

## Artículo Original de Investigación

# Hipertensión arterial pulmonar en mayores de 65 años: características de un nuevo grupo de pacientes con una enfermedad antigua. Subanálisis del RECOPIAR

Pulmonary hypertension in the elderly: Insights from a new group of patients with an old disease. A RECOPIAR subgroup analysis

Eduardo R Perna<sup>1</sup>, María L Coronel<sup>1</sup>, Lucrecia Secco<sup>2</sup>, María L Talavera<sup>2</sup>, Adrián J. Lescano<sup>2</sup>, Luis Lema<sup>1</sup>, Eliana Calegari<sup>3</sup>, Graciela Tuhay<sup>3</sup>, Ana Diez<sup>3</sup>, Jorge O Cáneva<sup>3</sup>, Guillermo Giacomi<sup>1</sup>, Mirta Diez<sup>2</sup>, Verónica Saurit<sup>4</sup>, Alejandro Nitsche<sup>4</sup>, Mariana E Cazalas<sup>1,2,5</sup>, Stella M Pereiro Gonzalez<sup>2</sup>, Diego Echazarreta<sup>1</sup>, en representación de investigadores del registro RECOPIAR

1. Federación Argentina de Cardiología; 2. Sociedad Argentina de Cardiología; 3. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria; 4. Sociedad Argentina de Reumatología; 5. Sociedad Argentina de Pediatría.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Junio de 2021

Aceptado después de revisión el 4 de Julio de 2021

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

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

**Palabras clave:**

Hipertensión arterial pulmonar.  
Adulto mayor.  
Registro.

**Keywords:**

Pulmonary arterial hypertension.  
Elderly.  
Registry.

## RESUMEN

Registros contemporáneos muestran una transición demográfica hacia mayor edad en hipertensión arterial pulmonar (HAP). Los **objetivos** del presente subanálisis fueron evaluar perfil clínico, manejo y evolución de adultos mayores con HAP en Argentina.

**Métodos:** El registro colaborativo RECOPIAR incluyó 399 pacientes con HAP entre julio-2014 y octubre-2016. Se definieron como adultos mayores aquellos  $\geq 65$  años (HAPA) y se compararon con  $< 65$  años (HAPnA).

**Resultados:** La prevalencia de HAPA fue 19% (n=76). En los grupos HAPA y HAPnA, la edad fue  $73 \pm 6$  vs  $41 \pm 15$  años y fueron mujeres 86 vs 77% (p=ns). Los adultos mayores presentaron más frecuentemente hipertensión arterial (p=0,012), dislipidemia (p=0,015) y diabetes (p=0,033), y las principales etiologías fueron: idiopática (34,2 vs 41,4%; p=ns); asociada a enfermedad del tejido conectivo (44,7 vs 18,9%; p<0,001) y cardiopatías congénitas (17,1 vs 27,2% p=0,067). Las características clínicas fueron similares, predominando la clase funcional basal III-IV (72 vs 63% p=ns), con menor antecedente de síncope (2,6 vs 15,8%; p=0,002), menor distancia en la caminata de seis minutos y menores presiones pulmonares en HAPA. La utilización de terapia específica fue similar en ambos grupos. La supervivencia a tres años en HAPA vs HAPnA fue 65 vs 80% (p=0,035) y la edad  $\geq 65$  años fue predictor independiente de mortalidad (HR 2,43; IC95% 1,29-4,57; p=0,006).

**Conclusiones:** En Argentina, 1 de 5 pacientes con HAP es adulto mayor. Presentan más comorbilidades, similar severidad clínica, mejor hemodinamia, peor capacidad funcional y reciben terapia específica semejante a sujetos más jóvenes. La edad  $\geq 65$  años fue un marcador independiente de riesgo.

## Pulmonary hypertension in the elderly: Insights from a new group of patients with an old disease. A RECOPIAR subgroup analysis.

## ABSTRACT

Contemporary registries show a demographic transition towards older age in pulmonary hypertension (PH). The **objectives** of this subgroup analysis were to evaluate the clinical profile, management and outcome in older adults with PH in Argentina.

