

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.