

MANEJO CLÍNICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR. RELEVANCIA DEL VENTRÍCULO DERECHO

RAFAEL E. CONDE¹, MIRTA DIEZ², RUBÉN DUEÑAS³, GUILLERMO GIACOMI⁴, LUIS LEMA⁵, ADRIÁN LESCANO⁶, EDUARDO R. PERNA⁷, NAYELI ZAYAS HERNÁNDEZ⁸, SERGIO V. PERRONE⁹
(GRUPO DE EXPERTOS LATINOAMERICANOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR)

¹Fundación Neumológica Colombiana, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia, ²Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, ³Clinica Shaio, Bogotá, Colombia S.A, ⁴Servicio de Cardiología Clínica e Invasiva, Hospital Interzonal de Agudos Oscar Alende, Unidad de IC avanzada e HTP, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina, ⁵Departamento de Hipertensión Pulmonar, Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL, Córdoba, Argentina, ⁶Departamento de Cardiología, Sanatorio Trinidad Quilmes, Servicio de Cardiología, Grupo BASA salud, Provincia de Buenos Aires, Argentina, ⁷División de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J. F. Cabral, Corrientes, Argentina, ⁸Departamento de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, ⁹Hospital de Alta Complejidad en Red EL Cruce - Néstor Kirchner, Instituto FLENI e Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, Buenos Aires, Argentina

Resumen La hipertensión arterial pulmonar (HAP) requiere procesos estructurados de diagnóstico y estratificación de riesgo, siendo la función del ventrículo derecho (VD) un marcador pronóstico central. Los principales objetivos terapéuticos en la HAP son mejorar y/o intentar revertir la disfunción del VD y mantener condición de bajo riesgo. Actualmente existen múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción cuya combinación en doble o triple terapia ha mostrado mejores resultados que la monoterapia. Evidencia actual demuestra la importancia de incorporar tempranamente prostanoideos parenterales al esquema, mejorando la funcionalidad del VD y la supervivencia. En esta revisión se refleja el papel de la función del VD en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la HAP. Se recomienda la evaluación sistemática y estandarizada del VD, así como el inicio temprano de tratamiento combinado en riesgo intermedio-alto para obtener las metas de alcanzar y mantener un riesgo bajo y/o evitar la progresión de la HAP.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, ventrículo derecho, diagnóstico, algoritmo de tratamiento, terapia combinada, Latinoamérica

Abstract *Relevance of right ventricle in the clinical management of pulmonary arterial hypertension.*

Pulmonary arterial hypertension (PAH) requires structured processes of diagnosis and risk stratification, being the function of the right ventricle (RV) a hallmark prognosis determinant. The main therapeutic goals in PAH are to improve and try to revert RV dysfunction and maintaining a low risk. Currently, there are multiple treatments with different mechanisms of action, the combination of which in double or triple therapy has shown improved results compared to monotherapy. Recent clinical evidence shows the importance of early incorporation of parenteral prostanoids to the scheme, improving RV function and survival. In this review, we discuss the role of the RV function in the diagnosis, prognosis, and follow-up of PAH. We recommend the systematic and standardised evaluation of the RV as well as the early initiation of combined treatment in cases of intermediate-high risk to try to reach and keep the patient with PAH at a low risk and / or avoid the progression of PAH.

Key words: pulmonary arterial hypertension, right ventricle, diagnosis, treatment algorithm, combined therapy, Latin America

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La función del ventrículo derecho (VD) es un marcador pronóstico fundamental en el manejo clínico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).
- Mejorar la disfunción del VD mediante remodelamiento vascular e inicio temprano de la terapia combinada es clave para intentar mantener a los pacientes con HAP en un riesgo bajo.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La evaluación sistemática y estandarizada del VD es clave para una adecuada evaluación pronóstica tanto al inicio como durante el seguimiento.
- La evidencia disponible en Latinoamérica sobre HAP es limitada y es necesario evaluar y validar las variables de riesgo y los algoritmos de tratamiento en este perfil poblacional.

Listado de abreviaturas

3D FEY: fracción de eyección tridimensional; 3D Strain: deformación tridimensional del ventrículo derecho; AD: aurícula derecha; AMBITION: *Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*; ARE: antagonista del receptor de la endotelina; BMPR2: receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea; CAF: cambio de área fraccional; cAMP: adenosín monofosfato cíclico; CarHAP: registro colombiano de HAP; CF: clase funcional; COMPERA: *Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*; DFSVD: diámetro de fin de sístole del ventrículo derecho; DGVD: disfunción grave del ventrículo derecho; DTI: imagen de Doppler tisular; Ea: elastancia arterial; Ees: elastancia telesistólica; Ees/Ea: relación entre la elastancia telesistólica y arterial; Ea/Ees: relación entre la elastancia arterial y elastancia telediastólica; EDV: volumen telediastólico; EDPVR: relación presión-volumen telediastólica; ESC/ERS: Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS); ESV: volumen telesistólico; ET-1: endotelina; FAC: área fraccional; FPHR: *French Pulmonary Hypertension Registry*; FDE-5i: inhibidor de la fosfodiesterasa-5; GCs: guanilato ciclasa; GMPc: guanósín monofosfato cíclico; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HINPULSAR: Hipertensión PULmonar y aSociaciones en la Argentina; HP: hipertensión pulmonar; ICD: insuficiencia cardíaca derecha; IE: índice de excentricidad; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión arterial de enclavamiento pulmonar; Qp/Qs: cociente flujo pulmonar/sistémico; REVEAL: *Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*; Pes: presión telesistólica; Pmax: presión máxima; RECOPI-

LAR: Registro Colaborativo de Hipertensión Pulmonar en Argentina; RMC: resonancia magnética cardíaca; RRCD: remodelado reverso del corazón derecho; RVP: resistencia vascular pulmonar; SLVD: dimensión de la deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo; TEI: índice de Tei; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VD: ventrículo derecho; VD dP/dt: tasa de cambio de presión del ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VRT: velocidad del reflujo tricuspídeo; WHO: *World Health Organization*.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de hipertensión pulmonar [HP]) es una enfermedad rara con pronóstico grave que se caracteriza por una alteración de la estructura y permeabilidad de la vasculatura pulmonar con el consecuente aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP). La prevalencia estimada a nivel mundial es de 10 a 16 casos por millón de habitantes y una incidencia anual de 2.0 a 3.2 casos por millón de habitantes¹⁻³.

La HAP requiere un diagnóstico temprano y la evaluación de la severidad mediante herramientas de estratificación de riesgo multiparamétricas que incluyen la clase funcional (CF), capacidad de ejercicio, variables bioquímicas, ecocardiográficas y hemodinámicas^{2, 4}. Diversas publicaciones demuestran que más del 75% de los pacientes diagnosticados presentan algún grado de disfunción sistólica del VD, siendo grave en el 19% de los casos⁵.

El algoritmo de tratamiento en la HAP está orientado por metas terapéuticas y requiere la evaluación inicial del riesgo y el seguimiento de la respuesta al tratamiento⁶. El objetivo principal es alcanzar y mantener un perfil de bajo riesgo que permita mejorar el estado funcional, la calidad de vida y aumentar la supervivencia⁴. La evaluación del VD es una herramienta clave durante este proceso, ya que su deterioro precede a la manifestación clínica y puede estar presente incluso en pacientes con bajo riesgo⁷.

