El liderazgo federal de la cardiología Argentina

Revista de la FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Publicación oficial trimestral de la FAC

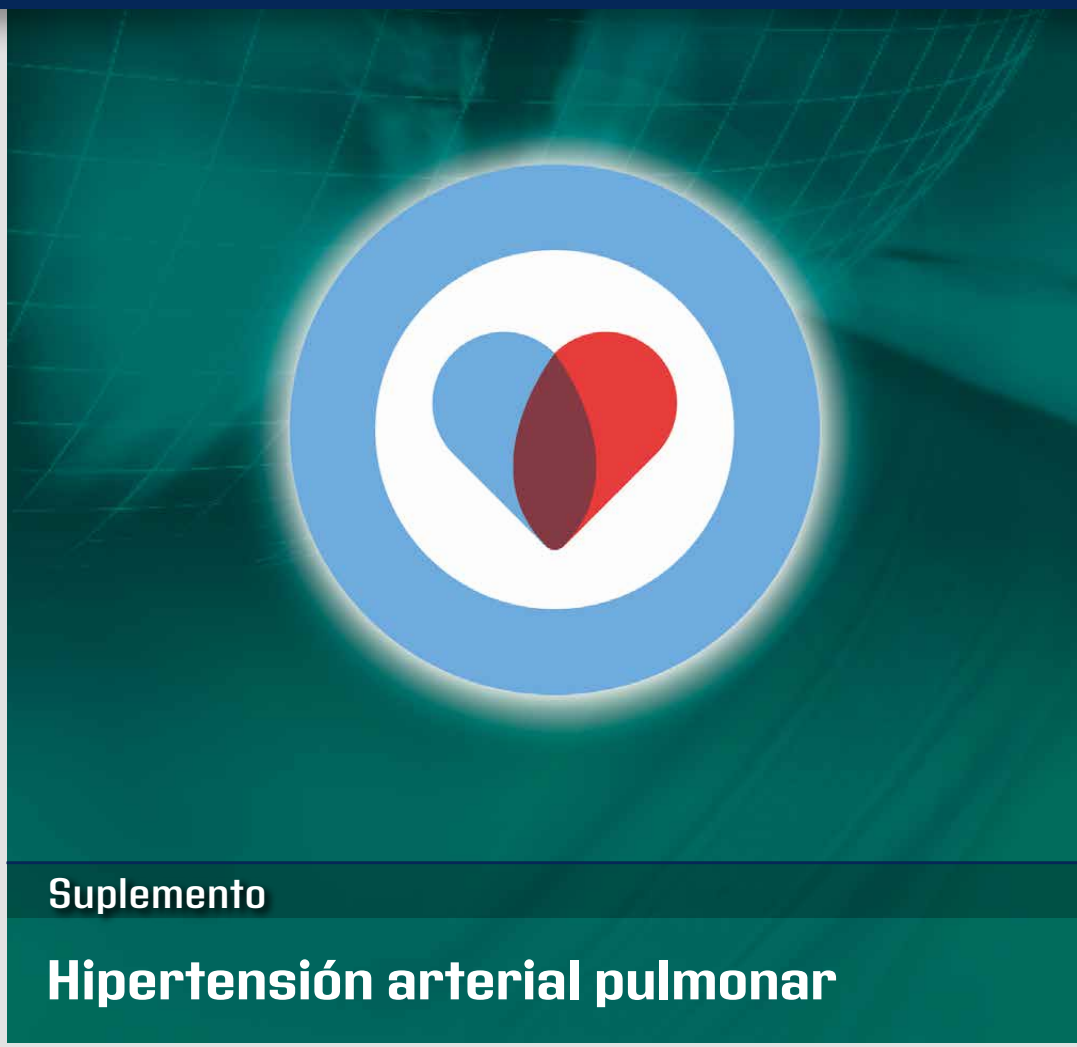
Vol. 55. 2026
Suplemento 4

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

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en
- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus
- Crossref

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



Suplemento

Hipertensión arterial pulmonar

Estrategias contemporáneas para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en Argentina. Recomendaciones conjuntas de la Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología y Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Contemporary strategies for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Argentina. Joint recommendations of Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología and Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

Coordinadores: María L Coronel, Guillermina Sorasio, Juan P Casas, Luis Lema, Adrián Lescano, Jorge O Cáneva

Redactores: Diego Echazarreta, Christian Smith, Norma Naval, Juán P Escalante, Julieta Soricetti, Daniel Aimone, Nicolás Caruso, Luciano Melatini, Luis G Muñoz, Martín Bosio, María E Uribe Echeverría, Daniela García Brasca, Ignacio M Bluro, Sabino Deleo, Graciela Svetliza

Revisores: Lilia L Lobo Márquez, Eduardo R Perna, Mirta Diez, Nicolás Atamañuk, Juan P Casas, Jorge O Cáneva

Editada en Buenos Aires, Argentina

FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Vol. 55. 2026
Suplemento 4

Autoridades de la Revista

Editor Jefe
• Daniel Paiskorz
Sanatorio Británico de Rosario

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

Editores Asociados por Áreas Temáticas

Cardiopatía Isquémica - Intervenciones Percutáneas
Stella M Macín
Hugo Ramos

Insuficiencia Cardíaca + Hipertensión Pulmonar
Eduardo R Perna
Lilia L. Lobo Márquez

Imágenes Cardíacas
Aldo Prado
Jorge Camilleti

Arritmias y Electrofisiología
José Luis Serra
Francisco Femenia

Cardiopatías Congénitas - Cardiología Pediátrica
Sandra Romero
Sofía Berman

Miocardiopatías
Carlos Dumont
Javier Courtis

Epidemiología – Factores de riesgo – Prevención Cardiovascular
Ricardo López Santi
Gustavo Cerezo

Valvulopatías
Miguel Tibaldi
Jorge Parras

Informática – Tecnología
Roberto Lombardo
Armando Pacher

Autoridades Comisión Directiva 2026-2027

Presidenta
Dra. Mildren del Sueldo

Vicepresidente 1º
Dr. Aldo Prado

Vicepresidente 2º
Dr. Jorge Riera Stival

Secretario
Dr. Gonzalo Miranda

Pro-Secretario
Dr. Gustavo Paterlini

Tesorera
Dra. Mariana Cruz

Pro-Tesorero
Dr. Javier Hasbani

Vocales
Dra. Jimena Martinez
Dr. Claudio Pereyra Sueldo
Dr. Gerardo Senessi
Dr. Mario de la Vega
Dr. Lucio Flores

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

Vol. 55 de 2026
> Nº **1** · 30 de Marzo
> Nº **2** · 30 de Junio
> Nº **3** · 30 de Setiembre
> Nº **4** · 20 de Diciembre

> **Suplemento 1**
Guía práctica de educación médica sobre el abordaje del paciente con obesidad y enfermedad cardiovascular

> **Suplemento 2**
Programa de respuesta optimizada para necesidades de tratamiento oportuno en la Hipertensión Arterial Pulmonar (PRONTO-HAP)

> **Suplemento 3**
El cerebro y la hipertensión arterial

> **Suplemento 4**
Hipertensión arterial pulmonar

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
Propiedad intelectual Nº 157282
Gerencia Editorial: *Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com*
Editorial FAC: *edifac@fac.org.ar* / Editor: *daniel.piskorz@botmail.com* / fac.org.ar/revista / Diseño: *Mali Bernachea / malibernachea@gmail.com*
Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

Estrategias contemporáneas para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en Argentina. Recomendaciones conjuntas de la Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología y Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

Contemporary strategies for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Argentina. Joint recommendations of Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología and Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

Coordinadores
María L Coronel[1], Guillermina Sorasio[2], Juan P Casas[3], Luis Lema[4], Adrián Lescano[5], Jorge O Cáneva[5]

Redactores
Diego Echazarreta[6], Christian Smith[7], Norma Naval[8], Juan P Escalante[9], Julieta Soricetti[10], Daniel Aimone[11], Nicolás Caruso[12], Luciano Melatini[13], Luis G Muñoz[14], Martín Bosio[15], María E Uribe Echeverría[16], Daniela García Brasca[16], Ignacio M Bluro[17], Sabino Deleo[18], Graciela Svetliza[17]

Revisores
Lilia L Lobo Márquez[8], Eduardo R Perna[1], Mirta Diez[19], Nicolás Atamañuk[20], Juan P Casas[3], Jorge O Cáneva[5]

1 Instituto de Cardiología J. F. Cabral. Corrientes. 2 Hospital Rivadavia. Buenos Aires. 3 Sanatorio Allende. Córdoba. 4 Instituto Modelo de Cardiología SRL. Córdoba. 5 Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires. 6 Centro Médico Capital. Buenos Aires. 7 Hospital de Alta Complejidad Juan Domingo Perón. Formosa. 8 Instituto de Cardiología SRL. Tucumán. 9 Instituto Cardiovascular de Rosario. Santa Fe. 10 Hospital Carlos G Durand. Buenos Aires. 11 Hospital Alta Complejidad El Cruce. Buenos Aires. 12 Sanatorio de la Trinidad Mitre. Buenos Aires. 13 Instituto de Neumonología Del Sur. Buenos Aires. 14 Hospital San Bernardo. Salta. 15 Hospital Británico de Buenos Aires. Buenos Aires. 16 Hospital Italiano de Córdoba. Córdoba. 17 Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. 18 Hospital Interzonal General de Agudos San Martín. Buenos Aires. 19 Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Buenos Aires. 20 Hospital Juan A. Fernández. Buenos Aires.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 28 de Junio de 2026
Aceptado después de revisión
el 2 de Julio de 2026
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Palabras clave:
Hipertensión arterial pulmonar, tratamiento, algoritmo.

Keywords:
Arterial pulmonary hypertension, treatment, algorithm.

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva y grave caracterizada por remodelado vascular pulmonar y subsecuente falla del ventrículo derecho. En Argentina, el abordaje de esta patología enfrenta serios desafíos sanitarios, evidenciados por demoras diagnósticas, subutilización de terapias recomendadas y dificultades tanto para el acceso y mantenimiento a largo plazo del tratamiento. El paradigma médico actual promueve un manejo dinámico y multiparamétrico centrado en la estratificación de riesgo para alcanzar el bajo riesgo a largo plazo. El tratamiento farmacológico se basa tradicionalmente en tres vías clásicas (óxido nítrico, endotelina y prostaciclinas), complementándose recientemente con fármacos innovadores modificadores de la enfermedad como sotatercept. Sin embargo, la complejidad del manejo, los elevados costos de los fármacos específicos y las dificultades en la provisión periódica de la medicación generan problemas de adherencia y equidad en el acceso, haciendo urgente el desarrollo de políticas públicas de salud adaptadas a la realidad local.

Contemporary strategies for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Argentina. Joint recommendations of Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología and Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension is a progressive and serious disease characterized by pulmonary vascular remodeling and subsequent right ventricular failure. In Argentina, the management of this condition faces significant health challenges, evidenced by diagnostic delays, under-utilization of recommended therapies, and difficulties in accessing and maintaining long-term treatment. The current medical paradigm promotes a dynamic, multiparametric approach focused on risk stratification to achieve low long-term risk. Pharmacological treatment is usually based on three classic pathways (nitric oxide,

Autora para correspondencia: **Dra. María Lorena Coronel.** Bolívar 1334, Código Postal 3400, Ciudad de Corrientes, Corrientes, Argentina.
e-mail: marialorecoronel@yahoo.com.ar

endothelin, and prostacyclin), recently complemented by innovative disease-modifying agents such as sotatercept. However, the complexity of management, the high cost of specific drugs, and difficulties in the regular provision of medication lead to poor adherence and equitable access, making the development of public health policies adapted to the local context an urgent issue.

ABREVIATURAS

AD: aurícula derecha
ADN: ácido desoxirribonucleico
ADVD: área de fin de diástole del ventrículo derecho
ADVI: área de fin de diástole del ventrículo izquierdo
AMPc: adenosin monofosfato cíclico
ARE-1: antagonista del receptor de endotelina-1
aVD/AP: acoplamiento ventrículo derecho/arteria pulmonar
BCC: bloqueantes de los canales de calcio
BMP: proteína morfogénica ósea
BMPR2: receptor tipo 2 de la proteína morfogénica ósea
BNP: péptido natriurético cerebral
CC: cardiopatías congénitas
CCD: cateterismo cardíaco derecho
CF: clase funcional
DM2: diabetes mellitus tipo 2
eGCS: estimulante de la guanilato ciclasa soluble
ET: endotelina
ETC: enfermedad del tejido conectivo
EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar
FC: frecuencia cardíaca
FCDP: factor de crecimiento derivado de plaquetas
FDC: factor de diferenciación del crecimiento
Fey: fracción de eyección
GC: gasto cardíaco
GMPc: guanosin monofosfato cíclico
HAP: hipertensión arterial pulmonar
HAPA-CC: hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas
HAP-D: hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas
HAPA-VIH: hipertensión arterial pulmonar asociada a virus de la inmunodeficiencia humana
HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria
HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática
HPoP: hipertensión portopulmonar
Hb: hemoglobina
HP: hipertensión pulmonar
HTA: hipertensión arterial
IC: índice cardíaco
iFDE5: inhibidores de fosfodiesterasa 5
IT: insuficiencia tricuspídea
IVS: índice de volumen sistólico
LES: lupus eritematoso sistémico
Nt-proBNP: porción amino terminal del pro-péptido natriurético cerebral tipo B
ON: óxido nítrico
PAP: presión arterial pulmonar
PAOP: presión arterial de oclusión pulmonar
PAPm: presión arterial pulmonar media
PAPs: presión arterial pulmonar sistólica
PC6M: prueba de caminata de seis minutos
PECP: prueba de ejercicio cardiopulmonar
PG: prostaglandinas
PGI2: prostaciclina I2
PVRPA: pruebas de vasorreactividad pulmonar aguda
Receptor IP: receptor IP de prostaciclina
rFCDP: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
rFCE: receptor del factor de crecimiento epidérmico
rFCEV: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
rFCF: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos
rFEC1: receptor del factor estimulante de colonias 1
RMNc: resonancia nuclear magnética cardíaca
RTK: receptores de tirosin kinasa
RVP: resistencia vascular pulmonar
sc: subcutáneo
SvO_2: saturación venosa mixta de oxígeno
TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo
TGF-ß: factor de crecimiento transformante beta
TK: tirosin-kinasa
TP: trasplante pulmonar
UW: unidades Wood
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

ACRÓNIMOS

AAMR: Asociación Argentina de Medicina Respiratoria
AMBITION: Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension
ANMAT: Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
CACCV: Colegio Argentino de Cirujanos Cardiovasculares
COMPERA: Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension
EEUU: Estados Unidos
ERS: European Respiratory Society
ESC: European Society of Cardiology
ESC/ERS: European Society of Cardiology/European Respiratory Society
FAC: Federación Argentina de Cardiología
GRIPHON: Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension
HYPERION: Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis
ISHLT: International Society for Heart & Lung Transplantation
NIH: Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos
OMS: Organización Mundial de la Salud
PULSAR: Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

RECOPILAR: I Registro Colaborativo sobre Hipertensión Pulmonar en Argentina
REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management
SAC: Sociedad Argentina de Cardiología
SAP: Sociedad Argentina de Pediatría
SAR: Sociedad Argentina de Reumatología
SAT: Sociedad Argentina de Trasplante
SOTERIA: A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA
STELLAR: Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension
TORREY: Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial
TRITON: Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension
WSPH: World Symposium in Pulmonary Hypertension
ZENITH: Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un desorden complejo que incluye un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizado por un remodelado vascular pulmonar crónico y progresivo, con incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y que, en ausencia de tratamiento adecuado, evoluciona a insuficiencia ventricular derecha y muerte prematura[1]. A pesar de tratarse de una entidad poco frecuente, su impacto clínico, social y económico es significativo, lo que la convierte en un problema de salud relevante que exige, basado en la mejor evidencia disponible, un abordaje diagnóstico y terapéutico personalizado, oportuno, integral y precoz.

Durante las últimas tres décadas, el conocimiento de la HAP ha experimentado avances sustanciales. La mejor comprensión de su fisiopatología ha permitido identificar múltiples vías moleculares implicadas en el remodelado vascular pulmonar, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas que han modificado de manera significativa su historia natural. En paralelo, las estrategias de manejo han evolucionado desde un enfoque escalonado tradicional hacia modelos más dinámicos e intensivos, centrados en la estratificación y el control del riesgo, con el objetivo principal de alcanzar y mantener un perfil de bajo riesgo a largo plazo. Esta visión contemporánea del tratamiento de la HAP ha logrado mejorar de manera sustancial la morbilidad, mortalidad y la calidad de vida de los pacientes con esta condición[1,2].

En Argentina, la HAP presenta particularidades epidemiológicas, clínicas y sociales que condicionan su diagnóstico y tratamiento, y contribuyen a diferencias regionales. La disponibilidad desigual de recursos, las barreras de acceso a centros especializados y a terapias de alto costo, así como las diferencias en los sistemas de cobertura sanitaria, representan desafíos adicionales para la implementación de las recomendaciones internacionales. En este contexto, resulta fundamental analizar la evidencia global a la luz de la realidad local, con el fin de optimizar las decisiones terapéuticas y mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

Las presentes recomendaciones conjuntas entre la Federación Argentina de Cardiología, la Sociedad Argentina de Cardiología y la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, tienen como objetivo revisar las estrategias contemporáneas para el tratamiento de la HAP en Argentina, abordando la epidemiología nacional, el manejo integral del riesgo, los conceptos fisiopatológicos actuales y los principales blancos terapéuticos. Asimismo, se analizarán las opciones de tratamiento específico, incluyendo tanto las vías clásicas como los nuevos agentes terapéuticos, y se discutirá la integración de estas herramientas en algoritmos de tratamientos modernos, junto con las principales barreras para su implementación en la práctica clínica cotidiana.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN ARGENTINA

La HAP es una enfermedad rara con una prevalencia estimada de 15 a 50 casos por millón de personas[3]. El primer análisis sistemático de la epidemiología de la HAP fue realizado por NIH (Instituto Nacional de Salud) en 1981, e incluyó 32 centros médicos en EEUU, con datos de 187 pacientes con "hipertensión pulmonar primaria" (correspondiente a la HAP idiopática, HAP hereditaria e inducida por anorexígenos en la clasificación actual)[4]. Posteriormente, los registros nacionales y multinacionales de HAP han informado sobre las características basales y resultados de más de 10.000 pacientes, brindando información importante sobre la transición demográfica y evolución epidemiológica de la HAP[5].

