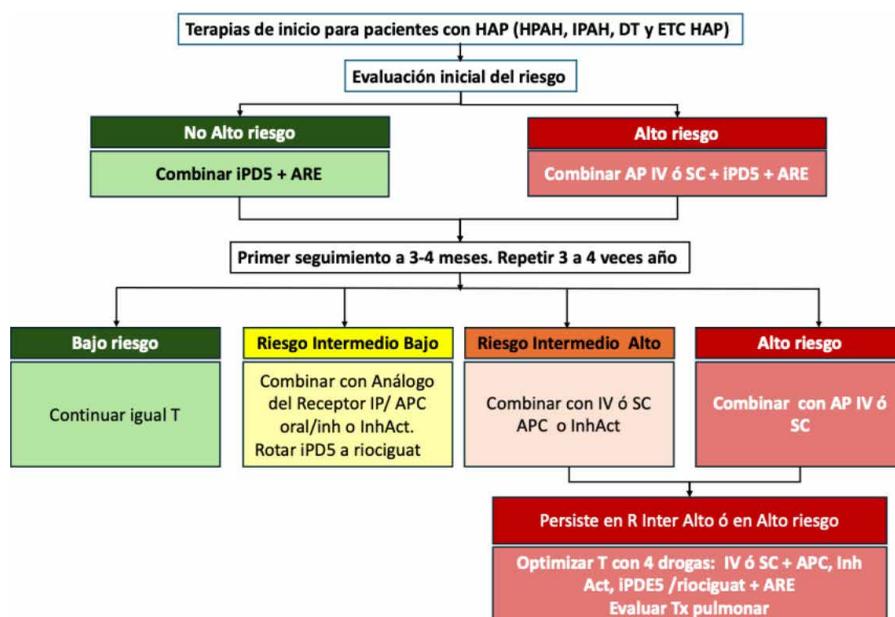


FIGURA 6.

Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar¹⁸

HAP: hipertensión arterial pulmonar; **HPAH:** HAP hereditaria; **IPAH:** HAP idiopática; **DT:** HAP asociada a drogas y toxinas; **HAP ETC:** HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo; **Análogo del Receptor IP:** análogo del receptor IP de prostaciclina: selexipag; **Inh Activina:** inhibidor de la señal de activina: sotatercept; **APC:** análogo de prostaciclina: iloprost, epoprostenol o teprostiniil.

Los pacientes que bajo terapia combinada se encuentran en riesgo intermedio bajo, se puede adicionar selezipag o sotatercept o un análogo del receptor de prostaciclina oral. También se puede reemplazar el iPD5 por un estimulante de la guanilato-ciclasa (sGCs).

Por otro lado, aquellos que permanecen en riesgo intermedio-alto deben recibir un APC parenteral o evaluar el uso de sotatercept. Los pacientes en riesgo alto al seguimiento deben estar bajo APC parenteral, e idealmente recibir los 4 grupos de drogas. En ambos grupos se debe considerar la evaluación para trasplante.

Los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, particularmente la esclerodermia sistémica, tienen peor evolución comparada con la HAP idiopática. Además, las variables usadas en la estratificación pueden estar comprometidas por la enfermedad de base. Se recomienda evaluar la presencia de un fenotipo EVOP que se asocia a peor respuesta al tratamiento y usar otras herramientas pronósticas como las imágenes y la hemodinamia. En los pacientes con HAP y HIV positivo es importante vigilar los efectos adversos, particularmente con los IFDE5, por las interacciones con los inhibidores de proteasas.

El 7WSPH reconoce las inequidades de acceso a la medicación y propone gestionar programas de promoción y educación en la comunidad y en el sistema sanitario.

10. DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos (EC) aleatorizados han brindado cada vez mayor número de opciones terapéuticas para HAP. Los criterios de valoración de eficacia en los EC fase 3 deben ser consistentes, fácilmente medibles, sensibles a los efectos de las intervenciones, fiables y expresar una medida directa del estado o sobrevida de los pacientes. Un ensayo puede tener cualquier número de puntos finales de eficacia, pero el control del error de tipo 1 general es esencial con una estrategia de prueba preespecificada y que preserve el alfa²⁰.

Test de marcha de 6 minutos

Fue el criterio de valoración principal más utilizado en EC fase 3 hasta 2013, medida durante períodos de tiempo cortos, doble ciego y controlados con placebo que se extendían desde semanas hasta meses. En la actualidad, son ampliamente utilizados como criterios secundarios.

Criterios de valoración compuestos

La baja frecuencia de eventos de mortalidad en los estudios de HAP hace que la supervivencia sea un criterio de valoración primario difícil de evaluar. Los criterios compuestos de tiempo hasta el empeoramiento clínico (TEC) que incluyen muerte, eventos de morbilidad y el deterioro clínico se recomendaron como criterios de valoración primarios para los ensayos de HAP.

Reportes de eventos por el paciente

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los

Estados Unidos (FDA) define un reporte de eventos por el paciente (PRO) como “cualquier informe sobre el estado de salud de un paciente que proviene directamente del mismo, sin interpretación por parte de un médico o cualquier otra persona”. Los pacientes con HAP presentan numerosos síntomas que afectan su capacidad para participar en actividades de la vida diaria. Se han desarrollado varias medidas de PRO específicas y validadas, entre ellas la Revisión de Resultados de Hipertensión Pulmonar de Cambridge (CAMPHOR), el Cuestionario de vida con Hipertensión Pulmonar (EmPHasis-10) y el cuestionario de síntomas e impacto en HAP (PAH-SYMPACT).

Desafíos y oportunidades para los ensayos futuros de HAP

El principal desafío que enfrentan los EC futuros de HAP es demostrar un beneficio aditivo o sinérgico, además de una terapia de base cada vez más compleja. No obstante, a pesar de las opciones terapéuticas efectivas, todavía existe una necesidad insatisfecha de reducir los eventos clínicos, mejorar la calidad de vida y aumentar la capacidad funcional de muchos pacientes. Cada nuevo tratamiento cambiará el panorama y tendrá un impacto en la eficiencia de los EC, definida como el equilibrio entre el valor y los costos de la investigación, medidos en riesgo financiero y clínico, y carga para los pacientes y la industria. Además, con la aparición de nuevas terapias, los ensayos futuros deberán mejorar el diseño y desarrollar criterios de valoración innovadores, pero significativos y rigurosos. Para ello, las recomendaciones generales incluyen las siguientes oportunidades:

- Los EC sobre HAP que utilicen resultados clínicos compuestos como criterios de valoración primarios o secundarios, deben garantizar que cada componente sea clínicamente significativo de forma independiente o un sustituto validado, y deben tener en cuenta la importancia relativa de cada uno.
- Se requiere un desarrollo y una validación rigurosos de biomarcadores y otros posibles resultados sustitutos para su aceptación como criterios de valoración de reemplazo en los EC, y esto debería ser una prioridad en la investigación en HAP.
- Se podrían considerar las tecnologías emergentes de inteligencia artificial para mejorar la eficiencia, siempre que se mantenga el rigor estadístico y metodológico.
- Mejorar el acceso a los ensayos de HAP a nivel mundial, aumentar la diversidad de pacientes incluidos y garantizar la generación de evidencia para terapias en aquellos con comorbilidades deberían ser objetivos mensurables, para mejorar la equidad y la validez externa.

11. HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL CORAZÓN IZQUIERDO

La HP asociada a enfermedades del corazón izquierdo (HP-ECI) es la forma más frecuente, y su presencia está relacionada a un peor pronóstico a través de todo el espectro de la enfermedad cardiovascular²¹.

Hay dos subgrupos hemodinámicos para la HP-ECI: la HP postcapilar aislada o combinada. En ambas la PAPm es >20 mmHg, mientras que en la forma combinada la RVP debe ser >2 UW, lo que implica la presencia de enfermedad vascular pulmonar.

Es muy importante remarcar que la medición de la presión arterial de oclusión pulmonar (PAOP) o presión capilar pulmonar debe ser rigurosa, realizarse al final de la espiración donde es menos influenciada por variables pulmonares, y registrada en gráficos de alta calidad (la determinación digitalizada subestima el valor). Se mantiene un valor de corte de 15 mmHg, aunque se reconoce un área de incertidumbre cuando es >12 mmHg, así como entre 15 y 18 mmHg (en estos casos se recomienda analizar cuidadosamente la situación clínica).

