Departamento de Cardiología
Hospital Naval Pedro de Mayo de Buenos Aires

REMODELADO REVERSO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

Presentación de un caso clínico

Tesis para optar por el título de Especialista en Cardiología Clínica

Autora:
Dra. Briana Yicelle Torres Cervantes

Tutor:
Dra. Marcela Degrange
Cardióloga Universitaria

Facultad de Medicina
Posgrados Universidad Abierta Interamericana 2025

AGRADECIMIENTO

A Dios por la oportunidad de realizar mi postgrado en cardiología, por mi crecimiento personal y profesional. Un agradecimiento especial a mi familia, por acompañarme a construir este sueño, por su amor incondicional, comprensión y aliento constante en cada etapa de este camino. Sin su apoyo emocional y espiritual, nada de esto habría sido posible.

Al finalizar esta etapa tan significativa en mi formación profesional, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas e instituciones que hicieron posible la culminación de este postgrado.

Agradezco profundamente al Dr. Rafael Porcile, a la Dra. Marcela Degrange, Dr. Ruben Mayer, Dr. Bazterrica, por su experiencia y exigencia académica, que fueron fundamentales para mi crecimiento profesional.

A los docentes y tutores del programa de Cardiología/UAI, por compartir sus conocimientos con generosidad y por motivarme constantemente a ir más allá de los límites del conocimiento teórico.

Agradezco también a mis compañeros/as de carrera, por su apoyo, discusiones enriquecedoras y compañerismo durante este proceso.

A la Universidad Interamericana, Hospital Naval, Clínica Ciudad de la Vida, por brindarme el acceso a recursos, pacientes, estudios complementarios y espacios necesarios para desarrollarme profesionalmente.

Finalmente, gracias a todas las personas que, de una u otra forma, contribuyeron con este trabajo. A cada uno de ustedes, mi gratitud más profunda.

¡Siempre Gracias!

Tabla de Contenido

- Introducción…… 4
- Marco teórico…….. 5
- Hipertensión Pulmonar…..…….. 5
- Historia…… 5
- Definición……..…….. 6
- Epidemiología…… 8
- Fisiopatología…….. 9
- Clasificación……10
- Diagnóstico…….. 10
- Manifestaciones clínicas…… 10
- Técnicas de imagen……..…… 12
- Electrocardiograma…… 12
- Radiografía de tórax……..……13
- Ecocardiograma…….. 13
- Resonancia Magnética……..…….. 14
- Gammagrafía Pulmonar…… 15
- Cateterismo Cardiaco Derecho…… 15
- Estratificación de Riesgo……16
- Tratamiento……..17
- Medidas generales……..……..17
- Tratamiento farmacológico…… 19
- Remodelado Reverso……..…….. 23
- Implicaciones Clínicas y Pronósticas…….. 24
- Caso clínico……..26
- Conclusiones……....31
- Anexos……..32
- Bibliografía……44

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad compleja y progresiva caracterizada por el aumento anormal de la presión en la circulación pulmonar, que conduce a disfunción ventricular derecha y, en última instancia, a falla cardíaca. Esta enfermedad no solo representa un desafío clínico por su complejidad diagnóstica y terapéutica, sino también por su impacto directo en la calidad de vida y pronóstico de los pacientes afectados.

Uno de los aspectos más relevantes en la fisiopatología de la HP es el remodelado vascular pulmonar, proceso por el cual las arterias pulmonares sufren cambios estructurales y funcionales, como hipertrofia de la media, proliferación endotelial, fibrosis perivascular y rarefacción de la microvasculatura. Estos cambios no sólo perpetúan la hipertensión, sino que contribuyen activamente a su progresión. Tradicionalmente, el remodelado vascular ha sido considerado irreversible, especialmente en fases avanzadas de la enfermedad.

Tradicionalmente, el remodelado vascular ha sido considerado irreversible, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años, diversos estudios preclínicos y clínicos han sugerido que, bajo ciertas condiciones terapéuticas, es posible inducir un remodelado reverso, es decir, una regresión parcial o completa de las alteraciones estructurales y funcionales del lecho vascular pulmonar. Este fenómeno representa una nueva esperanza terapéutica, ya que podría traducirse en una mejoría no solo de los síntomas, sino también, una mejoría hemodinámica significativa y en la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la HP.

El presente trabajo de tesis tiene como objetivo analizar el fenómeno de remodelado reverso en el contexto de hipertensión pulmonar, analizando las bases fisiopatológicas que lo sustentan, los mecanismos celulares y moleculares implicados, la evidencia clínica actual respecto a intervenciones capaces de promoverlo. Asimismo, se discutirá el potencial terapéutico del remodelado reverso como estrategia innovadora en el manejo de esta enfermedad devastadora.

Palabras claves: Hipertensión pulmonar (HP), Remodelado reverso, Cateterismo cardiaco derecho (CCD).

MARCO TEÓRICO

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Historia

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad relativamente reciente en cuanto a su reconocimiento clínico y caracterización precisa. Aunque los síntomas relacionados como disnea progresiva, fatiga y signos de insuficiencia cardíaca derecha fueron observados desde el siglo XIX, no fue sino hasta el siglo XX que la enfermedad comenzó a definirse como una entidad nosológica diferenciada.

El primer caso documentado compatible con hipertensión pulmonar se remonta al año 1891, cuando el médico alemán Ernst von Romberg describió un caso de esclerosis de las arterias pulmonares sin afectación cardíaca o pulmonar aparente, lo que hoy podríamos interpretar como una forma temprana de hipertensión arterial pulmonar idiopática (Romberg, 1891). (1, 2)

Durante gran parte del siglo XX, la HP fue considerada una complicación secundaria de otras enfermedades, principalmente afecciones cardíacas o pulmonares. Sin embargo, en 1951, Dresdale y sus colegas realizaron estudios hemodinámicos con catéter de Swan-Ganz que confirmaron la existencia de hipertensión pulmonar primaria (HPP) como una entidad distinta, lo que marcó un hito en el diagnóstico moderno de la enfermedad (Dresdale et al., 1951). (2, 3)

En la década de 1960, Europa experimentó un aumento notable de casos de hipertensión pulmonar asociados al uso de medicamentos anorexígenos, como la aminorex. Esta epidemia subrayó el potencial de ciertos fármacos para inducir HP y motivó un mayor interés clínico y científico por esta condición.

A partir de los años 1990, la comprensión de la HP avanzó considerablemente gracias a estudios multicéntricos y a la aplicación sistemática del cateterismo cardíaco derecho. En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo la primera clasificación clínica de la HP, dividiéndola en cinco grupos según su causa subyacente, una categorización que sigue vigente y ha sido refinada en los congresos mundiales posteriores.(4)

El desarrollo de tratamientos específicos, como los análogos de prostaciclina, los antagonistas de los receptores de endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa

tipo 5, transformó radicalmente el enfoque terapéutico a partir del año 2000. Antes de estas terapias, la tasa de supervivencia a 5 años era menor al 40% para muchas formas de HP; con tratamientos modernos, esta cifra ha mejorado sustancialmente.

Hoy en día, la HP es reconocida como un grupo heterogéneo de enfermedades, con diferentes mecanismos fisiopatológicos y abordajes terapéuticos. La investigación continúa enfocada en el remodelado vascular, la biología del ventrículo derecho, y estrategias que apunten a modificar el curso de la enfermedad, como el remodelado reverso.

Definición

La hipertensión pulmonar es una condición clínica caracterizada por un aumento sostenido de la presión en la circulación pulmonar, lo que conlleva a una sobrecarga del ventrículo derecho (VD). Esta patología puede ser idiopática o secundaria a diversas causas, como enfermedades cardíacas izquierdas, tromboembolia crónica o enfermedades pulmonares intersticiales. La HP se asocia con una serie de alteraciones estructurales y funcionales en el sistema cardiovascular, incluyendo el remodelado vascular pulmonar y la disfunción del ventrículo derecho.

La definición de la hipertensión pulmonar se basa en la evaluación hemodinámica mediante cateterismo cardiaco derecho. Si bien los parámetros hemodinámicos representan el elemento central que caracteriza la HP, el diagnóstico final y la clasificación deben reflejar el contexto clínico y tener en consideración los resultados de todas las pruebas realizadas.

La hipertensión pulmonar se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) > 20 mmHg en reposo. Esta definición está respaldada por estudios que evaluaron el límite superior de la presión arterial pulmonar (PAP) normal en sujetos sanos (5)(6) y por estudios que investigaron la relevancia pronóstica de la PAP aumentada.

Es fundamental incluir la RVP y la presión de enclavamiento pulmonar (PEP) en la definición de HP precapilar con el fin de discriminar la PAP elevada debido a enfermedad vascular pulmonar (EVP) de la que está causada por cardiopatía izquierda, flujo sanguíneo pulmonar elevado o aumento de la presión intratorácica.