Subtipos de HAP

En el mundo occidental, la HAP idiopática (HAPI) es el subtipo más común, representando el 30-50% de todos los casos, seguida de la asociada a enfermedades del tejido conectivo (HAPA-ETC) (15-30%), cardiopatías congénitas (HAPA-CC) (10-23%) e hipertensión portopulmonar (HPoP) (5-10%)[6]. La proporción relativa de los diferentes subtipos de HAP no parece haber cambiado sustancialmente con el tiempo. En países no occidentales, el nuevo registro chino muestra que la HAPA-CC es el subtipo más común, representando el 43% de todos los casos, lo que podría estar relacionado con la elevada prevalencia de defectos cardíacos congénitos no reparados o reparados tardíamente durante la infancia[7]. En Brasil, donde la infección por esquistosomiasis es endémica, la HAP asociada a esta condición, representa el tercer subtipo más común, después de la HAPI y la HAPA-ETC, alcanzando el 20% de todos los casos[8].

Edad y comorbilidades en la HAPI

La HAPI se describió tradicionalmente como una enfermedad que afecta a mujeres jóvenes y de mediana edad, sin afecciones médicas coexistentes. De hecho, el registro de NIH informó una edad media de 35±15 años al diagnóstico. Durante las últimas tres décadas, uno de los cambios más notables en la epidemiología de la HAP ha sido el aumento de la proporción de pacientes mayores diagnosticados con HAPI. Los registros contemporáneos, como el registro francés y REVEAL, han informado la inclusión de

individuos con una edad promedio de 52 ± 15 años y 53 ± 15 años, respectivamente.

Además, la HAPI se caracteriza por una alta carga de comorbilidades, como hipertensión arterial (HTA) (27-42%), obesidad (30-38%), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (14%) y cardiopatía isquémica (10-12%)[9,10,11]. Aún no está claro si la evolución de la epidemiología de la HAPI se debe a un cambio intrínseco en el fenotipo de la enfermedad, o si se explica por una mayor búsqueda de casos en la población de edad avanzada. Factores relacionados a mayor concientización de la comunidad sobre la HAP, la disponibilidad de tratamientos farmacológicos eficaces y la detección mediante ecocardiografía, podrían contribuir a una modificación en el rango etario en pacientes con HAPI.

Diferencias según el sexo en la HAP

La mayoría de los registros de HAP han informado una mayor proporción de mujeres, que oscila entre el 62% y el 80%, y se ha observado que el sexo femenino es un factor de riesgo para el desarrollo de HAP, de modo que la penetrancia de la enfermedad en individuos portadores de mutaciones en el gen que codifica el receptor tipo 2 de proteína morfogénica ósea (BMPR2) puede alcanzar 42% en mujeres. Paradójicamente, el sexo masculino se asocia de forma independiente con una peor supervivencia. La influencia de las hormonas sexuales y los mecanismos que explican las diferencias específicas de sexo en la HAP no se comprenden completamente. Las diferencias en la adaptación del ventrículo derecho (VD) podrían explicar los peores resultados en hombres. En individuos sin enfermedad cardiovascular, se ha demostrado que la fracción de eyección (Fey) del VD es mayor en mujeres que en hombres, y estos últimos con HAP presentan una menor recuperación de la función del VD tras el tratamiento específico[12,13].

En Argentina, se pueden citar los datos de un centro de referencia en hipertensión pulmonar (HP) y dos iniciativas colaborativas intersocietarias, que han permitido contar con números válidos que reflejan la realidad de esta patología.

Uno de los primeros registros publicados, unicéntrico, aportó datos de una cohorte de 125 pacientes pertenecientes al grupo 1 (HAP) con una mediana de seguimiento de 39,1 meses (intervalo intercuartil 25-75 21,2-61,5). La edad promedio fue 34 ± 15,7 años y la relación mujer: hombre fue 3,8:1. Las etiologías más prevalentes fueron HAPI 48,8%, (HAPA-CC 28%) e HAPA-ETC 14,4%. La supervivencia libre de trasplante o muerte fue de 63,2%, y la supervivencia a 12, 24 y 36 meses fue del 94%, 90% y 83%, respectivamente. Las variables basales asociadas a mayor mortalidad y/o trasplante fueron la clase funcional (CF) III/IV (OR 3,6 IC95% 1,5-8,9, $p < 0,01$), la distancia recorrida en la prueba de caminata de seis minutos (PC6M) menor de 380 m (OR 2,7 IC95% 1,1-6,5 $p = 0,023$) y el derrame pericárdico (OR 4,2 IC95% 1,3-14,6 $p = 0,021$)[14].

La primera de las iniciativas colaborativas fue el I Registro Colaborativo sobre Hipertensión Pulmonar en Argentina (RECOPILAR), que reunió por primera vez a cinco sociedades científicas en un mismo registro: FAC, SAC, AAMR, SAP, y la SAR[10]. Reclutó 627 pacientes con una edad promedio de 50,8 años, con 69,2% de pacientes de sexo femenino y un 53% de pacientes incidentes. El 52% presentaban antecedentes de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) y un 6.5% neumonía. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la realización del cateterismo cardíaco derecho (CCD) fue de 24 ± 40 meses. La distribución entre grupo según la clasificación de la WSPH *(World Symposium in Pulmonary Hypertension)* 2024 fue: grupo 1: 63,6%, grupo 2: 15,9%, grupo 3: 8,3%, grupo 4: 9,7% y grupo 5: 2,4%. Respecto al tratamiento, el 50,9% se encontraba recibiendo al menos 2 fármacos específicos, monoterapia 29,6% y sin tratamiento 19,5%. A 36 meses de seguimiento la supervivencia fue del 82,5% para el grupo 1[15].

La segunda iniciativa es el ARGEN-HP, registro intersocietario que reunió además de las ya mencionadas sociedades científicas, a la SAT y CACCV[16]. A marzo de 2026 se registraron 814 pacientes de 50 instituciones participantes, con una edad promedio de 55,92 años. El 69% de ellos de sexo femenino, 52% de casos prevalentes y 48% incidentes, con una demora diagnóstica de 10,9 meses. Según la clasificación del WSPH 2024, el 66% correspondió al grupo 1, 17% al grupo 3, 16% al grupo 4 y un 1% al grupo 5. En el grupo 1, el 43% se clasificó como HAPI, 32% como HAPA-ETC (52% secundaria a esclerodermia y 23% a lupus eritematoso sistémico), 15% HAPA-CC, 4% HPoP, 2% HAPA-VIH, 2% HAPH y el 2% restante debido a HAP asociado a drogas (HAP-D). El 52,6% se encontraba en CF III-IV, presentando IC un 35,3%, síncope 11,6% y ángor 5,2%. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (34%) y distiroidismo (18%). El promedio de distancia recorrida en la PC6M fue de 343,3 metros y del biomarcador NT-ProBNP de 640 pg/ml. En relación con el riesgo, según los criterios de la ESC/ERS 2022, el 52% se encontró en riesgo intermedio, 23% alto y 25% bajo. Con la herramienta REVEAL 2.0 el 41% se encontraba en riesgo intermedio, el 31% en alto y el 28% en bajo. Respecto del tratamiento, el 50% de los pacientes incluidos se encontraban con doble terapia, el 38% con monoterapia y el 12% con triple. El 89,4% utilizó inhibidores de fosfodiesterasa 5 (iFDE5), el 47,3% antagonistas del receptor de endotelina (ARE), el 12,6% análogos de prostaglandinas (PG), el 5,6% riociguat, el 2,7% selexipag y sólo el 2,4% bloqueantes de los canales de calcio (BCC).

En resumen, la HAP es una enfermedad rara con incidencia relativamente estable, pero con mayor detección en las últimas décadas gracias a estrategias y herramientas diagnósticas innovadoras. Históricamente predominó en mujeres, aunque el sexo masculino se asocia a peor pronóstico. Con el avance terapéutico el perfil etario ha cambiado hacia pacientes de mayor edad, pasando de poblaciones jóvenes a cohortes contemporáneas alrededor de los 50–55 años. Paralelamente, ha aumentado la carga de comorbilidades, especialmente HTA, obesidad, DM 2 y enfermedad coronaria, reflejando una evolución del fenotipo de la HAP que impacta en el diagnóstico, la estratificación de riesgo y los resultados a largo plazo.

MANEJO INTEGRAL DEL RIESGO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Las últimas guías de práctica clínica y consensos de expertos han determinado un cambio de paradigma en el manejo de la HP, particularmente en la HAP, en las cuales el objetivo del tratamiento no se centra únicamente en alcanzar estabilidad clínica,

sino en estimar el riesgo de eventos y mortalidad para guiar de forma adecuada la estrategia terapéutica con variables multiparamétricas[1,17,18]. El inicio temprano de intervenciones eficaces que mejoren la supervivencia depende de un reconocimiento oportuno y exacto del riesgo, tanto al momento del diagnóstico como durante el seguimiento.

Durante la última década se desarrollaron múltiples modelos de estratificación de riesgo basados en grandes registros internacionales y consensos de expertos. Las guías ESC/ERS 2022 recomiendan utilizar, al momento del diagnóstico, un modelo de tres estratos que integra variables clínicas, funcionales, bioquímicas, de imágenes y hemodinámicas[1,17,18,19,20,21]. Entre ellas se incluyen la CF de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la distancia recorrida en la PC6M, el consumo de oxígeno máximo en la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP), los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) o NT-proBNP, parámetros ecocardiográficos y de resonancia nuclear magnética cardíaca (RNMc), así como variables hemodinámicas derivadas del CCD *(Tabla 1)*.

A partir de esta evaluación integral, los pacientes se clasifican en bajo, intermedio o alto riesgo, con una mortalidad anual estimada inferior al 5%, entre 5 y 20%, y superior al 20%, respectivamente[1,21,22,23]. Un aspecto central de este enfoque es que el riesgo deja de considerarse una estimación estática y pasa a entenderse como una construcción dinámica, dependiente tanto del valor absoluto de los parámetros evaluados como de su evolución en el tiempo.

Durante el seguimiento, las guías ESC/ERS 2022 promueven una evaluación más refinada del riesgo, reconociendo la heterogeneidad pronóstica dentro de los distintos estratos. En particular, el grupo de riesgo intermedio representa un desafío clínico relevante debido a su amplia variabilidad evolutiva. Para mejorar la discriminación pronóstica, se introdujo el modelo de cuatro estratos COMPERA 2.0, basado exclusivamente en variables no invasivas como la CF OMS, la PC6M y los niveles de BNP o NT-proBNP. Este modelo identifica cuatro categorías (bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto riesgo), con tasas de mortalidad anual claramente diferenciadas, lo que facilita una toma de decisiones terapéuticas más precisa durante el seguimiento *(Tabla 2)*[16,23,24,25,26,27].

Si bien COMPERA 2.0 constituye una herramienta práctica y validada, resulta fundamental complementar esta evaluación con variables adicionales, especialmente aquellas que exploran la

TABLA 1.
Escala de riesgo en tres estratos ESC/ERS 2022[1].

Estrato de riesgo **Tasa de mortalidad anual** **Puntos asignados**	**Bajo** **<5%** **1**	**Intermedio** **5%-20%** **2**	**Alto** **>20%** **3**
Signos de ICD	Ausentes	ausentes	presentes
Progresión de los síntomas	No	lento	rápido
Síncope	No	ocasional	recurrente
Clase funcional (OMS)	I, II	III	IV
PC6M (metros)	>440	165-440	<165
PECP	VO_2 >15 ml/Kg/min (>65% predicho) Pendiente VE/VCO_2 <36	VO_2 11-15 ml/Kg/min (35-65% predicho) Pendiente VE/VCO_2 36-44	VO_2 <11 ml/Kg/min (<35% predicho) Pendiente VE/VCO_2 >44
NT-proBNP (pg/ml) **ó BNP (pg/ml)**	<300 <50	300-1100 50-800	>1100 >800
Ecocardiografía	Área de AD <18 cm^2 TAPSE/PAPs >0,32 mm/mmHg Sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm^2 TAPSE/PAPs 0,19-0,32 mm/mmHg Derrame pericárdico leve	Área de AD >26 cm^2 TAPSE/PAPs <0,19 mm/mmHg Derrame pericárdico moderado/severo
RNMc	FEVD >54% IVS >40 ml/m^2 IVFSVD <42 ml/m^2	FEVD 37-54% IVS 26-40 ml/m^2 IVFSVD 42-54 ml/m^2	FEVD <37% IVS <26 ml/m^2 IVFSVD >54 ml/m^2
Hemodinamia	PAD <8 mmHg IC ≥2,5 l/min/m^2 IVS >38 ml/m^2 SVO2 >65%	PAD 8-14 mmHg IC 2-2,4 l/min/m^2 IVS 31-38 ml/m^2 SVO2 60-65%	PAD >14mmHg IC <2 l/min/m^2 IVS <31 ml/m^2 SVO2 <60%
Dividir la suma de todas las variables por el número de variables obtenidas y redondear al decimal más cercano			
Estrato de riesgo **Puntuación**	Bajo 1 - <1,5	Intermedio 1,5-<2,5	Alto 2,5-3%

ESC: European Society of Cardiology, **ERS:** European Respiratory Society, **ICD:** insuficiencia cardíaca derecha, OMS: Organización Mundial de la Salud, **PC6M:** prueba de caminata de 6 minutos, **PECP:** prueba de ejercicio cardiopulmonar, **VO2:** consumo miocárdico de oxígeno, **VE/VCO2:** ventilación minuto/producción de dióxido de carbono, **BNP:** péptido natriurético cerebral, **NT-proBNP:** porción amino terminal del pro péptido natriurético cerebral tipo B, **AD:** aurícula derecha, **TAPSE:** excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo, **PAPs:** presión arterial pulmonar sistólica, **FEVD:** fracción de eyección del ventrículo derecho, **IVS:** índice de volumen sistólico, **IVFSVD:** índice de volumen de fin de diástole del ventrículo derecho, **PAD:** presión de aurícula derecha, **IC:** índice cardíaco, **SVO2:** saturación venosa mixta de oxígeno

TABLA 2.
Escala de riesgo en cuatro estratos COMPERA 2.0[26,27].

Estrato de riesgo **Tasa de sobrevida anual** **Puntos asignados**	**Bajo** **98,50%** **1**	**Intermedio-bajo** **97,20%** **2**	**Intermedio-alto** **91,30%** **3**	**Alto** **78%** **4**
Clase funcional	I, II	--	III	IV
PC6M (metros)	>440	440-320	319-165	<165
NT-proBNP (pg/ml) **ó BNP (pg/ml)**	<300 <50	300-649 50-199	650-1100 200-800	>1100 >800

Estrato de riesgo **Puntuación**	Bajo 1 - <1,49	Intermedio-bajo 1,5-2,49	Intermedio-alto 2,5-3,49	Alto ≥3,5

Riesgo global= suma de puntos/n de parámetros

PC6M: prueba de caminata de 6 minutos, **BNP:** péptido natriurético cerebral, **NT-proBNP:** porción amino terminal del propéptido natriurético cerebral tipo B.

TABLA 3.
Escala de riesgo REVEAL 2.0[28].

Seleccione todas las variables que correspondan. **Se requiere un mínimo de 7 variables para generar una puntuación. La precisión del cálculo aumenta con más selecciones.**					**Puntuación**
Subgrupo 1 de la OMS	HAP-ETC 1	HAPH 2	Portopulmonar 3	Otros 0	
Demografía: Masculino >60 años		No 0	Si 2		
FG <60 ml/min/1,73m² o IR		No 0	Si 1		
CF (NYHA/OMS)	I -1	II 0	III 1	IV 2	
TAS (mmHg)		≥110 0	<110 1		
FC (lpm)		≤96 0	>96 1		
Hospitalización por cualquier causa ≤6 meses		No 0	Si 1		
PC6M (metros)	≥440 -2	320-440 -1	<320-165 0	<165 1	
BNP (pg/ml) o	<50 -2	50 a <200 0	200 a <800 1	≥800 2	
NT-proBNP (pg/ml)	<300 -2	300 a <1100 0	≥1100 2		
Derrame pericárdico en ecocardiograma		No 0	Si 1		
% de DLCO previsto <40		No 0	Si 1		
PAD >20 mmHg el año previo		No 0	Si 1		
RVP <5 uW en el CCD		No 0	Si -1		
					sumar 6
Puntuación de riesgo	Riesgo bajo 0 a 6	Riesgo Intermedio 7 a 8	Riesgo alto ≥9		

HAP: hipertensión arterial pulmonar, **ETC:** enfermedad del tejido conectivo, **HAPH:** hipertensión arterial pulmonar hereditaria, **BNP:** péptido natriurético cerebral, **NT-proBNP:** porción amino terminal del pro péptido natriurético cerebral tipo B, **PC6M:** prueba de caminata de 6 minutos, **CF:** clase funcional; **NYHA:** New York Heart Association, **OMS:** Organización Mundial de Salud, **TAS:** tensión arterial sistólica, **FC:** frecuencia cardíaca, **FG:** filtrado glomerular, **IR:** insuficiencia renal, **DLCO:** capacidad de difusión de monóxido de carbono, **PAD:** presión de aurícula derecha, **RVP:** resistencia vascular pulmonar, **CCD:** cateterismo cardiaco derecho.

TABLA 4.
Escala de riesgo REVEAL Lite[29].

