

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 Favaloro. 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

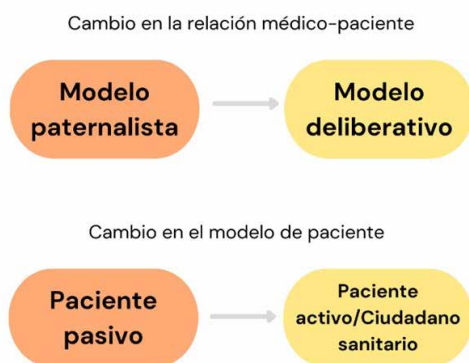


FIGURA 1.

El nuevo rol del paciente en el sistema sanitario

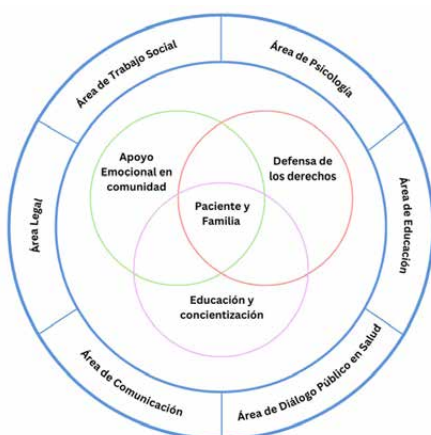


FIGURA 2.

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.

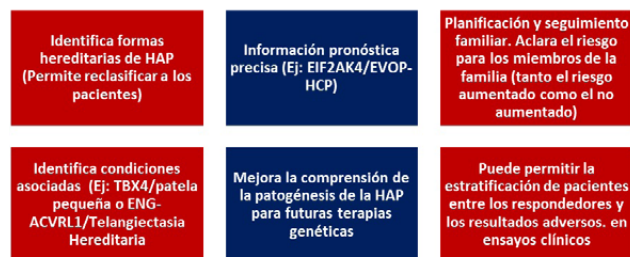


FIGURA 3.

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 disregulación 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 límfrofe 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 descriptas, 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 21y 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 diagnostico 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 (Sofosbuvir)
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 IMAGENOLÓGÍA 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 morfológicas en tomografía computada (TC), entre ellos el aumento de la tortuosidad arterial y/o del volumen y geometría de la sangre intraparenquimatosas 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.

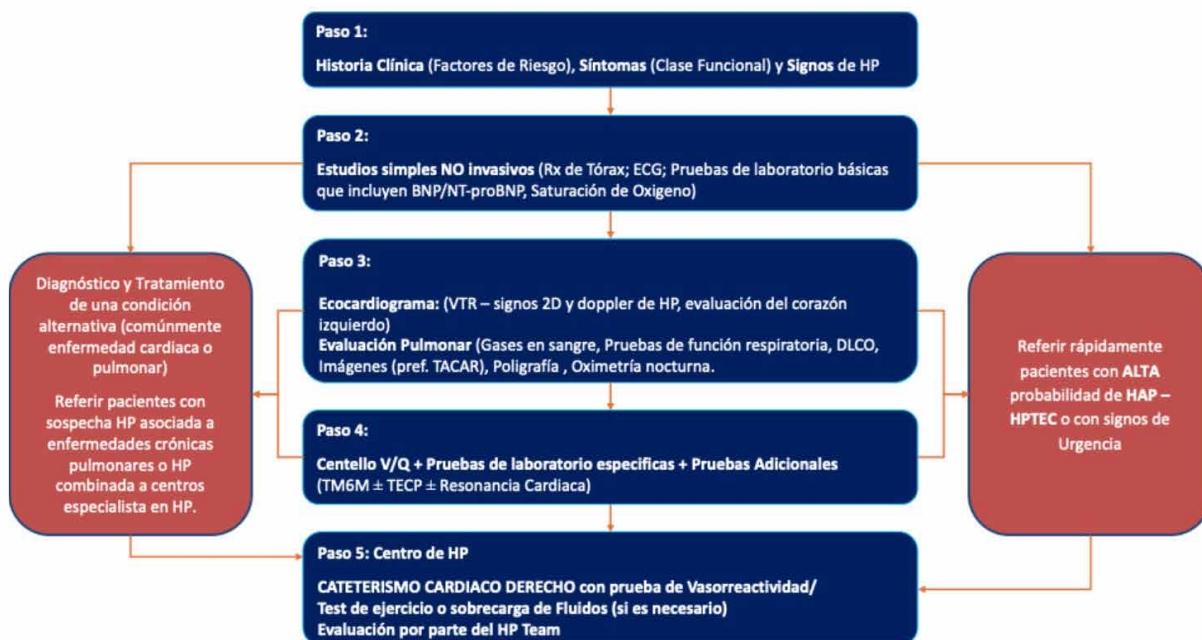


FIGURA 4.