**Methods:** The collaborative RECOPIAR registry included 399 PH patients between July 2014 to October 2016. Older adults were identified by age  $\geq 65$  years (elderly pulmonary hypertension patients - EPHP) and compared with  $< 65$  years (non-elderly pulmonary hypertension patients - NEPHP).

**Results:** The prevalence of EPHP was 19% (n=76). In the EPHP and NEPHP groups, the age was 73±6 vs 41±15 years and 86 vs 77% were women (p=ns). Older adults more frequently had arterial hypertension (p=0.012), dyslipidemia (p=0.015) and diabetes (p=0.033). The main etiologies of PH were idiopathic (34.2 vs 41.4%; p=ns); associated with connective tissue disease (44.7 vs 18.9%; p<0.001) and congenital heart disease (17.1 vs 27.2% p=0.067). Clinical characteristics were similar, with a predominance of baseline functional class III-IV (72 vs 63% p=ns), lower history of syncope (2.6 vs 15.8%; p=0.002), less distance in six-minute walking test and lower pulmonary pressures in EPHP than NEPHP. The use of specific therapy was similar in both groups. Three-year survival in EPHP vs NEPHP was 65 vs 80% (p=0.035), and age ≥65 years was an independent predictor of mortality (HR 2.43; 95% CI 1.29-4.57; p=0.006).

**Conclusions:** In Argentina, 1 out 5 patients with PH is elderly. They present more comorbidities, similar clinical severity, better hemodynamics, worse functional capacity and receive specific therapy similar to younger subjects. Age ≥65 years was an independent risk marker.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica, infrecuente y progresiva, que clásicamente predomina en el sexo femenino y su diagnóstico se realiza generalmente en el adulto joven<sup>1,2,3</sup>. Sin embargo, varios registros contemporáneos indican que el perfil epidemiológico y demográfico de los pacientes ha cambiado. En la década de 1980, la HAP se diagnosticó predominantemente en mujeres jóvenes<sup>4</sup>, pero registros más actuales muestran un cambio hacia pacientes de mayor edad<sup>5,6,7,8</sup>. Esta transición demográfica obedece a varios factores, como el envejecimiento de la población especialmente en países occidentales, el aumento de la esperanza de vida, la creciente conciencia/alerta tanto de médicos y pacientes sobre HAP y la disponibilidad de tratamientos específicos.

Los adultos mayores tienen mayor probabilidad de presentar comorbilidades y cambios fisiológicos relacionados con la edad que pueden hacer altamente desafiante el diagnóstico de HAP y aumentan la probabilidad de hacerlo con síntomas más avanzados<sup>9,10</sup>. La edad invariablemente influye en la selección del tratamiento, ya sea por la mayor susceptibilidad de muchos pacientes mayores a eventos adversos y la polifarmacia, favoreciendo la interacción de drogas e incrementando su potencial toxicidad<sup>11</sup>.

En Argentina no existen datos que hayan evaluado a esta subpoblación creciente de pacientes con HAP. La hipótesis de este trabajo fue que la edad avanzada tendría implicancias para el diagnóstico, tratamiento y manejo de la HAP. Por ello, los objetivos fueron comparar las características demográficas, clínicas, hemodinámicas y tratamiento en adultos mayores incluidos en el **Registro Colaborativo de Hipertensión Pulmonar en Argentina (RECOPIJAR)** con pacientes de menor edad.

## MÉTODOS

Este trabajo es un subanálisis retrospectivo del Registro **RECOPIJAR**, impulsado con un modelo colaborativo entre la Federación Argentina de Cardiología (FAC), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) y la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), de carácter multicéntrico, prospectivo y observa-

cional. Este registro incluyó casos prevalentes (diagnosticados entre 01/07/2009 y 30/06/2014) e incidentes (entre 01/07/2014 y 30/10/2016). El diseño y las características generales del registro han sido publicados previamente<sup>12,13</sup>.