Con base en datos disponibles, el límite superior de la resistencia vascular pulmonar (RVP) normal y el umbral más bajo con relevancia pronóstica es 2 unidades Wood

(UW). (5,7,8,9). La RVP depende del área de superficie corporal y de la edad; los sujetos sanos de edad avanzada tienen valores de RVP más altos.

Los datos disponibles sobre el umbral más adecuado de PEP para discriminar la HP precapilar de la HP poscapilar son contradictorios. Aunque se considera que el límite superior de la PEP normal es de 12 mmHg, la edición previa de la guía ESC/ERS sobre el diagnóstico y tratamiento de la HP y la reciente recomendación consensuada de la ESC Heart Failure Association proponen un umbral más alto (PEP ≥ 15 mmHg) para el diagnóstico invasivo de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc). Además, casi todos los estudios sobre el tratamiento de la HAP han empleado un umbral de PEP ≤ 15 mmHg. Por lo tanto, se recomienda mantener una PEP ≤ 15 mmHg como umbral para la HP precapilar, señalando que cualquier umbral de PEP es arbitrario y que es necesario tener en cuenta el fenotipo del paciente, los factores de riesgo y los hallazgos ecocardiográficos, incluido el volumen auricular izquierdo, a la hora de diferenciar la HP precapilar de la HP poscapilar.

Los pacientes con HAP se caracterizan hemodinámicamente por la HP precapilar en ausencia de otras causas, como la HPTEC o la HP asociada a enfermedad pulmonar.

En todos los grupos de HP puede haber componentes precapilares y poscapilares que contribuyen a la elevación de la PAP. Particularmente, los pacientes mayores presentan comorbilidades que predisponen a la HP. La clasificación primaria de la HP debe estar basada en la causa presuntamente predominante del aumento de la presión pulmonar.

La HP poscapilar se define hemodinámicamente con PAPm > 20 mmHg y PEP > 15 mmHg. La RVP se usa para diferenciar a los pacientes con HP poscapilar que tienen un componente precapilar significativo [RVP > 2 UW—HP precapilar y poscapilar combinadas (HPpcc)] y los que no tienen este componente [RVP ≤ 2 UW— HP poscapilar aislada (HPpca)].

Algunos pacientes tienen PAPm elevada (> 20 mmHg) pero RVP baja (≤ 2 UW y PEP baja (≤ 15 mmHg). Estos pacientes se caracterizan frecuentemente por un flujo sanguíneo pulmonar elevado y, aunque tienen HP, no cumplen los criterios de HP precapilar o poscapilar. Este estado hemodinámico se podría describir con el término «HP no clasificada». Los pacientes con HP no clasificada pueden presentar cardiopatía congénita, enfermedad hepática, enfermedad de vía aérea, enfermedad pulmonar o hipertiroidismo, las cuales explicarían la elevación de la PAPm. Generalmente se recomienda el seguimiento clínico de este grupo de pacientes. En

caso de flujo sanguíneo pulmonar elevado, se debe explorar la etiología. Dado que, según la clasificación clínica, los grupos de HP comprenden diferentes entidades clínicas, puede haber umbrales hemodinámicos adicionales clínicamente relevantes para cada grupo de HP (ejemplo para la RVP), además de los umbrales generales de la definición hemodinámica de la HP.

Se ha reintroducido la HP durante el ejercicio que se define como una pendiente PAPm/gasto cardiaco (GC) > 3 mmHg/l/min entre reposo y ejercicio(10). La pendiente PAPm/GC es muy dependiente de la edad y el límite superior de la normalidad se sitúa en rangos de 1,6- 3,3 mmHg/l/min en decúbito supino (10) Una pendiente PAPm/GC > 3 mmHg/l/min no es fisiológica en sujetos < 60 años y rara vez está presente en sujetos sanos > 60 años. (10) El aumento patológico de la presión pulmonar durante el ejercicio se asocia con un peor pronóstico en pacientes con disnea durante el ejercicio (11) y en varias enfermedades cardiovasculares.

Epidemiología

La hipertensión pulmonar es un importante problema sanitario a nivel mundial. Todos los grupos de edad están afectados. Las estimaciones actuales indican una prevalencia de la HP de alrededor del 1% de la población global.

Debido a que las enfermedades cardíacas y pulmonares pueden causar HP, la prevalencia es más alta en individuos mayores de 65 años (12). Globalmente, la cardiopatía izquierda es la causa principal de HP, mientras que la enfermedad pulmonar, particularmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es la segunda causa más frecuente.

En Reino Unido, la prevalencia observada de la HP se ha duplicado en los últimos diez años y actualmente es de 125 casos/millón de habitantes (13). Independientemente de la entidad subyacente, el desarrollo de HP se asocia con un empeoramiento de los síntomas y mayor mortalidad.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) en países desarrollados presenta una incidencia y prevalencia de 48-55 casos por millón de adultos. Afecta predominantemente a individuos jóvenes , sobre todo en la hipertensión arterial pulmonar hereditaria (HAPH) la cual afecta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres casi el doble.

En Europa y Estados Unidos se diagnostican HAP con más frecuencia en pacientes mayores de 65 años. En la mayoría de los registros de HAP, la HAPI es el subtipo más frecuente (50 -60% de todos los casos). Seguida de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (TC) en un 15-30%, de ellas la más común es la esclerodermia, cardiopatías congénita (CC), e hipertensión portopulmonar.

Fisiopatología de la Hipertensión Pulmonar

La fisiopatología de la HP es compleja, multifactorial y varía según el grupo etiológico, pero en general involucra vasoconstricción pulmonar persistente, remodelado vascular, inflamación, trombosis in situ y disfunción o fallo del ventrículo derecho.

1. Disfunción endotelial: La alteración de la función endotelial es uno de los eventos iniciales clave. En condiciones normales, el endotelio pulmonar regula el tono vascular y el equilibrio entre vasoconstrictores (como endotelina-1 y tromboxano A2) y vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina). En la HP, este equilibrio se pierde, favoreciendo la vasoconstricción sostenida y el crecimiento celular anómalo.

2. Remodelado vascular: El remodelado vascular pulmonar es una característica distintiva de la HP y se refiere a los cambios estructurales en las arterias pulmonares, este proceso incluye:

- Proliferación de células musculares lisas.
- Hiperplasia de células endoteliales.
- Fibrosis inflamatoria perivascular.
- Hipertrofia de la íntima y media de las arterias pulmonares.

El resultado es el estrechamiento del lumen vascular, aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y progresión de la HP.

3. Inflamación y autoinmunidad: Se ha observado infiltración de linfocitos, macrófagos y otras células inflamatorias en los tejidos pulmonares. Además, algunas formas de HP, como las asociadas a enfermedades del tejido conectivo, tienen un fuerte componente autoinmune, contribuyendo al daño vascular crónico (14).

4. Trombosis in situ: La formación de microtrombos en las arteriolas pulmonares es frecuente, sobre todo en la HP tromboembólica crónica (HPTEC), pero también en otras formas de HP. Esto se debe a una combinación de daño endotelial, disminución de anticoagulantes naturales y alteración del flujo.

5. Disfunción del ventrículo derecho: El aumento crónico de la postcarga produce hipertrofia compensatoria del ventrículo derecho (VD). Con el tiempo, esta adaptación fracasa, dando lugar a dilatación, disfunción sistólica y eventualmente insuficiencia cardíaca derecha, principal causa de muerte en la HP.

Clasificación

En la guía de ESC/ERS 2022 se ha mantenido la estructura básica de la clasificación de la GPC ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar (15). El propósito general de la clasificación clínica de la HP sigue siendo categorizar las entidades clínicas asociadas a la HP, con base en mecanismos fisiopatológicos similares, presentación clínica, características hemodinámicas y estrategias terapéuticas. (Véase Tabla 1.)

Diagnóstico

La estrategia diagnóstica en la HP debe centrarse en dos tareas. El primer objetivo es despertar la sospecha de HP de manera temprana y acelerar la derivación a centros de HP de los pacientes con probabilidad alta de HAP, HPTEC u otras formas de HP grave. El segundo objetivo es identificar la enfermedad subyacente, especialmente la cardiopatía izquierda (grupo 2 de HP) y la enfermedad pulmonar (grupo 3 de HP), además de comorbilidades, para garantizar la clasificación, la evaluación del riesgo y el tratamiento adecuado.