Las terapias específicas de la HAP se centran principalmente en tres vías fisiopatológicas: la vía de las prostaciclina, del óxido nítrico y de la endotelina⁸. El tratamiento combinado atacando diferentes vías ha demostrado beneficios adicionales respecto a la monoterapia⁹, siendo superior cuando se administra desde el inicio^{10, 11}. Dos estudios recientes han mostrado resultados prometedores con triple terapia, incluyendo prostaciclina parenteral en fases tempranas de la intervención, con mejoras funcionales y hemodinámicas y remodelado reverso del corazón derecho (RRCD)^{11, 12}.

Es importante considerar las diferencias regionales para establecer un diagnóstico y tratamiento adecuados de la HAP¹. En Latinoamérica, la escasa evidencia disponible sobre esta enfermedad supone una limitación importante en su manejo clínico-terapéutico.

Debido a los recientes avances en el conocimiento de la fisiopatología y la relevancia del VD en la HAP es necesario armonizar las recomendaciones y evidencia científica disponible. El objetivo del presente trabajo es revisar el papel de la morfología y función del VD en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la HAP, el impacto pronóstico del RRCD y el cambio de paradigma que implica en el abordaje clínico y la estrategia terapéutica, en particular, en Latinoamérica.

Bases fisiopatológicas en la hipertensión arterial pulmonar

Uno de los grandes hallazgos de los últimos años ha sido reconocer la estrecha relación entre la supervivencia y la función del VD¹³. El Registro HINPULSAR (Hipertensión PULmonar y aSociaciones en la ARgentina) informó que uno de cada tres pacientes con HAP presenta disfunción grave del ventrículo derecho (DGVD)¹⁴. Por tanto, es esencial conocer la fisiopatología del VD para detectar de manera temprana el fallo cardíaco e iniciar el tratamiento previo al deterioro funcional^{2, 15}.

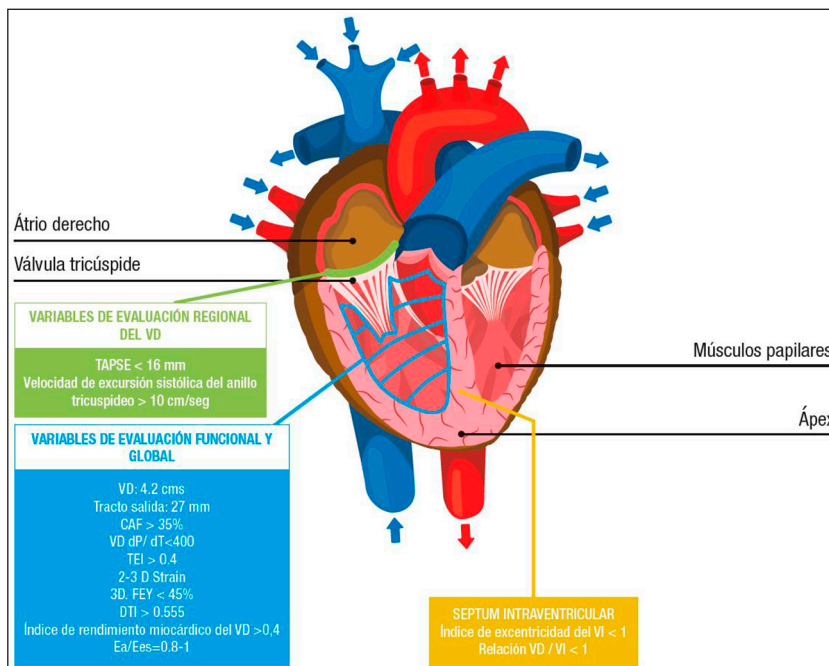
Unidad cardiopulmonar e importancia de la poscarga

El VD consta de una estructura de paredes delgadas con forma de media luna, que presenta un 10-15% mayor volumen, una pared más delgada y menor masa que el ventrículo izquierdo. El VD normal está acoplado al retorno venoso sistémico y a la circulación pulmonar, proporcionando una transferencia eficiente de sangre a las arterias pulmonares¹⁶ (Fig. 1).

Debido a la relación directa entre el aumento de la poscarga arterial y la insuficiencia cardíaca derecha (ICD), una evaluación exhaustiva de la HAP requiere considerar la unidad cardiopulmonar (compuesta por el VD y la vasculatura pulmonar) como un único sistema en lugar de entidades separadas¹³.

El acoplamiento ventrículo-arterial es la relación entre la contractilidad ventricular y la poscarga y es un indicador de eficiencia cardiovascular. El VD se adapta al incremento crónico de la poscarga en HP mediante el aumento progresivo de la contractilidad para preservar el acoplamiento VD-arterial¹⁶. Cuando este mecanismo compensatorio resulta insuficiente, se produce la hiper-

Fig. 1.— Ilustración del ventrículo derecho junto con sus características anatómicas más relevantes, variables de evaluación funcional del mismo y valores de referencia⁶¹⁻⁶⁴



VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; AD: aurícula derecha; CAF: cambio de área fraccional; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricúspide; VD dP/dt: tasa de cambio de presión del ventrículo derecho; 3D Strain: deformación 3D del ventrículo derecho; 3D FEY: fracción de eyección 3D; DTI: imagen de Doppler tisular; Relación Ea/Ees: relación elastancia arterial (Ea)/ elastancia telediastólica (Ees); IE: índice de excentricidad; TEI: índice de Tei

trofia de las paredes seguida de dilatación del VD¹³. La medida más objetiva del acoplamiento entre el ventrículo y el sistema arterial es la relación entre la elastancia sistólica y arterial (Ees/Ea)^{13, 15} (Fig. 2). El acoplamiento óptimo sucede cuando se da una máxima transferencia entre el ventrículo y el sistema arterial (Ees/Ea = 1). La incapacidad del VD de adaptarse al aumento en la poscarga conlleva una disminución progresiva de la función sistólica del VD e ICD como posible desenlace, con incremento de las presiones y dilatación de las cavidades derechas como característica resultante^{13, 15, 17-19}.

En general, se considera que el tratamiento de la HAP debería centrarse en conseguir una reducción de la RVP o de la presión arterial pulmonar media (PAPm), como componente determinante de la Ea.

Otros factores implicados en la hipertensión arterial pulmonar

La adaptación del VD es un proceso complejo en el que también entran en juego la activación neuro-hormonal, la perfusión coronaria y el metabolismo miocárdico¹³. Debido a la interdependencia entre órganos, la activación de mecanismos como el estrés oxidativo, el desequilibrio hormonal o la reducción en la perfusión y congestión, entre otros, puede tener consecuencias adversas en la estructura y función de diversos órganos (síndrome clínico multiorgánico)²⁰. El estudio del metabolismo de ácidos grasos en sangre y miocardio reveló la asociación de la HAP con esteatosis cardíaca y lipotoxicidad; esta última, a su vez, relacionada con una reducción de la oxidación de ácidos grasos²⁰.