### Población

Los criterios de inclusión generales fueron >3 meses de edad, ≥25 mm Hg de presión arterial pulmonar media (PAPm) evaluada mediante un cateterismo cardíaco derecho (CCD) y que el mismo haya sido realizado en un contexto de estabilidad clínica (definida como ausencia de hospitalización o tratamiento endovenoso en el último mes). El criterio de exclusión fue la presencia de una patología diferente a la hipertensión pulmonar que limite la expectativa de vida a <1 año.

Para este análisis se incluyeron únicamente pacientes pertenecientes al grupo 1 de la clasificación de Niza<sup>14</sup>. Según la edad se clasificó a la población en adultos mayores (≥65 años, HAPA) y <65 años (HAPnA).

### Estructura

El registro **RECOPIJAR** fue aprobado por los Comités de Bioética del Hospital Especializado Materno Infantil "Victorio Tetamanti" y del Hospital Interzonal General de Agudos "Dr. Oscar Alende" de Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, así como por la Secretaría de Docencia de la FAC. Cada paciente firmó el consentimiento informado.

### Análisis Estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon con la prueba del chi-cuadrado de Pearson. Las variables continuas se presentaron como media y desvío estándar, o mediana e intervalo intercuartilo 25-75% (IIC), según la distribución corresponda; y se compararon con la prueba de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, y se compararon con la prueba de rangos logarítmicos. Se realizó un análisis proporcional de Cox ajustado para las variables que resultaron significativamente diferentes entre los grupos HAPA y HAPnA. Un valor de p <0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el programa IBM SPSS Statistics 24.

## RESULTADOS

El registro RECOPIAR incorporó 627 pacientes pertenecientes a los 5 grupos de hipertensión pulmonar, de los cuales 399 con diagnóstico de HAP fueron incluidos en el presente análisis. La prevalencia de edad  $\geq 65$  años (grupo HAPA) fue 19% (n=76). Del total de HAP, 197 fueron casos incidentes, sin diferencias entre HAPA y HAPnA (52,6 vs 48,6%, p=ns).

**TABLA 1.**

Características generales de la población

	HAPA	HAPnA	P
Edad, años $\pm$ DE	73 $\pm$ 6	41 $\pm$ 15	
Sexo femenino, %	86	77	0,106
<b>Comorbilidades</b>			
Fibrilación auricular, %	15,5	4,2	0,0002
Hipertensión arterial, %	16	7	0,012
Dislipidemia, %	11	3	0,015
Diabetes mellitus, %	8	2,5	0,033
Insuficiencia renal crónica, %	5,3	0	0,001
Obesidad, %	20	18,3	0,77
Tabaquismo, %	19,3	23,5	0,442
<b>Etiología HAP</b>			
Idiopática, %	34,2	41,4	0,244
Hereditaria, %	0	1,5	0,275
<b>Asociadas</b>			
Enfermedad del tejido conectivo, %	44,7	18,9	<0,001
Hipertensión portal, %	3,9	4	0,975
Virus de la inmunodeficiencia humana, %	0	6,2	0,019
Cardiopatías congénitas, %	17,1	27,2	0,067
<b>Presentación clínica</b>			
Disnea, %	88	77	0,037
Fatiga, %	59,2	52	0,26
Clase funcional III-IV OMS, %	72	63	0,164
Síncope, %	2,6	15,8	0,002
Palpitaciones, %	20	23	0,55
Insuficiencia cardíaca, %	23,7	13,9	0,036
Hospitalización previa, %	30	28	0,72
<b>Capacidad de ejercicio</b>			
TM6M, metros $\pm$ DE	296 $\pm$ 107	384 $\pm$ 115	<0,0001
Tiempo desde inicio síntomas al diagnóstico, meses $\pm$ DE	28 $\pm$ 32	25 $\pm$ 47	0,6
Sin cobertura social, %	5,3	25,4	<0,0001

HAPA: hipertensión arterial pulmonar en adulto mayor, HAPnA: hipertensión arterial pulmonar en <65 años, HAP: hipertensión arterial pulmonar, TM6M: test de marcha de seis minutos, DE: desvío estándar.