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas de HP se relacionan fundamentalmente con la disfunción del ventrículo derecho (VD) y típicamente se asocian con el ejercicio en la fase temprana de la enfermedad (15). El síntoma principal es la presencia de disnea durante esfuerzos de intensidad progresivamente menor. Otros síntomas comunes

están relacionados con la fase y la gravedad de la enfermedad y se encuentran resumidos en la Figura 1. (Véase figura 1)

Para establecer una sospecha clínica, evaluar al paciente para llegar un diagnóstico, establecer terapéutica y seguimiento necesitamos de un equipo o unidad multidisciplinaria, dado que es una entidad compleja y se necesita de la intervención de muchos especialistas. Cabe destacar que la exploración física puede ser clave para identificar la causa subyacente de la HP (Véase Figura 2).

De acuerdo a los Registros Reveal y el Nacional francés el diagnóstico de HP se realiza en estadios avanzados de su clase funcional, por lo general en CF III Y IV. Dado que hay una demora de aproximadamente 27 meses entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico. (Véase anexo 1.)

Pruebas Diagnósticas

Cuando existe sospecha clínica y según los factores de riesgo, la exploración diagnóstica inicial de los pacientes con HP/HAP tiene por objeto identificar comorbilidades y causas o complicaciones posibles de la HP.

Las pruebas de laboratorio que se deben obtener en el momento del diagnóstico de la HP incluyen: hemograma, electrolitos séricos, pruebas de función renal y hepática, perfil ferrocinético, serología infecciosa. Se recomienda además pruebas inmunológicas básicas, incluido el cribado de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticentroméricos y anti Ro. El cribado de marcadores biológicos del síndrome antifosfolípido está recomendado para pacientes con HPTEC.
El BNP plasmático es un predictor independiente de mortalidad y la magnitud de su aumento se correlaciona positivamente con las cifras de PAPm, RVP y CF NYHA, y negativamente con los metros recorridos en la prueba de marcha de seis minutos, el volumen minuto (VM) y la supervivencia. Al interpretar estos resultados es necesario tener en cuenta la existencia de factores que modifican estos valores, bien sea aumentándolos (esfuerzo, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, hipertensión arterial, hipertiroidismo, tratamiento con glucocorticoides, cirrosis hepática con ascitis o hemorragia subaracnoidea) o disminuyéndolos (obesidad, tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, bloqueadores beta, espironolactona y otros diuréticos).

Las pruebas de función pulmonar y los análisis de gases en sangre arterial son necesarios para diferenciar los grupos de HP, evaluar las comorbilidades, la

necesidad de oxígeno suplementario y determinar la gravedad de la enfermedad (16).

El proceso diagnóstico inicial de los pacientes con sospecha de HP debe incluir espirometría forzada, pletismografía corporal, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y análisis de gases arteriales. En pacientes con HAP, las pruebas de función pulmonar suelen ser normales o mostrar leves alteraciones restrictivas, obstructivas o combinadas. Los trastornos más graves detectados en esta prueba se encuentran ocasionalmente en pacientes con HAP asociada a cardiopatías congénitas y en pacientes con HP del grupo 3.

En la evaluación del ventrículo derecho se pueden utilizar diferentes herramientas como el electrocardiograma, la radiografía de tórax o tomografía de tórax y el ecocardiograma. Una evaluación exhaustiva requerirá la integración de diferentes parámetros, siendo de especial importancia la caracterización del VD.

Técnicas de Imagen

Electrocardiograma

Las alteraciones en el ECG pueden despertar la sospecha de HP, proporcionar información pronóstica y detectar arritmias y signos de cardiopatía izquierda. En adultos con sospecha clínica de HP (ejemplo disnea durante el ejercicio sin causa conocida), la desviación del eje a la derecha tiene un valor predictivo alto de HP. Un ECG normal no excluye el diagnóstico de HP, pero combinado con títulos normales de biomarcadores (BNP/NT-proBNP) indica una probabilidad baja de HP en pacientes con sospecha o riesgo de HP (ejemplo tras embolia pulmonar aguda).(17)

Alteraciones electrocardiográficas en pacientes con HAP

- P pulmonale (P > 0,25 mV en la derivación II)
- Desviación del eje a la derecha o sagital (eje QRS > 90° o indeterminable)
- Hipertrofia del VD (R/S > 1, con R > 0,5 mV en V1; R en V1 + S en la derivación V5 > 1 mV)
- Bloqueo de rama derecha completo o incompleto (patrón qR o rSR en V1)
- Patrón de strain del VDa (depresión ST/inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas V1-4 e inferiores II, III, aVF)
- Intervalo QTc prolongado (inespecífico).

Radiografía de tórax

En la mayoría de los pacientes con HP se encuentran hallazgos anormales en la radiografía torácica; no obstante, una radiografía normal no excluye la presencia de HP (18). Los signos radiográficos de HP incluyen una configuración característica de la silueta del corazón debido a la dilatación del corazón derecho (AD/VD) y de la arteria pulmonar, en ocasiones con pérdida de la vasculatura periférica. Además, se puede detectar signos de la causa subyacente de la HP, como cardiopatía izquierda o enfermedad pulmonar. En la siguiente imagen veremos los signos radiográficos de HP y sus alteraciones concomitantes. (Véase Tabla 2).

Ecocardiografía

Independientemente de la etiología subyacente, la HP lleva a una sobrecarga de la presión y a la disfunción del VD, que se pueden detectar mediante ecocardiografía. (19). La ecocardiografía permite valorar la morfología y función del VI Y VD y anomalías valvulares, además permite estimar parámetros hemodinámicos. No obstante la ecocardiografía por sí sola no permite establecer el diagnóstico de HP, con ello se valora la probabilidad de presentar HP.

La disfunción del VD se puede evaluar con:

- Medición del cambio del área fraccional (CAF) del VD.
- Velocidad del anillo tricuspídeo que se derivan del Doppler tisular
- Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE)
- Deformación o strain miocárdico con técnica de Speckle-tracking bidimensional (STE 2D) de la movilidad de la pared libre del VD.

Todo lo anterior representan índices iso volumétricos y de la fase de eyección de la insuficiencia de bombeo del VD inducida por la carga. Los fundamentos que respaldan estas mediciones son firmes ya que mediante la medición de la función sistólica del VD se evalúa la adaptación de la contractilidad del VD al aumento de la poscarga y la dimensión aumentada del corazón derecho y la dilatación de la vena cava inferior reflejan un fallo de este mecanismo, por lo que se puede detectar una falta de adaptación. La graduación del derrame pericárdico y de la insuficiencia tricuspídea (RT) permite explorar adicionalmente la sobrecarga del VD y tiene relevancia pronóstica en estos pacientes. Además, el cociente TAPSE/PAPs que representa la medición no invasiva del acoplamiento VD-AP (20) puede ayudar al diagnóstico de HP. (21, 22, 23)

Todas estas variables son fisiológicamente interdependientes y su combinación, más que su evaluación aislada, proporciona información pronóstica adicional. (8, 9, 24).

En los últimos años, las imágenes de tensión del VD surgieron como una métrica superior de rendimiento sistólico del VD, superando algunas de las limitaciones de los parámetros ecocardiográficos convencionales. La tensión longitudinal del VD puede medirse tanto mediante imágenes Doppler tisular como mediante speckle-tracking Técnicas de ecocardiografía.

Además, la tensión longitudinal del VD medida mediante STE 2D ha demostrado ser clínicamente útil en pacientes con Miocardiopatía arritmogénica del VD, y tener un fuerte pronóstico. En la siguiente imagen se puede visualizar los diferentes parámetros ecocardiográficos ya mencionados, para la evaluación de la HP. (Véase Figura 3).

Se tiene que tener en cuenta que se debe cuantificar los diámetros de las cavidades derechas en relación con la superficie corporal total, según un estudio prospectivo, consecutivo, observacional y descriptivo que se realizó en Argentina con 1045 pacientes. Donde se estratifico a la población en 4 grupos, en relación a la SC: < 1.61 (G1), 1.61 - 1.8 (G2); 1.81-2 (G3) y >2 (G4). Conclusiones: Los diámetros del ventrículo derecho presentan diferencias significativas en relación a la superficie corporal de nuestros pacientes. Estos hallazgos son concordantes con la literatura sobre la necesidad de indexar las dimensiones del VD.