Seleccione todas las variables que correspondan. Se requiere un mínimo de 3 variables para generar una puntuación. , donde al menos 2 sean de las variables más predictivas, indicadas como **					**Puntuación**
BNP (pg/ml)**	<50 -2	50 a <200 0	200 a <800 1	≥800 2	
ó					
Nt-proBNP (pg/ml)**	<300 -2	300 a <1100 0	≥1100 2		
PC6M (metros)	≥440 -2	320-440 -1	<320-165 0	<165 1	
CF (NYHA/OMS)**	I -1	II 0	III 1	IV 2	
TAS (mmHg)		≥110 0	<110 1		
FC (lpm)		≤96 0	>96 1		
FG <60 ml/min/1,73m² ó IR		No 0	Si 1		
					sumar 6
Puntuación de riesgo	Riesgo bajo ≤5	Riesgo Intermedio 6 a 7	Riesgo alto ≥8		

BNP: péptido natriurético cerebral, **NT-proBNP:** porción amino terminal del pro péptido natriurético cerebral tipo B, **PC6M:** prueba de caminata de 6 minutos, **CF:** clase funcional; **NYHA:** New York Heart Association, **OMS:** Organización Mundial de Salud, **TAS:** tensión arterial sistólica, **FC:** frecuencia cardíaca, **FG:** filtrado glomerular, **IR:** insuficiencia renal.

anatomía y la función de las cámaras cardíacas derechas y el perfil hemodinámico. En este sentido, otras calculadoras de riesgo, como REVEAL 2.0, desarrollada a partir de una cohorte norteamericana, aportan una evaluación más amplia al incorporar variables demográficas, etiológicas y clínicas no contempladas en el modelo europeo *(Tabla 3)*[28]. La versión abreviada REVEAL Lite 2.0, basada en parámetros no invasivos y modificables, resulta particularmente útil para el seguimiento en la práctica clínica diaria, con una adecuada predicción de eventos *(Tabla 4)*[29].

Un concepto central en la evaluación pronóstica contemporánea es el remodelado reverso del VD. Está bien establecido que los pacientes en quienes se logra una mejor adaptación del VD a la poscarga, con reducción de las RVP y de las presiones pulmonares, presentan una menor incidencia de eventos de morbimortalidad durante el seguimiento. Este fenómeno se alcanza, en gran medida, mediante estrategias de tratamiento combinadas con fármacos vasoactivos que actúan sobre la vasculatura pulmonar[30,31].

En este escenario, diversos consensos y simposios recientes han reforzado la necesidad de incorporar la evaluación detallada del VD como parte esencial de la estratificación del riesgo. La ecocardiografía multiparamétrica y la RNMc aportan información incremental de alto valor pronóstico, permitiendo evaluar dimensiones, función y parámetros de carga del VD y de esta manera determinar un fenotipo clínico del VD[32,33,34,35]. Entre las variables ecocardiográficas, la relación entre la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo y la presión arterial pulmonar sistólica (TAPSE/PAPs) ha emergido como un marcador no invasivo del acoplamiento ventrículo derecho–arteria pulmonar (aVD/AP), con potencial utilidad para refinar la evaluación pronóstica[1,36,37].

El REVEAL-Echo emerge, en este contexto como una herramienta que colabora en una valoración más precisa del VD y su impacto pronóstico a través de variables ecocardiográficas muy simples y de fácil adquisición: dilatación y función sistólica del VD, grado de insuficiencia tricuspídea (IT) y presencia de derrame pericárdico. Esta puntuación ecocardiográfica con foco en el VD complementa las escalas de riesgo, mejorando la precisión e identificación de riesgo[38].

Las dimensiones y la función del VD también pueden evaluarse mediante variables ecocardiográficas combinadas para definir diferentes fenotipos que reflejan la gravedad progresiva de la mala adaptación al fallo del VD: área de fin de diástole del VD (ADVD)/área de fin de diástole del ventrículo izquierdo (ADVI) ≤1 y TAPSE/PAPs ≥0,33 mm/mmHg (fenotipo 1, VD ligeramente dilatado y aVD/AP conservado), ADVD/ADVI ≤1 y TAPSE/PAPs < 0,33 mm/mmHg (fenotipo 2, VD ligeramente dilatado y aVD/AP deficiente), ADVD/ADVI > 1 y TAPSE/PAPs ≥0,33 mm/mmHg (fenotipo 3, VD severamente dilatado y aVD/AP conservado), y ADVD/ADVI > 1 y TAPSE/PAPs < 0,33 mm/mmHg, con o sin la presencia de IT grave (respectivamente, fenotipo 4R+ y fenotipo 4R-). Estos fenotipos derivados de la ecocardiografía que describen el remodelado y la disfunción del VD proporcionan información pronóstica independiente y adicional al riesgo definido clínicamente en las escalas clásicas[39]. También se han asociado con diferentes probabilidades de alcanzar un estado de bajo riesgo después del inicio de la doble terapia oral independientemente del estrato de riesgo basal[40].

Un estudio multicéntrico latinoamericano de pacientes con HAP a quienes se inició treprostinil subcutáneo (sc), caracterizó 6

fenotipos del VD con parámetros ecocardiográficos (diámetro basal del VD; cambio del área fraccional; TAPSE/PAPs). Los fenotipos avanzados mostraron peor CF, áreas auriculares derechas más grandes y mayor disfunción del VD[41]. Este enfoque puede mejorar la estratificación del riesgo y orientar el tratamiento, lo que subraya la importancia de detectar de forma temprana la mala adaptación del VD.

La RNMc, se ha consolidado como un método no invasivo de elección, cuando está disponible, para evaluar remodelado del VD, pronóstico y efectos del tratamiento. La Fey del VD es un parámetro de imagen robusto con valor pronóstico. Es probable que la RNMc desempeñe un papel más importante en el manejo de la HAP en el futuro. Sin embargo, esto podría verse limitado por su costo y disponibilidad[1,42,43].

La PECP constituye una forma más completa de evaluar la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP, ya que ayuda a identificar factores a nivel ventilatorio, cardiocirculatorio y/o muscular/metabólico, que pueden contribuir a la reducción de la capacidad funcional y la intolerancia al ejercicio. Las características de la HAP son la reducción del consumo máximo de oxígeno (VO2 pico) junto con un aumento significativo de la pendiente del volumen ventilatorio/producción de dióxido de carbono (VE/VCO2). Ambos parámetros se han asociado con la supervivencia en pacientes con HAP[1,43,44].

Las variables hemodinámicas obtenidas mediante CCD continúan teniendo un rol relevante en la evaluación pronóstica, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento[21,42]. Históricamente, la PAPm fue un factor pronóstico, pero en cohortes más contemporáneas no se asoció con mayor riesgo. Esto se debe a que el aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) no siempre se asocia con disfunción del VD, aunque alcanzar una PAPm < 35 mmHg puede asociarse con una mejor supervivencia[43,44]. Las variables hemodinámicas que reflejan la función del VD, como el gasto cardíaco (GC), el índice cardíaco (IC), la presión de aurícula derecha y el índice de volumen sistólico (IVS), se han asociado con la sobrevida del paciente con HAP al momento del diagnóstico. Alcanzar un índice cardíaco (IC) ≥2,5 L/min/m² se ha consolidado como un potente predictor de menor morbilidad y mortalidad, estableciéndose como objetivo terapéutico en las guías actuales[1]. Complementariamente, la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO_2), un indicador integral que refleja tanto el gasto cardíaco como la extracción periférica de oxígeno mantiene un estrecho vínculo con la supervivencia de estos pacientes[43,44,45]. Sin embargo, la interpretación aislada del IC puede presentar limitaciones, especialmente cuando sus variaciones dependen de oscilaciones en la frecuencia cardíaca (FC) más que de una mejora real en la función ventricular. Por ello, el índice de volumen sistólico (IVS) surge como una variable de riesgo potencialmente más robusta[46]. La evidencia señala que un IVS <31 mL/m² se asocia con una reducción en la supervivencia libre de trasplante a corto y largo plazo, mientras que valores de IVS >38 mL/m² definen un pronóstico significativamente más favorable[47]. Finalmente, es imperativo no subestimar las variables que definen la poscarga del VD; tanto la RVP como la distensibilidad *(compliance)* arterial pulmonar resultan determinantes críticos en la trayectoria clínica del paciente[47,48].

Un análisis reciente del grupo francés perfeccionó el modelo COMPERA 2.0 de 4 estratos, transformándolo en uno de 6 estratos mediante la incorporación de parámetros hemodinámicos como el IVS y la SvO^2, para los estratos de riesgo intermedio bajo e intermedio alto. Un IVS >37 mL/m² y/o SvO_2 >65 %, se asociaron significativamente con la supervivencia sin trasplante[45].

Es importante reconocer las limitaciones inherentes a las distintas herramientas de estratificación. La CF OMS y la PC6M son evaluaciones influenciadas por factores como la edad, el sexo, el nivel de acondicionamiento físico y la presencia de comorbilidades, lo que puede limitar su especificidad para reflejar la gravedad real de la HAP. De manera similar, los niveles de BNP o NT-proBNP pueden verse afectados por variables no directamente relacionadas con la enfermedad vascular pulmonar. Estas consideraciones refuerzan la necesidad de una evaluación integral y contextualizada del riesgo.

Más allá de las escalas formales, existen múltiples marcadores pronóstico que no siempre se encuentran incluidos en las herramientas de estratificación, pero que poseen relevancia clínica. Entre ellos se destacan la presencia de hemoptisis, insuficiencia respiratoria, desaturación en la PC6M, angor, arritmias, déficit de hierro, comorbilidades significativas, fenotipos no clásicos de HAP y alteraciones estructurales como el aneurisma de la arteria pulmonar. Estos factores deben ser considerados de manera integrada en la evaluación global del riesgo.

En síntesis, el manejo integral del riesgo en la HAP requiere una evaluación sistemática, multiparamétrica y dinámica, que combine herramientas de estratificación validadas junto a una interpretación clínica experta. La integración de variables funcionales, bioquímicas, de imágenes y hemodinámicas, junto con la valoración del remodelado y la función del VD, permite una mejor discriminación pronóstica y una orientación terapéutica más precisa. Este enfoque resulta esencial para optimizar los resultados clínicos y mejorar la supervivencia de los pacientes con HAP.

VISIÓN CONTEMPORÁNEA DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HAP Y PRINCIPALES BLANCOS DE TRATAMIENTO

Desde un punto de vista patobiológico, la HAP es una condición caracterizada por un remodelado proliferativo progresivo de las arterias pulmonares que se traduce hemodinámicamente en un incremento sostenido de las RVP y, secundariamente, en un remodelado mal adaptativo del VD[49]. La fisiopatología de la HAP es compleja y multifactorial, incluyendo fenómenos inmunomoduladores, inflamatorios, reguladores del crecimiento celular, senescencia y modificadores epigenéticos. No obstante, en el presente documento se abordarán aquellos fenómenos relacionados con la señalización celular alterada de la pared vascular, por su relevancia directa como blanco terapéutico.

Mejorar la comprensión de los comportamientos biomoleculares no solo es crucial para entender la complejidad fisiopatológica de la HAP, sino que también sienta las bases para el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad. Las terapias actuales actúan a través de cuatro vías principales *(Figura 1)*[49,50]:

1. Vía de la endotelina-1 (ET-1): los pacientes portadores de HAP muestran valores elevados de ET-1; los antagonistas del receptor de endotelina-1 bloquean dicho receptor con potente

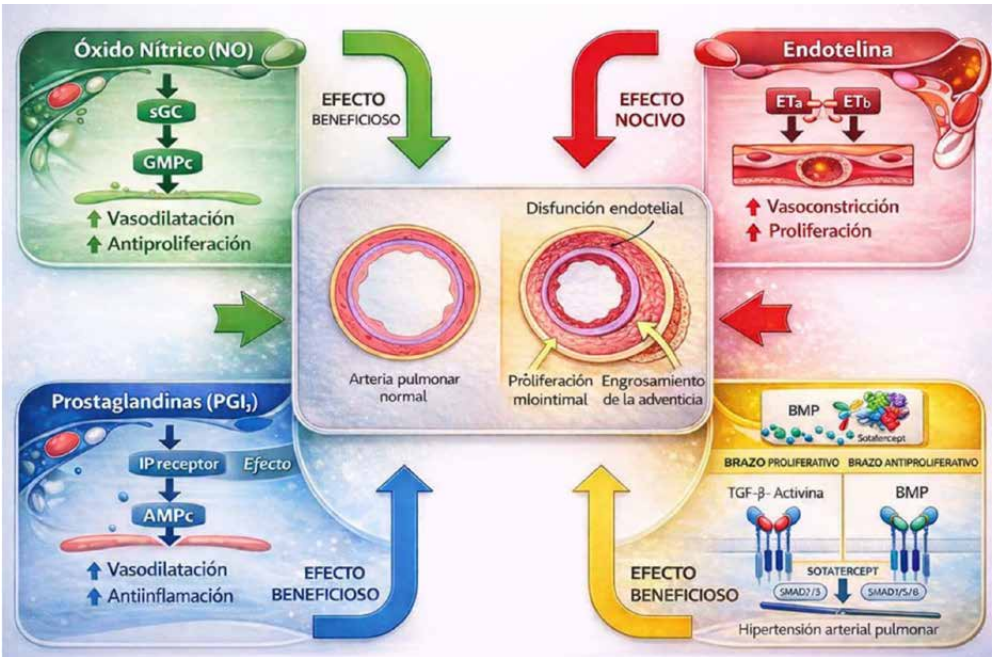


FIGURA 1.
Vías Fisiopatológicas/Terapéuticas actuales en HAP.

sGC: guanilato ciclasa soluble, **GMPc:** guanosis monofosfato cíclico, **ETa:** receptor de endotelina tipo A, **ETb:** receptor de endotelina tipo b, **TGF-β:** factor de crecimiento transformante beta, **SMAD IP:** receptor IP de prostaciclina, **AMPC:** adenosin monofosfato cíclico, **BMP:** proteína morfogenética ósea

impacto antiproliferativo y vasodilatador de la pared vascular pulmonar.

2. Vía del óxido nítrico (ON)-guanosin monofosfato cíclico (GMPc): existe un déficit de ON sintetasa y valores disminuidos de ON intracelular en las células endoteliales y musculares lisas de la pared vascular pulmonar; los iFDE-5, actuando por reducción de la catálisis del ON, y los estimuladores de la enzima guanilato ciclasa soluble (eGCS), generando mayor concentración de ON, potencian la señalización del GMPc, con efecto antiproliferativo y vasodilatador pulmonar.
3. Vía de la prostaciclina (PGI2): los pacientes con HAP tienen déficit de prostaciclina sintetasa, y, por lo tanto, muestran valores disminuidos de prostaciclina; los fármacos prostanoides y otros agentes como el selexipag se unen al receptor de prostaciclina (receptor IP), promoviendo la producción de adenosin monofosfato cíclico (AMPc). Ambas vías producen vasodilatación e inhibición del crecimiento celular vascular.
4. Modulación de la vía del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β)/Activina: esta vía patogénica se basa en la presencia aumentada de activinas, con efecto proliferativo predominante. El sotatercept, un nuevo agente biológico dirigido a la superfamilia del TGF- β, actúa como una trampa de ligandos para las activinas y los factores de crecimiento relacionados. Esto ayuda a reequilibrar las vías de señalización promotoras e inhibidoras del crecimiento, con múltiples efectos antiproliferativos posteriores[49,50].

Las cuatro vías patogénicas hasta aquí presentadas constituyen el sustrato fisiopatológico de la HAP, y por lo tanto son blancos terapéuticos del tratamiento estándar, con evidencia robusta de reducción de eventos clínicos y mejoría pronóstica.

Tal vez uno de los modelos fisiopatológicos más atractivos en HAP en la actualidad, representando una 5º vía patogénica de la enfermedad, se basa en la desregulación de la expresión y la interacción de múltiples receptores de membrana, lo que favorece la acumulación excesiva de células en las paredes arteriales pulmonares *(Figura 2)*. En particular, se ha demostrado la sobreexpresión y sobre activación de diversos RTKs, entre ellas:

- Receptor del factor de crecimiento epidérmico (rFCE),
- Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (rFCEV),
- Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (rFCDP) y
- Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (rFCF).

Estas alteraciones se observan tanto en modelos experimentales como en pacientes con HAP, y afectan a diferentes tipos celulares de la pared vascular, como las células endoteliales y musculares lisas[49,50]. La activación excesiva de estos RTKs estimula vías intracelulares como MAPK, JAK/STAT y PI3K/Akt, que promueven proliferación celular, resistencia a la apoptosis y remodelación vascular.

Estos efectos pueden contrarrestarse con la inhibición de la tirosin quinasa (TK) por seralutinib inhalatorio, fundamentalmente por su impacto en el rFCDP, demostrado en el estudio fase 2 TORREY[51].

Más allá de los RTK, la evidencia acumulada respalda la idea de que se está produciendo un cambio de equilibrio a favor de la señalización nodal de TGF-β-Activina en pacientes con HAP. Un hallazgo ampliamente aceptado es la disminución de la expresión del receptor BMPR-II, junto con una sobreexpresión de otros receptores como ALK2, ALK4, ALK5, ACTRIIA y ACTRIIB[49,50,51,52].