Se reconoce que la HP acompaña la ECI en sus cuatro estadios: riesgo, enfermedad cardíaca estructural, sintomática y avanzada. Por esto se propone desagregar la HP-ECI y reinterpretar diferentes escenarios como son las valvulopatías estenóticas mitral y aórtica, la HP en IC con fracción de eyección reducida (ICFEr), y en miocardiopatías específicas como miocardiopatía hipertrófica y la cardiopatía amiloidótica. En cada situación clínica, el manejo debe focalizarse en las recomendaciones específicas según la cardiopatía de base.

En la valvulopatía mitral, hay consenso de que una PAPs no invasiva >50 mmHg puede ser una indicación de resolución percutánea o quirúrgica si la EM es severa, y que debe realizarse un cateterismo derecho cuando la HP juega un rol pronóstico o en la decisión terapéutica. El tratamiento médico específico se desaconseja en presencia de HP y valvulopatías estenosantes severas.

Los pacientes con ICFEr deben recibir tratamiento con cuádruple esquema y en los candidatos a trasplante cardíaco se sugiere el cateterismo derecho para evaluar si la HP es aislada y combinada. Drogas vasodilatadoras, como nitroprusiato de sodio o inodilatadores, se utilizan para reducir la PAOP y evaluar si se produce una reducción acorde de la RVP.

La superposición de HP-ECI con HP del grupo 3 es frecuente, por presencia de comorbilidades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y patología restrictiva pulmonar. En ocasiones, el diagnóstico diferencial entre HAP y HP-ECI es desafiante, por lo que se sugiere evaluar la probabilidad de ECI con el uso de modelos de puntuación. Si el cateterismo derecho se realiza luego de optimizar el volumen, y la hemodinamia sugiere HP precapilar, pero la sospecha o probabilidad de ECI es intermedia o alta, se recomienda realizar una prueba de sobrecarga hídrica o una prueba de ejercicio.

Se ha enfatizado que la detección precoz de HP-ECI es una oportunidad para iniciar la prevención de la enfermedad y de incorporar pacientes a protocolos de investigación para sortear la falta de evidencia.

12. HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA

La HP y la disfunción del VD representan complicaciones prevalentes asociadas a la enfermedad pulmonar crónica (EPC). Estudios epidemiológicos recientes han mejorado el conocimiento fisiopatológico de esta población, que se caracterizan por una extensa heterogeneidad, por lo cual se requiere una caracterización específica de la enfermedad respiratoria y la definición del compromiso vascular pulmonar, para predecir la historia natural y el pronóstico, y esto aumenta la dificultad para caracterizar a este grupo²².

La EPOC presenta una prevalencia del 7-9% en los países desarrollados, y por lo tanto podría ser una comorbilidad en cualquier tipo de HP. Un metaanálisis de 38 estudios en EPOC demostró una prevalencia de HP del 39,2%. En EPOC grave, hasta el 90% tienen una PAPm >20 mmHg, y es significativamente menor en formas menos severas (~5%).

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) se asocia frecuentemente con HP leve a moderada (PAPm de 21-34 mmHg) y con HP grave en 10-15%. Los pacientes con HP y EPI presentan una CF más limitada, menor TM6M, peor calidad de vida y un pronóstico limitado (sobrevida a 1, 2 y 3 años del 73%, 51% y 34%, respectivamente).

Se ha demostrado que la presencia de HP tiene un impacto significativo en la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con EPI. En pacientes con HP y EPI establecida, una PVR >5 UW discriminó los resultados en la evolución y un valor de corte de 8 UW mostró la mejor discriminación en supervivencia. Diversas enfermedades del tejido conectivo, como la esclerosis sistémica, la enfermedad mixta del tejido conectivo y la artritis reumatoide, pueden desarrollar EPI. Un 30% de los pacientes con esclerodermia desarrollan EPI progresiva. Los factores de riesgo incluyen el sexo masculino, la edad avanzada al inicio de la enfermedad, la raza negra, la positividad de anticuerpos antitopoisomerasa-I y el subtipo cutáneo difuso.

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) presenta enfisema, predominantemente en los lóbulos superiores y en las regiones paraseptales (≥ 5 % del volumen pulmonar total) y fibrosis en las zonas inferiores, y se encuentra entre el 25-50% de los pacientes con neumonías intersticiales idiopáticas. Se caracteriza por afectar en mayor medida al sexo masculino, disnea grave y limitación del ejercicio, volúmenes pulmonares y flujo aéreo relativamente conservados, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) gravemente alterada y desaturación profunda con el ejercicio.

El algoritmo diagnóstico debe basarse en las variables clínicas y diversos estudios de los pacientes:

- Características clínicas, incluida la evolución de la enfermedad (ej., deterioro reciente rápido o gradual), mayores requerimientos de oxígeno y la presencia de factores de riesgo para otras HAP o HP postcapilar.
- Pruebas de función pulmonar: incluidas DLCO, TM6M, oxigenación, gases en sangre arterial y test de ejercicio cardiopulmonar (CPET).



FIGURA 7.

Abordaje diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

TC: tomografía computada; RNM: resonancia nuclear magnética; V/Q: ventilación/perfusión

- Hallazgos en imágenes como TC de tórax, angiotomografía pulmonar y RNM cardíaca.
- Mediciones de BNP/ NT-proBNP.
- Ecocardiograma Doppler
- CCD es el patrón de oro estándar para definir el diagnóstico de HP y excluir la presencia de HP postcapilar.

En lo que respecta al tratamiento, diversos estudios no controlados y un EC randomizado han sugerido un beneficio en el tratamiento de la HP en algunos subgrupos, específicamente aquellos con EPI. Sin embargo, los estudios en otros grupos como HP y EPOC no han demostrado beneficios con diferentes estrategias terapéuticas.

Si bien algunos estudios en HP y EPI no han demostrado resultados satisfactorios, el uso de treprostinil inhalado en un EC aleatorizado de 16 semanas demostró un efecto positivo en su criterio de valoración principal de cambio en el TM6M, y en criterios de valoración secundarios, incluido el cambio en NT-proBNP y el tiempo hasta el empeoramiento clínico²³. La disponibilidad de mayor evidencia farmacológica para el tratamiento en la HP y EPI sugiere que es necesario desarrollar un algoritmo terapéutico para fenotipos específicos de HP-EPC.

13. ENFERMEDAD/HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

La HPTEC es una complicación de la embolia pulmonar y una causa tratable de HP. La fisiopatología es una combinación única de obstrucción mecánica debido a falla en la resolución del coágulo y un grado variable de enfermedad microvascular, que contribuyen al incremento de la RVP. La enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (EPTEC) es un estadio previo al desarrollo de HP²⁴.

Para definir HPTEC se requiere: 1-objetivar carga trombótica pulmonar, 2-objetivar HP precapilar por cateterismo cardíaco derecho, y 3-persistencia de la carga trombótica luego de 3 meses de anticoagulación oral efectiva.

TABLA 9.

Acronimo para proceso de selección terapéutica en HPTEC²⁴

A	Anticoagulación Oral
M	Multidisciplinario (cirujanos, hemodinamistas, recuperadores, especialistas en imágenes, especialista en hipertensión pulmonar)
E	Endarterectomía Pulmonar
N	No quirúrgico: Valorar primero balonplastia pulmonar, luego terapia farmacológica
N	No olvidar el seguimiento precoz (3 meses) de cualquier intervención

El abordaje diagnóstico se resume en la *figura 7*. Una vez diagnosticada la patología, el objetivo fundamental es valorar la factibilidad quirúrgica (en base a las características clínicas, hemodinámicas, localización y tipo de obstrucciones) (*Tabla 9*). Para ello es esencial la revisión y discusión de un equipo multidisciplinario experto.

Un centro experto debe ofrecer las 3 terapias

- Habilidad para realizar endarterectomía distal (segmentaria/subsegmentaria)
 - Volumen >50 casos por año, mortalidad <3% y supervivencia a 3 años >90%
 - Disponibilidad de ECMO para tratar complicaciones
 - Programa de seguimiento estructurado
 - Incluir los datos en registros nacionales e internacionales
- Según las series y registros, entre un 30 y 40% de los pacientes no son candidatos a cirugía de endarterectomía pulmonar y entre 25 a 50% de los pacientes operados persisten o desarrollan HP en el seguimiento. En estos casos se debe valorar la factibilidad de balonplastia pulmonar (con o sin terapia con riociguat previa). Para aquellos pacientes que persisten en HP o con muy baja carga trombótica y elevadas RVP (predominio de componente microvascular), se debe utilizar terapia farmacológica con riociguat (de elección) u otros fármacos con evidencias demostrada en este grupo (macitentan, treprostinil subcutáneo o selexi-pag en Japón).