Existen 2 patrones de remodelado ventricular: adaptativo o maladaptativo. El remodelado adaptativo se asocia con un cociente masa/volumen mayor y una función sistó-

lica y diastólica preservada. El remodelado maladaptativo se caracteriza por mayor hipertrofia excéntrica, y una función sistólica y diastólica más deteriorada²¹.

También se ha atribuido un papel importante al componente genético destacando la mutación del *BMPR2* (receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea) cuya presencia está asociada con la gravedad de la ICD²².

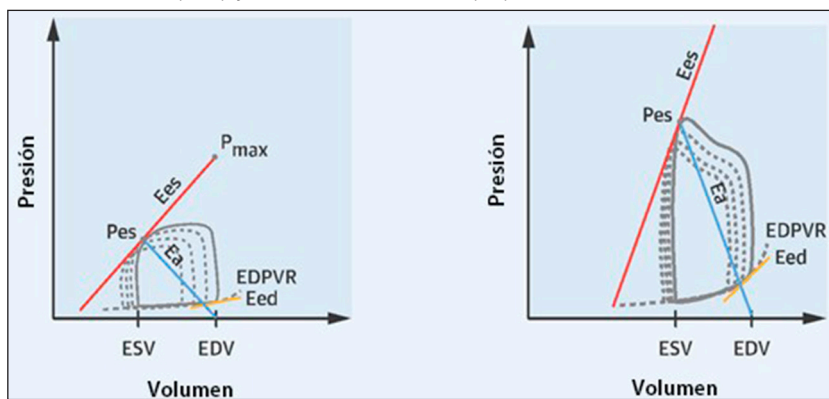
Es importante remarcar el papel que desempeña la interdependencia ventricular en el VD sobrecargado¹⁵ que puede alterar la geometría del ventrículo izquierdo¹³ dando lugar a una reducción del gasto cardíaco y afectando al llenado del ventrículo izquierdo²³.

Cabe destacar la importancia pronóstica del tamaño y la presión de la aurícula derecha (AD), siendo un factor relacionado con la supervivencia^{24, 25} y una de las variables utilizadas para la estratificación del riesgo en las guías actuales^{4, 17, 26}.

Remodelado reverso del corazón derecho

Dado que la dilatación del VD precede a la ICD, revertir este proceso debería ser una prioridad terapéutica en el manejo de la HAP²⁷. El RRCD, definido como la reducción del área de la AD y VD y del índice de excentricidad del ventrículo izquierdo, está asociado con una mayor supervivencia²⁷. La probabilidad de RRCD es una función sigmoidea de la reducción de la RVP¹², por lo que deben buscarse terapias más agresivas que consigan una mayor reducción de esta variable. Pese a que existe evidencia limitada de tratamientos que reviertan este proceso, un estudio reciente demostró que la triple terapia combinada de inicio con ambrisentan, tadalafilo y treprostinil subcutáneo redujo la RVP un 69% y consiguió el RRCD en todos los pacientes tratados¹².

Fig. 2.- Circuito presión/volumen en el ventrículo derecho normal (izquierda) y con sobrecarga de presión (derecha). En el ventrículo derecho con sobrecarga de presión se observa un incremento en elastancia telesistólica (Ees), elastancia telediastólica (Eed) y elastancias arteriales (Ea)¹⁶



Pes: presión telesistólica; Pmax: presión máxima; ESV: volumen telesistólico; EDV: volumen telediastólico; EDPVR: relación presión-volumen telediastólica.

Reproducido con traducción al español con permiso de la revista

Herramientas de evaluación del ventrículo derecho en hipertensión arterial pulmonar

El estudio inicial, cuando existe sospecha clínica, tiene en consideración los factores de riesgo, el perfil clínico² y utiliza herramientas como el electrocardiograma^{4, 6} y la radiografía de tórax y el ecocardiograma. Una evaluación exhaustiva requerirá la integración de diferentes parámetros², siendo de especial importancia la caracterización del VD²⁸.

Ecocardiograma

Es una herramienta rápida, precisa y ampliamente utilizada en pacientes con disnea y sospecha clínica, ya que proporciona parámetros morfológicos y funcionales del VD y el ventrículo izquierdo mediante determinaciones cualitativas y hemodinámicas²⁸. Asimismo, diversas publicaciones remarcan la importancia de ajustar las mismas a la superficie corporal de los pacientes, en forma similar a las cámaras izquierdas²⁹.

Existen diversos parámetros ecocardiográficos de importante valor pronóstico que expresan la función sistólica del VD, como la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE), el valor de la onda S del Doppler tisular, el cambio del área fraccional (FAC) y la dilatación de las cavidades como el crecimiento de la AD, la dimensión de la deformación longitudinal de la pared libre del VD (SLVD) y el diámetro de fin de sístole del VD (DFSVD). Asimismo, la presencia de derrame pericárdico, como indicador de incremento de las presiones de cavidades derechas, se relaciona con mayor riesgo. En los últimos años, las dimensiones SLVD y DFSVD se han posicionado como importantes predictores de desenlace en HAP³⁰. El TAPSE es un marcador de la función longitudinal sistólica del VD y está recomendado en diversas guías para la evaluación de la severidad y la respuesta al tratamiento en la HAP³¹, pese a que su variabilidad durante el remodelado del VD lo convierte en una herramienta con escasa predicción evolutiva.

La ecocardiografía transtorácica es una herramienta fundamental para el cribado de la HP en sujetos asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo, como familiares de primer grado de pacientes diagnosticados con HAP hereditaria³², pacientes con VIH o esclerodermia. También permite diagnosticar la DGVD, un marcador importante de mal pronóstico en pacientes con HAP³³.

La cuantificación de la velocidad del reflujo tricuspídeo (VRT) permite sospechar la presencia de HP (< 2.9 metros/segundo baja probabilidad, 2.9-3.6 metros/segundo probabilidad intermedia y \geq 3.6 metros/segundo alta probabilidad), en aquellas condiciones donde se excluye la presencia de obstrucción del TSVD, válvula pulmonar o arteria pulmonar²⁵. Se dispone también de datos indirectos como el tiempo de aceleración del flujo pulmonar

(< 100 m/segundo), el comportamiento paradójico del septum interventricular y la dilatación de cavidades derechas y arteria pulmonar.

En los últimos años, diversos informes de la deformación ventricular (*Strain Rate*) han demostrado su correlación con el pronóstico y permiten el agregado de un dato objetivo a una disfunción latente en muchos casos por las metodologías convencionales descritas.

El test de solución agitada debe utilizarse para descartar la presencia de *shunt* intracardiaco y el ecocardiograma transesofágico está indicado en aquellos casos donde es indispensable confirmar la presencia de una comunicación intracardiaca.