Resonancia magnética cardiaca (RMC)

La RMC es una técnica de imagen precisa y reproducible para evaluar el tamaño, la morfología y la función auricular y ventricular. Se puede obtener información adicional sobre la deformación o strain ventricular a partir de secuencias de bandas de saturación miocárdica (tagging) o del procesado de secuencias de cine (feature tracking). Además, la RMC se puede usar para medir el flujo sanguíneo en la arteria pulmonar, aorta y vena cava, lo cual permite cuantificar el volumen latido, cortocircuitos intracardiacos y flujo retrógrado. Al combinar la angiografía mediante RM con contraste y la imagen de perfusión pulmonar con realce tardío de gadolinio del miocardio se obtiene una imagen completa del corazón y de la vasculatura pulmonar. 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 HAP. Una de las limitaciones de esta técnica es que no se ha establecido un método para estimar la PAP. Pese a su alta sensibilidad para detectar

signos tempranos de HP y diagnosticar cardiopatías congénitas, el coste y la disponibilidad de esta técnica dificultan su uso en el proceso diagnóstico inicial de la HAP. (25)

Gammagrafía Pulmonar

Gammagrafía Pulmonar de ventilación/perfusión [planar o tomografía computarizada monofotónica (SPECT)] está recomendada en el proceso diagnóstico de los pacientes con sospecha o HP diagnosticada para descartar o detectar signos de HPTEC (26,27)

En ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa, una gammagrafía V/Q normal excluye la HPTEC con un valor predictivo negativo del 98%(28,29) En la mayoría de los pacientes con HAP, la gammagrafía V/Q es normal o muestra un patrón moteado, pero no defectos de perfusión típicos de la embolia pulmonar o la HPTEC, mientras que los defectos V/Q coincidentes pueden observarse en pacientes con enfermedad pulmonar (grupo 3 de HP).

Cateterismo Cardiaco Derecho

El cateterismo cardíaco derecho (CCD) es la prueba más adecuada para diagnosticar y clasificar la HP. Requiere experiencia y una metodología rigurosa acorde con protocolos estandarizados. Además del diagnóstico y la clasificación de la HP, las indicaciones clínicas del CCD incluyen la evaluación hemodinámica de los candidatos a trasplante pulmonar o cardíaco y la evaluación de los cortocircuitos cardíacos congénitos. La interpretación de los parámetros hemodinámicos invasivos debe realizarse en el contexto del cuadro clínico y otras pruebas diagnósticas.

Cuando se realiza en centros de HP, la frecuencia de eventos adversos graves (1,1%) y la mortalidad relacionada con el procedimiento (0,055%) son bajas. Las contraindicaciones para el CCD incluyen la presencia de trombo o tumor en el VD o la AD, el implante reciente de marcapasos (< 1 mes), válvula cardiaca derecha mecánica, TriClip e infección aguda; la relación entre el riesgo y el beneficio debe evaluarse individualmente antes de la prueba y discutirse con el paciente. La complicación más temida del CCD es la perforación de la arteria pulmonar. El cateterismo cardiaco derecho con oximetrias compartimentales (“step-wise”) es necesario para calcular la relación entre el flujo pulmonar y el sistémico (Qp/Qs) y confirmar el diagnóstico de HAP y guiar las intervenciones terapéuticas. Debe evitarse el uso de la termodilución en presencia de cortocircuitos intracardiacos y el método directo de Fick es el que ofrece más precisión (30). La RVP puede estar

sobreestimada debido a la eritrocitosis. La interpretación de los parámetros hemodinámicos invasivos debe realizarse en el contexto de la evaluación de múltiples parámetros de la capacidad de ejercicio, pruebas de laboratorio e imagen. (31). Las medidas hemodinámicas a evaluar en el CCD se encuentran reflejadas en la Tabla 3. (Véase Tabla 3).

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Posterior a que el paciente ya tenga el diagnóstico de HP, se debe realizar la estratificación del riesgo, para posteriormente realizar tratamiento.

A lo largo de los años se han creado múltiples score de riesgo, de diferentes registros (suecos, franceses, europeos, latinoamericanos), etc. Sin embargo, hay muchos que comparten diferentes variables dado que son predictoras de mortalidad, como por ejemplo la clase funcional del paciente, capacidad de ejercicio del paciente según el test de caminata a los 6 minutos (TC6M), presión de la aurícula derecha (PAD), e índice cardiaco (IC).

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 tratamiento. De inicio, se recomienda el score de riesgo de 3 escalas (Bajo, intermedio y alto riesgo), en donde se encuentran diferentes parámetros a evaluar según la clínica del paciente (signos de insuficiencia cardiaca, progresión de los síntomas, síncope, clase funcional, TC6M, prueba cardiaca de esfuerzo) etc. Dependiendo de la puntuación, se implementa el tratamiento (Véase Tabla 4). Para el seguimiento recomienda la guía de la ESC continuar con el sistema de 4 estratos. (Véase Tabla 5).

En esta escala de seguimiento clasificamos al paciente en (bajo, intermedio bajo, intermedio alto, alto riesgo). 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 supervivencia.

Criterios de bajo riesgo al año de seguimiento
•NYHA CF I-II.
•TC6M > 440 m.
•PAD < 8 mmHg.
•IC ≥ 2.5 L/min/m^2

Entre más criterios en bajo riesgo mayor sobrevida según el Registro Francés. (Véase Anexo 2).

TRATAMIENTO

Según la definición hemodinámica revisada, la HAP se diagnostica en pacientes con una PAPm > 20 mmHg y una RVP > 2 UW. Sin embargo, la eficacia de los fármacos aprobados para la HAP solo se ha demostrado en pacientes con una PAPm ≥ 25 mmHg y una RVP >3 UW. En pacientes con valores menores a estos, no hay datos disponibles sobre la eficacia de los fármacos aprobados para la HAP. Por lo tanto, la eficacia de los tratamientos farmacológicos aprobados para la HAP no se ha establecido en estos pacientes. Lo mismo ocurre en los pacientes con HP durante el ejercicio, quienes, por definición, no cumplen los criterios diagnósticos de la HAP. Los pacientes con riesgo alto de desarrollar HAP, por ejemplo, los pacientes con esclerosis sistémica o familiares de pacientes con HAPI, se deben derivar a un centro de HP para tomar decisiones terapéuticas en función de cada paciente.

Medidas generales

El tratamiento de los pacientes con HAP requiere una estrategia integral y una atención multidisciplinaria. Aparte del tratamiento farmacológico de la HAP, otras medidas generales y la atención en situaciones especiales son componentes esenciales del tratamiento óptimo integral de los pacientes. En este contexto, las consecuencias sistémicas y la insuficiencia cardiaca derecha, que suelen contribuir a la carga de la enfermedad, se deben tratar adecuadamente (32).

- **Actividad física y rehabilitación supervisada:** Impacto positivo del entrenamiento físico en la capacidad de ejercicio y en la calidad de vida (33).

- **Anticoagulación:** Estudios histopatológicos de pacientes con HAP han mostrado trombosis in situ en vasos pulmonares. Se han detectado anomalías en el sistema de coagulación y fibrinolisis que indican un estado de procoagulación en pacientes con HAP. Debido a que la anticoagulación se asocia con un riesgo hemorrágico aumentado y dada la falta de datos firmes, no se han establecido recomendaciones generales a favor o en contra del

uso de anticoagulantes en pacientes con HAP, por lo que la toma de decisiones se debe realizar en función de cada paciente. Actualmente, no se han publicado ensayos clínicos aleatorios y hasta que se disponga de datos aleatorios, el uso de anticoagulantes en la HAP debe adaptarse al subtipo de HAP (34).

- **Diuréticos:** Uno de los objetivos clave del tratamiento de los pacientes con HP es evitar la retención de fluidos. Una vez que estos pacientes desarrollan signos de insuficiencia cardiaca derecha y edema, se recomienda restringir la ingesta de fluidos y el uso de diuréticos (32). Las tres clases de diuréticos más importantes: diuréticos de asa, tiazidas y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides se usan en monoterapia o combinados dependiendo de la necesidad clínica del paciente y de la función renal

- **Oxígeno:** La administración ambulatoria de oxígeno se puede considerar cuando haya evidencia de un beneficio sintomático y desaturación corregible durante el ejercicio. La oxigenoterapia nocturna debe considerarse en caso de desaturación relacionada con el sueño (35).

- **Aporte de hierro:** Anemia y estado del hierro El déficit de hierro es frecuente en pacientes con HAP y se define como ferropenia absoluta una ferritina sérica < 100 µg/l o ferropenia relativa una ferritina sérica de 100-299 µg/l y una saturación de transferrina (36) < 20%. Para pacientes con anemia ferropénica grave (Hb < 7-8 g/dl) se recomienda la administración de suplementos intravenosos. Las formulaciones orales con sulfato ferroso (Fe2+), gluconato ferroso y fumarato ferroso frecuentemente se toleran mal y su eficacia puede ser menor en pacientes con HAP. Estos pacientes mejoran la disnea, el test de caminata de 6 minutos y las hospitalizaciones.

- **Vacunación - Apoyo psicosocial:** Se recomienda la inmunización de pacientes con HAP al menos contra la gripe, neumonía neumocócica y SARS-CoV-2. Los síntomas de depresión y ansiedad, así´ como trastornos de adaptación, tienen una alta prevalencia en los pacientes con HAP. Esta patología tiene también consecuencias graves en el trabajo y los recursos económicos de los pacientes (37).