## Características de la población

Las características generales basales de los grupos HAPA y HAPnA se describen en la **Tabla 1**. La edad media de HAPA fue 73 $\pm$ 6 y en ambos grupos predominó el sexo femenino. Los pacientes añosos presentaron mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos como hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus; así como también mayor tasa de comorbilidades como insuficiencia renal y fibrilación auricular.

En relación con la etiología de la HAP, la causa más frecuente en HAPA fue la asociada a enfermedad del tejido conectivo, mientras que en HAPnA fue la idiopática. La disnea fue el síntoma predominante de presentación en ambos grupos, con clase funcional avanzada de la OMS (Organización Mundial de la Salud) III-IV en 72 vs 63%, (p=ns), mientras que el síncope fue significativamente más frecuente en HAPnA. Si bien el antecedente de hospitalización fue simi-

**TABLA 2.**

Evaluación hemodinámica

	HAPA	HAPnA	p
Presión arterial sistólica, mmHg $\pm$ DE	130 $\pm$ 28,5	115,8 $\pm$ 21	0,001
Presión arterial diastólica, mmHg $\pm$ DE	74,8 $\pm$ 13,3	71,3 $\pm$ 13,3	0,104
Presión arterial media, mmHg $\pm$ DE	90 $\pm$ 21,1	86 $\pm$ 16	0,245
Presión pulmonar sistólica, mmHg $\pm$ DE	72 $\pm$ 26	83 $\pm$ 24	0,002
Presión pulmonar diastólica, mmHg $\pm$ DE	29 $\pm$ 11	37 $\pm$ 14	<0,0001
Presión pulmonar media, mmHg $\pm$ DE	45,8 $\pm$ 15	53,6 $\pm$ 16,7	0,001
Presión arterial de oclusión pulmonar, mmHg $\pm$ DE	11,29 $\pm$ 3,39	10,92 $\pm$ 4,86	0,563
Presión de aurícula derecha, mmHg $\pm$ DE	9,21 $\pm$ 5,18	9,68 $\pm$ 5,5	0,566
Índice cardíaco (l/min/m <sup>2</sup> ) $\pm$ DE	2,6 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 1	0,309
Resistencia vascular sistémica (dinas) $\pm$ DE	1489 $\pm$ 704	1379 $\pm$ 600	0,305
Resistencia vascular pulmonar (dinas) $\pm$ DE	724 $\pm$ 474	810 $\pm$ 491	0,234
Gradiente diastólico pulmonar $\pm$ DE	16,98 $\pm$ 11,3	25,72 $\pm$ 13	<0,0001
Gradiente transpulmonar $\pm$ DE	34,58 $\pm$ 15,7	42,24 $\pm$ 15,58	<0,0001
Saturación venosa mixta, % $\pm$ DE	71,12 $\pm$ 14,7	70,40 $\pm$ 13,4	0,786
TVRP positivo, %	8,6	13,6	0,298

HAPA: hipertensión arterial pulmonar en adulto mayor, HAPnA: hipertensión arterial pulmonar en <65 años, HAP: hipertensión arterial pulmonar, TRVP: test de vasoreactividad pulmonar, DE: desvío estándar.

lar en ambos grupos, más adultos mayores se presentaron con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Ellos también recorrieron una distancia significativamente menor en la prueba de marcha de seis minutos ( $p < 0,0001$ ). El tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico fue similar entre ambos grupos.

### Evaluación hemodinámica al momento del diagnóstico

La valoración hemodinámica al momento del diagnóstico se muestra en la **Tabla 2**.

A diferencia del grupo HAPnA, los pacientes del grupo HAPA tuvieron una Presión arterial sistólica sistémica significativamente mayor, pero las presiones pulmonares sistólica, diastólica y media fueron menores. No se encontraron diferencias en la tasa de test de vasorreactividad positivo entre ambos grupos.