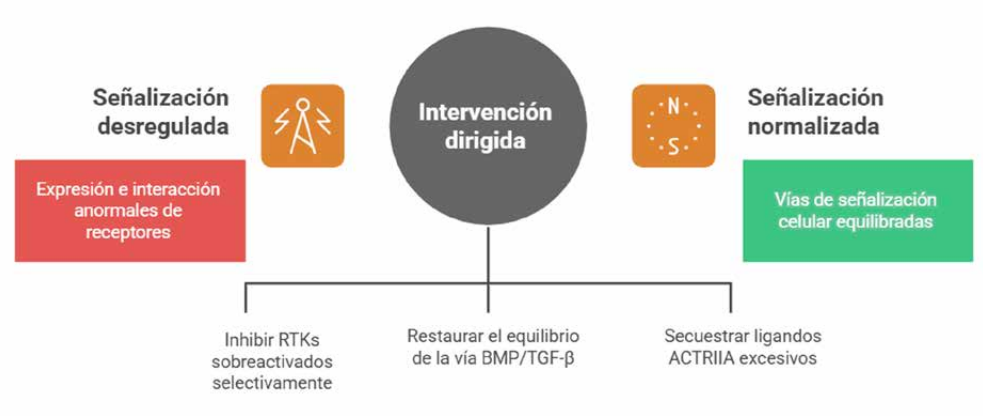


FIGURA 2.
Modelo fisiopatológico basado en desregulación de señalización tanto de RTKs como de la vía del BMPR2/TGFβ.
RTK: receptor de tirosin kinasa, **BMP**: proteína morfogenética ósea, **TGF-β:** factor de crecimiento transformante beta, **ACTRIIa:** receptor de activina tipo II

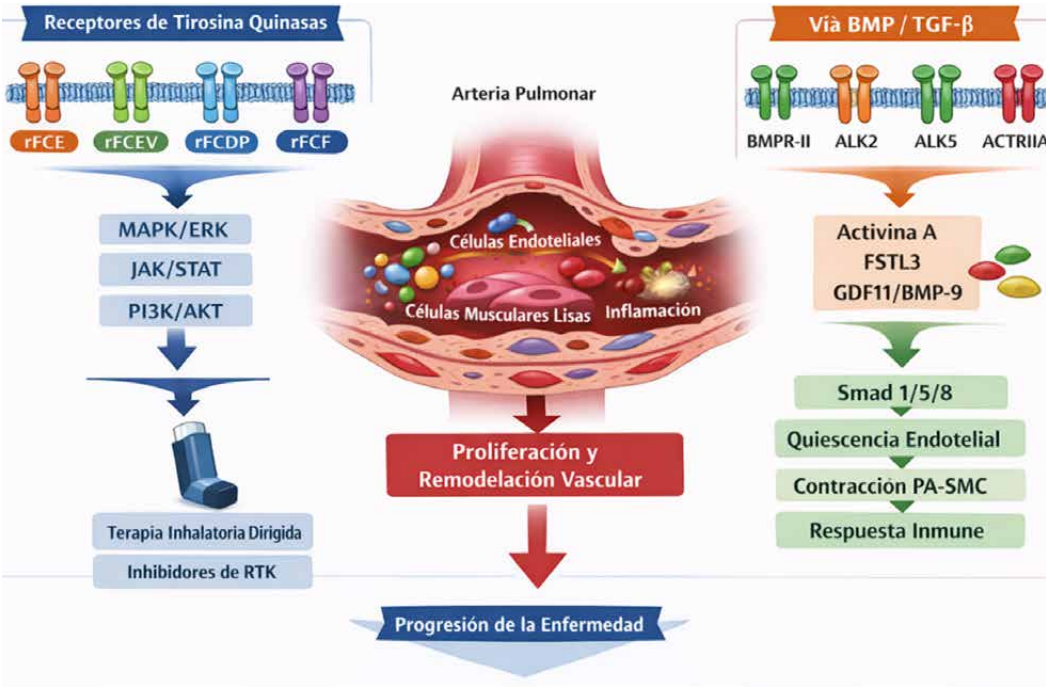


FIGURA 3.
Señalizaciones moleculares que impactan en el remodelado vascular pulmonar.
rFCE: receptor del factor de crecimiento epidérmico, **rFCEV:** receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, **rFCDP**: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, **rFCF:** receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, **RTK:** receptores de tirosin quinasa, **BMP:** proteína morfogenética ósea, **TGF-β:** factor de crecimiento transformante beta

Este desequilibrio favorece la activación de la vía Smad2/3, asociada a proliferación celular y remodelado vascular. Aunque los mecanismos exactos por los cuales las variantes patogénicas de BMPR2 predisponen a la HAP aún no se comprenden por completo, se han identificado efectores relevantes, como el factor de transcripción FOXF1, implicado en la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la angiogénesis. Esta estrategia, cuyo objetivo es secuestrar el exceso de ligandos de ACTRIIA, es el mecanismo principal de acción del sotatercept *(Figura 3)*[53].

Recientemente, Boucly y col en un estudio proteómico en pacientes con HP detectaron 156 proteínas distintivas con respecto a los controles, conformando cuatro *clusters* con diversas tasas de supervivencia a 5 años: 78% (*cluster* 4), 62% (*cluster* 2), 44% (*cluster* 3) y 33% (*cluster* 1). Al analizar la relevancia de los hallazgos en relación con dianas terapéuticas, observaron que el *cluster* con peor pronóstico mostró mayor sobreexpresión de la vía TGF-β, mientras que el *cluster* 3 evidenció sobre expresión del FCDP, lo que afianza la importancia biológica de ambas vías regulatorias en la fisiopatología de la HAP[54].

TABLA 5.
Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar. Dosis recomendadas en Argentina.

Clase/fármaco	Dosis Inicial	Dosis Objetivo
Bloqueantes de los canales de calcio		
Amlodipina	5 mg/24 hs	15-30 mg/24 hs
Diltiazem	60 mg/12 hs	120-900 mg/12 hs
Nifedipina	10 mg/8 hs	20-60 mg/8 hs
Antagonistas del receptor de endotelina -1		
Ambrisentán	5 mg/24 hs	10 mg/24 hs
Bosentán	62,5 mg/12 hs	125 mg/12 hs
Macitentán	10 mg/24 hs	10 mg/24 hs
Inhibidores de fosfodiesterasa 5		
Sildenafil	25 mg/8 hs	75 mg/8 hs
Tadalafilo	20-40 mg/24 hs	40 mg/24 hs
Agonista del receptor de prostaciclina		
Selexipag	200 μg/12 hs	1600 μg/12 hs
Estimulante de la guanilato ciclasa soluble		
Riociguat	1 mg/8 hs	2,5 mg/8 hs
Prostaciclina inhalada		
Iloprost	2,5 μg 6-9 veces por día	5 μg 6-9 veces por día
Treprostinil inhalado	18 μg/6 hs	54-72 μg/6 hs
Prostaciclinas parenterales: intravenosa - subcutánea		
Epoprostenol EV	2 ng/kg/min	16-40 ng/kg/min
Treprostinil SC	1,25 ng/kg/min	40-80 ng/kg/min
Inhibidor de la señalización de Activinas		
Sotatercept	0,3 mg/kg	0,7 mg/kg

TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Vías clásicas de tratamiento

El manejo farmacológico específico de la HAP debe ser individualizado, realizado en centros especializados, considerando de manera integral el riesgo, las comorbilidades asociadas, la tolerancia y efectos adversos potenciales. El arsenal terapéutico disponible actúa sobre vías fisiopatológicas implicadas en la disfunción endotelial, vasoconstricción y proliferación de las células musculares lisas, endoteliales y adventicia de las arteriolas pulmonares *(Figura 1)*.

Una vez realizado el diagnóstico de HAP mediante CCD en pacientes con HAPI, HAPH o HAPA-D, debe realizarse la prueba de vasorreactividad pulmonar aguda (PVRPA). Menos del 10% de estos pacientes presentan una PVRPA positiva, y solo el 53,2% de ellos mantienen una respuesta positiva a BCC al año de seguimiento[55].

En el tratamiento de aquellos pacientes con vasorreactividad positiva, se utilizan BCC como nifedipina, diltiazem y amlodipina[1,56,57]. Para ser considerados respondedores a largo plazo, los pacientes deben alcanzar un perfil de bajo riesgo en la evaluación no invasiva y una normalización casi completa de los parámetros hemodinámicos. La PVRPA se considera positiva cuando se evidencia un descenso de la PAPm ≥ 10 mm Hg, alcanzando un valor absoluto ≤ 40 mm Hg, con un gasto cardíaco estable o aumentado durante la administración de un vasodilatador de acción corta[1]. La identificación de este subgrupo reducido de pacientes es clínicamente relevante, ya que presentan un fenotipo fisiopatológico particular que influye tanto en el pronóstico a largo plazo como en los costos asociados al tratamiento.

La estratificación de riesgo mediante escalas europeas y/o americanas resulta crucial para la selección inicial del tratamiento específico. Las recomendaciones actuales, basadas en el último Simposio Mundial de HP (2024), proponen clasificar a los pacientes según la presencia o ausencia de criterios de alto riesgo[2]. Aquellos con alto riesgo deben recibir terapia combinada triple dirigida a las vías del ON, ET y PG, con la incorporación de un prostanoide parenteral[2,58,59]. En pacientes sin criterios de alto riesgo, se recomienda iniciar terapia combinada con un iFDE5 y un ARE, estrategia respaldada por el estudio AMBITION, que demostró que la terapia dual de inicio (ambrisentán/tadalafilo) es más efectiva que la monoterapia, disminuyendo de manera significativa el empeoramiento clínico y las hospitalizaciones[60,61]. El macitentán presenta ventajas farmacológicas frente a otros ARE, incluyendo un bloqueo más prolongado de los receptores ET-A y ET-B, mayor penetrancia tisular y la presencia de un metabolito activo (aprocitentán), responsable de aproximadamente el 40% de la actividad total del fármaco. Desde el punto de vista de

TABLA 6.
Descripción de los estudios clínicos pivotales en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Fármaco	Estudio	Beneficios clínicos	Efectos adversos relevantes	Precauciones
Sildenafil	SUPER-1	↑PC6M, ↓CF, ↓PAPm	Cefalea, mialgias, rubor, dispepsia, epistaxis, congestión nasal	No utilizar con nitratos ni con eGCs
Tadalafilo	PHIRST	↑PC6M, ↑ tiempo al evento, ↓eventos		
Riociguat	PATENT-1	↑PC6M, ↓CF, ↓RVP, ↓PN, ↑ tiempo al evento	Cefalea, dispepsia, mareos, hipotensión	No utilizar con iFDE5
Bosentán	BREATHE 1, EARLY	↑PC6M, ↓CF, ↓RVP, ↑ tiempo al evento	Incremento de transaminasas (~10%), anemia, edemas, teratogenicidad	Control regular con hepatograma
Ambrisentán	ARIES-1	↑PC6M, ↓CF, ↓PN	Incremento de transaminasas (3%), edemas, teratogenicidad	
Macitentán	SERAPHIN	↑PC6M, ↓CF, ↑ tiempo al evento	Anemia (Hb<8 g/dl, 4%), teratogenicidad	
Epoprostenol EV	Barst	↑supervivencia , ↑PC6M, ↓CF, ↓RVP,	Cefalea, diarrea, dolor mandibular, infección/ trombosis del catéter	Requiere entrenamiento para su correcta utilización
Treprostinil SC	TRIUMPH	↑PC6M, ↓CF, ↓RVP, ↑IC	Cefalea, diarrea, dolor mandibular, dolor e inflamación locales	Requiere entrenamiento para su correcta utilización
Iloprost inhalado	AIR	↑PC6M, ↓CF, ↓RVP	Tos, cefalea	
Selexipag	GRIPHON	↑PC6M, ↓CF, ↓RVP	Cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	
Sotatercept	STELLAR	↑PC6M, ↓CF, ↓PAPm, ↑ tiempo al evento	Cefalea, diarrea, eritrocitosis, trombocitopenia, telangiectasias, sangrados leves	Control de Hb y plaquetas con las primeras 5 dosis

PC6M: prueba de caminata de 6 minutos, **CF:** clase funcional, **eGCs:** estimulante de la guanilato ciclasa soluble, **RVP:** resistencia vascular pulmonar, **PN:** péptidos natriuréticos, **iFDE5:** inhibidores de fosfodiesterasa 5, **Hb:** hemoglobina, **EV:** intravenoso, **SC:** subcutáneo, **IC:** índice cardíaco, **PAPm:** presión arterial pulmonar media.

seguridad, se asocia a menor riesgo de hepatotoxicidad, edema periférico e interacciones medicamentosas[61]. Más allá de estas diferencias farmacodinámicas no hay estudios de superioridad en términos de eficacia entre los diferentes ARE.

La combinación de macitentan y tadalafilo en un único comprimido demostró reducir significativamente la RVP en comparación con monoterapia, con un perfil de seguridad y tolerabilidad consistente con los componentes individuales y mejor adherencia[62].

Los iFDE5 han demostrado beneficios clínicos robustos en la HAP, mejoría de la capacidad funcional y optimización de los parámetros hemodinámicos[63,64].

Los eGCS potencian la producción de GMPc en presencia o ausencia de ON endógeno. Entre otras alternativas terapéuticas, su uso se reserva para pacientes que no alcanzan un perfil de bajo riesgo, bajo tratamiento combinado con iFDE5 y ARE, mediante una estrategia de cambio o reemplazo terapéutico dentro de la misma vía (ON), y han demostrado especial utilidad en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable o con HP residual[65,66,67,68,69,70,71,72].

El epoprostenol y el treprostinil mejoraron los síntomas, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos, remodela al VD en forma positiva y epoprostenol también la mortalidad[73,74,75].

Selexipag es un agonista selectivo del receptor de prostaciclina disponible por vía oral, reservado hasta el momento para pacientes bajo terapia dual que no logran alcanzar el bajo riesgo (intermedio-bajo según la estratificación en 4 estratos). Un análisis reciente *post hoc* de los ensayos GRIPHON y TRITON muestra que a largo plazo la utilización precoz de triple terapia con selexipag reduce de manera significativa la progresión de enfermedad en un 52%, a expensas de hospitalización y empeoramiento clínico de la misma[76,77,78].

Un metaanálisis en red, que incluyó 32 estudios con 7819 pacientes con HAP, compara la eficacia y seguridad de los prostanoides en HAP. El epoprostenol fue el más potente para mejorar de forma significativa la capacidad funcional objetivada a través de la PC6M y los parámetros hemodinámicos. Por su lado, el treprostinil logró una reducción del 34% de la mortalidad por todas las causas y el riesgo de empeoramiento clínico[79].

En la *Tabla 5* se describen las dosis de inicio y dosis objetivo de los fármacos específicos utilizados en HAP, y en la *Tabla 6* los resultados de los estudios clínicos pivotales.

En los últimos años, el enfoque terapéutico de la HAP ha evolucionado hacia una estrategia temprana, activa y agresiva, basado en la estratificación de riesgo basal y de seguimiento, y sustentado en un abordaje multidisciplinario.

NUEVOS AGENTES TERAPÉUTICOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Durante las últimas tres décadas, las estrategias terapéuticas para la HAP se han centrado principalmente en las tres vías clásicas

implicadas en el remodelado vascular pulmonar: PG, ET y ON. Como se describió previamente, los fármacos que actúan sobre estas vías mejoran los síntomas y la hemodinamia cardiopulmonar, retrasan el empeoramiento clínico y reducen las tasas de hospitalizaciones[1,2,80,81].

A pesar de la evolución en las estrategias terapéuticas, la HAP persiste como una entidad incurable con un pronóstico aún sombrío; registros contemporáneos, tanto nacionales como internacionales, sitúan la mediana de supervivencia entre los 5 y 7 años tras el diagnóstico[2,15].

En los últimos años, se desarrollaron nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a mecanismos alternativos de remodelación vascular pulmonar. Entre las más prometedoras se encuentran el eje de señalización de la proteína morfogénica ósea (BMP) miembro de la superfamilia del TGF-β y la vía del factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP). El desequilibrio en BMPR2 desvía la señalización hacia la proliferación celular, mientras que el FCDP activa la inflamación, la fibrosis y el crecimiento del músculo liso vascular[82].

Si bien se están explorando vías adicionales, como la inflamación, el metabolismo y la modulación hormonal, las intervenciones dirigidas a la señalización de BMP/TGF-β y FCDP se encuentran a la vanguardia de la innovación en el manejo de la HAP[82].

Fármacos que actúan sobre la vía de señalización BMP/TGF β

La red de señalización de la superfamilia TGF-β regula la homeostasis vascular mediante un equilibrio entre las señales antiproliferativas, mediadas por BMPR-2, y las señales proproliferativas, mediadas por el receptor de activina. Esta vía es la diana terapéutica de sotatercept, una proteína de fusión que secuestra activinas y factores de diferenciación del crecimiento (FDC), los principales ligandos del receptor de activina, restableciendo así el equilibrio entre el eje activina/FDC, promotor del crecimiento, y la vía de la BMP, inhibidora de la proliferación[82,83].

En modelos preclínicos, sotatercept atenuó el remodelado vascular, redujo la PAP, la hipertrofia del VD y mejoró la función ventricular derecha[84].

Basándose en datos preclínicos convincentes, se diseñaron los estudios clínicos de fase II PULSAR y fase III STELLAR, ZENITH e HYPERION, para evaluar la eficacia y la seguridad de sotatercept como tratamiento complementario a la estrategia actual en pacientes con HAP.

PULSAR fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de sotatercept en pacientes con HAP en CF II-III, que alcanzó con el criterio de valoración principal: reducción de la RVP[85].

La aprobación de sotatercept por parte de agencias regulatorias se basó en los resultados del estudio STELLAR, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia de sotatercept en pacientes con HAP en CF II-III, utilizando un esquema de titulación desde 0,3 mg/kg hasta una dosis objetivo de 0,7 mg/kg sobre el tratamiento de base. El análisis a las 24 semanas demostró una mejora significativa en la capacidad de ejercicio medida por la PC6M, hallazgos que se complementan con resultados favorables en el perfil hemodinámico y ecocardiográfico de los pacientes[86].

HYPERION constituye un estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de añadir sotatercept al esquema terapéutico estándar en pacientes con un diagnóstico de HAP establecido en los 12 meses previos. La población del estudio se centró específicamente en aquellos con un perfil de riesgo intermedio o alto. Los resultados demostraron que la incorporación de sotatercept al tratamiento de base redujo significativamente el riesgo de empeoramiento clínico en comparación con el grupo placebo[87].

El estudio clínico ZENITH, aleatorizado y doble ciego, incluyó pacientes con HAP en CF III o IV y alto riesgo de muerte a 1 año (REVEAL Lite 2 ≥ 9), que recibían la dosis máxima tolerada de tratamiento de base. El estudio se interrumpió prematuramente en un análisis de eficacia intermedio preespecificado. Sotatercept redujo el criterio de valoración principal compuesto de muerte por cualquier causa, trasplante de pulmón u hospitalización (≥ 24 horas) por empeoramiento de la HAP (HR: 0,24; IC del 95 %: 0,13-0,43); $p < 0,001$)[88].

Metaanálisis de los estudios PULSAR, STELLAR y ZENITH confirman que sotatercept mejora significativamente los resultados funcionales y hemodinámicos en la HAP, con un perfil de seguridad favorable. Si bien los beneficios en términos de mortalidad siguen siendo inciertos, estos hallazgos respaldan su utilidad clínica como una terapia emergente en la HAP[89,90].