Imagen por resonancia magnética

Es una herramienta no invasiva y reproducible y una de las más precisas en la evaluación de la morfología y función del VD, aunque su uso está limitado por su coste y disponibilidad¹³. Esta técnica proporciona información pronóstica esencial como el volumen sistólico, gasto cardíaco, grado de hipertrofia y fracción de eyección^{2, 4}. Se ha propuesto que la fracción de eyección, medida mediante Resonancia Magnética Cardíaca (RMC), es el marcador más importante de la función del VD en la HAP⁶. En pacientes con HP, la RMC tiene utilidad tanto durante el proceso de diagnóstico de la enfermedad como en la evaluación de la eficacia del tratamiento. En pacientes con HP asociada a cardiopatías congénitas es imprescindible para el diagnóstico de anomalías extracardiacas y la evaluación del cociente flujo pulmonar/sistémico (Qp/Qs).

Cateterismo cardíaco derecho

Tras la sospecha de HAP que han proporcionado las técnicas anteriores, el proceso diagnóstico se complementa mediante el cateterismo derecho²³. Esta técnica permite, en primer lugar, obtener las presiones de cavidades derechas, arterias pulmonares y de enclavamiento pulmonar necesarias para establecer el diagnóstico de HP. En segundo lugar, de acuerdo con los valores obtenidos, es posible tipificarla en pre o poscapilar, lo cual tiene implicaciones terapéuticas. La definición actualizada de HAP requiere la presencia de PAPm > 20 mmHg en reposo, PCP \leq 15 mmHg y RVP \geq 3 unidades Wood⁴. En tercer lugar, las determinaciones hemodinámicas representan una herramienta incuestionable para la estratificación de riesgo, ya que expresan la repercusión de la enfermedad sobre la funcionalidad del VD³⁴. Para este fin, la RVP, la presión de la AD, el gasto cardíaco (IC) y la saturación venosa mixta de oxígeno son predictores independientes de evolución y mortalidad, y han sido incluidos en todas las puntuaciones de riesgo^{4, 13, 35-37}. En algunas circunstancias, el deterioro hemodinámico precede a las manifestaciones clínicas, lo que remarca la importancia de la evaluación

hemodinámica periódica en HAP, tanto en asintomáticos como, especialmente, en situaciones de deterioro funcional, empeoramiento de la HAP y necesidad de escalar tratamiento.

Estrategia terapéutica en hipertensión arterial pulmonar

Estratificación del riesgo

La estrategia de elección terapéutica actual depende del nivel de riesgo, calculado mediante la integración de diferentes parámetros^{4,26}.

Las guías de 2015 de la ESC/ERS en HP recomiendan una estrategia flexible para predecir el riesgo mediante un enfoque de estratificación multiparamétrico⁴ que fue validado mediante el análisis retrospectivo de registros de pacientes^{7,38}. Este sistema de estratificación incorpora variables clínicas, de ejercicio, bioquímicas, ecocardiográficas y hemodinámicas y permite clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto⁹.

Otra herramienta validada de estratificación es la ecuación³⁵ y puntuación posterior^{36,37} REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*). El refinamiento de estas herramientas dio lugar a la puntuación REVEAL 2.0 con 11 variables que permiten predecir el deterioro clínico con mayor capacidad de discriminación que las estrategias COMPERA (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*) o FPHR (*French Pulmonary Hypertension Registry*)³⁹.

Es importante remarcar la importancia de la CF, un parámetro presente en todas las escalas de riesgo y una

de las prioridades terapéuticas⁶, pese a la limitación de su subjetividad y poca reproducibilidad que refuerza la necesidad de considerar otros parámetros complementarios en la estratificación del riesgo⁴⁰.

Estrategia terapéutica

El desarrollo de terapias específicas para la HAP y la combinación de éstas ha supuesto una mejora sustancial en el pronóstico y en el planteamiento terapéutico con metas más ambiciosas a largo plazo^{19,41}.

El algoritmo de tratamiento propuesto actualmente comprende un proceso escalonado que requiere la evaluación inicial del riesgo y el seguimiento sistemático de la respuesta al tratamiento⁴. Las guías europeas recomiendan una estrategia orientada por metas donde se integran diferentes indicadores pronósticos⁴.

El objetivo del tratamiento es alcanzar o mantener un perfil de bajo riesgo, lo que se asocia con una mejora en la funcionalidad del VD, capacidad de ejercicio, calidad de vida y supervivencia^{4,7}. Para ello, será clave la intervención temprana previa al deterioro del paciente⁶, idea que se ve reforzada por el deterioro en la fracción de eyección del VD que puede ocurrir en pacientes clínicamente estables^{7,42}.

La estrategia de tratamiento en pacientes con HAP se puede resumir de manera secuencial en la Figura 3⁴.

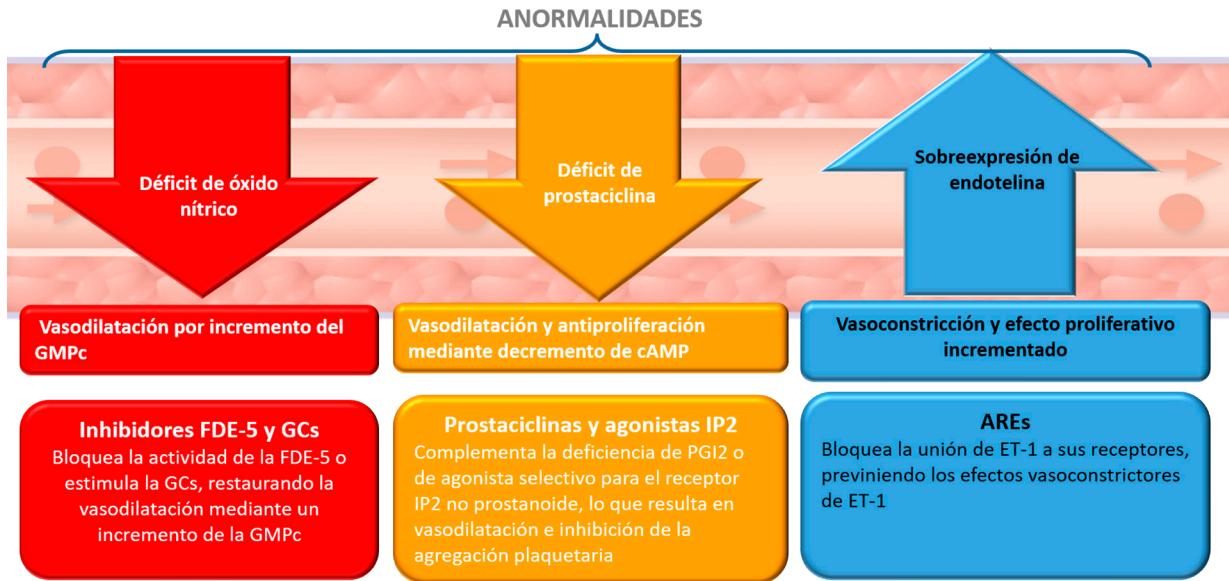
Terapias disponibles

Las terapias específicas de la HAP disponibles actualmente se centran principalmente en tres vías de la función endotelial: prostaciclina, óxido nítrico y endotelina^{4,43,44} (Fig. 4).