Tratamiento farmacológico

Las terapias específicas de la HAP se centran principalmente en tres vías fisiopatológicas: la vía de las prostaciclinas, del óxido nítrico y de la endotelina (38). El tratamiento combinado atacando diferentes vías ha demostrado beneficios adicionales respecto a la monoterapia, siendo superior cuando se administra desde el inicio. Mediante la siguiente ilustración se proponen los objetivos terapéuticos actuales teniendo en cuenta la fisiopatología de la enfermedad (Véase Figura 4) y dependiendo del Score de Riesgo y comorbilidades asociadas (Véase Figura 5).

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y estimuladores de la Guanilato ciclasa soluble.

La estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) por el óxido nítrico resulta en la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que es un segundo mensajero intracelular. Esta vía está controlada por un ciclo de retroalimentación negativo que degrada el GMPc a través de diferentes fosfodiesterasas, entre las cuales el subtipo 5 (PDE5) que tiene una expresión abundante en la vasculatura pulmonar (39). Los inhibidores de la PDE5 y los estimuladores de la GCs no se deben combinar entre ellos ni con nitratos ya que pueden ocasionar hipotensión sistémica.

- **Sildenafilo:** El sildenafilo es un inhibidor de la PDE5 potente, selectivo y activo por vía oral. Varios ECDA de pacientes con HAP tratados con sildenafilo (con o sin tratamiento base) confirmaron resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas y parámetros hemodinámicos. La dosis aprobada de sildenafilo es de 20 mg tres veces al día. La mayoría de los efectos secundarios del sildenafilo son leves o moderados y se relacionan fundamentalmente con la vasodilatación (cefalea, rubor y epistaxis). Estudios con intención de tratar: seguridad y mejoría del TC6M, la CF y la calidad de vida.

- **Tadalafilo:** El tadalafilo es un inhibidor de la PDE5 que se administra una vez al día. Un ECDA que incluyó a 406 pacientes con HAP (el 53% con tratamiento base con bosentan), tratados con dosis de tadalafilo de hasta 40 mg una vez al día, mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas, parámetros hemodinámicos y el tiempo transcurrido hasta el

empeoramiento clínico. El perfil de efectos secundarios es similar al de sildenafilo.

- **Riociguat** Mientras que los inhibidores de la PDE5 potencian la vía del NO-GMPc ralentizando la degradación del GMPc, los estimuladores de la GCs potencian la producción del GMPc al estimular directamente la enzima, tanto en presencia como ausencia de óxido nítrico endógeno. Un ECDA de 443 pacientes con HAP (44% y 6% con tratamiento base con ARE o análogos de la prostaciclina, respectivamente), tratados con dosis de hasta 2,5 mg tres veces al día, mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos, CF-OMS y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico. El perfil de efectos secundarios fue similar al de los inhibidores de la PDE5. (20-21)

Antagonistas de los receptores de la Endotelina (ARE)

La endotelina-1 promueve la vasoconstricción y la proliferación al unirse a los receptores de las endotelinas A y B en las células de músculo liso de los vasos arteriales pulmonares. Los receptores de la endotelina B se expresan fundamentalmente en las células endoteliales pulmonares, y promueven vasodilatación por la producción acelerada de prostaciclina y óxido nítrico y el aclaramiento de la endotelina-1 (38). No obstante, el bloqueo selectivo de los receptores de la endotelina A o el bloqueo no selectivo de los receptores de las endotelinas A y B han mostrado una eficacia similar en la HAP. Los antagonistas de los receptores de la endotelina tienen efectos teratogénicos y no deben emplearse durante el embarazo.

- **Ambrisentán:** El ambrisentán es un ARE oral que bloquea preferentemente los receptores de la endotelina A. Las dosis aprobadas para adultos son 5 mg y 10 mg una vez al día. En pacientes con HAP ha demostrado su eficacia en los síntomas, la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico. Se ha reportado un aumento de la incidencia del edema periférico con el uso de ambrisentan, mientras que no se observó´ un aumento de la incidencia de alteraciones de la función hepática.

- **Macitentán:** El macitentán es un ARE dual oral que ha mostrado un aumento de la capacidad de ejercicio y una reducción de la variable compuesta de deterioro clínico en pacientes con HAP. Aunque no se ha asociado con

toxicidad hepática, el 4,3% de los pacientes tratados con 10 mg de macitentán presentaron una reducción de la Hb a ≤ 8 g/dl.

- **Bosentán:** El bosentán es un ARE dual oral que mejora la capacidad de ejercicio, la CF-OMS, los parámetros hemodinámicos y retrasa el empeoramiento clínico en pacientes con HAP. La dosis objetivo aprobada para adultos es de 125 mg dos veces al día. El aumento de transaminasas hepáticas dependiendo de la dosis puede ocurrir en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados (reversible tras la reducción o la interrupción de la dosis). Por lo tanto, se debe evaluar mensualmente la función hepática de los pacientes tratados con bosentán. Debido a interacciones farmacocinéticas, el bosentán puede afectar a la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales y reducir los niveles séricos de warfarina, sildenafilo y tadalafilo.

Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina

La regulación de las vías metabólicas de la prostaciclina está alterada en los pacientes con HAP y se refleja en la reducción de la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares y de los metabolitos urinarios de la prostaciclina.(40) Los análogos de la prostaciclina y los agonistas de los receptores de la prostaciclina inducen una vasodilatación potente, inhiben la agregación plaquetaria y también tienen efectos citoprotectores y antiproliferativos. Los efectos secundarios más frecuentes observados con estos compuestos se relacionan con la vasodilatación sistémica e incluyen cefalea, rubor, dolor de mandíbula y diarrea.

Tienen acción vasodilatadora y antiproliferativa, la mayor evidencia está dada en pacientes con HAP idiopática. Indicados en pacientes muy sintomáticos (Clase funcional IV) o en caso de descompensación para tratamiento en plazos cortos y durante la internación.

- Epoprostenol
- Iloprost
- Treprostinil
- Beraprost
- Selexipag

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la terapia combinada puede ser efectiva para tratar la hipertensión arterial pulmonar (HAP),

especialmente en pacientes que no responden bien a la monoterapia. Estudios como el AMBITION han mostrado una reducción en el riesgo de eventos clínicos, mientras que otras investigaciones sugieren beneficios en la función pulmonar y la calidad de vida.

Ensayos clínicos aleatorizados clave sobre terapia combinada en HAP:

AMBITION: Este estudio aleatorizado y doble ciego evaluó la terapia combinada inicial con ambrisentan y tadalafilo en pacientes con HAP, demostrando una reducción del 50% en el riesgo de fracaso clínico, definido como muerte por cualquier causa, hospitalización por empeoramiento de la HAP, progresión de la enfermedad o muerte.

Estudio de combinación de sildenafilo y ambrisentan:
Un estudio publicado en PubMed comparó la combinación de sildenafilo y ambrisentan con la monoterapia de sildenafilo en pacientes con síndrome de Eisenmenger y HAP idiopática. Se observaron mejoras significativas en la clase funcional de NYHA y la presión arterial pulmonar media, con una tendencia no significativa a mejorar la distancia de marcha de 6 minutos y la saturación de oxígeno.

Otros ensayos: Se han realizado muchos otros ensayos clínicos aleatorizados que exploran diferentes combinaciones de medicamentos para HAP, incluyendo antagonistas de los receptores de endotelina (ERAs), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5), análogos de prostaciclinas. Estos estudios han demostrado que la terapia combinada puede ser una estrategia eficaz para mejorar la evolución de la HAP. (Véase Anexo 3).

REMODELADO REVERSO: Concepto y Relevancia Clínica

El **remodelado reverso** se refiere a la capacidad del sistema cardiovascular para revertir parcialmente los cambios estructurales y funcionales inducidos por la enfermedad. En el contexto de la HP, el remodelado reverso implica la mejora de la función del ventrículo derecho y la reducción de la resistencia vascular pulmonar. Este fenómeno es de gran importancia clínica, ya que se asocia con una mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes. A continuación, se detallan los mecanismos involucrados y las estrategias terapéuticas que han mostrado potencial para inducir remodelado reverso en la HP (41).