### Tratamiento con drogas específicas para HAP

La utilización de terapia específica fue similar en HAPA y HAPnA. Más de la mitad de los pacientes en ambos grupos estaba con terapia combinada. El uso de prostanoides, especialmente parenterales fue bajo y uno de cada 4 pacientes no recibía drogas específicas para HAP (**Tabla 3**).

### Estratificación de riesgo y seguimiento

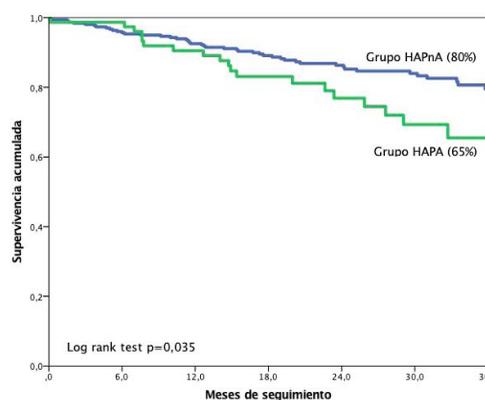
Según la estrategia usada en los registros **COMPERA** y **Suoco**<sup>15,16</sup>, se estratificaron en bajo, intermedio y alto riesgo en el grupo HAPA 35,5%, 63,2% y 1,3%, mientras en

**TABLA 3.**

Terapia general y específica

	HAPA	HAPnA	P
Diuréticos, %	57,9	44,6	0,036
Antialdosterónicos, %	48,7	41,2	0,234
Digoxina, %	17,1	17,6	0,911
Anticoagulantes, %	42,1	35,9	0,315
Antagonistas cálcicos, %	5,3	12,1	0,085
Oxigenoterapia, %	19,7	9,3	0,010
<b>Terapia específica</b>			
ARE, %	57,9	53,6	0,495
Prostanoides inhalados, %	13,2	15,5	0,61
Prostanoides parenterales, %	9,2	7,1	0,534
IFD-5, %	72,4	70,9	0,79
<b>Número de drogas específicas</b>			
Ninguna, %	17,1	20,1	0,55
Monoterapia, %	27,6	29,4	
Terapia combinada, %	55	51	

**HAPA:** hipertensión arterial pulmonar en adulto mayor, **HAPnA:** hipertensión arterial pulmonar en <65 años, **ARE:** antagonista del receptor de endotelina, **IFD-5:** inhibidores de fosfodiesterasa 5.



**FIGURA 1**

Curva de supervivencia a 36 meses.

**HAPA:** hipertensión arterial pulmonar en adulto mayor, **HAPnA:** hipertensión arterial pulmonar en <65 años.

el grupo HAPnA fue 43,3%, 52% y 4,6%, respectivamente ( $p=ns$ ). Por otro lado, usando el método aplicado en el registro Francés<sup>17</sup>, el riesgo bajo, intermedio y alto en HAPA fue 13,2%, 64,5% y 22,4%, comparado con el grupo HAPnA donde fue 20,4%, 58,5% y 21,1%, respectivamente ( $p=ns$ ).

El seguimiento se obtuvo en 99% de los casos, y la supervivencia a 3 años en HAPA vs HAPnA fue 65% vs 80% ( $p=0,035$ ) (**Figura 1**), diferencia que ocurrió fundamentalmente en el grupo de casos prevalentes (58% vs 82%,  $p=0,002$ ) y no en los incidentes (76% vs 79%,  $p=ns$ ).

En el análisis proporcional de Cox, la edad  $\geq 65$  años incrementó el riesgo de mortalidad con un hazard ratio (HR) de 1,77 (intervalo de confianza del 95% [IC95%] 1,034-3,015;  $p=0,037$ ). El modelo ajustado para las diferencias clínicas basales, incluyendo las siguientes variables: hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, insuficiencia renal crónica, HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, fibrilación auricular, obesidad, insuficiencia cardíaca y síncope, mostró que la edad  $\geq 65$  años permaneció como un predictor independiente (HR 2,43; IC95% 1,29-4,57;  $p=0,006$ ), junto a la historia de diabetes (HR 3,87; IC95% 1,48-10,11;  $p=0,006$ ).