SOTERIA es un estudio clínico de extensión abierto que recluta a pacientes que completaron estudios previos con sotatercept. El objetivo es evaluar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo, con criterios de valoración secundarios de eficacia sostenida, medida por el cambio en la distancia recorrida en la PC6M, niveles de NT-proBNP, CF, RVP, supervivencia global y escala de riesgo francesa simplificada. Los análisis provisionales demostraron que al año se mantuvieron las mejoras en PC6M; NT-proBNP, CF y perfil de riesgo[91].

Los eventos adversos más frecuentes observados con sotatercept son cefalea (24,5%), epistaxis (22,1%), erupción cutánea (20,2%), telangiectasias (16,6%), diarrea (15,3%), mareos (14,7%) y eritema (13,5%). También eritrocitosis, trombocitopenia y eventos hemorrágicos que en su mayoría fueron leves[91].

Dos efectos secundarios poco frecuentes, la hipoxemia y el derrame pericárdico, no se detectaron en los ensayos clínicos aleatorizados, pero fueron reportados algunos casos en el período posterior a la comercialización[92].

Cabe destacar que, en los estudios clínicos con sotatercept se han observado mejoras significativas en la presión auricular derecha, la PAPm, la RVP y la SvO_2, pero no en el IC. Las razones de la falta de mejoría en el IC no están claras, pero el fármaco también produce aumentos en la Hb y la resistencia vascular sistémica, factores que teóricamente reducirían la tendencia al aumento del GC[2]. Las implicancias clínicas de esto aún no están del todo claras, ya que el sotatercept produce una reducción significativa de la RVP, mejoras en la función del VD, descenso del NT-proBNP y una mejoría clínicamente relevante en la calidad de vida y la capacidad de ejercicio, reportados en los estudios y sub estudios comentados previamente.

Existen otros fármacos que actúan en la vía BMP/TGF β. El ensayo controlado aleatorizado de fase 2 de KER-012 (ClinicalTrials.gov

NCT05975905) se interrumpió prematuramente por los eventos de derrame pericárdico[93]. HS135, actualmente en fase 1, se encuentra en evaluación de seguridad y farmacocinética (ClinicalTrials.gov NCT06493461)

El tracrolimus es un fármaco que mejora la expresión de BMPR2; se une a la proteína intracelular FKBP12, que actúa como un regulador negativo crucial de la vía de señalización BMPR-II-Smad1/5/8. Estudios preclínicos mostraron una reversión de la HAP en modelos de roedores, pero en los estudios clínicos publicados los beneficios son modestos[94].

TERAPIAS EMERGENTES

Inhibidores del receptor de la tirosina quinasa

Los RTK son proteínas transmembrana que participan en la regulación de la proliferación, la diferenciación y la supervivencia. En la HAP, los RTK, especialmente los rFCDP -α y -β, el receptor del factor estimulante de colonias 1 (rFEC1) y c-KIT, se sobreexpresan en la vasculatura pulmonar y contribuyen al remodelado vascular patológico[95]. Por lo tanto, la inhibición de estos receptores se ha convertido en una estrategia prometedora para detener o revertir el remodelado vascular en HAP.

Imatinib

El ensayo IMPRES evaluó la eficacia del imatinib oral en pacientes con HAP que ya recibían tratamiento de base. Los resultados demostraron una mejora significativa en la distancia recorrida en 6 minutos y una reducción de la RVP después de 24 semanas. Pero los eventos adversos graves, en particular los hematomas subdurales en pacientes anticoagulados provocaron altas tasas de interrupción y detuvieron su desarrollo[96].

Para mejorar la tolerabilidad, se han explorado estrategias de dosis más bajas y formulaciones alternativas:

Un estudio de fase 2 con imatinib vía oral, diseñado para hallar una dosis segura y eficaz, mostró reducción la PAPm y RVP con 200 mg al día, siendo las náuseas el efecto adverso más común[97].

Para mitigar los efectos secundarios sistémicos, se desarrollaron inhibidores del receptor de tirosina quinasa inhalados. Sin embargo, el ensayo de fase 2, IMPAHCT (ClinicalTrials.gov NCT05036135), no alcanzó su objetivo principal de reducción de la RVP, por lo que fue suspendido[98].

Seralutinib

Es un inhibidor inhalado que se encuentra en investigación, diseñado para bloquear selectivamente rFCDP, rFEC1 y c-KIT, limitando así la proliferación de células musculares lisas, la activación de macrófagos y el reclutamiento de mastocitos.

En el estudio TORREY los pacientes con HAP CF II-III que recibían terapia específica, la adición de seralutinib inhalado logró una reducción estadísticamente significativa del 14,3% en la RVP con respecto al valor inicial en comparación con placebo. Secundariamente también demostró mejoría en la escala de riesgo REVEAL 2.0 y reducción del NT-proBNP. El perfil de seguridad fue aceptable, la mayoría de los eventos adversos fueron síntomas respiratorios leves, como tos[51]. Otro aspecto relevante, fue la mejoría de parámetros ecocardiográficos (área de aurícula derecha, diámetro del VD y del acople ventrículo arterial).

Recientemente finalizó el reclutamiento del ensayo PROSERA, de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad del seralutinib inhalado en adultos con HAP (ClinicalTrials.gov NCT05934526). Los resultados serán presentados en el año 2026.

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A LA MODULACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Estudios experimentales sugieren que los betabloqueantes pueden mejorar la función del VD, sin embargo, los resultados clínicos en humanos son inconsistentes. Sus efectos negativos sobre la FC y la contractilidad provocan un empeoramiento de la hemodinamia y una reducción de la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP[99]. Las guías actuales desaconsejan el uso de betabloqueantes, a menos que sean necesarios para afecciones coexistentes.

La denervación de la arteria pulmonar interrumpe las fibras nerviosas simpáticas en la arteria pulmonar y reduce la RVP y poscarga del VD. Un ensayo en China mostró mejoras significativas en la capacidad de ejercicio, hemodinamia y biomarcadores[100].

Fármacos que actúan en vías inflamatorias

La inflamación desempeña un papel fundamental en la patogénesis y la progresión de la HAP. En modelos animales y humanos se han observado infiltrados inflamatorios perivasculares, niveles elevados de citocinas y una actividad alterada de las células inmunitarias[101]. Se identificaron como posibles dianas terapéuticas las vías de la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa, la activación de linfocitos B y la galectina-3.

Fármacos que actúan sobre la modulactón hormonal

La epidemiología de la HAP revela un marcado dimorfismo sexual, con una prevalencia predominantemente femenina. No obstante, los pacientes varones suelen presentar una evolución clínica más tórpida, lo que sugiere una interacción compleja de las hormonas sexuales en la patogenia y progresión de la enfermedad[102]. Estudios preclínicos y clínicos han explorado estrategias para modular la señalización estrogénica, con el uso de agonistas/antagonistas de los receptores de estrógeno e inhibidores de la aromatasa. Los fármacos en estudio incluyen el anastrozol, el sulfato de dehidroepiandrosterona, el tamoxifeno y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

Recientemente un estudio clínico de fase 2 con anastrozol, mostró que este fármaco redujo los niveles séricos de 17β-estradiol en un 40% y mejoró la distancia recorrida en la PC6M en pacientes posmenopáusicas con HAP[103]. A partir de estos resultados, se diseñó el estudio PHANTOM, de mayor envergadura, también fase 2, con anastrazol, que no mostró un efecto de mejoría significativa en la PC6M en comparación con el placebo[104]. Actualmente, un estudio de fase 2 en marcha con tamoxifeno (clinicaltrials.gov NCT03528902), un modulador selectivo de los receptores de estrógeno evalúa a individuos con HAP que reciben terapia estándar de base. Otra estrategia terapéutica derivada de estas investigaciones es la utilización de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, como espironolactona y la finerenona que han demostrado reducir el remodelado vascular pulmonar, inflamación y presión pulmonar en modelos murinos[105].

Terapias celulares

Las terapias celulares se perfilan como un enfoque prometedor para el tratamiento de la HAP. Se han explorado dos tipos celulares principales: las células progenitoras endoteliales y las células madre mesenquimales. La evidencia es escasa, y aún faltan estudios a gran escala[83,95].

Cabe destacar que existen estudios en curso que continúan investigando fármacos dentro de las vías "clásicas" de tratamiento, como el ralinepag, un agonista oral del receptor de prostaciclina (ClinicalTrials.gov NCT02279745) que finalizó recientemente el período de seguimiento, y macitentán en dosis de 75 mg (ClinicalTrials.gov NCT04273945).

Mientras que la modulación simpática y hormonal se encuentran en fases de validación, la recomendación actual es mantener el tratamiento estándar basado en las 3 vías clásicas (PG, ON y ET), y considerar la incorporación de sotatercept según recomendaciones vigentes.

INTEGRACIÓN DE NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS A LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Algoritmo de tratamiento

La complejidad inherente a la HAP y su pronóstico desfavorable exigen un abordaje terapéutico intensivo bajo un monitoreo estrecho. A pesar de los significativos avances alcanzados en las últimas tres décadas, la supervivencia global permanece en niveles inaceptablemente bajos[106]. El paradigma actual se sustenta en una estratificación integral del riesgo, facilitando intervenciones personalizadas orientadas a optimizar la calidad de vida y fundamentalmente, preservar el acoplamiento ventrículo-arterial, principal determinante de la evolución clínica[2,107]. En consecuencia, la prevención y el manejo de la insuficiencia ventricular derecha constituyen el eje central del tratamiento. Las presentes recomendaciones, alineadas con los consensos del 7º Simposio Mundial de HP, sintetizan los avances más recientes en el algoritmo terapéutico[2,108,109,110]. Bajo este marco, resulta imperativa la derivación precoz a centros de expertos para la confirmación diagnóstica y el inicio de una terapia dirigida por el perfil de riesgo, la cual puede categorizarse, a fines prácticos, en medidas generales y terapia específica[1,2,108].

Medidas generales

El abordaje integral incluye el tratamiento sintomático o de soporte, con optimización de la volemia y preservación de la función renal, a través de uso de diuréticos, fundamentalmente de asa y espironolactona, sumado a la restricción hídrica y dieta hiposódica[2]. La oxigenoterapia está indicada cuando la presión de oxígeno arterial es consistentemente menor a 60 mm Hg[1,2]. La anticoagulación no está indicada para el tratamiento de HAP; la evidencia de estudios clínicos sobre anticoagulación es insuficiente y los registros y estudios poblacionales han demostrado resultados contradictorios en pacientes con HAPI; HAPH o HAPA-D[2,111,112].

Se recomienda la evaluación y tratamiento de las condiciones subyacentes, como colagenopatías, cardiopatías congénitas, etc., al igual que de las comorbilidades asociadas. La detección de anemia y/o déficit de hierro debe realizarse y tratarse de ser necesario, así como distiroidismos[2,113,114].

Dado que la HAP afecta frecuentemente a mujeres en edad fértil, el asesoramiento precoz al momento del diagnóstico resulta mandatorio. El objetivo primordial es prevenir el embarazo debido al riesgo crítico que este supone tanto para la madre como para el feto[1,2,115,116]. En este contexto, se deben prescribir métodos anticonceptivos de alta eficacia, evitando preferentemente aquellos que contienen estrógenos por su vínculo con eventos trombóticos y su potencial impacto negativo en la vasculatura pulmonar[116,117]. Aunque los métodos basados solo en progestágenos son una opción válida, en pacientes tratadas con bosentan la inducción enzimática puede comprometer su eficacia, haciendo indispensable el uso concomitante de un método de barrera[115,116]. Estos últimos se consideran seguros, pero dada su efectividad variable, se recomiendan siempre como complemento. Finalmente, los dispositivos intrauterinos representan una alternativa eficaz, aunque su inserción requiere precaución ante el riesgo de reacciones vasovagales, pobremente toleradas en estadios graves de la enfermedad.

Otras medidas generales, incluyen el soporte psicosocial a los pacientes y familiares para afrontar la enfermedad. En pacientes estables, la rehabilitación pulmonar supervisada puede mejorar la capacidad de ejercicio y calidad de vida[1,2,118]. La inmunización es prioritaria, con especial atención a patógenos respiratorios incluidos la gripe, *Streptococcus pneumoniae,* coronavirus y el virus respiratorio sincitial[1,2,119]. Existen situaciones que potencialmente pueden derivar en un empeoramiento de la HAP, como los viajes en avión, concurrencia a lugares de gran altura, procedimientos que requieran anestesia, parto y puerperio, por lo que resulta primordial la evaluación de estos pacientes en centros de referencia para un adecuado asesoramiento[1,2].

Tratamiento específico

Actualmente, las terapias dirigidas abordan cuatro vías de tratamiento principales[2,108,120]. Este algoritmo está destinado a pacientes con diagnóstico definido de HAP.

Se recomienda que los pacientes con HAPI, HAPH o HAPA-D realicen una PVRPA durante el CCD inicial, con el fin de identificar aquellos que deben ser tratados con BCC[1,2]. Los BCC deben iniciarse a dosis bajas, seguidos de un aumento de la dosis según la respuesta general y tolerancia. Estos pacientes deben ser reevaluados a los 3 o 4 meses, incluyendo una nueva valoración hemodinámica. Los objetivos del tratamiento incluyen alcanzar un perfil de bajo riesgo en pruebas no invasivas y una casi normalización de la hemodinámica (PAPm $<$ 30 mm Hg y RVP $<$ 4 uW). Los pacientes que previamente respondieron a BCC y no alcanzaron objetivos terapéuticos, o que con el correr del tiempo fueron perdiendo la respuesta a los mismos, deben manejarse según el algoritmo estándar (no vasorreactivo). Respecto de las dosis, se puede usar amlodipina iniciando con 5 mg/día hasta dosis de 15-30 mg/día en una toma diaria, diltiazem con dosis de inicio 60 mg cada 12 horas hasta dosis máximas de 360 mg cada 12 horas, o nifedipina con dosis de inicio de 10 mg cada 8 horas hasta 60 mg cada 8 horas[1,55].

Los pacientes con HAP con una PVRPA negativa o aquellos en los que no está indicada la misma, que al momento del diagnóstico no se encuentren en una situación de alto riesgo basal, son can-

didatos para terapia combinada inicial, que incluya un iFDE5 y un ARE-1 por vía oral. Las dosis recomendadas para los ARE-1 por vía oral son ambrisentán 10 mg/24 hs, macitentán 10 mg/24 hs, y bosentán 125 mg/12 hs. Respecto de los principales efectos adversos, se debe contemplar la hepatotoxicidad del bosentán, el edema y retención hidrosalina vinculados al ambrisentán. y el riesgo de anemia con el macitentán, los tres son potencialmente teratogénicos, por lo que están contraindicados en el embarazo. En cuanto a los iFDE5 las dosis utilizadas son sildenafil 25 mg cada 8 horas. que se puede titular hasta 225 mg/24 hs según tolerancia, y tadalafilo 40 mg/día en una sola toma, que se puede iniciar con 20 mg hasta titular la dosis. Los principales efectos adversos del grupo son la cefalea, hipotensión ortostática, dispepsia y enrojecimiento facial[1,2,58,60,121]. Cabe aclarar que en Argentina no se cuenta con la formulación de 20 mg de sildenafil, aprobada en otros países para el tratamiento de la HAP, por lo que este fármaco se utiliza a una dosis "equivalente" de 25 mg.

Para pacientes con alto riesgo en la evaluación basal se recomienda iniciar triple terapia dado la severidad del cuadro y la elevada mortalidad[1,2]. El esquema debe incluir un iFDE5, un ARE-1 y un prostanoide parenteral. Las opciones de prostanoides parenterales consisten en epoprostenol endovenoso y treprostinil subcutáneo o endovenoso. Tanto el epoprostenol como el treprostinil, cuentan con una vida media muy corta (6 minutos y alrededor de 2-3 horas, respectivamente) que obligan a administrarlos en infusión continua mediante bombas de infusión[73,74]. Para la administración crónica intravenosa (epoprostenol) es necesaria la implantación de un catéter venoso central permanente, siendo el más utilizado el catéter Hickman, un catéter central externo tunelizado o un catéter central de inserción periférica (tipo *PICC*). La vía intravenosa de administración es una vía compleja y supone un desafío para pacientes y cuidadores a la hora de preparar la medicación de manera estéril, utilizar la bomba y mantener el acceso venoso, para prevenir posibles complicaciones. Las más importantes por su frecuencia y potenciales consecuencias son la infección del catéter, la oclusión y la trombosis del mismo. La dosis óptima de epoprostenol en el tratamiento crónico varía individualmente. En general se recomienda iniciar el tratamiento con el paciente internado, con epoprostenol a 2 ng/kg/min, con aumento lento de 2 ng/kg/min cada 48 horas, limitado por los efectos secundarios. Al alta hospitalaria los pacientes suelen estar en torno a los 8-12 ng/kg/min, y se va incrementando progresivamente según respuesta. La dosis de 25 a 45 ng/kg/min son las más utilizadas, aunque si la condición lo amerita se pueden usar dosis más altas[122,123].