Mecanismos Moleculares y Celulares del Remodelado Reverso

Diversos estudios han identificado mecanismos moleculares y celulares que participan en el remodelado reverso en la HP. Entre ellos se incluyen:

- **Inhibición de la migración de células musculares lisas pulmonares**: La inhibición de la migración celular contribuye a la reducción del grosor de la pared vascular y a la mejora de la función pulmonar.
- **Modulación de la expresión de metaloproteinasas de matriz extracelular**: La regulación de estas enzimas es crucial para la remodelación de la matriz extracelular y la restauración de la estructura vascular.
- **Activación de receptores nucleares**: La activación de ciertos receptores nucleares, como el receptor relacionado con estrógenos gamma (ESRRG), ha mostrado efectos beneficiosos en la reversión del remodelado vascular pulmonar.

Estrategias Terapéuticas para Inducir Remodelado Reverso

El tratamiento de la HP ha avanzado significativamente en los últimos años, y diversas estrategias terapéuticas han mostrado potencial para inducir remodelado reverso:

- **Terapias farmacológicas combinadas**: La combinación de fármacos dirigidos a diferentes vías patogénicas ha demostrado ser eficaz en la reducción de la resistencia vascular pulmonar y en la mejora de la función del

ventrículo derecho. Un estudio evaluó los efectos de una combinación de ambrisentan, tadalafil y treprostinil subcutáneo en pacientes con hipertensión pulmonar arterial idiopática de alto riesgo, observando mejoras significativas en la función del ventrículo derecho y en los parámetros hemodinámicos.

- **Trasplante pulmonar**: En casos de HP avanzada, el trasplante pulmonar ha mostrado efectos significativos en la mejora de la función cardiovascular y en la reducción de la resistencia vascular pulmonar.

- **Intervenciones quirúrgicas**: Procedimientos como la endarterectomía pulmonar en la hipertensión tromboembólica crónica han mostrado resultados positivos en la reversión del remodelado del ventrículo derecho.

Implicaciones Clínicas y Pronóstico

La capacidad para inducir remodelado reverso en la HP tiene importantes implicaciones clínicas. Los pacientes que experimentan una mejora en la función del ventrículo derecho y una reducción de la resistencia vascular pulmonar presentan una mejoría en su calidad de vida y una mayor supervivencia. Sin embargo, la respuesta al tratamiento puede variar entre individuos, y la identificación de biomarcadores predictivos es un área activa de investigación.

Implicaciones Clínicas

1. **Mejora en la Función del Ventrículo Derecho**: La reversión del remodelado del ventrículo derecho (VD) es un indicador clave de respuesta terapéutica en pacientes con HP. La normalización del tamaño y la función del VD se asocia con una mejoría clínica significativa y una reducción en la mortalidad a largo plazo.

2. **Reducción de la Resistencia Vascular Pulmonar**: La disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP) es fundamental para la reversión del remodelado vascular. Tratamientos dirigidos a reducir la RVP han demostrado ser efectivos en la inducción de remodelado reverso y en la mejora de los parámetros hemodinámicos .

3. **Mejora en la Calidad de Vida**: Los pacientes que experimentan remodelado reverso reportan una mejora significativa en su capacidad funcional,

tolerancia al ejercicio y calidad de vida en general. Esto se traduce en una mayor independencia y bienestar para los pacientes .

El estudio REPAIR, fue el primer estudio multicéntrico en HAP que evalúa el VD con RMN como end point primario. Es un estudio prospectivo, abierto en fase IV, con 71 pacientes, que evalúa el impacto del macitentan 10 mg sobre el VD en la semana 52 de tratamiento. Se demostró que genera un beneficio sobre la estructura y función del VD y las resistencias vasculares pulmonares. Pero además demostró cambios en el volumen sistólico del VD desde el inicio del tratamiento hasta la semana 26.

Pronóstico

1. **Supervivencia a Largo Plazo**: La presencia de remodelado reverso se asocia con una mayor tasa de supervivencia a 1, 3 y 5 años en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática. Los pacientes que experimentan remodelado reverso tienen una probabilidad significativamente mayor de sobrevivir a largo plazo en comparación con aquellos que no muestran esta reversión .

2. **Estratificación del Riesgo**: El remodelado reverso mejora la precisión de los modelos de estratificación del riesgo, como el Registro para Evaluar el Manejo Temprano y a Largo Plazo de la Enfermedad Pulmonar Arterial (REVEAL). La incorporación de la evaluación del remodelado reverso permite una clasificación más precisa del riesgo y una mejor planificación del tratamiento .

3. **Indicador de Respuesta Terapéutica**: La aparición de remodelado reverso es un marcador de respuesta positiva al tratamiento y puede predecir una evolución clínica favorable (42). La monitorización de este fenómeno puede guiar las decisiones terapéuticas y ajustar los regímenes de tratamiento según la respuesta del paciente .

CASO CLÍNICO

Se describe el siguiente caso clínico.

Paciente femenina, de 41 años de edad

Motivo de consulta: Disnea

Antecedentes:

- Factores de riesgo cardiovascular:
  -Hipertensión arterial
  -Sobrepeso
  -Sedentarismo.
- Antecedentes cardiovasculares: No refiere.
- Otros antecedentes patológicos: No refiere
- Quirúrgicos: Cesárea (mellizos)
- Medicación habitual: Telmisartán 40 mg/día.
- Tóxicos: Niega
- Oriunda: Quilmes.
- Antecedentes familiares: Padre Hipertensión arterial.

Enfermedad actual:
Paciente refiere cuadro clínico que inició 5 meses previos a la consulta con tos seca ocasional, asociada a disnea CF II a los 500 metros, con deterioro de su clase funcional II-IV. Acudió a diferentes centros de salud donde le indican antihistamínicos y corticoides sin mejoría.

Examen físico:
Signos vitales: TA: 165/120 mmHg, FC: 113 Lpm, FR: 23 Rpm, Temp 36.4ºC, SAT 95% (FiO2 0,21), PESO: 108 Kg, Talla: 1,61 mt

Datos positivos:
•R1 variable, R2 aumentado en 4 focos. Silencios libres, Choque de punta no palpable
•Ingurgitación yugular 2/3, sin colapso, reflujo hepatoyugular negativo

Estudios Complementarios:

Laboratorios 25/09/23:
-Hemograma: HTO: 49%, Hb: 15.8g/dl, VCM: 80, GB: 8540, Plaque: 247.000,
-Coagulograma: TP: 76, kptt: 29, RIN: 1.22
-Química sanguínea: Glucemia: 86, Urea: 42, CR: 0.91, Na: 139, K: 4.97, CL:108
-Hepatograma: normal, HbA1C: 6.5%
-Colesterol: 154, Triglicéridos: 192, HDL: 36, LDL: 89.
-Perfil férrico: Ferremia: 46, ferritina 10, Sat transferrina: 8%.
-NT proBNP: 1.395, TUS: 11
-Serología infecciosa: negativa.
-Perfil reumatoideo: normal

Radiografía de tórax:
Completa, centrada, bien penetrada, horizontalización de arcos costales, se aprecia aurícula derecha dilatada. (Ver Anexo 4).

Electrocardiograma:
Ritmo sinusal, FC: 90, P pulmonar, patrón S1Q3T3, HVD, signos de sobrecarga del VD. (Ver Anexo 5).

Ecocardiograma Doppler 22/09/2023:

AURÍCULA IZQUIERDA: dimensiones levemente dilatadas.
VENTRÍCULO IZQUIERDO: función sistólica conservada. Espesor parietal conservado. Diámetros conservados. Motilidad parietal conservado. Índice de excentricidad 1.5. Flujo transmitral: conservado E/e 8.3.
VÁLVULA AÓRTICA: trivalva de morfología conservada.
RAÍZ AÓRTICA: diámetros conservados.
VÁLVULA MITRAL: estructura y funcionalidad conservada.
CAVIDADES DERECHAS: Ventrículo derecho dilatación de grado severo (DDVD: 58 mm, medial: 51 mm, longitudinal: 71 mm). Función sistólica del VD severamente deprimida. Aurícula derecha severamente dilatada. VCI dilatada y colapso parcial.
VÁLVULA PULMONAR: estructura y funcionalidad conservada. No se detecta regurgitación. Tiempo de aceleración 73 mseg. Tronco de arteria pulmonar 33 mm.
VÁLVULA TRICÚSPIDE: dilatación del anillo. Regurgitación moderada.
PERICARDIO: libre.

Doppler venoso de miembros inferiores 22/09/2023: Sin signos de TVP.

Tomografía de tórax simple 22/09/23:
No se observan signos de TEP. Tronco de la arteria pulmonar de 30 mm de diámetro. Pequeñas opacidades intersticiales en vidrio esmerilado en segmento basal posterior del lóbulo inferior izquierdo.

Test de caminata a los 6 minutos 22/09/2023:
Síntomas durante: falta de aire a los 3 minutos.
Desaturación de O_2 con la marcha: a 3 min con 80 %.
Obtuvo valor por debajo de las características antropométricas del paciente. Test de caminata de 6 minutos con distancia recorrida de 432 metros.
Escala de Borg modificada para disnea: 8.
Recuperación de FC al minuto: 110 lpm.