### DISCUSIÓN

En el **RECOPILAR**, 1 de 5 pacientes con HAP es un adulto mayor. Este subgrupo presenta más comorbilidades cardiovasculares, similar severidad de los síntomas con mejor hemodinamia cardiopulmonar y peor capacidad de ejercicio. La terapia específica es similar a pacientes más jóvenes y los resultados en el seguimiento muestran peor supervivencia a largo plazo, independiente de las diferencias clínicas basales.

La HAP ha sido históricamente considerada como una patología que afecta a adultos jóvenes. Sin embargo, los datos de registros de HAP sugieren que, en los últimos años, la demografía está cambiando con el aumento de la edad promedio en el momento del diagnóstico (*Eur Respir Rev* 2014). En el registro **RECOPILAR**, los sujetos con HAP presentaban una edad media de  $47 \pm 18$  años (*Medicina, B. Aires*

2021). En el presente trabajo, 1 de cada 5 pacientes con HAP tenía  $\geq 65$  años con una edad promedio en este subgrupo de  $73 \pm 6$  años. La edad al momento del diagnóstico es sin dudas, claramente mayor a la reportada por el primer registro de HAP hace más de 20 años, de  $36 \pm 15$  años (*Ann Intern Med* 1991) y similar a la reportada por otros registros contemporáneos a nivel mundial, donde la proporción también de adultos mayores va desde 16.9 % en el registro norteamericano REVEAL (*Chest* 2012) a tan alta como 63% en el registro COMPERA (*Int J Cardiol* 2013). La prevalencia de 19% de HAP en  $\geq 65$  años en este registro duplica a la informada previamente por un registro prospectivo argentino unicéntrico (8,8%)<sup>18</sup>.

Esta transición de la edad al momento del diagnóstico de HAP hacia individuos mayores se acompaña indefectiblemente de una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, que en este estudio fueron significativamente más frecuentes en la población añosa en relación con los jóvenes. Este hallazgo coincide con otros registros que analizaron la población de pacientes con HAP  $\geq 65$  años, reportando similar tasa de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular<sup>19,20</sup>.

La presencia de comorbilidades es relevante, ya que las mismas pueden enmascarar los síntomas de HAP y retrasar el diagnóstico<sup>21</sup>, sin embargo, en nuestro estudio el tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico no fue diferente en relación a los sujetos más jóvenes, aunque cabe resaltar que continúa siendo inaceptablemente prolongado, como también alertan otros registros<sup>22,23</sup>.

La hipertensión arterial, dislipidemia, fibrilación auricular, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, entre otras, son claramente más prevalente en adultos mayores y son hallazgos también reportados por otros grupos, (*J Geriatr Cardiol* 2017) que tendrán implicancia en las estrategias de manejo. Los pacientes añosos también presentaron mayor tasa de insuficiencia cardíaca y utilización de diuréticos, al igual que en otros reportes (*Am J Respir Crit Care Med* 2012), lo que también alerta sobre el diagnóstico diferencial con hipertensión pulmonar del grupo 2.

La etiología más frecuente en la población añosa fue la asociada a enfermedades del tejido conectivo, a diferencia del grupo de menor edad donde la causa más prevalente fue la idiopática. Este hallazgo es relevante ya que también la enfermedad del tejido conectivo contribuye al peor pronóstico con exceso de mortalidad.

Los pacientes mayores con HAP presentan presiones pulmonares y gradientes transpulmonares menores, aún con una clase funcional similar y peor capacidad de ejercicio evidenciada por una distancia recorrida en el test de marcha significativamente menor y estos hallazgos se repiten sistemáticamente en otros grupos que evaluaron a esta subpoblación (*Am J Respir Crit Care Med* 2012). Esto sugiere un mecanismo diferente de progresión de la enfermedad (*Eur Respir Rev* 2014) y tal vez esta sea la razón para una peor respuesta al tratamiento de la HAP.