El treprostinil tiene efectos hemodinámicos similares al epoprostenol tanto en su administración endovenosa como subcutánea. Se utiliza principalmente por vía subcutánea, administrándose con bombas de infusión continua. Se absorbe rápidamente tras la infusión subcutánea, con una biodisponibilidad del 100%, y alcanza unos niveles plasmáticos estables en aproximadamente 3-4 horas. El principal efecto adverso está relacionado con el dolor en el sitio de infusión. Una vez colocado el botón e iniciada la infusión se genera una reacción inflamatoria local, que es muy dispar entre los diferentes pacientes. Generalmente comienza a las 24 horas de la infusión con edema y enrojecimiento, alcanzando su pico hacia las 48 a 72 horas y desapareciendo hacia el quinto a séptimo día de infusión. Es de vital importancia prevenir al paciente sobre el manejo del dolor e inflamación y adoptar estrategias para mitigar el mismo. Luego de pasada la primera semana no suele haber dolor en el sitio de infusión, y los efectos adversos en este periodo están relacionados con las dosis y son propios de los prostanoides tales como cefalea, enrojecimiento facial, dolor de mandíbula, intolerancia gastrointestinal, diarrea, y menos frecuentemente plaquetopenia. Existen diversos esquemas de titulación de dosis para el treprostinil subcutáneo que dependen del cuadro clínico de base y del manejo de los efectos adversos. El ascenso rápido, es quizá el más utilizado actualmente, ya que permite alcanzar las dosis eficaces antes y el dolor en el punto de infusión es mejor tolerado que con el ascenso lento. Se inicia con una dosis de 2,5 ng/kg/min y se incrementa 2,5 ng/kg/min cada 3-4 días según tolerancia (efectos adversos sistémicos y locales). El objetivo es alcanzar 40 ng/kg/min a los 3 meses. Las dosis a largo plazo suelen estar entre 40-80 ng/kg/min. En general las dosis de treprostinil subcutáneo son el doble de las de epoprostenol endovenoso[124,125].

El rol actual de la monoterapia de inicio con drogas específicas para HAP se circunscribe a situaciones excepcionales que deben ser consideradas individualmente, como aquellos casos con alta probabilidad o diagnóstico establecido de EVOP y subgrupos de HAP excluidos o sub-representados en los ensayos clínicos. Estos pacientes deben ser evaluados en centros de referencia, con seguimiento estrecho donde se evaluará la adición de fármacos de manera secuencial si la situación de riesgo lo amerita[1,2].

El objetivo del tratamiento consiste en alcanzar una categoría de bajo riesgo con impacto pronóstico; por ello a los tres meses de iniciado el tratamiento de la HAP se recomienda realizar una reestratificación del riesgo, y evaluar posible necesidad de intensificación terapéutica, utilizando herramientas validadas como los scores REVEAL o COMPERA 2.0[1,2,26,29].

No obstante, en aquellos pacientes que alcanzan el objetivo, resulta razonable plantear la búsqueda del denominado "bajo riesgo absoluto", entendido como la presencia de bajo riesgo no solo en las escalas validadas sino también en variables complementarias derivadas de estudios funcionales, de imagen o hemodinámicos, tales como el PECP, el ecocardiograma, la RNMc o parámetros hemodinámicos invasivos, ya que existe riesgo de progresión en esta población ***(Figura 4)***. En un análisis combinado de los ensayos AMBITION, GRIPHON y SERAPHIN, más del 20% de los pacientes clasificados como de bajo riesgo desarrollaron un evento de deterioro clínico dentro de los 3 años posteriores [126].

Recientemente se han propuesto objetivos ampliados de la terapia, incluyendo un RVP <5 uW, disminuciones significativas en el RVP respecto de las basales (por ejemplo, >50–60%), mejoría en el IVS y alcanzar un tamaño y función del corazón derecho normales o casi normales en imágenes cardíacas (concepto de remodelado reverso del VD)[29,30,45,127]. Estos resultados sugieren que alcanzar un estado de bajo riesgo basándose únicamente en las calculadoras de riesgo actuales es insuficiente para garantizar un control óptimo de los síntomas, o una respuesta clínica adecuada a largo plazo en todos los pacientes.

En pacientes que se encuentran en bajo riesgo pero que, a pesar del tratamiento con doble terapia, no alcanzan este bajo riesgo

Dominio	Variable	Bajo	Intermedio	Alto
Ecocardiografía				
	TAPSE (mm)	>17	14-18	<14
	TAPSE/PAPs (mm/mmHg)	>0.31	0.19-0.31	<0.19
	Área de AD (cm^2)	<18	18-26	>26
	FACVD (%)	>35	25-35	<25
	Relación VD/VI	<1	1	>1
	IE	≤1.1	1.2-1.6	≥1.7
	Fenotipo ecocardiográfico (140)	1	2, 3	4
	Derrame pericárdico	ausente	mínimo	presente
RNMc				
	FEVD (%)	>45	35-45	<35
	iVS (ml/m_2)	>35	25-35	>25
	IVFSVD	bajo	moderado	elevado
PECP				
	VO_2 (ml/kg/min)	>15	11-15	<11
	Pendiente VE/VCO_2	<36	36-44	>44
	% predicho del pulso de O_2	>65	40-65	<40
Hemodinamia				
	PAD (mmHg)	<8	8-14	>14
	IC ($l/min/m_2$)	≥2.5	2.0-2.4	<2.0
	SVO2 (%)	>65	60-65	<60
	iVS (ml/m_2)	>37	...	<37
	RVP (uW)	<5	5--8	>8

FIGURA 4.
Marcadores avanzados de riesgo.
AD: aurícula derecha, **TAPSE:** excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo, **PAPs:** presión arterial pulmonar sistólica, **FACVD:** área fraccional del ventrículo derecho, **IE:** índice de excentricidad, **RNMc:** resonancia nuclear magnética cardíaca, **FEVD:** fracción de eyección del ventrículo derecho, **iVS:** índice de volumen sistólico, **IVFSVD:** índice de volumen de fin de diástole del ventrículo derecho, **PECP:** prueba de ejercicio cardiopulmonar, **VO2:** consumo miocárdico de oxígeno, **O2:** oxígeno, **VE/VCO2:** ventilación minuto/producción de dióxido de carbono, **PAD:** presión de aurícula derecha, **IC:** índice cardíaco, **SVO2:** saturación venosa mixta de oxígeno, **RVP:** resistencia vascular pulmonar, **uW:** unidades Wood, **VD:** ventrículo derecho, **VI:** ventrículo izquierdo

absoluto, puede considerarse el agregado de una tercera droga y una nueva evaluación a los tres meses.

En pacientes que, bajo terapia dual dirigida a las vías del ON y de la ET, persisten en un estrato de riesgo intermedio-bajo, la intensificación del tratamiento se vuelve mandatorio. En este escenario, la incorporación de un inhibidor de la señalización de activina (sotatercept) emerge actualmente como la estrategia preferente, posicionando a los agonistas orales del receptor de prostaciclina (selexipag) como una alternativa válida. Si bien selexipag demostró una reducción significativa en la progresión de la enfermedad en el estudio GRIPHON (hazard ratio 0,60, intervalo de confianza 95% 0,46-0,78), los datos del ensayo HYPERION revelan una reducción del riesgo de empeoramiento clínico marcadamente superior con sotatercept (HR 0,24, IC 95% 0,14-0,41) en pacientes recientemente diagnosticados, una población que representa adecuadamente este escenario clínico, ya que aproximadamente dos tercios de los pacientes incluidos se encontraban en riesgo intermedio–bajo y tenían menos de un año de evolución de la enfermedad[76,87].

Previo al inicio con sotatercept se debe valorar la hemoglobina (Hb) y el recuento de plaquetas, y se comienza con dosis de 0,3 mg/kg subcutáneo. Tres semanas después de la dosis inicial, se debe aumentar hasta la dosis objetivo recomendada de 0,7 mg/kg después de verificar la Hb y el recuento de plaquetas. Otro efecto adverso a destacar es el desarrollo de telangiectasias. Se debe controlar la Hb y el recuento de plaquetas en las primeras 5 dosis o en más dosis, si los valores son inestables. A partir de entonces, se debe verificar la Hb y el recuento de plaquetas cada 3 a 6 meses y ajustar la dosis si es necesario.

El selexipag se inicia con dosis de 200 mcg vía oral/12 hs, la dosis se va titulando en aumentos progresivos de 200 mcg, a intervalos semanales (generalmente), hasta alcanzar la dosis más alta tolerada; sin exceder los 1600 mcg/12 hs. Los efectos adversos observados con más frecuencia fueron: cefalea, diarrea, náuseas, dolor de mandíbula, mialgia, vómitos y artralgia. Estos se relacionan con el mecanismo de acción de selexipag y, en general, fueron notificados con una frecuencia mayor durante la fase de titulación del tratamiento en comparación con la fase de mantenimiento.

Otra alternativa disponible en pacientes que no alcanzan el bajo riesgo y se encuentran en riesgo intermedio-bajo recibiendo un iFDE5 asociado a un ARE-1, es cambiar el iFDE5 por riociguat o bien adicionar un agente prostanoide inhalado[65].

El riociguat es un eGCS que requiere titulación progresiva, ini-

ciándose a dosis de 1 mg/8 hs y titulándose según tolerancia hasta 2,5 mg/8 hs. Sus principales eventos adversos son el síncope e hipotensión. Está contraindicada su administración con iFDE5 por el riesgo de hipotensión. Esta estrategia de cambiar de un iFDE5 a un eGCs se basa en un estudio aleatorizado, no ciego, que evaluó la probabilidad de mejoría clínica en pacientes tratados previamente con un iFDE5. Estos pacientes fueron aleatorizados para cambiar a riociguat o continuar iFED5. La mejoría clínica se definió como la ausencia de empeoramiento clínico y la mejoría en al menos dos de los tres siguientes parámetros: la distancia recorrida en la PC6M, la CF y el NT-proBNP. Si bien el estudio fue positivo, la falta de enmascaramiento y el uso de una medida de resultado no validada disminuyen la solidez de esta recomendación[1,2].

Los prostanoides inhalados (treprostinil o iloprost) también son opciones como terapia complementaria para pacientes con riesgo intermedio-bajo[1,2,128,129]. Sin embargo, son una opción menos conveniente debido a la vía de administración y al número de inhalaciones diarias (4 para treprostinil, entre 6 y 9 para iloprost) y, dado que estos medicamentos fueron valorados en estudios como monoterapia (iloprost) o en combinación con monoterapia (treprostinil inhalado), se pueden considerar cuando surgen problemas de tolerabilidad con otros fármacos o en pacientes con mayor riesgo de sufrir efectos adversos con la medicación oral[2].

La permanencia en riesgo intermedio–alto tras la reestratificación obliga a la intensificación terapéutica, y puede realizarse mediante la incorporación de prostanoides parenterales o de inhibidores de la señalización de activina, considerando la preferencia del paciente y las características clínicas individuales. Los prostanoides parenterales han sido históricamente la estrategia de elección en este escenario, respaldados por una amplia experiencia clínica y por su reconocido impacto pronóstico, aunque su utilización en este contexto específico de intensificación terapéutica no ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados. Por otro lado, los estudios recientes con sotatercept han aportado evidencia robusta en poblaciones con enfermedad más avanzada. En el ensayo STELLAR y en el estudio ZENITH (que incluyó pacientes con alto riesgo de muerte pese a tratamiento optimizado) una proporción relevante de los pacientes se encontraba en categorías de riesgo intermedio–alto, y el agregado de sotatercept se asoció con mejoras significativas en parámetros clínicos y con una marcada reducción de eventos clínicos mayores[86,88]. Asimismo, dado el mayor riesgo de progresión en este perfil de pacientes, resulta apropiado considerar tempranamente la evaluación para trasplante pulmonar.

Finalmente, en pacientes que, a pesar de la optimización del tratamiento, permanecen en una categoría de alto riesgo, es necesario adoptar una estrategia terapéutica intensiva orientada a reducir de manera urgente el riesgo de eventos mayores. Los pacientes en alto riesgo deben recibir un prostanoide parenteral, si no lo reciben ya. En este contexto, resulta razonable considerar el uso combinado de los cuatro grupos terapéuticos actualmente disponibles (vía de la ET, ON, PG e inhibidores de la señalización de activina), con el objetivo de maximizar el control de la enfermedad. Esta estrategia encuentra sustento en los resultados del estudio ZENITH, que incluyó pacientes con enfermedad avanzada y alto riesgo de muerte a pesar de recibir dosis máximas toleradas de terapia de base, y en el que la adición de sotatercept se asoció con una reducción significativa del riesgo de muerte, trasplante pulmonar u hospitalización por empeoramiento de la enfermedad (HR 0,24)[79]. En este escenario, la evaluación e inclusión temprana en lista para trasplante pulmonar es mandatoria y debe formar parte integral de la estrategia terapéutica, junto con la septostomía auricular y cuidados paliativos en aquellos pacientes donde el trasplante no es una opción.

La septostomía auricular consiste en la creación de un cortocircuito entre la aurícula derecha (AD) y la izquierda a nivel de la fosa oval. Se asocia a una reducción de la presión de AD y a un aumento de la precarga del VI, con el consecuente incremento del gasto cardiaco sistémico. Además, a pesar de la desaturación arterial de oxígeno que conlleva, el aumento del flujo sistémico produce un incremento en la capacidad de transporte de oxígeno y disminuye la hiperactividad simpática. Se trata de un procedimiento de alto riesgo que debe realizarse en centros con experiencia. Se ha descrito una mortalidad periprocedimiento del 4,6 y del 14,7% a 30 días. En series con seguimiento a largo plazo, la mortalidad a cuatro años se ha establecido en torno al 38%[130]. El procedimiento se asocia a mejoría clínica, con reducción de los síncopes, mejor CF, distancia recorrida en la PC6M y disminución de los parámetros de congestión. Las guías de práctica clínica vigentes contemplan un uso restringido de la técnica debido a sus posibles complicaciones graves (hemodinámicas, respiratorias, mortalidad periprocedimiento) y la eficacia terapéutica del tratamiento médico[1]. Su uso puede contemplarse en centros con amplia experiencia, sobre todo en regiones como Latinoamérica con acceso limitado a la terapia médica y al trasplante pulmonar. Está indicado en HAP de alto riesgo en CF III-IV con síncope recurrente o IC derecha refractaria a tratamiento médico máximo disponible, como terapia puente para el trasplante pulmonar o tratamiento paliativo para control de síntomas[131].

Si bien, la esperanza de vida de los pacientes con HAP con tratamiento médico ha mejorado considerablemente, algunos presentan un deterioro progresivo o bien, en otros se produce bruscamente una descompensación grave e irreversible. En estos casos en los que el tratamiento médico es insuficiente, el trasplante pulmonar (TP) puede ofrecer al paciente una opción terapéutica, con esperanzas de vida entre 7 y 10 años en esta patología[1,131]. Actualmente, la mayoría de los pacientes se someten a trasplante pulmonar bilateral, mientras que el trasplante cardiopulmonar se reserva a los pacientes con enfermedades cardiacas no corregibles[1].

En el consenso de la International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) de 2021 sobre indicación de TP, los criterios para remitir a un paciente con HAP a una unidad de trasplante, incluyen no solo aspectos hemodinámicos, sino sobre todo datos de progresión de la enfermedad, y la necesidad de ir escalando las opciones terapéuticas. Es decir, no hay que mirar a un valor numérico determinado en un momento dado, sino al paciente de manera integral y la progresión de su enfermedad, estratificando el riesgo de su HAP en bajo, intermedio o alto en cada control. Este concepto de "velocidad de progresión" es uno de los factores que más ayuda a tomar decisiones; sin embargo,

es el factor más difícil de evaluar y para el cual las escalas de riesgo no son del todo de ayuda. Por ello, en los actuales consensos, tanto de HAP como de TP, la opción "valorar TP" no es el escalón final cuando todo tratamiento ha fracasado, sino que su "valoración y preparación" debe hacerse antes, cuando se evidencia progresión de enfermedad, aunque sigan quedando algunas opciones terapéuticas[131,132]. El momento de la derivación, evaluación e inclusión en la lista de espera para trasplante dependerá de muchos factores, incluyendo posibles obstáculos para el trasplante que deban abordarse, criterios locales para la inclusión en la lista, tiempos en lista de espera y factores de priorización. Se debe considerar la derivación para evaluación de trasplante pulmonar a los pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones: enfermedad progresiva u hospitalización por HAP a pesar del tratamiento óptimo, necesidad de administración de prostanoides parenterales, EVOP o el desarrollo de disfunción hepática o renal secundaria. La evaluación para trasplante generalmente se considera en pacientes de alto riesgo al momento del diagnóstico, y se recomienda en todos los pacientes en seguimiento con progresión o persistencia de características de riesgo intermedio-alto o alto[2,131].

Una situación particular a tener en cuenta y de la cual existe poca información a gran escala, es la "desescalada" o reducción de la terapia específica para HAP (especialmente con los análogos de prostaciclina parenteral). En algunos individuos, puede considerarse la transición de la terapia parenteral a la oral o inhalada, a menudo a petición del paciente y generalmente en aquellos con buena respuesta al tratamiento actual (RVP <5 uW, IC normal, hallazgos de bajo riesgo). Con el creciente arsenal terapéutico para la HAP, las solicitudes de este tipo de transición podrían aumentar en los próximos años. Sin embargo, si bien las series de casos a corto plazo describen en su mayoría resultados positivos, estos datos son muy limitados, ya que algunos pacientes empeoran durante o después de la transición, y en algunos casos presentan una respuesta deficiente al reinicio de la terapia parenteral[55]. De cualquier manera, al momento actual no se dispone de evidencia relevante que recomiende la reducción o retiro progresivo sistemático en pacientes que alcanzaron el bajo riesgo, por lo que la decisión debe ser consensuada con el paciente, conociendo los potenciales peligros, con una valoración integral del riesgo antes de plantear esta estrategia y seguimiento estrecho.

Una propuesta de algoritmo se describe en la *figura 5*.

BARRERAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DEL TRATAMIENTO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Actualmente no existe cura para la HAP y los objetivos del tratamiento se centran en enlentecer la progresión de la enfermedad, intentando llevar al paciente a una situación de bajo riesgo global. En Argentina, doce opciones terapéuticas cuentan actualmente con aprobación por la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) para el tratamiento de la HAP. La mayoría de los medicamentos aprobados actúan sobre vías predominantemente vasodilatadoras y previamente citadas; la vía del ON (sildenafil, tadalafilo y riociguat), la vía de la ET-1 (bosentán, ambrisentán y macitentán), y la vía de la PGI (epoprostenol, iloprost, treprostinil y selexipag). Desde 2024 hasta la fecha, se aprobó sotatercept, un inhibidor de la señalización de la activina. En algunos casos se requieren terapias complejas como angioplastia pulmonar y endarterectomía pulmonar para la HP tromboembólica crónica, procedimientos paliativos como la septotomía auricular, y trasplante pulmonar/cardiopulmonar en aquellos casos refractarios a pesar del tratamiento médico.