14. AFRONTAR LOS DESAFÍOS DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR NEONATAL Y PEDIÁTRICA

La HP pediátrica comparte características comunes con la enfermedad de los adultos, pero está asociada con varios trastornos y desafíos adicionales que requieren enfoques diferentes y únicos²⁵.

La definición hemodinámica de la HP aplicada en lactantes y niños, más allá de los primeros meses de vida, sigue siendo la misma que en adultos, excepto que la RVP se indexa y el valor de corte es 3 UW/m².

En el 30-50% de los niños del grupo 1, la HAP se asocia con cardiopatías congénitas (CC), que representa una población de pacientes heterogénea. Una reevaluación reciente sugirió cambios para los niños que incluyen:

- Grupo A: síndrome de Eisenmenger;
- Grupo B: cortocircuito de izquierda a derecha;
- Grupo C: defectos coincidentes (incluyendo todos los defectos del tabique auricular en pacientes pediátricos);
- Grupo D: incluye las CC corregida
- Grupo E: que incluye a los pacientes con CC que no se podían clasificar en los grupos A – D porque nunca habían tenido un shunt de izquierda a derecha

Esta subclasificación de HAP-CC considera cinco grupos clínicos, donde cada uno requiere un enfoque terapéutico específico.

Se reconoce la importancia de un estudio diagnóstico completo de niños y lactantes con HP para lograr una fenotipificación, caracterización y clasificación correctas de la enfermedad subyacente.

La evaluación de riesgos desempeña un papel crucial en el tratamiento actual de los niños con HAP; se propuso una herramienta de riesgo que se basa predominantemente en factores de riesgo validados; la CF, la excursión sistólica del plano del anillo tricúspide y el NT-proBNP se correlacionan con mayor frecuencia con el resultado en la HAP pediátrica, y los tres se han validado en cohortes diferentes e independientes. Además de las variables clínicas y funcionales, han surgido nuevas variables derivadas de imágenes cardiovasculares por ecocardiografía o RNM cardíaca, incluidas las métricas funcionales ventriculares. El tratamiento de la HP pediátrica sigue viéndose obstaculizado por la falta de EC controlados aleatorizados. En los últimos años, algunos EC han revelado información importante sobre la farmacocinética y la seguridad de los medicamentos dirigidos a la HAP en niños. El algoritmo de tratamiento propuesto se basa en una combinación de datos del mundo real, experiencia de expertos y extrapolación de ensayos clínicos en adultos.

15. INVESTIGACIÓN EN HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ARGENTINA: PARTICIPACIÓN NACIONAL EN EL 7WSPH

La investigación en HP en Argentina ha sido prolífica, y la participación en el 7WSPH se concentró en la publicación de diferentes experiencias, cohortes y colaboraciones con países de Latinoamérica.

Fue descripta una nueva variante causal de BMPR2 (c.663delC) asociada a la HAP, sugiriendo la necesidad de implementar pruebas genéticas en nuestro país como un hito crucial para el diagnóstico y el tratamiento adecuados de esta patología²⁶. Se presentaron diversos parámetros de remodelado AD/VD y deterioro de la fracción de eyección del VD (FEVD), identificando una alta prevalencia que se asocian con mayor mortalidad en la población de Argentina²⁷. En pacientes con diagnóstico confirmado de HP, la FEVD es un potente predictor de mortalidad y se correlaciona con los síntomas. Al analizar el desacoplamiento ventrículo-arterial, se observó que la relación área de

cambio fracción/velocidad de regurgitación tricuspídea constituía un predictor preciso de mortalidad²⁸. También se presentó un análisis sobre la estratificación de riesgo al diagnóstico en una cohorte similar a la reportada por grupos internacionales, donde sólo unos pocos pacientes modificaron su riesgo durante el seguimiento²⁹. Evaluando diferentes marcadores hemodinámicos se observó que si bien el índice cardíaco y el IVS presentaron una predicción de riesgo adecuada, la RVP o el cumplimiento mostraron una aún mejor predicción de eventos graves en HP³⁰. Se sugirió la inclusión de variables no convencionales, como edad, grupo 1 de HP, angor y PAPm elevada, sumada a CF avanzada e IVS, al permitir una adecuada estimación del modelo en el medio asistencial de Argentina. Estos parámetros de fácil evaluación y amplia disponibilidad podrían contribuir a una mejora en la evaluación del riesgo en estos pacientes³¹. Se presentó, además, la experiencia en trasplante pulmonar en un centro especializado de referencia, donde la mitad de los pacientes llegaron a la evaluación pre-trasplante bajo tratamiento con sólo dos fármacos. La evaluación y posterior inclusión en la lista de espera para el trasplante brindó una oportunidad para optimizar el tratamiento farmacológico, pero no todos los pacientes fueron trasplantados con éxito. Todos los pacientes que fallecieron mientras esperaban el trasplante se encontraban bajo tratamiento con tres fármacos, incluido un prostanóide parenteral³².

También se presentaron los resultados preliminares del registro TREPARG-HP (Efecto a largo plazo del treprostinil subcutáneo en pacientes con hipertensión pulmonar), que demostró beneficio en la remodelado reverso del VD con el uso de teprostinil subcutáneo en el seguimiento, observándose mejoría en otras variables pronósticas (TM6M, RVP, índice cardíaco)³³.

Se presentó la experiencia en un centro especializado de pacientes con HP portopulmonar que presentaron enfermedad hepática más avanzada, con índices hemodinámicos más bajos en comparación con los reportados en la literatura. Se pone de manifiesto que en esta población la etiología hepática asociada más común es la autoinmune³⁴. También se presentó un análisis fenotípico clínico, hemodinámico y ecocardiográfico entre los grupos 1 y 3 de HP, donde los pacientes del grupo 3 muestran un mejor perfil hemodinámico y función del ventrículo derecho, y tienden a ser mayores y con peor capacidad funcional que los pacientes con HAP³⁵.

Finalmente, se presentaron los resultados de un sub-análisis del Registro Argentino de Hipertensión Pulmonar (ARGEN-HP), donde se incluyeron 23 pacientes gestantes, con edad media de 33±9.3 años y antecedente de HP en el 65%. Pertenecían al grupo 1 el 95,6% y al 4 el 4,4%, con una mortalidad fetal de 18% y mortalidad materna 4%. Estos resultados obligan a obtener más información sobre esta subpoblación que refleja una elevada tasa de morbilidad/mortalidad asociada³⁶.