Fig. 3.– Resumen del abordaje terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar

- | |
|--|
| <p>(1) Abordaje inicial con medidas generales y terapias de soporte, y derivación a expertos de referencia.</p> <p>(2) Evaluación de la vasorreactividad.</p> <p>(3) Inicio del tratamiento con antagonistas de los canales de calcio en pacientes vasorreactivos o tratamientos específicos para la HAP en base a la estratificación del riesgo en aquellos no reactivos.</p> <p>En los pacientes no vasorreactivos:</p> <p>(4) Evaluación de la respuesta al tratamiento inicial; cuando no se logre un riesgo bajo se propone evaluar combinaciones de tratamientos aprobados o trasplante de pulmón en casos de alto riesgo.</p> |
|--|

Fig. 4.– Mediadores involucrados en la hipertensión arterial pulmonar



GMPc: guanosín monofosfato cíclico; FDE-5: fosfodiesterasa-5; GCs: guanilato ciclasa; cAMP: adenosín monofosfato cíclico; AREs: antagonistas receptores de la endotelina; PGI2: prostaglandina I2 (prostaciclina); ET-1: endotelina

Debido al carácter vasoconstrictor de la endotelina, se han desarrollado diferentes antagonistas del receptor de la endotelina (ARE) como bosentan, ambrisentan y macitentan. El mecanismo de acción de fármacos dirigidos a la vía del óxido nítrico se basa en la inhibición de la fosfodiesterasa-5 (FDE-5); sildenafil, tadalafil y vardenafil o la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (riociguat). Existen diferentes análogos de las prostaciclina como treprostinil, iloprost, beraprost (no aprobado en Latinoamérica en la actualidad) y epoprostenol, además de la reciente incorporación a esta familia de selexipag, un agonista selectivo del receptor de prostaglandinas I2⁴¹. Esta familia de fármacos se recomienda en situaciones de riesgo intermedio-alto y su administración puede realizarse por diferentes vías dependiendo del fármaco⁸. Los pacientes vasorreactivos deben recibir antagonistas de los canales de calcio en dosis altas. Las terapias de soporte con diuréticos, digoxina, espirolactona u oxigenoterapia se utilizan para mejorar la falla clínica del VD o la hipoxemia⁴.

Terapia combinada

Pese a la mejora en la supervivencia y otros desenlaces clínicos asociada con la terapia específica para la HAP, la mortalidad de esta enfermedad sigue siendo alta⁶. Debido a la interrelación entre las vías implicadas en la HAP, la utilización combinada de tratamientos dirigidos a diferentes cascadas moleculares aporta beneficios adicionales a los informados con el tratamiento en monoterapia⁹.

La terapia combinada con diferentes tratamientos específicos de la HAP aparece como una alternativa eficaz en determinadas situaciones como son el fracaso de la monoterapia, pacientes con riesgo intermedio-alto, o en aquellos donde no se puede obtener un bajo riesgo⁴⁵. El abordaje inicial ha consistido en la adición secuencial del agente en monoterapia⁴⁶, al que le ha seguido un interés creciente por terapias iniciales más agresivas incorporando directamente una combinación doble o triple en pacientes *naïve* al tratamiento (terapia combinada de inicio o *upfront*). Diferentes estudios muestran una mejora superior en parámetros hemodinámicos, de ejercicio o marcadores cardíacos con la terapia combinada de inicio en comparación con la monoterapia o la terapia secuencial^{10, 11}. Los resultados de un metaanálisis mostraron una reducción mayor del riesgo de deterioro clínico y de las hospitalizaciones con la terapia combinada en comparación con la monoterapia. Aunque los resultados de mortalidad no fueron significativos, mostraron una mejor tendencia con el tratamiento combinado⁴⁷.

Doble terapia combinada

Mientras que los beneficios de la estrategia secuencial fueron limitados⁴⁸, la doble terapia combinada de inicio tuvo algunos resultados prometedores, aunque determinados estudios deben interpretarse con cautela dado su número reducido de pacientes^{49, 50}. En la Tabla 1 se muestra un resumen de los resultados obtenidos en distintos estudios con doble o triple terapia combinada de inicio.

TABLA 1.– Resumen de estudios que utilizaron terapia combinada de inicio para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Estudio - autor	Diseño	Tratamiento	HAP/Clase funcional	Número de pacientes	Desenlaces
Kemp, 2012 ⁴⁸	Análisis retrospectivo	Terapia combinada: epoprostenol + bosentan vs. epoprostenol (monoterapia)	HAP idiopática, hereditaria o asociada a anorexígenos CF (NYHA): III y IV	69	Mejora significativamente superior en RVP y caminata de 6 minutos en pacientes con terapia en combinación vs monoterapia.
Sitbon, 2014 ¹¹	Análisis retrospectivo	Terapia triple combinada: epoprostenol, bosentan y sildenafilo	CF (NYHA): III y IV	19	Mejora significativa en la caminata de 6 minutos, CF y variables hemodinámicas
AMBITION ¹⁰ Galiè, 2015	Aleatorizado, doble-ciego, prospectivo	Ambrisentan y tadalafilo en combinación, ambrisentan (monoterapia), tadalafilo (monoterapia)	CF (WHO): II y III	500	Respuesta clínica satisfactoria significativamente superior con terapia combinada vs monoterapia. Diferencias significativamente superiores con terapia combinada vs monoterapia en: porcentaje de hospitalizaciones, niveles de NT-proBNP y caminata de 6 minutos.
Hassoun, 2015 ⁵⁰	Prospectivo, multicéntrico	Terapia combinada: ambrisentan + tadalafilo	HAP asociada a esclerodermia CF (WHO) II y III	24	Reducción significativa en: masa ventricular derecha, RVP, TAPSE, caminata de 6 minutos y NT-proBNP.
Sitbon, 2016 ⁵³	Análisis retrospectivo	Terapia combinada: bosentan + sildenafilo, bosentan + tadalafilo, ambrisentan + tadalafilo, ambrisentan + sildenafilo	CF (NYHA): II-IV	97	Mejora significativa en todos los grupos en: caminata de 6 minutos, índice cardíaco, BNP, presión de la AD, RVP.
Van de Veerdonk, 2017 ⁵²	Análisis retrospectivo	Terapia doble combinada: ARE (ambrisentan, bosentan, macitentan o sitaxentan) + FDE-5i (sildenafil o tadalafilo) o monoterapia	CF: II y III	80	Reducción significativamente superior en RVP, presiones pulmonares, NT-proBNP en terapia combinada vs monoterapia. Volumen y estrés de la pared del VD mejoró con la terapia combinada y se mantuvo con la monoterapia. La mejora en fracción de eyección del VD fue superior con la terapia combinada vs monoterapia.
Badagliacca, 2018 ¹⁷	Análisis retrospectivo	Oral + prostanoides, doble oral, oral (monoterapia), prostanoides (monoterapia)	HAP idiopática	69	Mejora hemodinámica, reducción en presión del ventrículo derecho y RVP superior y mayor proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos en el grupo oral + prostanoides.
Estudio ITALY D'Alto, 2018 ⁶⁰	Análisis retrospectivo multicéntrico	Terapia combinada: tadalafilo + ambrisentan	HAP idiopática o asociada a enfermedad del tejido conectivo CF (WHO): I-IV	56	Mejoras significativas en: CF, capacidad de ejercicio, NT-proBNP, parámetros hemodinámicos, presión arterial pulmonar, índice cardíaco, RVP.
Estudio OPTIMA Sitbon, 2019 ⁵¹	Prospectivo, multicéntrico, brazo único, abierto, Fase IV	Terapia combinada: tadalafilo + macitentan	CF WHO: II-III	46	Reducción del 47% en la RVP, presión de la AD 440 m y NT-proBNP del 65%. Aumento de la proporción de pacientes con al menos 3 criterios de bajo riesgo (del 23,9% al 68,2%).
D'Alto, 2020 ¹²	Análisis retrospectivo	Terapia triple combinada: ambrisentan, tadalafilo y treprostinil subcutáneo	HAP idiopática CF (WHO): I-IV	21	Reducción de la puntuación REVEAL, presión auricular derecha, presión pulmonar arterial, RVP, NT-proBNP y CF. El índice cardíaco y la caminata de 6 minutos aumentaron. Reducción del área del VD y AD, mejora del índice de excentricidad del VD