Las guías nacionales e internacionales recomiendan un tratamiento que combine al menos 2 fármacos, y a medida que la situación de riesgo es más alta, combinación de drogas y utilización de dispositivos como bombas de infusión[1,2]. Todo ello se asocia con una carga económica significativa debido al elevado costo de los fármacos y recursos sanitarios.

Complejidad del tratamiento

La heterogeneidad en los síntomas representa un obstáculo importante para el abordaje clínico. Los pacientes suelen ser rotulados con diagnósticos incorrectos (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ansiedad, etc.) favoreciendo la progresión de la enfermedad y el retraso del diagnóstico. La confirmación diagnóstica requiere la integración de herramientas no invasivas y la validación hemodinámica, procedimientos que demandan experiencia e infraestructura especializadas. Además, la correcta clasificación según los grupos hemodinámicos y etiológicos es indispensable para determinar la terapéutica precisa, lo que es difícil en entornos no especializados y contribuye al retraso en la derivación y tratamiento oportunos.

Otro aspecto central es la estratificación de riesgo, la cual constituye el pilar sobre el cual se decide el tipo y el escalamiento de la terapia. Las guías recomiendan la evaluación multiparamétrica para orientar las decisiones terapéuticas. Este enfoque exige una interpretación integrada de datos complejos, lo que puede ser un reto fuera de los centros con experiencia en HP[1].

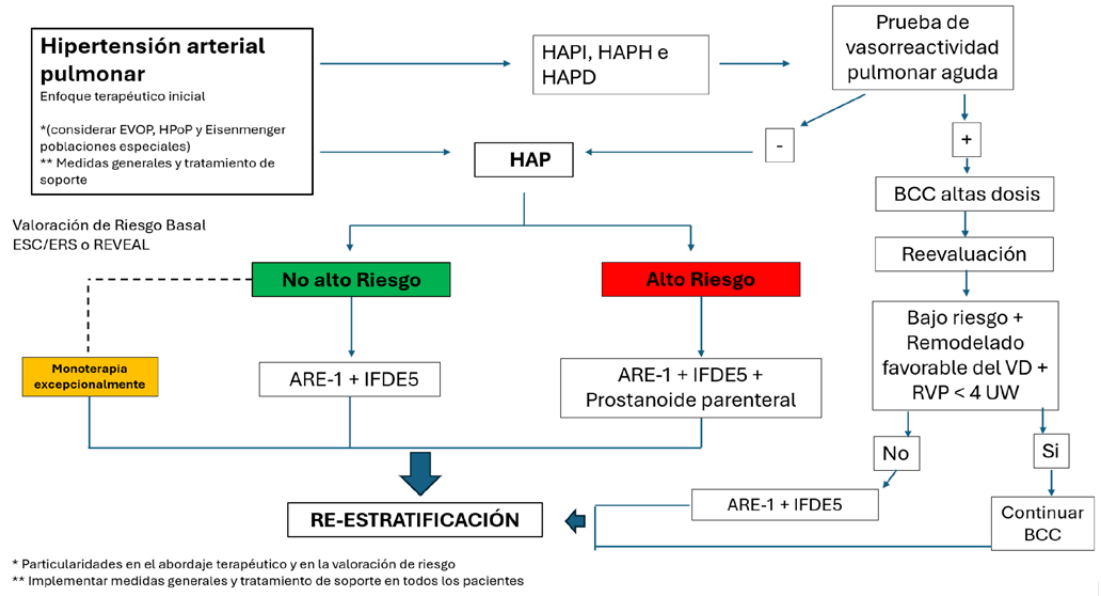
La elección del tipo de terapia, así como la necesidad de adaptar continuamente el tratamiento en función de la respuesta clínica, incrementa la complejidad del manejo. La administración de agentes prostanoides, en particular, puede implicar sistemas de infusión continuos ya sea endovenosa o SC, con requerimientos técnicos y sanitarios específicos.

Resulta evidente entonces, que el manejo óptimo de la HP requiere un enfoque multidisciplinario. La ausencia de equipos especializados y la fragmentación del cuidado limitan la implementación de prácticas recomendadas y la atención integral de los pacientes[120].

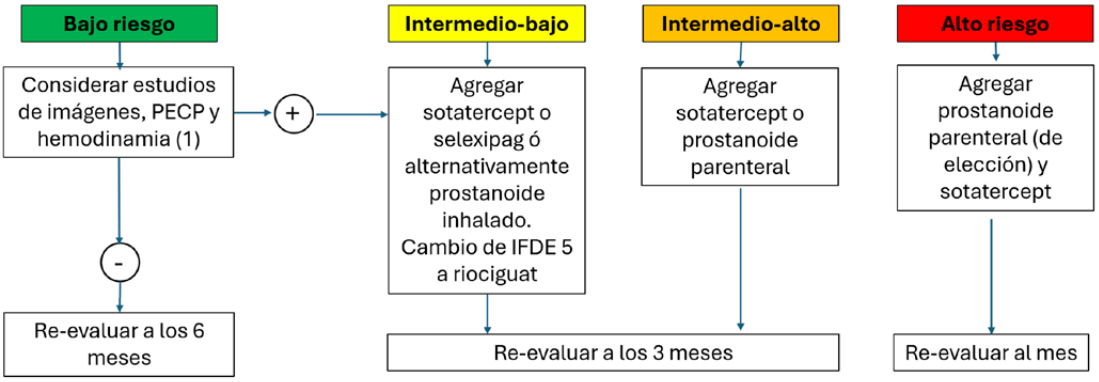
La accesibilidad a terapias avanzadas constituye otra barrera relevante. Los tratamientos específicos de la HP son, en general, de alto costo y su disponibilidad puede estar restringida por limitaciones económicas y barreras administrativas, especialmente en sistemas de salud con recursos limitados. La necesidad de autorizaciones previas y la discontinuidad en el suministro de fármacos afectan negativamente la adherencia y la continuidad del tratamiento.

Adherencia

La falta de adherencia a los tratamientos constituye una importante carga en salud, con 10% de las hospitalizaciones, 100.000 muertes y billones de dólares de costo anuales en los Estados

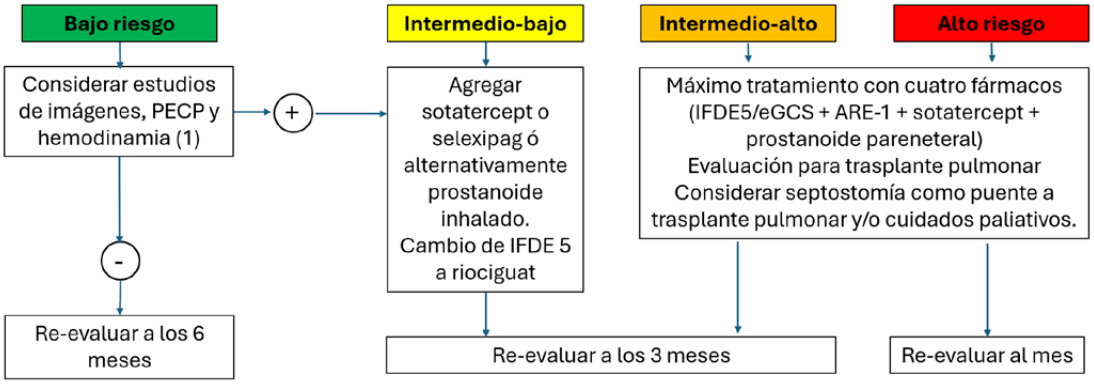


1° re-estratificación en 4 estratos luego de 3-6 meses del diagnóstico. Considerar la adición de métodos de imagen, PECP y hemodinámicos.



(1) Ver gráfico 4 de marcadores avanzados de riesgo

2° re-estratificación y sucesivas en 4 estratos luego de 1-6 meses (en función de situación de riesgo previa) de primera re-estratificación. Considerar la adición de métodos de imagen, PECP y hemodinamia



(1) Ver gráfico 4 de marcadores avanzados de riesgo

FIGURA 5.
Algoritmo de tratamiento

EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar, **HPoP:** hipertensión potopulmonar, **HAP:** hipertensión arterial pulmonar, **HAPI:** hipertensión arterial pulmonar idiopática, **HAPH:** hipertensión arterial pulmonar hereditaria, **HAPD:** hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas, **ARE-1:** antagonista del receptor de endotelina 1, **iFDE5:** inhibidor de fosfodiesterasa 5, **BCC:** bloqueante de los canales de calcio, **uW:** unidades Wood, **PECP:** prueba de ejercicio cardiopulmonar, **eGCS:** estimulante de la guanilato ciclasa soluble, **VD:** ventrículo derecho

Unidos. En enfermedades crónicas como DM2, HTA y enfermedad cardiovascular la no adherencia aumenta 15 a 22% el riesgo de muerte[133,134].

La adherencia al tratamiento farmacológico de la HAP se presenta como un desafío constante, ya que se ve influenciada por múltiples causas. En un análisis del registro sueco, la Junta Nacional de Salud y Bienestar Social y la Oficina de Estadística de Suecia, la adherencia alcanza tan solo un 61%[135]. Diversas variables tales como el costo, la aprobación por la cobertura médica o el estado, el acceso y la provisión mensual sostenida generan interrupciones indeseadas en el tratamiento, alterando la continuidad del mismo de manera temporal, muchas veces prolongada.

En Argentina no hay datos oficiales exhaustivos de la adherencia a la terapia de la HAP. Un estudio de sumo interés presentado en el Congreso Argentino de Cardiología en 2023 mostró que, si bien la adherencia es una limitante para asegurar la efectividad del tratamiento en HAP, el acceso y la continuidad del tratamiento son las principales amenazas. Esta encuesta reveló que un tercio de la cohorte analizada debió discontinuar su terapia por factores externos relacionados a la provisión de los fármacos[136].

La complejidad terapéutica también es un factor que influye en la adherencia y persistencia al tratamiento. Los esquemas terapéuticos sofisticados, sus efectos adversos frecuentes y variados que impactan en la vida diaria, sumados a la educación requerida para comprender una enfermedad crónica y progresiva, pueden disminuir la adherencia, afectando los resultados clínicos. Es relevante destacar la inminente integración de tecnologías destinadas al seguimiento clínico continuo, la transmisión de datos y la monitorización de potenciales efectos deletéreos que pueden ser útiles en este contexto. La educación continua de los pacientes y sus cuidadores es, por lo tanto, un componente indispensable del manejo, pero con frecuencia insuficiente en la práctica cotidiana[137].

Costos y acceso

En general, el tratamiento sintomático con diuréticos y medidas generales son opciones disponibles universalmente. Sin embargo, el costo y la disponibilidad nacional de los medicamentos para la HAP hacen que su uso sea imposible para muchos, y la monoterapia se convierte en la opción por defecto en otros. Las terapias parenterales generalmente no están disponibles donde los recursos son limitados. Las terapias para la HAP son costosas y la gestión de aprobaciones de medicamentos puede llevar mucho tiempo (semanas o incluso meses), lo que resulta frustrante para los pacientes, familiares y equipo médico. El desconocimiento de protocolos específicos de tratamiento, sumado a la escasez de recursos con negativa de la cobertura por parte de los financiadores del sistema de salud, lleva a la judicialización de la medicina. De esta manera, los costos relacionados con la enfermedad y los medicamentos crean una barrera financiera, lo que puede agravarse en los casos donde hay patologías asociadas y comorbilidades que requieren medicamentos adicionales.

El alto costo de los fármacos para la HAP hace que su acceso, especialmente en países en vías de desarrollo, sea limitado, con grandes variaciones regionales[137,138,139,140]. En este sentido, es comprensible que las empresas necesiten un retorno de su gran inversión en el proceso de desarrollo de medicamentos, pero esto debe balancearse teniendo en cuenta los presupuestos limitados destinados a salud en países de medianos y bajos ingresos como la Argentina, los costos a largo plazo y la mortalidad asociados con un tratamiento inadecuado o ineficaz.

En este contexto, es imperativo, fomentar la innovación en las terapias y estrategias de tratamiento para la HAP, para mejorar la calidad y sobrevida de los pacientes.

Los registros y asociaciones de pacientes son de gran relevancia para visibilizar la realidad imperante y hallar áreas que requieran especial atención, para crear vías de acceso rápidas a centros expertos con el fin de mejorar el tiempo al diagnóstico, evaluación de riesgo y de esta manera la indicación oportuna del mejor tratamiento para cada paciente. Estas estrategias pueden contribuir a reducir la carga emocional que conlleva el diagnóstico de una enfermedad crónica y grave, así como también puede ayudar a reducir el costo económico, con diagnósticos más precoces y por lo tanto menor número de fármacos, de manejo menos complejo y de hospitalizaciones.

La promoción a través de sociedades científicas, asociaciones de pacientes, consensos de expertos, pueden contribuir a mejorar la legislación e implementar políticas y leyes para reducir los costos de la medicación, ampliar la cobertura y optimizar los gastos (limitados) del sistema de salud. Es imperativo la promoción y realización de análisis de costo-efectividad que involucren a todos los actores (pacientes, pagadores y profesionales), que estimulen la implementación de políticas de salud públicas sobre los tratamientos de alto costo en HAP, e impulsar el desarrollo de políticas públicas en Argentina que garanticen la equidad en el acceso.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la HAP está evolucionando más allá de la vasodilatación hacia estrategias modificadoras de la enfermedad, con el objetivo primordial de reducir la morbimortalidad.

Durante las últimas tres décadas, las estrategias terapéuticas para la HAP se han centrado principalmente en tres vías fisiopatológicas implicadas fundamentalmente en la disfunción endotelial: PG, ET y ON. Los fármacos que actúan sobre estas vías alivian los síntomas, mejoran la hemodinamia cardiopulmonar, retrasan el empeoramiento clínico y reducen las tasas de hospitalización, especialmente cuando se utilizan en combinación. Los nuevos agentes dirigidos a las vías de señalización de TGF-beta y FCDP ofrecen nuevas opciones terapéuticas con el objetivo de mejorar los resultados a largo plazo. Los enfoques dirigidos a otros mecanismos fisiopatológicos (p. ej., inflamación, metabolismo) requieren aun una validación clínica sólida.

Los registros argentinos contemporáneos ofrecen datos objetivos preocupantes que llaman a la acción, como la alta tasa de pacientes en CF avanzada al momento del diagnóstico, largos periodos de tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico correcto, predominio de individuos en estratos superiores de riesgo, y a pesar de ello, sub-utilización de terapias recomendadas.

De esta manera, la optimización de estrategias de pesquisa y la estatificación de riesgo, incluyendo variables con especial foco en la valoración exhaustiva del VD, previniendo su deterioro o tratándolo precozmente y el diseño de registros nacionales y es-

tudios clínicos, teniendo en cuenta características regionales, son esenciales para obtener un beneficio clínico sostenido y real.

Sin dudas, el desarrollo de fármacos que logran modificar el pronóstico ha sido exponencial en los últimos años y aunque se han alcanzado éxitos, siguen existiendo desafíos en Latinoamérica en general y Argentina en particular: pacientes sin acceso a centros de referencia, a estudios diagnósticos y complementarios y por lo tanto a medicación específica, además del alto costo de la terapia específica para HAP.

Nuestro compromiso como responsables de la salud de pacientes y apasionados por la HAP, es difundir esta patología, no sólo a los colegas, sino también a médicos en formación, estudiantes, comunidades de pacientes, entidades reguladoras de políticas de salud, para crear conciencia y conseguir un acceso justo y universal de terapias efectivas en HAP con el fin de mejorar la evolución de los pacientes. Por ello, estas recomendaciones buscan aplicar las estrategias contemporáneas de manejo de la HAP a la realidad actual de Argentina, reconociendo aspectos epidemiológicos propios, disponibilidad de fármacos eficaces, presentando un algoritmo aplicable a las posibilidades del país, y con opciones para superar las principales barreras que limitan su implementación en la práctica diaria.

Este documento de posición fue elaborado mediante un proceso estructurado centrado en el tratamiento contemporáneo de la hipertensión arterial pulmonar, convocando a médicos expertos en el tema en cuestión, quienes realizaron un análisis exhaustivo de la bibliografía disponible y redacción del presente documento. El mismo refleja el acuerdo alcanzado por el grupo de expertos y no reemplaza una guía de práctica clínica formal. No es un documento patrocinado por la industria farmacéutica.

Las recomendaciones deberán actualizarse en la medida que emerja nueva evidencia.

El presente documento de posición fue elaborado por representantes de sociedades científicas especializadas en cardiología y neumonología, convocados para integrar el grupo de expertos.

El proceso fue coordinado por los Dres. María Lorena Coronel, Guillermina Sorasio, Luis Lema y Adrián Lescano, quienes dirigieron la puesta en común como la generación y la edición final del documento.