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; HPTec: 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	• PAPm – PAPs – PAPd – PCP • RVP • Acoplamiento Ventrículo derecho (VD) – Arteria pulmonar (AP)	• PFDVD • Tamaño y función ventricular • Aplanamiento del SIV • Defectos Congénitos • Análisis de deformación • Acoplamiento VD - AP
Tomografía Computada	• 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	• Tamaño y función ventricular • Cuantificación de Masa • Aplanamiento del SIV • Defectos Congénitos
Tomografía por emisión de positrones	• Proliferación vascular pulmonar • Inflamación vascular pulmonar • Activación de fibroblastos vasculares pulmonares • Infiltración de macrófagos vasculares pulmonares • Inervación simpática	• Tamaño y función ventricular • Perfusión • Metabolismo • Inflamación
Resonancia nuclear magnética cardíaca	• 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	• 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
	Síncope	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 cm2	18-26 cm2	>26 cm2
	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
	IVSVD	< 42	42- 54	>54
CCD	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

Variables	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 postricuspidales 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.

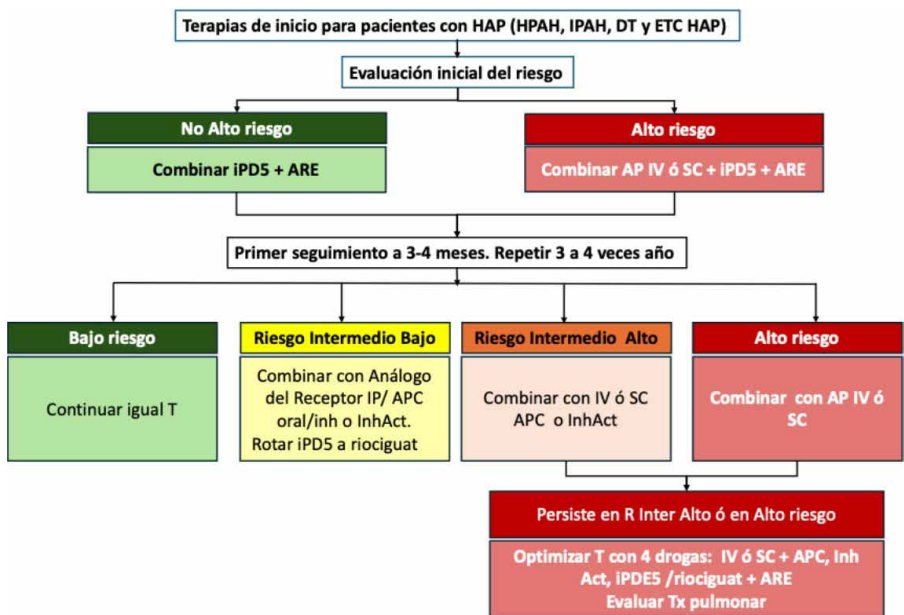


FIGURA 6.
Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar¹⁸
HAP: hipertensión arterial pulmonar; **HAPAH:** HAP hereditaria; **IPAHA:** HAP idiopática; **DT:** HAP asociada a drogas y toxinas; **HAP ETC:** HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo; **Análogo del Receptor IP:** análogo del receptor IP de prostaciclina: selexipag; **Inh Activina:** inhibidor de la señal de activina: sotatercept; **APC:** análogo de prostaciclina: iloprost, epoprostenol o teprostenil.

Los pacientes que bajo terapia combinada se encuentran en riesgo intermedio bajo, se puede adicionar selexipag 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 pre-capilar, 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.

Acrónimo 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 selexipag 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 prostanoide parenteral³².

También se presentaron los resultados preliminares del registro TREPAP-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 treprostinil 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://wsph2024.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://wsph2024.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://wsph2024.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://wsph2024.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://wsph2024.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://wsph2024.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://wsph2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/198/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.
- Lescano A, Conde Camacho R, Caneva J, et al. Right heart chamber remodeling in pulmonary hypertension. Preliminary experience with sc treprostinil in Latin America (TREPARE STUDY). WSPH2024 Abstract Book **2024**; B59: 219. Disponible en https://wsph2024.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://wsph2024.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://wsph2024.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://wsph2024.com/abstract-book/#flipbook-df_8616/218/ Acceso 10 de Noviembre de 2024.