HAP: hipertensión arterial pulmonar; CF: clase funcional; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral; RVP: resistencia vascular pulmonar; WHO: World Health Organization; NYHA: New York Heart Association; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo; ARE: antagonistas del receptor de la endotelina; FDE-5i: inhibidor de la fosfodiesterasa-5; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho

AMBITION (*Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*) fue el primer estudio aleatorizado y controlado con placebo donde se mostró que la terapia combinada de primera línea con ambrisentan y tadalafilo (ARE e inhibidores FDE-5) reducía de manera significativa el riesgo de fallo clínico en comparación con el tratamiento en monoterapia¹⁰. Sin embargo, este estudio no evaluó parámetros hemodinámicos. El estudio OPTIMA demostró posteriormente una mejora hemodinámica con la terapia combinada de inicio con macitentan y tadalafilo⁵¹.

Un estudio retrospectivo en pacientes con HAP en CF II y III reportó una reducción más pronunciada en la RVP, presiones pulmonares y péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en pacientes tratados con ARE e inhibidores de la FDE-5 al inicio, en comparación con los que recibieron el tratamiento en monoterapia⁵². Estos resultados concuerdan con los publicados con anterioridad con combinaciones similares^{10, 46, 49, 53}. Cabe remarcar que en otro estudio, la reducción en la RVP fue mayor en el grupo que combinaba tratamiento oral y prostanoideos que la comunicada en el grupo de doble terapia oral o terapia oral en monoterapia¹⁷. La terapia combinada con ambrisentan y tadalafilo se mostró efectiva también en pacientes con HAP asociada a esclerodermia, con una reducción de la RVP y una mejoría en la relación volumen/presión pulmonar, entre otros parámetros⁵⁰.

Triple terapia combinada

En las guías actuales se recomienda la terapia triple combinada en pacientes con respuesta inadecuada a la terapia doble secuencial, cuando el tratamiento inicial resulta en riesgo intermedio-alto o en caso de deterioro durante el seguimiento^{4,9}. En un estudio piloto retrospectivo se describió por primera vez la efectividad a largo plazo de la terapia triple combinada de inicio (epoprostenol, bosentan y sildenafil) mostrando mejorías en la CF, capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos cardiopulmonares¹¹. En un estudio posterior, la combinación de ambrisentan, tadalafilo y treprostinil subcutáneo se asoció con una mejora funcional y hemodinámica, con RRCD en pacientes con HAP no reversible¹² (Tabla 1). Aunque estos estudios tienen un tamaño muestral reducido, ambos presentan resultados sin precedentes respecto a la terapia triple combinada, con mejoras clínicas y hemodinámicas mayores que las obtenidas con la doble terapia y mostrando la mayor reducción en RVP informada hasta la fecha^{11, 12}. En el estudio TRITON, se comparó la triple terapia frente a la doble terapia, mostrando mejoras hemodinámicas, en NT-proBNP y variables clínicas, sin diferencias entre ambos esquemas en la semana 26⁵⁴.

Uso de prostanoideos parenterales

La vía de las prostaciclina representa un abordaje importante en el tratamiento de la HAP, pese a que se considera una vía subutilizada por la dificultad de su manejo⁸. En un estudio retrospectivo, la mejora en determinantes del VD se observó únicamente en pacientes tratados con prostanoideos, mientras que no se detectaron diferencias en el grupo que recibió terapia oral⁵⁵. Los autores de una revisión apuntaron a la eficacia del epoprostenol intravenoso como estrategia para reducir al máximo la PAP⁴¹. En un análisis de 1259 pacientes con HAP del registro francés, la terapia triple combinada de inicio con una prostaciclina intravenosa/subcutánea y dos agentes orales se asoció con una reducción del riesgo de muerte⁵⁶. Por último, estudios recientes han mostrado cambios dramáticos en parámetros hemodinámicos con terapias combinadas de inicio que incluían prostanoideos parenterales^{11, 17}, con un mayor efecto en la reducción de la RVP y con RRCD¹².

En definitiva, la reciente evidencia clínica apunta a la necesidad de un cambio de paradigma que propicie la incorporación temprana de prostanoideos parenterales en combinación con otros fármacos, como estrategia para mantener un bajo riesgo, mejorando la funcionalidad del VD y la supervivencia.

Experiencia con hipertensión arterial pulmonar en Latinoamérica

Llamamiento gubernamental

El diagnóstico y tratamiento de la HAP tiene un gran coste para los sistemas sociosanitarios, incluso en países con estándares apropiados. Este coste se ve incrementado si la clase funcional empeora, reflejando, una vez más, la importancia del diagnóstico precoz. Se ha observado que en países como Colombia los pacientes con HAP asumen un coste indirecto muy elevado en relación con sus ingresos mensuales, lo que podría comprometer el cumplimiento del tratamiento⁵⁷. Por tanto, establecer un diagnóstico temprano y completo que guíe en la toma de decisiones apropiadas no solo ayudaría a mejorar los desenlaces clínicos, sino que también contribuirá a aliviar los costes relacionados con la HAP.

Situación en Latinoamérica

A pesar de que Latinoamérica ha participado en el 12% de los ensayos clínicos en HAP, la evidencia disponible en esta enfermedad es limitada en comparación con la existente en Europa o América del Norte. Este hecho dificulta en gran medida la comprensión de la enfermedad o las

características del paciente³. Los registros nacionales son herramientas que han permitido una mejor comprensión de la epidemiología y evolución clínica de la enfermedad a nivel regional y son muy útiles en el desarrollo de guías clínicas y algoritmos de diagnóstico específicos¹. Se han desarrollado diferentes registros de pacientes con HAP en Latinoamérica, principalmente en Argentina (entre los que se encuentran HINPULSAR y RECOPILAR [Registro Colaborativo de Hipertensión Pulmonar en Argentina]), Brasil y Chile¹. En el Registro colombiano de HAP CarHAP se incluyeron 546 pacientes con HAP grupos I y IV desde infantes hasta 80 años de las 7 instituciones de referencia para la atención de la enfermedad. La edad predominante fue 40-50 años y el 73% eran mujeres. La proporción de grupo I fue del 63% mientras que el grupo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica fue del 36.9%. La distribución por subgrupo de HAP grupo I mostró que el 60% correspondía a cardiopatías congénitas y el 16% a idiopáticas. De forma general, el 14% de los pacientes recibieron un análogo de prostaciclina como consecuencia de la progresión de la enfermedad y disfunción del VD.