BIBLIOGRAFIA

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* **2022**; 43: 3618 – 3731.
- Ford HJ, Brunetti C, Ferrari P, et al. Exploring the patient perspective in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2024**; 4: 2401129.
- Guignabert C, Aman J, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: current insights and future directions. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401095
- Austin ED, Aldred MA, Alotaibi M, et al. Genetics and precision genomics approaches to pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401370.
- Hemnes AR, Celermajer DS, D'Alto M, et al. Pathophysiology of the right ventricle and its pulmonary vascular interaction. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401370.
- Vonk Noordegraaf A, Channick R, Cottrell E, et al. The REPAIR Study: Effects of macitentan on RV structure and function in pulmonary arterial hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* **2022**; 15: 240 – 253.
- Coronel ML, Diez M, Lema LR, y col. Recomendaciones para la realización de cateterismo cardíaco derecho en hipertensión pulmonar: Documento conjunto de la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Fed Arg Cardiol* **2022**; 51 (Supl): 4 - 22.
- Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401324.
- Rajagopal S, Bogaard HJ, Elbaz MSM, et al. Emerging multimodality imaging techniques for the pulmonary circulation. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401128.
- Benza RL, Gombert-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* **2019**; 156: 323 – 337.
- Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* **2021**; 159: 337–346.
- Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* **2018**; 39: 4175 – 4181.
- Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* **2017**; 50: 1700740.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2017**; 50: 1700889.
- Dardi F, Boucly A, Benza R, et al. Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401323.
- Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2022**; 60: 2102311.
- Savale L, Benazzo A, Corris P, et al. Transplantation, bridging, and support technologies in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401193
- Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401325.
- Grünig E, Jansa P, Fan F, et al. Randomized trial of macitentan/tadalafil single-tablet combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2024**; 83: 473 – 484.
- Weatherald J, Fleming TR, Wilkins MR, et al. Clinical trial design, endpoints, and emerging therapies in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401205.
- Maron BA, Bortman G, De Marco T, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401344.
- Shlobin OA, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401200.
- Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Long-term inhaled treprostinil for pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: INCREASE open-label extension study. *Eur Respir J* **2023**; 61: 2202414.
- Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401294.
- Ivy D, Rosenzweig EB, Abman SH, et al. Embracing the challenges of neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2024**; 64: 2401345.
- Banchio Dal Bo MJ, Fontecha M, Favaloro L, et al. Genetic in Argentina: identification of the first genetic variant associated with pulmonary arterial hypertension. *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; A58: 77. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/77/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Soricetti JN, Vargas-Mieles P, Silva-Croome NM, et al. Prognostic role of the right cardiac chambers in doppler echocardiogram “what guidelines don't indicate”. *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; A92: 118. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/118/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Vargas-Mieles A, Besmalinovich G, Sorasio JN, et al. New indicator of coupling between rv and pulmonary artery. *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; A93: 119. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/119/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Baez M, Ginetti B, Maldonado L, et al. Analysis of a cohort of patients with pulmonary arterial hypertension from the Buenos Aires British Hospital. *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; B24: 173. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/173/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Caruso N, Silva-Croome N, Torres-Cervantes B, et al. Usefulness of different hemodynamic parameters as prognostic markers in pulmonary hypertension. *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; B28: 178. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/178/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Sorasio G, Vargas-Mieles P, Soricetti J, et al. Risk assessment in pulmonary hypertension “beyond the prognostic tools of the guidelines”. *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; B39: 194. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/194/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Bluro I, Svetliza G, Orazi O, et al. From evaluation to lung transplant, the journey in an Argentine center. *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; B42: 198. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/198/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Lescano A, Conde Camacho R, Cánave J, et al. Right heart chamber remodeling in pulmonary hypertension. Preliminary experience with sc treprostinil in Latin America (TREPAPAR-STUDY). *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; B59: 219. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/219/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Banchio Dal Bo M, Favaloro L, Tuhay G, et al. Portopulmonary hypertension in Argentina: descriptive analysis of a population in a center in Buenos Aires. *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; B96: 266. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/266/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Lescano A, Vanegas-Rodriguez T, Torres-Cervantes B, et al. Phenotypic differences between groups 1 and 3 pulmonary hypertension. Are they so different? *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; C23: 308. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/308/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Lema L, Stewart Harris A, Smith C, et al. Pulmonary hypertension, and pregnancy. Experience in Argentina (ARGEN-HP). *WSPH2024 Abstract Book* **2024**; B58: 218. Disponible en https://wspsh2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/218/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.

Optimización de la adherencia: integración del comprimido de dosis fijas combinadas de macitentan y tadalafilo a la estrategia terapéutica del presente.

Optimization of adherence: integration of the combined fixed dose tablet of macitentan and tadalafil into the present therapeutic strategy.

Dra. María L. Coronel¹, Dra. Lilia L. Lobo Márquez², Dr. Eduardo R. Perna¹.

1 División de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J F Cabral, Corrientes. 2 Instituto de Cardiología, Tucumán.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Noviembre de 2024

Aceptado después de revisión

el 10 de Noviembre de 2024

www.revistafac.org.ar

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar, tratamiento, adherencia.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension, treatment, adherence.

El presente Suplemento ha sido financiado a través de una beca sin restricciones de Laboratorio Janssen.

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) incluye una gran cantidad de fármacos que actúan en diversas vías fisiopatológicas relacionadas con la interacción de mecanismos que provocan vasoconstricción y vasodilatación. Más allá de la droga a utilizar, la terapia combinada de inicio es hoy la opción más recomendada y utilizada en la práctica clínica. Esta estrategia demanda, en particular en países con recursos limitados, superar barreras para optimizar la adherencia y mejorar de esta forma el pronóstico de estos pacientes.

BARRERAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Las barreras para la implementación de un tratamiento adecuado en patologías crónicas incluyen, entre otros factores, la falta de conocimiento y comprensión sobre la enfermedad de base, el deterioro cognitivo del paciente, condiciones comórbidas, efectos adversos de los medicamentos, la complejidad del régimen de medicación, el acceso y la disponibilidad de los medicamentos en las farmacias, el costo del tratamiento, y más preocupante aún, la comunicación inadecuada entre el paciente y el médico. En particular, los pacientes con HAP enfrentan obstáculos adicionales ya que sus medicamentos se obtienen frecuentemente a través de farmacias especializadas, suelen ser de elevado costo y pueden estar sujetos a requisitos adicionales antes de su dispensación¹.

En regiones de ingresos medios a bajos, los desafíos y aspectos especiales relacionados con el manejo y pronóstico

de la HAP son variables: presentación tardía, comorbilidades, falta de recursos y experiencia, el costo y la opción de acceder a un trasplante de pulmón². Muchas veces estas situaciones generan modificaciones del régimen terapéutico o su interrupción completa, ya que los pacientes podrían no tener la solvencia económica para acceder a las indicaciones prescriptas, o bien hay demoras en obtener la reposición de los medicamentos³. A diferencia de lo anteriormente descrito, muchos pacientes con seguro médico e ingresos iguales o superiores a la media de los EE. UU., en donde la falta de recursos podría no ser un problema, pueden presentar enfermedades complejas o múltiples que requieren numerosos medicamentos, en estos casos la polifarmacia se presenta como otra dificultad para alcanzar la optimización terapéutica⁴. No se debe olvidar además, que cuando los pacientes consideran que su tratamiento es difícil o complicado es poco probable que cumplan con las recomendaciones indicadas.

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares requieren que los pacientes tomen uno o más medicamentos crónicos, que a menudo se administran varias veces al día. En este escenario clínico, hay evidencia que los enfermos son más adherentes a medicaciones prescriptas una vez cada 24 horas en comparación con regímenes que se administran dos o más veces al día. La frecuencia de dosificación es un factor que los médicos deben tener en cuenta al seleccionar un agente para recetar⁵. Sin dudas que decisiones mal tomadas en referencia al régimen terapéutico adecuado para un paciente en particular, con una enfermedad crónica como

por ejemplo HAP, podría ser un obstáculo que intervenga en el cumplimiento de las indicaciones médicas.

Otro aspecto a considerar por los médicos que prescriben fármacos es asegurar que los pacientes no experimenten efectos adversos relacionados con el uso de medicamentos o tratamientos complejos. Es por ello importante estar atentos a fin de detectar si ellos desarrollan alguna sensación desagradable asociada con la medicación, miedo a las inyecciones o dificultad para tragar pastillas⁶.

Otro punto para considerar como barrera para un manejo adecuado de la HAP es el retraso en el diagnóstico y tratamiento. Esta patología es una enfermedad rara y compleja, y la supervivencia media actual de un paciente recién diagnosticado con HAP es de 7 años, lo que se reduce significativamente por los retrasos en su diagnóstico y el inicio del tratamiento. Un factor interesante de destacar es la escasez de médicos especializados en hipertensión pulmonar, carencia que sin duda dificulta la situación. No sorprende conocer que el intervalo de tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de más de un año, y en la práctica clínica es común encontrar pacientes a quienes se les ha diagnosticado erróneamente asma o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada antes de la HAP⁷. Fomentar la formación de especialistas en la materia y difundir la patología ayudarían a subsanar en parte esta problemática.

Por otro lado, se debe considerar en este punto el costo para iniciar el diagnóstico de esta patología. La evaluación básica de una presunta HAP incluye un electrocardiograma (ECG), un ecocardiograma transtorácico, pruebas de función pulmonar, caminata de 6 minutos, radiografía de tórax, gammagrafía de ventilación-perfusión, numerosas pruebas de laboratorio, cateterismo cardíaco, y al menos una visita con un cardiólogo o neumólogo. Además, la falta de equipos y tecnología adecuados en algunos centros de salud dificulta la realización de pruebas diagnósticas y procedimientos terapéuticos⁸.