Pruebas de función pulmonar 22/09/2023:

- Espirometría normal.
- Capacidad vital lenta (SVC) normal.
- Volúmenes pulmonares por pletismografía normales.
- DLCO normal.

RMN Cardiaca 17/10/2023:
-VI no dilatado y función sistólica normal.
-SIV abombado a la izquierda en diástole y aplanado durante la sístole.
-Masa miocardica normal.
-VD volumen diastólico conservados para grupo etario
-Fracción de eyección del VD deteriorada en grado moderado.
-AD dilatada
-Jet regurgitante tricuspídeo que impresiona significativo
-AP no dilatada.

Cateterismo Cardiaco Derecho 29/09/2023 (CCD): (Ver Anexo 6).
-Hipertensión Pulmonar Precapilar.
-Presión de aurícula derecha aumentada.
-Presión pulmonar media elevada.
-Presión de enclavamiento conservada.
-Resistencia vascular pulmonar aumentada.
-Índice cardíaco disminuido.
Conclusiones: Hipertensión pulmonar precapilar severa con variables gravedad (PAD > 8 mmHg, IC < 2 l/min/m^2, IVS < 31 ml/lat/m^2).

SCORE DE RIESGO: ALTO RIESGO (IC < 2, PAD 18 mmHg, CF III, progresión rápida, disfunción severa del VD) según el modelo de 3 niveles.
Según las Guías ESC/ERS: se recomienda comenzar con triple esquema que incluya prostaciclinas parenterales (Tadalafilo + Macitentan + Treprostinil SC).

TRATAMIENTO: Se instauró tratamiento hasta dosis máximas toleradas.

•Treprostinil SC, hasta dosis de 32 ng (abril 2024).
•Tadalafilo 20 mg/día, aumento de dosis hasta 40 mg/día .
•Macitentan 10 mg día
•Espironolactona 25 mg/día, aumento de dosis hasta 50 mg/día.
•Furosemida 40 mg/día.
•Telmisartán 40 mg/día.

EVOLUCIÓN - SEGUIMIENTO A LOS 6 MESES.

Laboratorios 25/09/23:
-Hemograma: HTO: 40%, Hb: 13g/dl, GB: 8390, Plaque: 247.000.
-Química sanguínea: Glucemia: 94, Urea: 26, CR: 0.6.
-Hepatograma: normal.
-Perfil férrico: Ferremia: 89, ferritina 309, Sat transferrina: 29%.
-NT proBNP: 228, TUS: 2

Electrocardiograma 02/2023: Ritmo sinusal, FC: 80, P pulmonar, patrón S1Q3T3, sin signos de sobrecarga del VD. (Ver anexo 7).

Test de caminata a los 6 minutos 26/01/2024:
Caminó 648 metros sin detenerse, sin disnea. Con una escala de Borg: 3

Ecocardiograma Doppler 20/09/2024:
AURÍCULA IZQUIERDA: normales. VENTRÍCULO IZQUIERDO: Función sistólica: conservado. Fey:67%. Espesor y Diámetros parietal y motilidad: Normales. EI: 1.0 Función diastólica: Normal (Flujo Transmitral: Normal) E/e: 10.2
VENTRÍCULO DERECHO: Dm normales. Función sistólica del VD conservado
AURÍCULA DERECHA: diámetros normales VCI no dilatado y colapso inspiratorio mayor del 50%.
VÁLVULA AÓRTICA: trivalva. RAÍZ AÓRTICA: con placas no complicadas.
VÁLVULA MITRAL: estructura y funcionalidad conservada. Regurgitación minima funcional
VÁLVULA PULMONAR: estructura y funcionalidad conservada. No se detecta regurgitación. Tiempo de aceleración: 146 mseg. Tronco: 26 mm
VÁLVULA TRICÚSPIDE: estructura y funcionalidad conservada. Regurgitación leve funcional con signos de hipertensión pulmonar.
PERICARDIO: libre.
CONCLUSIÓN: REMODELADO REVERSO DE CÁMARAS DERECHAS COMPARADOS CON EL BASAL

Cateterismo Cardiaco Derecho: Hipertensión pulmonar precapilar, con variables hemodinámicas de bajo riesgo. (Ver anexo 8)

SCORE DE RIESGO: BAJO RIESGO

CONCLUSIONES

El remodelado reverso representa un cambio de paradigma en el abordaje de la hipertensión pulmonar (HP), ya que no solo busca controlar los síntomas y frenar la progresión de la enfermedad, sino revertir parcialmente los cambios estructurales y funcionales que caracterizan la patología a nivel vascular y cardíaco.

La evidencia actual demuestra que, bajo ciertas condiciones terapéuticas especialmente en estadios tempranos o moderados de la enfermedad, es posible inducir remodelado reverso tanto en el lecho vascular pulmonar como en el ventrículo derecho. Esto se ha observado con terapias combinadas, agentes específicos como los antagonistas de endotelina y prostanoides, e incluso tras intervenciones quirúrgicas como la endarterectomía pulmonar.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el remodelado reverso está mediado por mecanismos como la reducción de la proliferación celular, la mejora del equilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores, la disminución de la inflamación y la reorganización de la matriz extracelular. La comprensión de estos procesos abre nuevas líneas de investigación para tratamientos más específicos y eficaces.

Clínicamente, el remodelado reverso se asocia con un mejor pronóstico, incluyendo mejoras en la capacidad funcional, parámetros hemodinámicos, calidad de vida y, sobre todo, supervivencia a largo plazo. Se consolida así como un objetivo terapéutico deseable, especialmente en pacientes jóvenes o en aquellos que responden favorablemente a la terapia.

En conclusión, el remodelado reverso no solo es posible, sino que representa una esperanza terapéutica real en el manejo integral de la hipertensión pulmonar. Su inclusión como objetivo de tratamiento podría redefinir las metas clínicas y mejorar significativamente el curso de esta enfermedad devastadora.

Universidad Abierta Interamericana

ANEXOS

Tabla 1. Clasificación de la Hipertensión Pulmonar.

GRUPO 1 Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- 1.1. Idiopática
  - 1.1.1. No respondedores a pruebas de vasorreactividad
  - 1.1.2 Respondedores agudos a pruebas de vasorreactividad
- 1.2. Hereditaria[a]
- 1.3. Asociada a drogas y toxinas[a]
- 1.4. Asociada a:
  - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
  - 1.4.2. Infección por VIH
  - 1.4.3. Hipertensión portal
  - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
  - 1.4.5. Esquistosomiasis
- 1.5. HAP con características de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP)
- 1.6. HP persistente del neonato

GRUPO 2 HP secundaria a cardiopatía izquierda
- 2.1. Insuficiencia cardiaca
  - 2.1.1. con fracción de eyección conservada
  - 2.1.2. con fracción de eyección media o ligeramente disminuida[b]
- 2.2. Valvulopatías
- 2.3. Entidades cardiovasculares congénitas o adquiridas que causan HP poscapilar

GRUPO 3 HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva o enfisema
- 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
- 3.3. Enfermedad pulmonar con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Síndromes de hipoventilación
- 3.5. Hipoxia sin enfermedad pulmonar (p. ej., gran altitud)
- 3.6. Enfermedades del desarrollo pulmonar

GRUPO 4 HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares
- 4.1. HP tromboembólica crónica
- 4.2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares[c]

GRUPO 5 HP de mecanismo desconocido o multifactorial
- 5.1. Trastornos hematológicos
- 5.2. Trastornos sistémicos[e]
- 5.3. Trastornos metabólicos[f]
- 5.4. Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
- 5.5. Microangiopatía pulmonar trombótica tumoral
- 5.6. Mediastinitis fibrosante

Tabla 2. Signos radiográficos de hipertensión pulmonar y alteraciones concomitantes.

Signos de HP y alteraciones concomitantes	Signos de cardiopatía izquierda/congestión pulmonar	Signos de enfermedad pulmonar
Dilatación de corazón derecho	Opacificación de aire en espacio central	Aplanamiento de diafragma (EPOC/ enfisema)
Dilatación de la arteria pulmonar (incuida la dilatación por aneurisma)	Engrosamiento del tabique interlobular (líneas de Kerley B)	Hiperlucencia (EPOC/ enfisema)
Pérdida de vasos periféricos	Derrame pleural	Pérdida de volumen pulmonar (enfermedad pulmonar fibrótica)
Silueta cardiaca en forma de «botella de agua»[a]	Agrandamiento de la aurícula izquierda (incluida carina «en silla de montar») Dilatación del ventrículo izquierdo	Opacificación reticular (enfermedad pulmonar fibrótica)

EPOC: enfermedad pulmonar oclusiva crónica; HP: hipertensión pulmonar.
[a]Puede estar presente en pacientes con HP e disfunción ventricular derecha avanzada y derrame pericárdico moderado.

