

## Artículo Original

**Highlights 6° Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar-Niza 2018. RECOPIRAR: Registro Colaborativo Argentino de Hipertensión Pulmonar***Highlights. 6th World Symposium-Niza 2018.**RECOPIRAR: Registro Colaborativo Argentino de Hipertensión Pulmonar*

Luis Roberto Lema

Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL. Córdoba, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de abril de 2019

Aceptado el 6 de mayo de 2019

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

El autor declara no tener conflicto de intereses

**Palabras clave:**

Hipertensión Pulmonar.

6° Simposio Mundial-Niza 2018.

**Keywords:**

Pulmonary hypertension.

6th World Symposium-Niza 2018.

## RESUMEN

Desde 1973, los procedimientos del Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (WSPH) han resumido los avances científicos y necesidades futuras en este campo a través del esfuerzo de múltiples grupos de trabajo, cada uno en un aspecto diferente de la hipertensión pulmonar (HAP). El 6° WSPH estuvo compuesto por 124 expertos, divididos en 13 grupos de trabajo, que comenzaron su desarrollo en enero de 2017 y presentaron sus opiniones de consenso a una audiencia de 1376 participantes entre el 27 de febrero y el 1 de marzo de 2018 en Niza, Francia.

**Highlights. 6th World Symposium-Niza 2018.****RECOPIRAR: Registro Colaborativo Argentino de Hipertensión Pulmonar**

## ABSTRACT

Since 1973 the World Symposia on Pulmonary Hypertension (WSPH) proceedings have summarized the scientific advances and future needs in this field through the efforts of multiple task forces, each focusing on a different aspect of pulmonary hypertension (PH). The 6th WSPH comprised 124 experts, divided into 13 task forces that began their work in January 2017 and presented their consensus opinions to an audience of 1376 attendees between February 27 and March 1, 2018 in Nice, France.

En Febrero del 2018 se celebró en Niza el 6° Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (HP). De los principales tópicos discutidos y recientemente publicados se pueden extraer las siguientes conclusiones como las más novedosas o relevantes para la práctica clínica:

- Desde el primer simposio mundial de 1973, la HP se ha definido arbitrariamente como presión arterial pulmonar media (PAPm) >25 mmHg en reposo, medido por cateterismo cardíaco derecho. Los datos recientes de sujetos normales han demostrado que la PAPm normal es de  $14.0 \pm 3.3$  mmHg. Se propone modificar la definición de hipertensión pulmonar (HP) considerando un valor de PAPm > a 20 mmHg. Sin embargo, esta elevación anormal de PAPm no es suficiente para definir enfermedad vascular pulmonar, ya que puede deberse a un aumento del gasto cardíaco o de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar. Así, se propone incluir el valor de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) para iden-

tificar la presencia de un componente precapilar cuando está por encima de 3 UW, definición aplicable a todas las formas de HP precapilar. Se requieren ensayos prospectivos para determinar si esta población de HP podría beneficiarse de un manejo específico <sup>1-2</sup>.

- Con respecto a la clasificación clínica, se mantienen los 5 grupos clásicos (Tabla 1):

TABLA 1.

Clasificación clínica de Hipertensión Arterial Pulmonar

<b>Grupo 1</b>	Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)
<b>Grupo 2</b>	HAP debida a cardiopatías izquierda
<b>Grupo 3</b>	HAP debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
<b>Grupo 4</b>	HAP debida a obstrucciones pulmonares
<b>Grupo 5</b>	HAP por mecanismos inciertos o multifactoriales

Los cambios principales fueron la inclusión en el grupo 1 de un subgrupo: "Hipertensión arterial pulmonar (HAP) respondedora a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio", debido al pronóstico específico y manejo de estos pacientes, y un subgrupo "HAP con rasgos de afectación venular y/o capilar", evidencia que sugiere un continuo entre la afectación arterial, capilar y venosa en la HAP<sup>3-4</sup>.

De gran utilidad en la práctica clínica fue simplificar la caracterización de la HAP asociada con fármacos y toxinas en dos subgrupos, para ayudar a los médicos a identificar medicamentos que requieren vigilancia específica. "Asociación definitiva" incluye drogas con datos basados en brotes, estudios epidemiológicos de casos y controles o grandes series multicéntricas. "Asociación Posible" sugerido por múltiples series de casos o casos con medicamentos con mecanismos de acción similares. Según datos recientes, la asociación de HAP con las metanfetaminas y el dasatinib ahora se consideran definitivas (Tabla 2)<sup>4</sup>.