Una vez detectada la patología, existen otras barreras que atentan contra un tratamiento adecuado. La presencia de comorbilidades puede influir significativamente en el manejo de éstos paciente. Un ejemplo de ellos son los efectos psicológicos de tener un diagnóstico de enfermedad progresiva y terminal, lo que crea una barrera adicional para la atención médica efectiva⁸. Se estima que un 30% de los pacientes con HAP tienen diagnósticos psiquiátricos comórbidos, como ansiedad y depresión⁹. La lista de comorbilidades es amplia y varía de un paciente a otro (Tabla 1). Sin dudas que estas situaciones no sólo empeoran el pronóstico, sino también pueden complicar la administración de ciertos medicamentos y aumentar el riesgo de eventos adversos, interacciones medicamentosas, limitación de las opciones terapéuticas y procedimientos. Cabe destacar que estas condiciones coexistentes pueden interactuar negativamente con la patología de base, modificando el curso de la enfermedad, agravando los síntomas y aumentando la mortalidad.

TABLA 1.

Comorbilidades frecuentes en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Enfermedades cardiovasculares	Hipertensión arterial esencial Insuficiencia cardíaca Arritmias cardíacas Enfermedad coronaria Valvulopatías
Enfermedades pulmonares	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Fibrosis pulmonar Asma Apnea del sueño
Enfermedades reumatológicas	Esclerodermia Artritis reumatoidea Lupus eritematoso sistémico.
Enfermedades metabólicas	Diabetes mellitus Trastornos tiroideos Obesidad
Enfermedad renal	Enfermedad renal crónica

El Registro REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*), una base de datos multicéntrica, observacional, de diagnóstico, evolución y manejo a largo plazo, evaluó el efecto de distintas condiciones comórbidas en pacientes con HAP. Se incluyeron las entidades más frecuentes: hipertensión arterial, depresión clínica, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), apnea del sueño y enfermedad de la glándula tiroidea. Se analizaron datos de 2959 pacientes, 78,9% mujeres, con edad promedio de 52,7 años, 45,9% HAP idiopática y 51,1% clase funcional (CF) de *New York Heart Association* (NYHA) I/II. Hubo una proporción ligeramente más elevada de pacientes con diabetes y EPOC en el grupo con CF IV (13,9% y 13,8%) versus otras comorbilidades. Caminaron menos distancia en el test de marcha de seis minutos (TM6M) aquellos con EPOC y diabetes (304,5 y 304,6 metros, respectivamente), e hipertensión y obesidad ($p < 0,001$ versus pacientes sin comorbilidad). La obesidad y EPOC se asociaron a una probabilidad significativamente superior de CF III/IV versus I/II ($p < 0,001$). El riesgo de mortalidad fue más elevado en presencia de diabetes y EPOC respecto de los participantes sin comorbilidad. En contraste, la mortalidad disminuyó en aquellos con obesidad. Al analizar esta discrepancia entre diabetes y obesidad, dos condiciones usualmente asociadas, se observó que el grupo con obesidad sin diabetes incluía individuos más jóvenes, mayor porcentaje de mujeres y menos pacientes con hipertensión portopulmonar, en comparación con los otros grupos (diabetes con o sin obesidad, obesidad más diabetes, ninguna comorbilidad, etc.) La conclusión de los autores fue que en HAP, la presencia de determinadas entidades comórbidas empeora el pronóstico¹⁰. Es fundamental entonces, realizar una evaluación completa de todas las comorbilidades, no sólo por el impacto pronóstico que ellas

tienen, sino también para adaptar el tratamiento de manera individualizada. Es por esto que se deben realizar manejos y tratamientos personalizados bajo una visión multidisciplinaria (cardiólogos, neumólogos, reumatólogos, etc.), sin olvidar la educación del paciente en sus patologías, convirtiéndolo en “paciente experto” a fin de que comprenda la importancia de controlar todas sus enfermedades y la necesidad de adherir al tratamiento.

Los centros de referencia en hipertensión pulmonar juegan un rol fundamental en este aspecto, ya que están preparados para la implementación de estrategias de manejos efectivos y personalizados. Estos servicios han logrado reducciones en las hospitalizaciones y la mortalidad. Si bien la cantidad de centros ha crecido drásticamente y esto entusiasma, su distribución aún sigue siendo limitada¹¹.

En conclusión, las barreras que impactan en el tratamiento de la hipertensión pulmonar son múltiples y complejas, es necesario adoptar un enfoque multidisciplinario que aborde tanto los aspectos clínicos como los sociales y económicos. Algunas estrategias para abordar estas barreras podrían incluir: educación para pacientes y profesionales de la salud, desarrollo de programas de apoyo para el paciente, facilitar acceso a medicamento, establecer redes de atención coordinadas que involucren a diferentes profesionales de la salud para garantizar una atención integral. Se requieren esfuerzos coordinados entre profesionales de la salud, pacientes, organizaciones sociales y gobiernos para garantizar el acceso a tratamientos efectivos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la mortalidad asociada a esta enfermedad. Al abordar estas barreras de manera integral, se podría mejorar significativamente la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP).

ADHERENCIA EN EL MANEJO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia al tratamiento a largo plazo como “el grado en que el comportamiento de un paciente -tomar medicación, seguir una dieta y/o realizar cambios en el estilo de vida- se corresponde con las recomendaciones otorgadas por el médico tratante”¹².

A menudo, los términos adherencia y cumplimiento se utilizan de manera indistinta; sin embargo, sus connotaciones son diferentes, ya que cuando hablamos de adherencia presupone que el paciente está de acuerdo con las recomendaciones, mientras que el cumplimiento implica pasividad por parte del paciente. De esta manera, el reconocimiento de esta complejidad ayudará a no culpar exclusivamente al paciente, y ayudará a encontrar soluciones más eficaces a esta problemática. El plan de tratamiento global, no sólo la prescripción de fármacos, se basa en una alianza implícita o un contrato establecido entre el paciente y el médico.

Los índices de adherencia son más elevados entre los pacientes con enfermedades agudas, en comparación con los que padecen enfermedades crónicas, entre ellas la HP. La

HP abarca una amplia gama de trastornos fisiopatológicos como la HAP e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), ambas enfermedades raras y potencialmente mortales si no reciben tratamiento adecuado, lo que conduce a insuficiencia ventricular derecha y muerte precoz¹³. Actualmente el tratamiento de ambas condiciones implica un enfoque multifacético, incorporar terapias específicas y no específicas, así como el cumplimiento de pautas dietéticas y de estilo de vida. En las dos últimas décadas, los avances farmacéuticos y las diferentes estrategias de tratamiento han mejorado notablemente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con ambas condiciones. De esta manera, una mayor comprensión de los factores fisiopatológicos asociados a la HAP e HPTEC ha allanado el camino para el desarrollo de terapias dirigidas, centradas en vías específicas, como la prostaciclina, endotelina, óxido nítrico y guanilato ciclasa, así como bloqueantes de los canales de calcio. Las guías actuales recomiendan utilizar una combinación de estos tratamientos para HAP en función de la estratificación de riesgo en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento¹³. En HPTEC, estos fármacos deben integrarse en un plan de tratamiento multimodal personalizado para cada paciente, junto con terapias intervencionistas como la cirugía de endarterectomía pulmonar y la angioplastia pulmonar con balón. Junto a ellos, las medidas generales y los medicamentos no específicos desempeñan un papel crucial en el concepto de un tratamiento óptimo, y por lo tanto, en obtener mejores resultados clínicos en términos de morbimortalidad.

En este sentido, las guías de práctica clínica subrayan el papel fundamental de la adherencia a la medicación. Ella suele estar asociada con mejores resultados de salud, dicho de otro modo, una adherencia pobre o deficiente a los regímenes de medicación se asocia a empeoramiento sustancial de la enfermedad, muerte y aumento de costos de la atención médica^{14,15}. De acuerdo con la OMS, la adherencia para individuos con enfermedades crónicas ronda el 50%^{16,17,18}. De esta manera, sin dudas, la adherencia resulta una cuestión crítica para el manejo de enfermedades crónicas y graves como la HP.

En pacientes con condiciones médicas crónicas, varios factores pueden afectar la adherencia a la medicación. Estas razones son complejas, habitualmente multifactoriales y difíciles de medir (*Tabla 2*)^{12,19}. En general, las diferentes barreras que enfrentan los pacientes al tomar sus medicamentos son inherentes al mismo paciente, y también se identifican obstáculos relacionados a las prescripciones médicas, por lo que identificar y prestar especial atención a ellas es un paso importante para mejorar la adherencia. En las respuestas a un cuestionario, las razones más comunes citadas por los pacientes por no tomar sus medicamentos incluyen olvido (30%), otras prioridades (16%), decisión de omitir dosis (11%), falta de información (9%) y factores emocionales (7%); aunque el 27% no proporciona una razón para la mala adherencia²⁰.