Se utilizó Inteligencia Artificial para la realización de gráficos (1, 2 y 3), con supervisión del contenido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J **2022**; 43: 3618 – 3731.
2. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J **2024**; 64: 2401325.
3. Guan A, Dai Z, Lin J, et al. Global disease burden of pulmonary arterial hypertension: patterns and inequality in 1990-2021, with projections to 2035. BMC Public Health **2026**; 26: 4.
4. D'Alonzo GE, 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 - 349.
5. Iwahori T, Hayashi Y, Tsuchiya H, et al. Regional Disparities in Access to Specialized Facilities and Prescription Preference for Initial Pulmonary Arterial Hypertension Treatment - A Nationwide Study Using the National Database of Health Insurance Claims. Circ J **2026**; 90:736-738.
6. Chang KY, Duval S, Badesch DB, et al. Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Era: Early Insights From the Pulmonary Hypertension Association Registry. J Am Heart Assoc **2022**; 11: e024969.
7. Xie W, Yu Y, Huang Q, et al. Epidemiology and management patterns of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in China. Chin Med J (Engl) **2025**; 138: 1000 – 1002.
8. Mendes AA, Roncal CGP, Oliveira FRA, et al. Demographic and clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension caused by schistosomiasis are indistinguishable from other etiologies. Rev Soc Bras Med Trop **2020**; 53: e20190418.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med **2006**; 173: 1023 - 1030.
10. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. Chest **2019**; 156: 323 - 337.
11. Hoeper MM, Simon R Gibbs J. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. Eur Respir Rev **2014**; 23: 450 – 457.
12. Yogeswaran A, Annis JS, Fünderich M, et al. Male survival disadvantage in pulmonary hypertension: independent of aetiology, age, disease severity, comorbidities and treatment. EBioMedicine **2026**; 123: 106063.
13. Toro V, Mougin M, Brossat C, et al. Breast Cancer Reveals Latent BMPR2-Related Susceptibility to Pulmonary Hypertension. Circulation **2026**; 153: 516 – 533.
14. Talavera ML, Cáneva JO, Favaloro LE et al. Hipertensión arterial pulmonar Registro de un centro de referencia en Argentina. RAMR **2014**; 2: 144 – 152.
15. Echazarreta DF, Perna ER, Coronel ML, et al. Collaborative registry of pulmonary hypertension in Argentina (RECOPILAR). Final analysis. Medicina (B Aires) **2021**; 81: 180 - 190.
16. Silva Croome N, Costas Martignano P, Lema L et al. Argen HP: Registro Intersocietario de Hipertensión Pulmonar en Argentina. Análisis del registro multicéntrico ARGEN-HP. Trabajo N° 0735, presentado en el 51° Congreso Argentino de Cardiología de la Sociedad Argentina de Cardiología **2025**: p. 246. Abstract.
17. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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.
18. Del Pozo R, Cruz-Utrilla A, Escribano-Subias P. Prognostic Stratification and Treatment for Pulmonary Arterial Hypertension. Gaps and Promising Remedies. Arch Bronconeumol **2023**; 59: 617 - 618.
19. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. Chest **2015**; 147: 1063 - 1071.
20. 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.
21. 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.
22. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, et al. Early risk prediction in idiopathic versus connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. ERJ Open Res **2021**; 7: 00854-2020.
23. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J **2017**; 50: 1700889.
24. Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, et al. Predicting mortality during long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. ERJ Open Res **2021**; 7: 00837-2020.
25. Yogeswaran A, Richter MJ, Sommer N, et al. Advanced risk stratification of intermediate risk group in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ **2020**; 10: 2045894020961739.
26. 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.

27. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. Eur Respir J **2022**; 59: 2102419.
28. Ahmed A, Ahmed S, Kempe D et al. Evaluation of the European Society of Cardiology/European Respiratory Society derived three- and four-strata risk stratification models in pulmonary arterial hypertension: introducing an internet-based risk stratification calculator. Eur Heart J Open **2023**; 3: oead012.
29. 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.
30. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, et al. Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. Chest **2020**; 157: 376 - 383.
31. Badagliacca R, Papa S, Matsubara H, et al The importance of right ventricular evaluation in risk assessment and therapeutic strategies: Raising the bar in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol **2020**; 301: 183 – 189.
32. Diez M, Cáneva J, Diez A, et al. START Investigators. Risk stratification, prognosis, and survival in a pulmonary arterial hypertension cohort in Latin America. A multicenter study. Respir Med Res **2023**; 83: 100945.
33. Conde RE, Diez M, Dueñas R, et al. Manejo clínico de la hipertensión arterial pulmonar. Relevancia del ventrículo derecho. Medicina (B Aires) **2021**; 81: 624 -636.
34. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant **2017**; 17: 32041 - 32047.
35. Badagliacca R, Raina A, Ghio S, et al. Influence of various therapeutic strategies on right ventricular morphology, function and hemodynamics in pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant **2018**; 37: 365 – 375.
36. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol **2018**; 266: 229 – 235.
37. Vicenzi M, Caravita S, Rota I, et al. The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension. PLoS One **2022**; 17: e0265059.
38. El-Kersh K, Zhao C, Elliott G, et al. Derivation of a risk score (REVEAL-ECHO) based on echocardiographic parameters of patients with pulmonary arterial hypertension. Chest **2023**; 163: 1232 - 1244.
39. Ghio S, Badagliacca R, D'Alto M, et al. Right ventricular phenotyping in incident patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant 2024; 43: 1668 – 1676.
40. Badagliacca R, Ghio S, D'Alto M, et al. Relevance of echocardiography-derived phenotyping in pulmonary arterial hypertension patients treated with initial oral combination therapy. Am J Respir Crit Care Med **2024**; 210: 362 – 365.
41. Lescano A, Conde R, Caneva J, et al. Mapping right ventricular adaptation in pulmonary arterial hypertension: insights from a six-phenotype model. Eur Heart J **2025**; 46: ehaf784.2934.
42. Dardi F, Boucly A, Benza R, et al Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J **2024**; 64: 2401323.
43. Sahay S, Visovatti S, Tonelli AR, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Consensus Statement on Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. J Heart Lung Transplant **2025**; 44: e73 - e131.
44. Badagliacca R, Vizza CD, Lang I, et al. Pulmonary pressure recovery in idiopathic, hereditary and drug and toxin-induced pulmonary arterial hypertension: determinants and clinical impact. Vasc Pharm **2022**; 146: 107099.
45. Boucly A, Beurnier A, Turquier S, et al. Risk stratification refinements with inclusion of haemodynamic variables at follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J **2024**; 64: 2400197.
46. Coronel ML, Diez M, Lema L. Recomendaciones para la realización de cateterismo cardíaco derecho en hipertensión pulmonar. Documento conjunto de la Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Fed Arg Cardiol **2022**; 51 (Suplemento 2): 4 - 22.
47. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. Circulation **2018**; 137: 693 - 704.
48. Ghio S, D'Alto M, Badagliacca R, et al. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance after therapy initiation or escalation in patients with pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol **2017**; 230: 53 - 58.
49. Guignabert C,Aman J,Bonnet S, etal. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: current insights and future directions. Eur Respir J **2024**; 64: 2401095.
50. Weiss A, Boehm M, Egemnazarov B, et al. Kinases as potential targets for treatment of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. Br J Pharmacol **2021**; 178: 31 - 53.
51. Frantz RP, McLaughlin VV, Sahay S, et al. Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension (TORREY): a randomised, double blind, placebo controlled phase 2 trial. Lancet Respir Med **2024**; 12: 523 – 534.
52. Guignabert C, Humbert M. Targeting transforming growth factor-β receptors in pulmonary hypertension. Eur Respir J **2021**; 57: 2002341.
53. Guignabert C, Savale L, Boucly A, et al. Serum and pulmonary expression profiles of the activin signaling system in pulmonary arterial hypertension. Circulation **2023**; 147: 1809 – 1822.
54. Boucly A, Song S, Keles M, et al. Clustering Patients with pulmonary hypertension using the plasma proteome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **2025**; 211: 1492 – 1503.
55. Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, et al. Positive Vasoreactivity Testing in Pulmonary Arterial Hypertension: Therapeutic Consequences, Treatment Patterns, and Outcomes in the Modern Management Era. Circulation **2024**; 149: 1549 - 1564.
56. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. N Engl J Med **1992**; 327: 76 - 81.
57. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation **2005**; 111: 3105 - 3111.
58. Cascino TM, McLaughlin VV. Upfront Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Time to Be More Ambitious than AMBITION. Am J Respir Crit Care Med **2021**; 204: 756 - 759.
59. Boucly A, Savale L, Jaïs X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med **2021**; 204: 842 - 854.
60. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med **2015**; 373: 834 – 844.
61. Habib NG, Adhia A, Lopez D, et al. Selection of Endothelin Receptor Antagonists in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Comprehensive Narrative Review. Adv Ther **2026**; 43: 468 - 519.
62. 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.
63. Barnes H, Brown Z, Burns A, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. Cochrane Database Syst Rev **2019**: CD012621.
64. Garcia AR, Blanco I, Ramon L, et al. Predictors of the response to phosphodiesterase-5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension: an analysis of the Spanish registry. Respir Res **2023**; 24: 223.
65. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med **2021**; 9: 573 - 584.
66. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J **2017**; 50: 1602425.
67. Rahaghi FF, Trivieri MG, Sahay S. The role of riociguat in combination therapies for pulmonary arterial hypertension. Respir Med **2023**; 211: 107196.
68. Mihalek AD, Scott CD, Mazimba S. Evaluating Riociguat in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Real-World Perspective. Vasc Health Risk Manag **2022**; 18: 823 - 832.
69. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med **2005**; 353: 2148 – 2157.
70. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation **2009**; 119: 2894 – 2903.

71. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation **2008**; 117: 3010 – 3019.
72. Ghofrani HD, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med **2013**; 369: 330 - 340.
73. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. N Engl J Med **1996**; 334: 296 - 301.
74. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med **2002**; 165: 800 - 804.
75. Lescano A, Giacommi G, Botta CE, et al. Real-world evidence of subcutaneous treprostinil use in pulmonary arterial hypertension in Argentina. Ther Adv Respir Dis **2022**; 16: 17534666221132735.
76. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med **2015**; 373: 2522 - 2533.
77. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol **2021**; 78: 1393 - 1403.
78. Coghlan JG, Gaine S, Channick R, et al. Early selexipag initiation and long-term outcomes: insights from randomised controlled trials in pulmonary arterial hypertension. ERJ Open Res **2023**; 9: 00456-2022.
79. Saleh KM, Mallat J, Mohammed S, et al. Comparative efficacy and safety of prostacyclin therapies for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. Front Med (Lausanne) **2025**; 12: 1643220.
80. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med **2004**; 351: 1425 – 1436.
81. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, et al. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol **2017**; 14: 603 – 614.
82. Sitbon O, Boucly A, Weatherald J, et al. Drugs targeting novel pathways in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J **2025**; 66: 2401830.
83. Ghofrani HA, Gomberg-Maitland M, Zhao L, et al. Mechanisms and treatment of pulmonary arterial hypertension. Nat Rev Cardiol **2025**; 22: 105 – 120.
84. Stump B, Waxman AB. Pulmonary Arterial Hypertension and TGF-β Superfamily Signaling: Focus on Sotatercept. BioDrugs **2024**; 38:743 - 753.
85. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med **2021**; 384: 1204 - 1215.
86. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al; STELLAR Trial Investigators. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med **2023**; 388: 1478 – 1490.
87. McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, et al; HYPERION Trial Investigators. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. N Engl J Med **2025**; 393: 1599 - 1611.
88. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, et al; ZENITH Trial Investigators. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. N Engl J Med **2025**;392: 1987 - 2000.
89. Abdulelah M, Ezenna C, Jenil-Franco A, et al. Clinical outcomes and safety of sotatercept in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vascul Pharmacol **2025**; 160: 107520.
90. Shalabi L, Tabassum S, Al Zoubi BM, et al. Efficacy and safety of sotatercept in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. Naunyn–Schmiedebergs Arch Pharmacol **2025**; 398: 16767 – 16778.
91. Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA, et al. A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA. Eur Respir J **2025**; 66: 2401435.
92. Hoeper MM. Sotatercept in pulmonary arterial hypertension: revolution, risk and the road ahead. Eur Respir J **2025**; 66: 2501633.
93. KEROS Therapeutics. Keros Therapeutics Announces Additional Update on the Phase 2 TROPOS Trial. Date last updated: 15 January **2025**. Disponible en https://ir.kerostx.com/news-releases/news-release-details/keros-therapeutics-announces-additional-update-phase-2-tropos/ Acceso 11 de Agosto de 2026.
94. Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J **2017**; 50: 1602449.
95. Martin de Miguel I, Cruz-Utrilla A, Oliver E, et al. Novel Molecular Mechanisms Involved in the Medical Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Int J Mol Sci **2023**; 24: 4147.
96. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. Circulation **2013**; 127: 1128 – 1138.
97. Rothman AMK, Villar S, Middleton J, et al. Positioning Imatinib for pulmonary arterial hypertension: a dose finding phase 2 study. Am J Respir Crit Care Med **2025**; 211: 1018 – 1027.
98. Gillies H, Chakinala MM, Dake BT, et al. IMPAHCT: a randomized phase 2b/3 study of inhaled imatinib for pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ **2024**; 14: e12352.
99. van Campen JSJA, de Boer K, van de Veerdonk MC, et al. Bisoprolol in idiopathic pulmonary arterial hypertension: an explorative study. Eur Respir J **2016**; 48: 787 – 796.
100. Zhang H, Wei Y, Zhang C, et al. pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension: a sham-controlled randomized PADN-CFDA trial. JACC Cardiovasc Interv **2022**; 15: 2412 – 2423.
101. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. Circ Res **2014**; 115: 165 – 175.
102. Ventetuolo CE, Baird GL, Barr RG, et al. Higher estradiol and lower dehydroepiandrosterone-sulfate levels are associated with pulmonary arterial hypertension in men. Am J Respir Crit Care Med **2016**; 193: 1168 – 1175.
103. Kawut SM, Archer-Chicko CL, DeMichele A, et al. Anastrozole in pulmonary arterial hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med **2017**; 195: 360 – 368.
104. Kawut SM, Feng R, Ellenberg SS, et al. Pulmonary hypertension and anastrozole (PHANTOM): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med **2024**; 210: 1143 – 1151.
105. Lu M, Chen L-Y, Gairhe S, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist treatment of established pulmonary arterial hypertension improves interventricular dependence in the SU5416-hypoxia rat model. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol **2022**; 322: L315 – L332.
106. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. Chest **2015**; 148: 1043 – 1054.
107. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, et al. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. Circulation **2020**; 141: 678 – 693.
108. Sahay S, Chakinala MM, Kim NH, at al. Contemporary Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A U.S. Perspective. Am J Respir Crit Care Med **2024**; 210: 581 – 592.
109. Madonna R, Biondi F. Sotatercept: New drug on the horizon of pulmonary hypertension. Vascul Pharmacol **2024**; 157: 107442.
110. Estrada RA, Sahay S, Tonelli AR. Treatment of pulmonary hypertension after seven world symposia. Ther Adv Respir Dis **2025**; 19: 17534666251342898.
111. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). Circulation **2014**; 129: 57 – 65.
112. Wang P, Hu L, Yin Y, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. Thromb Res **2020**; 196: 251 – 256.
113. Howard LSGE, He J, Watson GMJ, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover trials. Ann Am Thorac Soc **2021**; 18: 981 – 988.
114. Muñoz L, Coronel ML, Perna ER, et al. Déficit de hierro: una comorbilidad emergente en hipertensión arterial pulmonar. Rev Fed Arg Cardiol **2024**; 53: 9 -13.
115. Olsson K and Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial Hypertension. Eur Respir Rev **2016**; 25: 431 – 437.
116. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. Pulm Circ **2015**; 5: 435 – 465.

117. Preston IR, Howard LS, Langleben D, et al., Management of pulmonary hypertension in special conditions. Eur Respir J **2024**; 64: 2401180.
118. Morris NR, Kermeen FD, Jones AW, et al. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. Cochrane Database Syst Rev **2023**; 3: CD011285.
119. García-Zamora S, Pulido L, Sosa-Liprandi M, et al. Consensus Document on the Role of Adult Vaccination in the Prevention of Cardiovascular Events. Joint statement by the Argentine Federation of Cardiology (FAC), Argentine Society of Cardiology (SAC), and the Argentine Council of Cardiology Residents (CONAREC). Rev Fed Arg Cardiol **2025**; 54 (Suplemento 7): 3 – 23.
120. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J **2024**; 64: 2401324.
121. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med **2013**; 369: 809 – 818.
122. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. Am Heart J **2014**; 167: 210 – 217.
123. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med **2000**; 132: 425 – 434.
124. Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M, et al. Treprostinil administered to treat pulmonary arterial hypertension using a fully implantable programmable intravascular delivery system: results of the DelIVery for PAH trial. Chest **2016**; 150: 27 – 34.
125. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant **2018**; 37: 1235 – 1244.
126. Blette BS, Moutchia J, Al-Naamani N, et al. Is low-risk status a surrogate outcome in pulmonary arterial hypertension? An analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med **2023**; 11: 873 – 882
127. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med **2021**; 203: 484 – 492.
128. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol **2010**; 55: 1915 – 1922.
129. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med **2002**; 347: 322 – 329.
130. Sandoval J, Gaspar J, Peña H, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J **2011**; 38: 1343 - 1348.
131. Savale L, Benazzo A, Corris P, et al. Transplantation, bridging, and support technologies in pulmonary hypertension. Eur Respir J **2024**; 64: 2401193.
132. Leard L, Holm A, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the international Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant **2021**; 40: 1349 - 1379.
133. Cantres-Fonseca O, Kennedy JLW. Where's the Easy Button? The Many Barriers to Care for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Heart Assoc **2022**; 11: e027967.
134. Van Alsten SC, Harris JK. Cost-Related Nonadherence and Mortality in Patients with Chronic Disease: A Multiyear Investigation, National Health Interview Survey, 2000-2014. Prev Chronic Dis **2020**; 17: E151.
135. Kjellström B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, et al. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERJ Open Res **2020**; 6: 00299-2020.
136. Bluro I, Coronel ML; Atamañuk A, et al. Adherencia y acceso a la medicación en pacientes con Hipertension Arterial Pulmonar en centros de referencia en Argentina. Trabajo N° 0166, presentado en el 49° Congreso Argentino de Cardiología de la Sociedad Argentina de Cardiología, Octubre **2023**.
137. Orozco-Levi M, Souza R, Bluro IM, et al. Pathway to care, treatment and disease burden of pulmonary arterial hypertension: a real-world survey of physicians and patients in Latin America. BMJ Open **2024**; 14: e087263.
138. Prisco SZ, Kantorovich A, Liu Y, et al. PVRI Innovative Drug Development Initiative Access to Care Workstream. Global Resource Disparities between Pulmonary Hypertension Centers: Results from the International Survey by the PVRI IDDI Access to Care Workstream. Pulm Circ **2026**; 16: e70229.
139. Newman J, Ghani H, Munagala S, et al. The Pulmonary Hypertension Global Patient Survey: understanding the experiences and perspectives of patients. ERJ Open Res **2025**; 11: 00297-2025.
140. Ghio S, Badagliacca R, D'Alto M, et al. Pulmonary arterial hypertension: right ventricular phenotyping to improve risk assessment at follow-up. Eur Heart J **2026**. Doi: 10.1093/eurheartj/ehag023.