Las estrategias de manejo representan sin duda todo

un desafío en este subgrupo. La selección del tratamiento es complicada por la mayor susceptibilidad a eventos adversos y la polifarmacia inherente a las comorbilidades. En este análisis los pacientes añosos fueron tratados de manera similar que el grupo de sujetos más jóvenes con similar tasa de monoterapia y terapia combinada, cabe igualmente remarcar la baja tasa de utilización de prostanoides parenterales en ambos grupos. Si bien la estratificación de riesgo fue similar, si tomamos en cuenta la predominancia de etiología de la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, mayor prevalencia de comorbilidades, menor capacidad de ejercicio evidenciada por los metros recorridos en el test de marcha de seis minutos y la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca, sugieren un riesgo mayor en esta población por lo que requieren un tratamiento más agresivo y seguimiento estrecho, tal vez también teniendo en cuenta que en la mayoría de los países son un grupo excluido, por su edad, de la opción de trasplante pulmonar. En este punto, nos diferenciamos de otros registros contemporáneos que reportaron menor tasa de utilización de terapia combinada y prostanoides parenterales en adultos mayores (*COMPERA registry. Int J Cardiol* 2013), si bien existen recomendaciones de expertos que sugieren una terapia combinada de inicio secuencial, con especial atención a efectos adversos y deseos del paciente<sup>24</sup>.

En relación a la estratificación de riesgo, que no fue diferente en ambos grupos, debe tenerse en cuenta que los scores pronósticos fueron construidos a partir de poblaciones de pacientes más jóvenes y con etiología predominantemente idiopática, por lo tanto, deberían ser extrapolados con precaución a la población de adultos mayores, teniendo en cuenta además de la edad, las comorbilidades y polifarmacia<sup>25</sup>.

Si bien la supervivencia ha mejorado en los últimos años, sigue siendo significativamente menor en la población de HAP de mayor edad frente a los más jóvenes. Esto también ha sido reportado de manera consistente en todos los registros contemporáneos que evaluaron a este subgrupo (*Am J Respir Crit Care Med* 2012). Si bien en otros reportes la edad no fue un predictor de mortalidad, (*J Geriatr Cardiol* 2017) en este subanálisis la edad  $\geq 65$  años permaneció como un predictor independiente luego del ajuste para las diferencias clínicas basales. En este sentido, algunos autores argumentan que esta menor supervivencia podría estar relacionada a una menor respuesta a la terapia específica en individuos añosos y presencia de comorbilidades (*Eur Heart J Suppl* 2019) mientras que otros sugieren que también podría explicarse porque el ventrículo derecho del añoso tiene menor capacidad de adaptación a una poscarga elevada, lo que se traduce en menor resistencia vascular pulmonar en la hemodinamia cardiopulmonar en relación a los más jóvenes<sup>26</sup>.

### Implicancias clínicas

La HAP debe tenerse en cuenta en pacientes mayores que presentan síntomas sugestivos y por ello resulta ne-

cesario seguir los algoritmos recomendados para determinar el diagnóstico e iniciar el tratamiento más apropiado. En este sentido, se deben tener en cuenta, la etiología, las comorbilidades asociadas y la polifarmacia con los potenciales efectos adversos de la interacción de las drogas. Los adultos mayores con HAP padecen enfermedad vascular pulmonar grave con una tasa de supervivencia baja y deben ser diagnosticados con precisión antes de la introducción del tratamiento farmacológico específico, para poder así iniciarlo lo antes posible, ya que nos enfrentamos al riesgo del sobrediagnóstico o subestimación de la HAP debido a la superposición de signos y síntomas dados por esta patología como por el propio envejecimiento del paciente.