TABLA 2.
Causas de falta de adherencia al tratamiento en patologías crónicas (Organización Mundial de la Salud).

Paciente	Percepción de falta de efecto Analfabetismo Impedimento físico (visión; deterioro cognitivo) Salud mental (depresión; ansiedad) Aislamiento social Impedimento cognitivo (demencia)
Condición médica	Complejidad del régimen terapéutico Impacto de comorbilidades Polifarmacia
Terapia	Frecuencia de dosis Polifarmacia Efectos adversos
Socioeconómicas	Alto costo de medicamentos Dificultad en el acceso a la farmacia Falta de soporte social Indigencia
Sistema de salud	Comunicación deficiente Silos de cuidado Programas de asistencia complejos Reabastecimientos no automáticos

Los médicos contribuyen a la mala adherencia prescribiendo regímenes complejos, fracasando en explicar de manera clara los beneficios y efectos secundarios de un medicamento, sin tener muchas veces en cuenta la situación del paciente, estilo de vida, viabilidad del acceso o el costo. Desde una perspectiva más amplia, los sistemas de salud crean barreras a la adherencia al limitar el acceso a la atención médica, al solicitar usar un formulario restringido, cambiar a un formulario diferente en cada indicación, no garantizar la continuidad de un régimen crónico de tratamiento, y tener costos prohibitivamente altos para medicamentos, como ocurre especialmente en HP.

Los individuos con enfermedades crónicas tienen habitualmente terapias con múltiples medicamentos. Además, la población con hipertensión pulmonar tiene una prevalencia creciente de comorbilidades que requieren su propia farmacología, lo que suma más fármacos con el potencial incremento de efectos adversos. En este contexto, las intervenciones para mejorar la adherencia deben ser multidisciplinarias, multifactoriales, y personalizadas a las demandas particulares del paciente (*Figura 1*)¹⁹.

El impacto de las enfermedades crónicas en el presupuesto del sistema de salud nacional es alto, más aún en patologías graves como la HP y en países de bajos recursos como la Argentina, por lo que garantizar una adecuada adherencia es crucial para la utilización adecuada y responsable de los recursos disponibles, y de esta manera mejorar la calidad y cantidad de vida de nuestros pacientes.

La naturaleza multifactorial de la adherencia a los regímenes terapéuticos implica que sólo un esfuerzo sostenido y coordinado garantizará una adecuada adherencia, obteniendo los beneficios de las terapias actuales en enfermedades crónicas.

Los pacientes con HAP, debido a la multimorbilidad y el aumento de la edad, están expuestos a polifarmacia, estimándose que la mediana de drogas por paciente es 9, y más del 80% reciben ≥ 5 medicamentos, incluyendo antihipertensivos (44,5%), bloqueantes de los canales de calcio (23%), anticoagulantes (38,3%), diuréticos (58%) y digoxina (7,7%)^{21,22}. Adicionalmente, datos del mundo real demuestran que 1 de 3 pacientes con HAP discontinúan la terapia específica por diversas razones, no siempre asociadas a situaciones como eventos adversos, empeoramiento de la HP o muerte^{23,24,25}.

Existen pocos estudios que han evaluado el impacto de la adherencia sobre la evolución de la HP. En la mayoría de ellos, la adherencia varía entre 48 a 57%, con 32 a 80% alcanzando ≥ 80 -90% de adherencia a la terapia, la cual fue mayor a antagonistas del receptor de endotelina (ARE) que a inhibidores de fosfodiesterasa (IFDE5) (75,6 vs 61,5%)^{16,26,27,28,29,30}.

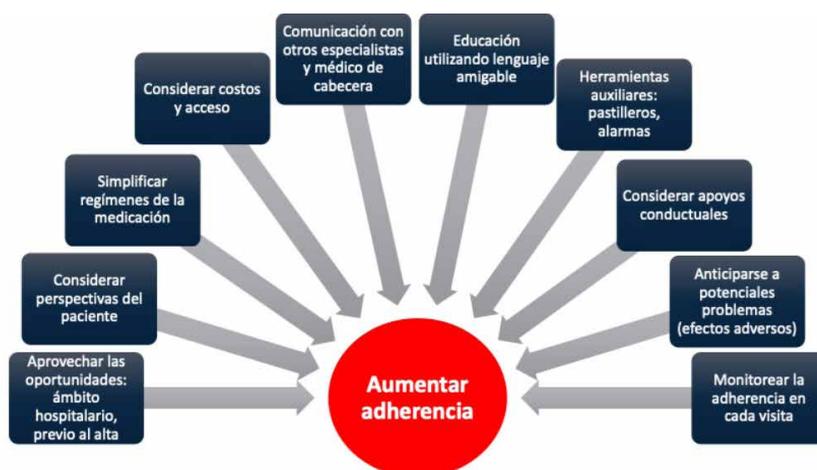


FIGURA 1.
Consideraciones para mejorar la adherencia

La alta adherencia en un reporte se asoció con menos hospitalizaciones, menos días de permanencia y menos visitas ambulatorias³⁰.

INTEGRACIÓN DEL COMPRIMIDO DE DOSIS FIJAS COMBINADAS DE MACITENTAN Y TADALAFILO A LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

La terapia inicial recomendada para pacientes en riesgo bajo e intermedio, especialmente en ausencia de comorbilidades, incluye un ARE más un IFDE5¹³. Entre las combinaciones más empleadas se encuentra el macitentan con sildenafil o tadalafilo, fundamentalmente por su forma de administración en una sola toma para cada uno de ellos, y por su perfil de seguridad y tolerancia (Tabla 3)^{31,32,33}. Un análisis reciente de datos combinados de los estudios TRITON (*The Efficacy and Safety of Initial Triple Versus Initial Dual Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension*) y REPAIR (*Right vEntricular remodeling in Pulmonary Arterial hypertension*), reportó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de inicio con macitentan y tadalafilo en pacientes con HAP sin comorbilidades, comparado con 1-2 de ellas³⁴. En pacientes sin comorbilidades y con ellas se observó una reducción de la RVP de -55% y -50%, respectivamente, con mejoría de otros parámetros hemodinámicos y funcionales (aunque estos de menor magnitud en sujetos con comorbilidades), y con mejoría en la estratificación de riesgo. Estos resultados muestran que la terapia combinada de macitentan y tadalafilo mantienen su eficacia, con similar perfil de tolerabilidad en presencia de 1-2 comorbilidades.

A partir de este concepto de terapia combinada de inicio, resulta tentadora la opción de la administración de ambas drogas en una sola píldora, con el objetivo de facilitar la adherencia al régimen terapéutico.

El primer paso en el desarrollo del comprimido de dosis fijas combinadas (DFC) de macitentan 10 mg/tadalafilo 40 fue demostrar bioequivalencia con tabletas de componentes individuales. Dos formulaciones de DFC, ambas conteniendo similar dosis de macitentan y tadalafilo, pero con diferentes excipientes fueron evaluadas, confirmando que DFC-2 tenía similar concentración media en plasma de ambos componentes, con parámetros de farmacocinética dentro de los límites de bioequivalencia, sin diferencias entre ayuno o no^{35,36}. Además, el perfil de seguridad de la DFC y la combinación de comprimidos diferentes fue comparable, lo que sugiere que la DFC puede reemplazarlos sin ninguna alteración de la dosis. El evento adverso más frecuente fue la cefalea (84,8%) con ambos regímenes, además de dolor de espalda, dolor en extremidades, congestión nasal, náuseas, mareos y constipación.

Recientemente, el estudio A DUE (*Clinical Study to Compare the Efficacy and Safety of Macitentan and Tadalafil Monotherapies With the Corresponding Fixed-dose Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension*), evaluó la eficacia y seguridad de la DFC de macitentan 10 mg / tadalafilo 40 mg comparado con monoterapia con macitentan y tadalafilo en 187 pacientes con HAP, en un estudio de fase III, prospectivo, multicéntrico, doble ciego, randomizado, con control activo, triple dummy, grupos secuenciales y adaptativo³⁷. Los principales criterios de inclusión y de exclusión, así como

TABLA 3.
Estudios recientes que muestran la eficacia de combinar macitentan con IFDE5.