El perfil del paciente latinoamericano es diferente al europeo/norteamericano en varias características. En Latinoamérica la población es más joven¹, existen importantes diferencias de altitud, una mayor prevalencia de HAP asociada a enfermedad cardíaca congénita y, exclusivamente en Brasil, de HP asociada a esquistosomiasis^{1,58}. Se han identificado también trastornos del estado nutricional asociados a la HAP en Argentina con una elevada prevalencia de obesidad⁴⁴. A la hora de evaluar el perfil del riesgo del paciente latinoamericano es importante considerar que los pacientes consultan habitualmente con una CF muy deteriorada⁵⁹, existiendo

gran heterogeneidad epidemiológica, diferencias socio-económicas y de acceso a la medicación.

En definitiva, los datos limitados sobre esta enfermedad en Latinoamérica refuerzan la necesidad de validar las estrategias de estratificación de riesgo y algoritmos de tratamiento en la población latinoamericana.

Conclusiones y recomendaciones

– En pacientes con HAP, se debe aspirar a conseguir y mantener un riesgo bajo en busca del remodelamiento vascular y VD favorable, lo que implica una evaluación exhaustiva tanto al inicio como durante el seguimiento, con inicio temprano de la terapia y con combinación de drogas en caso de riesgo intermedio-alto.

– La evaluación sistemática y estandarizada del VD es clave para una adecuada evaluación pronóstica.

– Es necesario evaluar y validar las variables de riesgo y los algoritmos de tratamiento en la población latinoamericana.

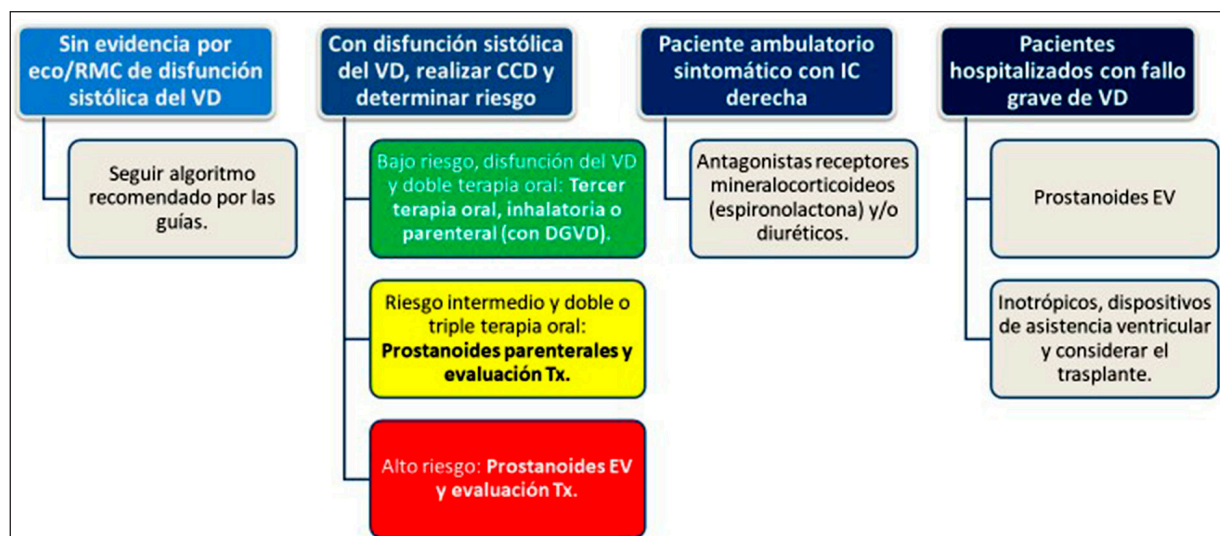
Propuesta de algoritmo de los expertos

En base a su experiencia de práctica clínica, este comité de expertos aconseja el siguiente algoritmo de tratamiento (Fig. 5):

– Además de la evaluación física y funcional tras el diagnóstico y la estratificación de riesgo, debe objetivarse el funcionamiento del VD en forma periódica.

– En pacientes sin evidencia por ecocardiograma/RMC de disfunción sistólica del VD, se recomienda seguir el algoritmo terapéutico vigente recomendado por las guías.

Fig. 5.– Algoritmo de tratamiento recomendado



RMC: resonancia magnética cardíaca; VD: ventrículo derecho; CCD: cateterismo cardíaco derecho; DGVD: disfunción grave del ventrículo derecho; Tx: tratamiento; EV: endovenosos; IC: insuficiencia cardíaca

– En caso de objetivar disfunción sistólica del VD, se debe completar la evaluación con cateterismo cardíaco derecho con 3 escenarios posibles según la estratificación de riesgo:

1. En pacientes de bajo riesgo que persisten con disfunción del VD bajo doble terapia oral, considerar escalar a una tercera terapia vía oral (selexipag), inhalatoria (iloprost-treprostínil) o, en casos seleccionados con marcada disfunción del VD, a una terapia parenteral por el mayor impacto en la reducción de la RVP.

2. En pacientes de riesgo intermedio a pesar de doble o triple terapia oral, se debe considerar el uso de prostanoides parenterales y evaluación para trasplante.

3. En pacientes de alto riesgo se recomienda el uso de prostanoides endovenosos y evaluación para trasplante.

– En pacientes ambulatorios se recomienda manejar la ICD mediante el uso de antagonistas de los receptores mineralocorticoides (espironolactona) y/o diuréticos.

– En pacientes hospitalizados con fallo grave de VD además de la terapia con prostanoides EV, se recomienda el uso de inotrópicos, dispositivos de asistencia ventricular y considerar el trasplante.

Agradecimientos: Por el soporte en la redacción y revisión del manuscrito proporcionado por el equipo de Adelphi Targis, formado por Maite Artés, Aina Siscart y las redactoras médicas Carla Granados Colomina y Katrin Zaragoza.

Esta publicación ha sido desarrollada con el soporte de Ferrer. Los autores firmantes del documento han participado en la definición del índice y contenido, desarrollo de la redacción, revisión de versiones preliminares y revisión y validación de la versión final del manuscrito.

Conflictos de intereses: El Dr. Rafael E. Conde ha recibido patrocinios de Pint pharma, Janssen-Actelion, Bayer en diferentes consejerías y en proyectos de investigación relacionados con la temática de la hipertensión pulmonar. La Dra. Mirta Diez ha recibido honorarios como ponente de Bago Arg, Janssen, Bayer y honorarios por su participación en un Advisory Board de Bago-Bayer. El Dr. Ruben Dueñas ha recibido honorarios de Janssen, Bayer, GSK y Pin. El Dr. Guillermo Giacomi ha recibido honorarios como asesor de Laboratorios Bago y como ponente de Bayer, Novartis, Janssen y Glaxo. El Dr. Luis Lema ha recibido honorarios por disertaciones de los Laboratorios Janssen, Bayer y Ferrer. El Dr. Adrián Lescano ha recibido honorarios por disertaciones y asesoramiento de los Laboratorios Bago, GSL y Janssen. El Dr. Eduardo R. Perna ha recibido honorarios por disertaciones y asesoramiento de los Laboratorios Bago, Ferrer, Servier, Abbott – St. Jude, Novartis, United Pharmaceuticals, Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Boehringer Ingelheim.