**TABLA 2.**

Clasificación actualizada de fármacos y toxinas asociadas a Hipertensión Arterial Pulmonar

Asociación Definitiva	Asociación Posible
Fenfluramina	Cocaína
Dexfenfluramina	Fenilpropanolamina
Aminorex / Benflurex	L-Triptofano
Aceite toxico de Colza	Anfetaminas
Metanfetaminas	Interferón $\alpha$ y $\beta$
Dasatinib	Agentes alquilantes
	Bosutinib
	Agentes antivirales para el virus C
	Leflunomida
	Indirubin (hierba China Ping Dai)

- En relación a las estrategias de screening en población de riesgo (conectivopatías, HIV, cardiopatías congénitas, HAP familiar), se destacan los cambios en los pacientes con Esclerodermia. La propuesta del grupo de trabajo es realizar el screening una vez al año en todos los pacientes. El tipo de pruebas que se realizarán dependerá del valor de la DLCO, estableciéndose como umbral un 80%. Para aquellos con una DLCO <80% del predicho se tendrá en cuenta el score de riesgo DETECT, el ecocardiograma, el valor de la relación Capacidad vital forzada/DLCO y el valor de los péptidos natriuréticos, si alguno de estos parámetros es patológico se realizará un cateterismo derecho. Para los pacientes con DLCO  $\geq$ 80% el screening se hará exclusivamente con un ecocardiograma al año<sup>5</sup>.
- La HAP sigue siendo una condición clínica grave a pesar de la disponibilidad en los últimos 15 años de múltiples fármacos que interfieren con la endotelina (bosentan,

ambrisentan, macitentan); el óxido nítrico (inhibidores de la fosfodiesterasa 5-sildenafil y tadalafil + inhibidores de la guanilatociclasa soluble -Riociguat-) y la vía de la prostaciclina (epoprostenol EV, Treprostinil SC o inhalatorio, iloprost inhalatorio y selexipag). El progreso reciente observado en la terapia médica de la HAP no está relacionado con el descubrimiento de nuevas vías, sino con las estrategias para la combinación de los fármacos específicos. La estrategia se basa en la gravedad del paciente con HAP recién diagnosticado según lo evaluado por una estratificación de riesgo multiparamétrica (clínica, ejercicio, función ventricular derecha y parámetros hemodinámicas), para definir un estado de riesgo bajo, intermedio o alto según la mortalidad a 1 año.

El algoritmo de tratamiento actual proporciona la estrategia inicial más adecuada, incluida la monoterapia, o terapia combinada doble o triple.

El tratamiento en monoterapia de inicio se reserva para:

- Pacientes con test vasodilatador agudo positivo y respuesta favorable a calcio-antagonistas a largo plazo.
- HAP atípica o asociada a comorbilidades.
- HAP asociada a VIH, hipertensión portal o cardiopatía congénitas no corregidas.
- Formas leves de HAP: clase funcional I NYHA, RVAP 3-4 UW, PAPm < 30mmHg, función normal del ventrículo derecho.
- Contraindicación del tratamiento combinado.

Se requiere una mayor escalada del tratamiento en caso de que el estado de bajo riesgo no sea logrado en las evaluaciones de seguimiento planificadas. El trasplante de pulmón puede ser requerido en la mayoría de los casos avanzados o en terapia médica máxima (incluye una prostaglandina EV)<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* **2016**; 68 (4): 368-78.
2. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2018**; 51 (5): pii: 1702310 doi: 10.1183/13993003.02310-2017.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2018**; 53 (1): pii: 1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
4. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* **2018**; 272S: 11-19. pii: S0167-5273 (18) 34347-X. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.083.
5. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2019**; 53 (1). pii: 1801904. doi: 10.1183/13993003.01904-2018.
6. Galìè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2019**; 53 (1). pii:1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.

## ESTADO ACTUAL DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ARGENTINA.

### *Current status of Pulmonary Hypertension in Argentina.*

En los últimos 25 años, el progreso en el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar (HP) ha permitido un mejor reconocimiento de su epidemiología y evolución clínica a través de diferentes registros nacionales e internacionales. Por ello y de acuerdo a la necesidad de datos epidemiológicos que reflejen la realidad de esta patología en nuestro país es que se diseñó y ejecutó un Registro Colaborativo interinstitucional (*Federación Argentina de Cardiología - FAC, Sociedad Argentina de Cardiología, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Sociedad Argentina de Reumatología, Sociedad Argentina de Pediatría*), multicéntrico, prospectivo, observacional que incluyó pacientes con diagnóstico de HP (los 5 grupos) por cateterismo cardiaco derecho (PAPm  $\geq$  25 mmHg), clasificados en dos cohortes:

**Casos prevalentes:** Definido por aquellos diagnosticados entre 01 de Julio de 2009 y 30 de Junio de 2014.

**Casos incidentes:** Definido por aquellos diagnosticados entre 01 de Julio de 2014 y 01 de Julio de 2015 (6 meses entre el inicio de los síntomas y la realización del cateterismo derecho).

Los principales hallazgos del registro aun no publicado se detallan a continuación:

#### **Resultados:**

Se incluyeron 627 pacientes, 338 (53%) casos incidentes y 289 (47%) prevalentes. La edad media fue de  $50.8 \pm 18.7$  años, 434 (69.2%) eran mujeres, la etnia era caucásica 92.3%, nativa 7.5% y asiática 0.2%.