Estudios	Características	Hemodinamia	RNM cardíaca	TM6M	CF	Supervivencia	NT-proBNP
OPTIMA ³²	Terapia de inicio combinada de macitentan y tadalafilo	↓ RVP 47% a la semana 16	NA	↑ 35,8 metros a la semana 16	Mejóro en 63% a la semana 16	94% a dos años	↓ 68% a la semana 16
TRITON ³³	Terapia de inicio combinada de macitentan y tadalafilo	↓ RVP 52% a la semana 26	NA	↑ 56,4 metros a la semana 26	No empeoró en 98% a la semana 26	91% a dos años	↓ 75% a la semana 26
REPAIR ³⁴	Terapia con macitentan, con la mayoría recibiendo combinación secuencial o de inicio con IFDE5	↓ RVP 38% a la semana 26	↑ VSVD 12 ml con ↑ 10,6% FEVD a la semana 26	↑ 35,6 metros a la semana 26	Mejóro en 53% a la semana 26	NA	↓ 55% a la semana 26

RNM: resonancia nuclear magnética; TM6M: test de marcha de 6 minutos; CF: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; NT-proBNP: porción aminoterminal del péptido natriurético tipo B; RVP: resistencia vascular pulmonar; NA: no aplicable; VSVD: volumen sistólico del ventrículo derecho; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; IFDE5: inhibidor de fosfodiesterasa 5

TABLA 4. Criterios de inclusión, exclusión y puntos finales del estudio A DUE.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Puntos finales
≥18 años.	Tratamiento con estimulantes de la guanilato ciclasa, cualquier forma de prostanoides, terapia combinada de ARE e IFDE5 en los 3 meses previos.	Primario: cambio en la RVP expresado como relación con la basal
HAP idiopática, hereditaria, inducida por drogas o toxinas, asociada a enfermedad del tejido conectivo, VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita con comunicación sistémica pulmonar simple con HAP persistente ≥ 1 año después de la cirugía.	Tratamiento con inductores potentes o inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4)	Secundarios (orden jerárquico): cambio en el TM6M, cambio en el score PAH-SYMPACT, ausencia de empeoramiento en la CF OMS
CF OMS II o III	IMC >40 kg/m ² , 3 o más de los siguientes: IMC >30 kg/m ² , diabetes mellitus, hipertensión esencial, enfermedad coronaria.	El efecto de tratamiento fue calculado para DFC de macitentan/tadalafilo vs monoterapia con macitentan y vs monoterapia con tadalafilo
HAP diagnosticada por CCD dentro de las 5 semanas previas a la randomización con PAPm, ≥25 mmHg, PAOP ≤15 mmHg, y RVP ≥3 unidades Wood, con test de vasoreactividad negativo.	Enfermedad pulmonar moderada a severa	
Tratamiento previo con ARE o IFDE5 en monoterapia o sin historia de tratamiento con prostanoides, agonista del receptor de prostaciclina	Cardiopatía significativa, fibrilación auricular permanente	
	Hemoglobina <100 g/L, enfermedad hepática severa, enfermedad renal severa.	
	Embarazo	

los puntos finales se presentan en la *Tabla 4*, mientras que la asignación según el tratamiento previo se presenta en la *Figura 2*. Al estudio ingresaron pacientes sin tratamiento específico o ya tratados con ARE o IFDE5. Aquellos sin tratamiento fueron randomizados en una proporción 1:2:1 a macitentan, DFC, y tadalafilo, respectivamente. Los pacientes que recibían ARE se randomizaron a macitentan o DFC (proporción 1:2), mientras que los tratados con IFDE5 se asignaron a tadalafilo o DFC (1:2). De esta manera, el

diseño permitió evaluar la DFC ya sea como tratamiento inicial o secuencial como terapia de adición³⁸. Basalmente hubo un predominio del sexo femenino (76%), con 53% de pacientes sin tratamiento. La HAP idiopática fue la forma más frecuente, mientras la CF II se observó en 52,3%. Los grupos fueron balanceados en términos de TM6M, RVP, NT-proBNP y tratamiento de la HAP. La RVP se redujo en todos los grupos, en similar proporción para macitentan y tadalafilo monoterapia, pero signi-

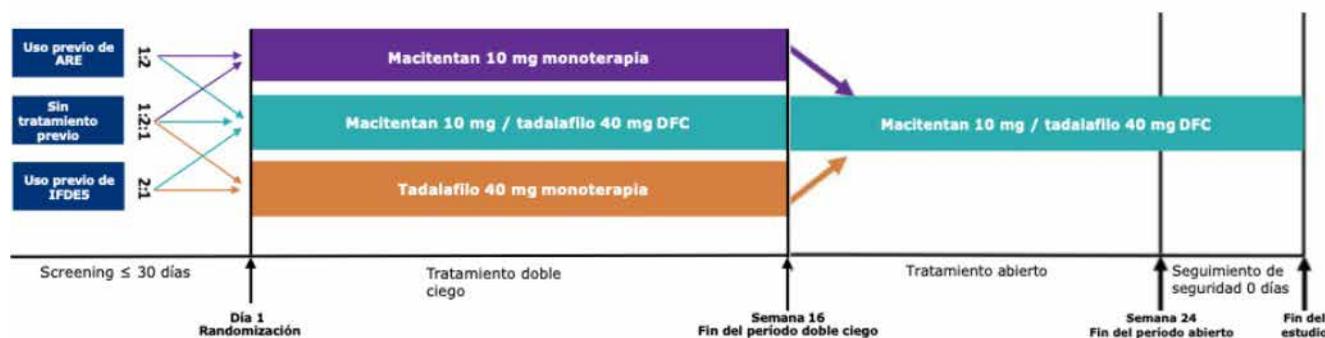


FIGURA 2. Esquema de randomización, asignación y períodos del estudio A DUE.

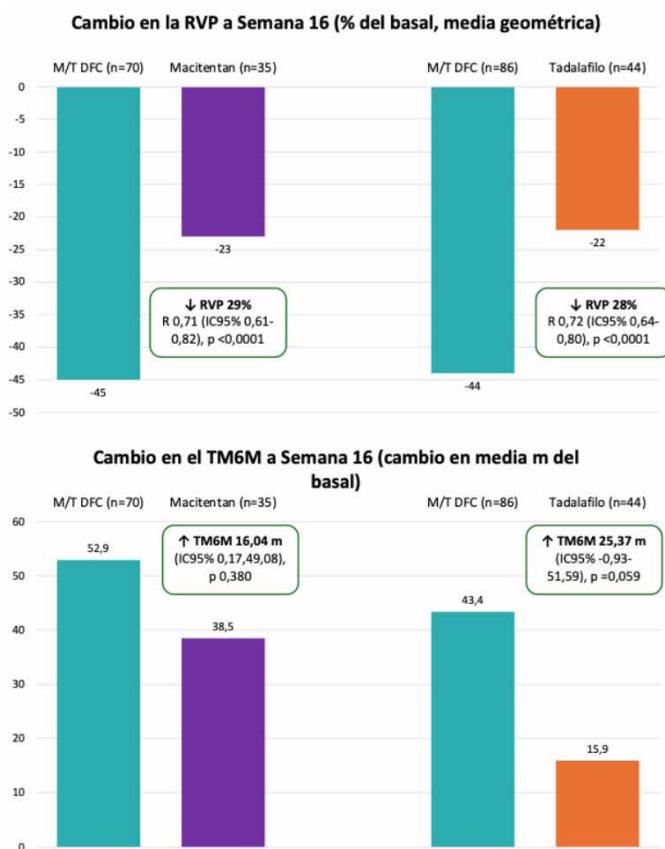


FIGURA 3.

Cambios en la RVP y en el TM6M a la semana 16.

RVP: resistencia vascular pulmonar; TM6M: test de marcha de 6 minutos; IC95%: intervalo de confianza del 95%. M/T DFC: dosis fija combinada de macitentan y tadalafilo.

ficativamente mayor en los que recibieron la DFC de macitentan/tadalafilo (Figura 3). El efecto del tratamiento fue una reducción de 29% con DFC vs macitentan y 28% comparado con placebo, con un efecto consistente a través de los estratos de randomización: sin tratamiento basal o con monoterapia previa. El TM6M mejoró en todos los grupos, pero sin diferencias en el efecto del tratamiento con DFC comparada con monoterapias. En el mismo sentido, los síntomas cardiopulmonares y cardiovasculares evaluados con el cuestionario PAH-SYMPACT (*PAH-Symptoms and Impact*) mejoraron en todos los grupos. La clase funcional no empeoró en 100% de monoterapia con macitentan, 95,5% con sildenafil, y 93,8 y 89,7% de los grupos de DFC, sin diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, los niveles de NT-proBNP descendieron en todos los grupo, con la mayor reducción en el grupo de DFC, con un efecto del tratamiento de 0,57 (IC95% 0,41-0,80; P=0.0015) comparado con monoterapia con macitentan, y 0,57 (IC95% 0,42-0,77; P=0.0003) comparado con tadalafilo monoterapia. El perfil en las variables hemodinámicas cambió más favorablemente con el tratamiento con DFC.