### Limitaciones

Las principales limitaciones de este estudio son las inherentes a cualquier registro, ya que la calidad de los datos no puede igualar la de ensayos clínicos aleatorizados. Si bien la muestra incluida pertenecía a todas las provincias argentinas (*Medicina, B. Aires 2021*), representa la experiencia de centros especializados en el manejo de la HAP, por lo que la generalización a otra población debe hacerse con precaución. El análisis proporcional de Cox se ajustó específicamente para las variables que resultaron significativamente diferentes entre los grupos HAPA y HAPnA, y no incluyó variables hemodinámicas ni de capacidad funcional con el fin de enfatizar sobre las características clínicas, factores de riesgo y comorbilidades, características de esta subpoblación.

Cabe destacar que al momento de la realización de este registro no se contaba con epoprostenol como opción terapéutica en el país, este punto sumado a que 1 de cada 4 pacientes no poseía cobertura social contribuyen tal vez a explicar en parte, la baja tasa de uso de prostanoides parenterales y es un llamado a la acción.

### CONCLUSIONES

En Argentina, 1 de cada 5 pacientes que padecen HAP son adultos mayores. Ellos presentan un perfil clínico particular: más comorbilidades cardiovasculares, similar severidad de los síntomas al momento del diagnóstico con mejor hemodinamia, pero peor capacidad de ejercicio. A pesar de estas diferencias, la terapia específica es comparable con pacientes más jóvenes. La edad  $\geq 65$  años es un predictor independiente de mortalidad a 36 meses

### BIBLIOGRAFIA

- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* **2016**; *37*: 67-119.
- Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* **2016**; *4*: 306-22.
- Hoepfer MM, Gibbs JSR. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *Eur Respir Rev* **2014**; *23*: 450-57.
- Alonzo GED, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med* **1991**; *115*: 343-49.
- Gall H, Felix JF, Franziska K, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* **2017**; *36*: 957-67.
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An Evaluation of Long-term Survival From Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension From the REVEAL Registry. *Chest* **2012**; *142*: 448-56.
- Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* **2013**; *168*: 871-80.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the modern management era. *Circulation* **2010**; *122*: 156-63.
- Sitbon O, Howard L. Management of pulmonary arterial hypertension in patients aged over 65 years. *Eur Heart J Suppl* **2019**; *21* (Suppl K): K29-K36.
- Berra G, Noble S, Soccia PM, et al. Pulmonary hypertension in the elderly: a different disease? *Breathe (Sheff)* **2016**; *1*: 43-9.
- Campean IA, Lang IM. Treating pulmonary hypertension in the elderly. *Expert Opin Pharmacother* **2020**; *21*: 1193-1200.
- Echazarreta D, Perna E, Coronel ML, et al. I Registro Colaborativo de Hipertensión Pulmonar en Argentina (RECOPILAR). *Rev Fed Arg Cardiol* **2014**; *43*: 146-49.
- Echazarreta D, Perna E, Coronel ML, et al. Collaborative registry of pulmonary hypertension in Argentina (RECOPILAR). Final analysis. *Medicina (B Aires)* **2021**; *81*: 180-190.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* **2019**; *53*: 1801913.
- Hoepfer 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.
- 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*: 4175-81.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2017**; *50*: 1700889.
- Talavera ML, Cánova JO, Favaloro LE, et al. Hipertensión arterial pulmonar: Registro de un centro de referencia en Argentina. *Rev Am Med Respir* **2014**; *14*: 144-52.
- Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* **2012**; *186*: 790-96.
- Ozpelit E, Akdeniz B, Sezgin D, et al. Clinical and hemodynamic profiles of elderly patients with pulmonary arterial hypertension: a single center, prospective study. *J Geriatr Cardiol* **2017**; *14*: 20-27.
- Ginoux M, Turquier S, Chebib N, et al. Impact of comorbidities and delay in diagnosis in elderly patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* **2018**; *4*: 00100-2018.
- Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* **2012**; *40*: 596-603.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* **2010**; *137*: 376-87.
- Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* **2018**; *27* (2S): 37-45.
- Hjalmarsson C, Radegran G, Kylhammar D, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2018**; *51*: 1702310.
- Pugh ME, Sivarajan L, Wang L, et al. Causes of pulmonary hypertension in the elderly. *Chest* **2014**; *146*: 159-66.