Bibliografía

1. Valverde AB, Soares JM, Viana KP, Gomes B, Soares C, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 106.

2. Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 583-96.
3. Echazarreta D, Perna E, Coronel ML, et al. I Registro Colaborativo de Hipertensión Pulmonar en Argentina (RECOPILAR). *Rev Fed Argentina Cardiol* 2014; 43: 146-9.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-75.
5. Lescano A, Damianich G, Crippa D, et al. Factores pronósticos en hipertensión pulmonar Nuestra experiencia. *Insufic Card* 2018; 13: 51-6.
6. Conde-Camacho RE, Rodríguez C. Metas en hipertensión pulmonar. *Rev Colomb Cardiol* 2017; 24: 34-40.
7. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175-81.
8. Perna ER, Coronel ML. La subutilización de la vía de las prostaciclina. Qué lugar ocupa el Selexipag? *Rev Fed Arg Cardiol* 2019; 48: 13-8.
9. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801889.
10. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834-44.
11. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1691-7.
12. 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: 376-83.
13. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801900.
14. Cursack G, Núñez C, Coronel ML, et al. Disfunción grave de ventrículo derecho por ecocardiografía en hipertensión arterial pulmonar: prevalencia, predictores clínicos, ecocardiográficos y tratamiento. *Insuf Card* 2017; 12: 16-23.
15. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 236-43.
16. Sanz J, Sanchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard H, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1463-82.
17. 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 Hear Lung Transplant* 2018; 37: 365-75.
18. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof BE. The success of pulmonary hypertension treatment: improved cardiac function by reducing the arterial load. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018761632.
19. Matsubara H, Ogawa A. Treatment of idiopathic/hereditary pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2014; 64: 243-9.
20. Rosenkranz S, Howard LS, Gombert-Maitland M, Hoepfer MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation* 2020; 141: 678-93.
21. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D22-33.

22. Van Der Bruggen CE, Happé CM, Dorfmueller P, et al. Bone morphogenetic protein receptor type 2 mutation in pulmonary arterial hypertension: A view on the right ventricle. *Circulation* 2016; 133: 1747-60.
23. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e578-622.
24. 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.
25. Bustamante-Labarta MH, Perrone S, Leon de la Fuente R, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1160-4.
26. Galìè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 0-3.
27. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Hear Lung Transplant* 2018; 37: 195-205.
28. Badagliacca R, Papa S, Hiromi M, 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: 183-9.
29. Romero G, Lescano A, Crippa D, et al. ¿Debemos cuantificar los diámetros de las cavidades derechas en relación con la superficie corporal? *Rev Argent Cardiol* 2017; 85: 505-9.
30. Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, et al. Right Heart End-Systolic Remodeling Index Strongly Predicts Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension: Comparison With Validated Models. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005771.
31. Shelburne NJ, Parikh KS, Chiswell K, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function and Response to Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol* 2019; 124: 1298-304.
32. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *Arch Bronconeumol* 2018; 54: 205-15.
33. Perna ER, Lescano A, Echazarreta A, et al. Early diagnosis of severe right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension through clinical evaluation. Insights from Argentine RECOPIAR Registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 145.
34. Conde-Camacho R, Cabrales-Arévalo J. El cateterismo derecho como herramienta en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar. *Rev Colomb Cardiol* 2017; 24: 28-33.
35. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-72.
36. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141: 354-62.
37. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: A Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Hear Lung Transplant* 2015; 34: 356-61.
38. 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.
39. Benza R, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest* 2019; 156: 323-37.
40. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 586-92.
41. Akagi S, Matsubara H, Nakamura K, Ito H. Modern treatment to reduce pulmonary arterial pressure in pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol* 2018; 72: 466-72.
42. Huis in 't Veld AE, Van de Veerdonk M, Spruijt O, et al. EXPRESS: Preserving right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: single centre experience with a cardiac magnetic resonance imaging-guided treatment strategy. *Pulm Circ* 2019; 204589401882455. Online ahead of print.
43. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 16: 13S-24S.
44. Lema L, Quino V, Saurit V, et al. Evaluation of nutritional status by body mass index in patients with pulmonary arterial hypertension in Latin America. *Heart Failure 2019. Poster Session*. En: <https://esc365.escardio.org/Congress/194316-evaluation-of-nutritional-status-by-body-mass-index-in-patients-with-pulmonary-arterial-hypertension-in-latin-america>; consultado marzo 2021.
45. Sergio V. Perrone. Estrategia terapéutica en hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4: 33-43.
46. Humbert M. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
47. Lajoie AC, Lauzière G, Lega J-C, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 291-305.
48. Hoeper MM. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691-4.
49. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Hear Lung Transplant* 2012; 31: 150-8.
50. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and Tadalafil Up-front Combination Therapy in Scleroderma-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1102-10.
51. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000673.
52. van de Veerdonk MC, Huis in t Veld AE, Marcus JT, et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700007.
53. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 47: 1727-36.
54. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of the Randomized

- Controlled TRITON Study. En: www.atsjournals.org; consultado marzo 2021.
55. Brittain E, Pugh M, Wheeler L, et al. Prostanoids but not oral therapies improve right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: E2119.
 56. Boucly A, Savale L, Weatherald J, et al. Impact of initial treatment strategy on long-term survival in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Respir J* 2018; OA271.
 57. Villaquiran C, Duenas R, Gomez E, Londono D. Cost Of Pulmonary Arterial Hypertension In A Developing Country (Colombia-South America). *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: A3297.
 58. Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar Federación Argentina de Cardiología. Diseño del Registro HINPULSAR Hipertensión Pulmonar y Asociaciones en la Argentina. *Insuf Card* 2010; 5: 126-31.
 59. Lescano A, Talavera L, Mazzei J, et al. The advanced functional class and variables of poor prognosis in pulmonary hypertension. Heart Failure 2016. Poster Session. En: <https://esc365.esccardio.org/Congress/HEART-FAILURE-2016/Poster-Session-1-Pulmonary-hypertension/134248-the-advanced-functional-class-and-the-variables-of-poor-prognosis-in-pulmonary-hypertension>; consultado marzo 2021.
 60. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Initial tadalafil and ambrisentan combination therapy in pulmonary arterial hypertension: cLinical and haemodynamic long-term efficacy (ITALY study). *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018; 19: 12-7.
 61. Jones N, Burns AT, Prior DL. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle-State of the Art. *Heart Lung Circ* 2019; 28: 1339-50
 62. Tello K, Gall H, Richter M, Ghofrani A, Schermuly R. Right ventricular function in pulmonary (arterial) hypertension. *Herz* 2019; 44: 509-516
 63. Wang TKM, Jellis C. The Role of Multimodality Imaging in Right Ventricular Failure. *Cardiol Clin* 2020; 38: 203-217
 64. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography, Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.