En el análisis de eventos adversos se observó que la cefalea y edemas periféricos fueron los más comunes en el grupo

de DFC: 16,8% y 13,1%, respectivamente. Los eventos considerados de especial interés como edema, retención hídrica, anemia e hipotensión fueron más comunes en el grupo de DFC, mientras que las alteraciones hepáticas fueron más frecuentes en el grupo tadalafilo. A pesar de estos hallazgos, la DFC de macitentan/tadalafilo fue bien tolerada, los eventos adversos estuvieron acordes a lo esperable para el tratamiento con estas drogas y fueron controlables.

Los resultados del estudio A DUE demuestran que la DFC de macitentan/tadalafilo logró una reducción significativa de la RVP en comparación con cada una de las drogas en monoterapia. Sólo se observó una tendencia en mejorar el TM6M con DFC, con buena tolerancia y perfil de seguridad adecuado. Las dosis fijas combinadas de macitentan y tadalafilo son una opción útil como terapia dual de inicio y rápida titulación, lo cual se alinea con las recomendaciones de las guías para el tratamiento de la HAP.

CONCLUSIONES

El manejo de las enfermedades crónicas debe enfrentar, identificar y subsanar barreras que involucran diversas facetas y claramente obstaculizan el adecuado tratamiento óptimo. En este contexto, mantener una adherencia adecuada a largo plazo, particularmente en pacientes de alta complejidad y con multimorbilidades por atender y tratar, es un desafío cotidiano en la práctica clínica.

La disponibilidad de dosis fijas combinadas en un solo comprimido ha resultado en beneficios para superar barreras y mejorar la adherencia en diversas enfermedades crónicas, y constituye hoy una herramienta de uso cada vez más generalizado. La DFC de tadalafilo/macitentan representa un avance sustancial en el tratamiento de la HAP, con bioequivalencia probada con cada componente individual en un escenario de perfil de seguridad aceptable y, fundamentalmente, con evidencias de superioridad a las intervenciones en monoterapia, pero sin incrementar el número de pastillas, lo que reduce la carga terapéutica de los pacientes con HAP.

BIBLIOGRAFIA

- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.
- Hasan B, Hansmann G, Budts W, et al. Challenges and special aspects of pulmonary hypertension in middle- to low-income regions. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2463–2477.
- Khera R, Valero-Elizondo J, Das SR, et al. Cost-related medication non-adherence in adults with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States, 2013 to 2017. *Circulation* 2019; 140: 2067–2075.
- Kennedy J, Wood EG. Medication costs and adherence of treatment before and after the Affordable Care Act: 1999–2015. *Am J Public Health* 2016; 106: 1804–1807.
- Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, et al. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol* 2016; 216: 104–109.
- Warnock A. Overcoming patient barriers to chronic disease management. Disponible en: <https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/overcoming-patient-barriers-to-chronic-disease-management> Acceso 11 de Noviembre de 2024.

7. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* **2012**; 21: 8 – 18.
8. Cantres-Fonseca O, Kenned J. Where's the easy button? The many barriers to care for patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc* **2022**; 11: e027967.
9. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* **2013**; 14: 104.
10. Poms AD, Turner M, Farber HW, et al. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. A REVEAL Registry Analysis. *Chest* **2013**; 144: 169 – 176.
11. Pi H, Kosanovich CM, Handen A, et al. Outcomes of pulmonary arterial hypertension are improved in a specialty care center. *Chest* **2020**; 158: 330 – 340.
12. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action **2023**. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42682> Acceso 11 de Noviembre de 2024.
13. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* **2022**; 43: 3618 – 3731.
14. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* **2002**; 36: 1331 – 1336.
15. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* **2005**; 353: 487 – 497.
16. Kjellström B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, et al. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* **2020**; 6: 00299 – 2020.
17. Grady D, Weiss M, Hernandez-Sanchez J, et al. Medication and patient factors associated with adherence to pulmonary hypertension targeted therapies. *Pulm Circ* **2018**; 8: 2045893217743616.
18. Albanell-Fernández M, Mestre MM, López B, et al. Treatment patterns and factors associated with adherence in pulmonary arterial hypertension. *Farm Hosp* **2024**: S1130-6343(24)00055-2.
19. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 77: 772 – 810.
20. Cramer J. Identifying and improving compliance patterns. In: Cramer JA, Spilker B, eds. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press, **1991**: 387 - 392
21. Suarez JA, Manzanique A, Garcia NC, et al. DI-058 Risk of drug–drug interactions in a pulmonary arterial hypertension population. *Eur J Hosp Pharm* **2017**; 24(Suppl 1): A138.
22. Vaid HM, Camacho X, Granton JT, et al. The Characteristics of Treated Pulmonary Arterial Hypertension Patients in Ontario. *Can Respir J* **2016**; 2016: 6279250..
23. McLaughlin VV, Channick R, Kim NH, et al. Safety of macitentan for the treatment of pulmonary hypertension: Real-world experience from the OPsumit® USers Registry (OPUS) and OPsumit® Historical USers cohort (OrPHeUS). *Pulm Circ* **2022**; 12: e12150.
24. Gaine S, Escribano-Subias P, Muller A, et al. Selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease (PAH-CTD): Real-world experience from EXPOSURE. *Pulm Circ* **2024**; 14: e12403.
25. Kim NH, Hemnes AR, Chakinala MM, et al. Patient and disease characteristics of the first 500 patients with pulmonary arterial hypertension treated with selexipag in real-world settings from SPHERE. *J Heart Lung Transplant* **2021**; 40: 279 – 289.
26. Grady D, Weiss M, Hernandez-Sanchez J, et al. Medication and patient factors associated with adherence to pulmonary hypertension targeted therapies. *Pulm Circ* **2017**; 8: 2045893217743616.
27. Ivarsson B, Hesselstrand R, Rådegran G, et al. Adherence and medication belief in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A nationwide population-based cohort survey. *Clin Resp J* **2018**; 2: 2029 – 2035.
28. Waxman A, Chen SY, Boulanger L, et al. Factors associated with adherence to phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Med Econ* **2013**; 16: 298 - 306.
29. Studer S, Hull M, Pruetz J, et al. Treatment patterns, healthcare resource utilization, and healthcare costs among patients with pulmonary arterial hypertension in a real-world US database. *Pulm Circ* **2019**; 9: 2045894018816294.
30. Frantz RP, Hill JW, Lickert CA, et al. Medication adherence, hospitalization, and healthcare resource utilization and costs in patients with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Pulm Circ* **2020**; 10: 2045894019880086.
31. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2020**; 56: 2000673.
32. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 78: 1393 - 1403.
33. Vonk Noordegraaf A, Channick R, Cottrel E, et al. The REPAIR Study: Effects of macitentan on RV structure and function in pulmonary arterial hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* **2022**; 15: 240 - 253
34. McLaughlin VV, Sitbon O, Chin KM, et al. Initial combination therapy with macitentan and tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension, with and without cardiac comorbidities. *Eur J Heart Fail* **2024**; Doi:10.1002/ehf.3319.
35. 3Grill S, Bruderer S, Sidharta PN, et al. Bioequivalence of macitentan and tadalafil given as fixed-dose combination or single-component tablets in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* **2020**; 86: 2424 – 2434.
36. Csonka D, Fishman V, Natarajan J, et al. Bioequivalence and food effect of a fixed-dose combination of macitentan and tadalafil: Adaptive design in the COVID-19 pandemic. *Pharmacol Res Perspect* **2021**; 9: e00846.
37. Grünig E, Jansa P, Fan F, et al. Randomized trial of macitentan/tadalafil single-tablet combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2024**; 83: 473 – 484.
38. Wessels JN, Bogaard HJ. Double down on single-tablet combination therapy in pulmonary arterial hypertension possible benefits for selected patients. *J Am Coll Cardiol* **2024**; 83: 485 - 487.

Johnson & Johnson