Los casos de derivación representaron el 22% y el 17.5% no tenía seguridad social. La clase funcional III/IV fue de 69.1% en el momento del diagnóstico, 33.3% en la inclusión y 24.9% en el seguimiento.

La distribución de los casos según la clasificación de HP en los grupos 1 a 5 (Niza) fue la siguiente: 64%; 16%; 8%; 10% y 2% respectivamente.

Las manifestaciones clínicas fueron: disnea 82%, fatiga 54%, síncope 11%, dolor torácico 15%, palpitaciones 20% e insuficiencia cardiaca en 21%, con hospitalización previa en 33% (la mitad debido a insuficiencia cardíaca).

El perfil hemodinámico global mostró una PAPm de  $48.30 \pm 16.51$  mmHg, índice cardíaco  $2.65 \pm 0.89$  l / min / m<sup>2</sup>, presión auricular derecha  $11.75 \pm 1.4$  mmHg, y resistencias vasculares pulmonares y sistémicas de  $685.16 \pm 456.96$  y  $1414.86 \pm 579.97$  dinas / seg / cm<sup>5</sup>, respectivamente. La prueba de vasorreactividad pulmonar se realizó en el 73% y fue positivo en el 10%. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) frente a otros grupos, el uso de la terapia específica fue de 80.5 vs 40.8% ( $p < 0.001$ ), incluyendo PDF5i en 71 vs 39%, antagonistas de los receptores de endotelina en 54.4 vs 14.5, y prostanoides en 14.3 vs 3.1%

(todos  $p < 0.001$ ). El seguimiento a 3 años mostró una supervivencia global del 74%.

En cuanto al análisis estrictamente de los 399 pacientes con HAP (Grupo 1) los resultados fueron:

La edad media fue de  $47 \pm 18$  años y el 79% eran mujeres. Fueron clasificados como idiopáticos 160 (40.1%), hereditario 5 (1.3%), medicamentos 2 (0-5%), enfermedad del tejido conectivo 95 (23.8%), hipertensión portal 16 (4%), VIH 20 (5%) y cardiopatías congénitas 101 (25.3%). Fueron casos incidentes el 49.4%. El cateterismo derecho mostró PAP sistólica / diastólica / media:  $82 \pm 25$  /  $36 \pm 15$  /  $52 \pm 17$  mmHg; con resistencia vascular pulmonar  $9.9 \pm 6.1$  WU, presión auricular derecha  $12 \pm 11$  mmHg e índice cardíaco  $2.8 \pm 1$  l / min / m<sup>2</sup>. La prueba de vasorreactividad pulmonar se realizó en 305 pacientes (76.4%) y fue positiva en 21 (12.7%).

La clase funcional fue I: 4.3%; II: 30.7%; III: 48.4% y IV: 16.5%; el 27% fue hospitalizado previamente, la mitad de ellos por insuficiencia cardiaca.

El tratamiento no específico incluyó diuréticos 47%, antagonistas de aldosterona 43%, digoxina 18%; anticoagulantes 37%, bloqueadores de los canales de calcio 11%; y la terapia específica incluyó prostanoides 14.3%, la mitad de ellos subcutáneos; inhibidores de la fosfodiesterasa-5 70.7%, antagonistas de los receptores de endotelina 54.4%. Se utilizaron medicamentos específicos combinados en el 50.9% y monoterapia específica en el 29.6%. El seguimiento a 36 meses se completó en el 93% de los pacientes con una supervivencia del 82.8%.

## CONCLUSIONES

En este registro colaborativo Argentino de HP, el perfil epidemiológico predominante fue del Grupo 1 (HAP) con dos tercios de los pacientes incluidos.

Las intervenciones, con alto uso de terapia específica en HAP, fueron consistentes con las recomendaciones actuales de guías terapéuticas nacionales e internacionales. A pesar de la gravedad de la enfermedad, la supervivencia de los pacientes con HAP, fue comparable a otros registros contemporáneos.

## REFERENCIAS

- First Collaborative Registry of Pulmonary Hypertension in Argentina (RECOPIAR Registry): A Clinical Snapshot from a Developing Country. Heart Failure and the World Congress on Acute Heart Failure (ESC) Eur J Heart Fail **2017**; 18 (Suppl. S1): 267.
- First Collaborative Registry of Pulmonary Hypertension in Argentina (RECOPIAR). Epidemiology, Clinical Profile and Management of Pulmonary Arterial Hypertension. Heart Failure and the World Congress on Acute Heart Failure (ESC) Eur J Heart Fail **2018**; 20 (Suppl. S1): 319.
- First Collaborative Registry of Pulmonary Hypertension in Argentina (RECOPIAR). Heart Failure and the World Congress on Acute Heart Failure (ESC) Eur J Heart Fail **2018**; 20 (Suppl. S1): 497.