Tabla 3. Parámetros hemodinámicos del CCD.

Variables medidas	Valor normal
Presión de la aurícula derecha, media (PAD)	2-6 mmHg
Presión arterial pulmonar, sistólica (PAPs)	15-30 mmHg
Presión arterial pulmonar, diastólica (PAPd)	4-12 mmHg
Presión arterial pulmonar, media (PAPm)	8-20 mmHg
Presión de enclavamiento pulmonar, media (PEPm)	≤ 15 mmHg
Gasto cardiaco (GC)	4-8 l/min
Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO_2)[a]	65-80%
Saturación arterial de oxígeno ($SatO_2$)	95-100%
Presión arterial sistémica	120/80 mmHg
Parámetros calculados	
Resistencia vascular pulmonar (RVP)[b]	0,3-2,0 UW
Índice de resistencia vascular pulmonar (iRVP)	3-3.5 UW·m²
Resistencia pulmonar total (RPT)	< 3 UW
Índice cardiaco	2,5-4,0 l/min·m²
Volumen latido (VL)	60-100 ml
Índice volumen latido (iVL)	33-47 ml/m²
Distensibilidad arterial pulmonar (dAP)[d]	> 2,3 ml/mmHg

Tabla 4. Evaluación completa del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar (modelo en tres niveles)

Determinantes del pronóstico (mortalidad estimada a un año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Riesgo alto (> 20%)
Observaciones clínicas y variables modificables			
Signos de insuficiencia cardiaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas y manifestaciones clínicas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional[a]	Síncope repetido[b]
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M[c]	> 440 m	165-440 m	< 165 m
PECP	VO_2 pico > 15 ml/min/kg (> 65% previsto) VE/VCO_2 > 36	VO_2 pico 11-15 ml/min/kg (35-65% previsto) VE/VCO_2 36-44	VO_2 pico < 11 ml/min/kg (< 35% previsto) VE/VCO_2 > 44
Biomarcadores: BNP o NT-proBNP[d]	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP 300-1100 ng/l	BNP > 800 ng/l NT-proBNP > 1100 ng/l
Ecocardiografía	Área AD < 18 cm^2 TAPSE/PAPs > 0,32 mm/mmHg Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm^2 TAPSE/PAPs 0,19-0,32 mm/mmHg Derrame pericárdico mínimo	Área AD > 26 cm^2 TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg Derrame pericárdico moderado o grande
RMC[e]	FEVD > 54% iSV > 40 ml/m^2 iVTSVD < 42 ml/m^2	FEVD 37-54% iSV 26-40 ml/m^2 iVTSVD 42-54 ml/m^2	FEVD < 37% iSV < 26 ml/m^2 iVTSVD > 54 ml/m^2
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m^2 iSV > 38 ml/m^2 SvO_2 > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m^2 iSV 31-38 ml/m^2 SvO_2 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m^2 iSV < 31 ml/m^2 SvO_2 < 60%

AD: auricular derecha; BNP: péptido natriurético de tipo B; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IC: índice cardiaco; iSV: índice volumen latido; iVTSVD: índice de volumen telesistólico ventricular derecho; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PAD: presión auricular derecha; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardiaca; SVO2 : saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VE/VCO2 : equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VO2 : consumo de oxígeno. a Síncope ocasional durante ejercicio intenso o síncope ortostático ocasional en pacientes estables. b Episodios repetidos de síncope, incluso con actividad física ordinaria o leve. c Observe que la PM6M depende de la edad, la talla y la carga de comorbilidades. d Con el objeto de buscar la concordancia con el modelo de cuatro niveles recogido en la tabla 5, los valores de corte de BNP y NT-proBNP se han actualizado con base en datos del registro REVEAL.

Tabla 5. Variables empleadas para calcular el riesgo según el modelo simplificado en cuatro niveles

Determinantes del pronóstico	Riesgo bajo	Riesgo intermedio-bajo	Riesgo intermedio-alto	Riesgo alto
Puntos asignados	1	2	3	4
CF-OMS	I o II[a]	–	III	IV
PM6M, m	> 440	320-440	165-319	< 165
BNP o NT-proBNP[a], ng/l	< 50 < 300	50-199 300-649	200-800 650-1100	> 800 > 1100

BNP: péptido natriurético de tipo B; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos.
El riesgo se calcula dividiendo la suma de todos los grados entre el número de variables, redondeando el resultado hasta el siguiente número entero.
[a]A la CF-OMS I y II se le asigna un punto ya que ambas se asocian con una buena supervivencia a largo plazo.

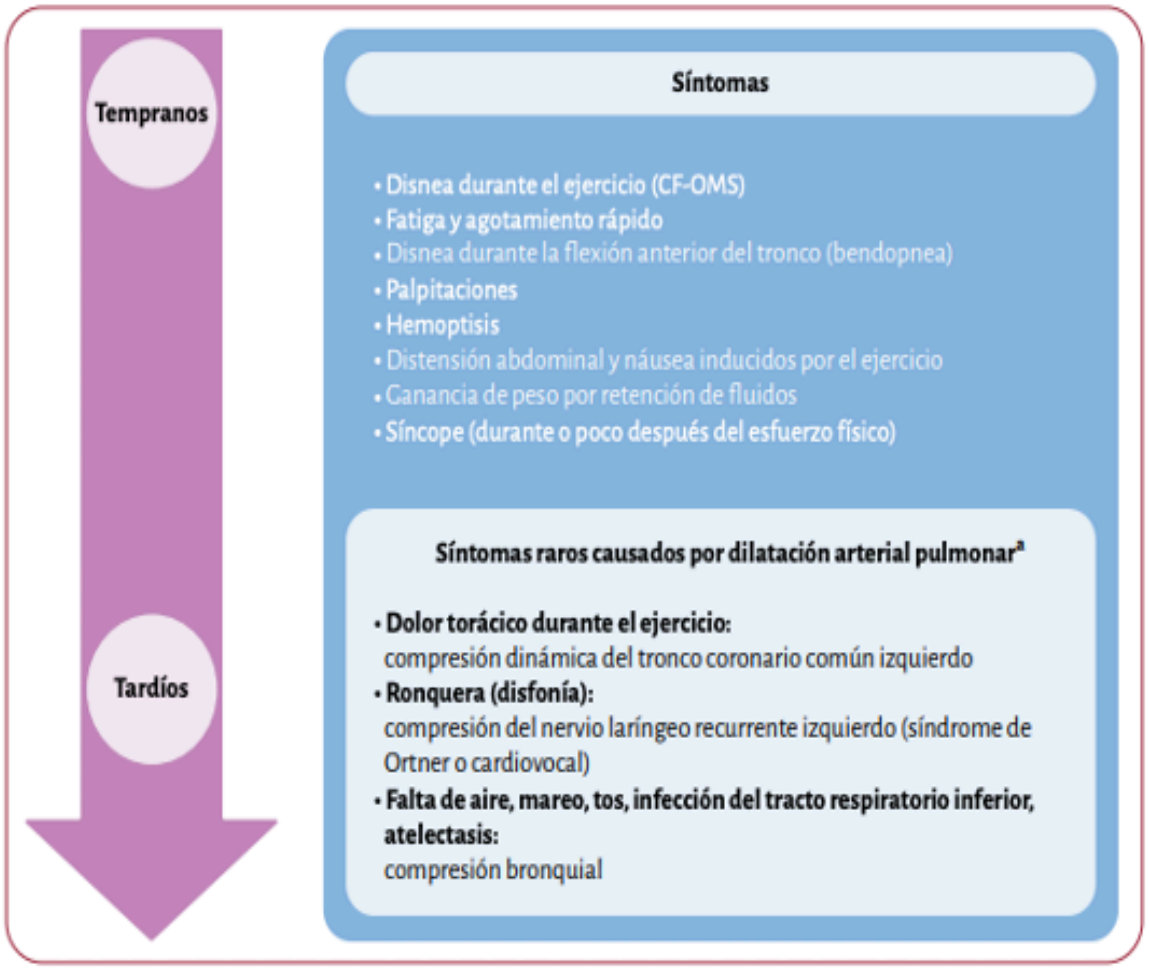


Figura 1. Síntomas de los pacientes con hipertensión pulmonar. CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud. (a) Los síndromes de compresión torácica se encuentran en una minoría de pacientes con HAP y dilatación marcada de la arteria pulmonar y pueden ocurrir en cualquier fase de la enfermedad, incluso en pacientes con afectación funcional leve.

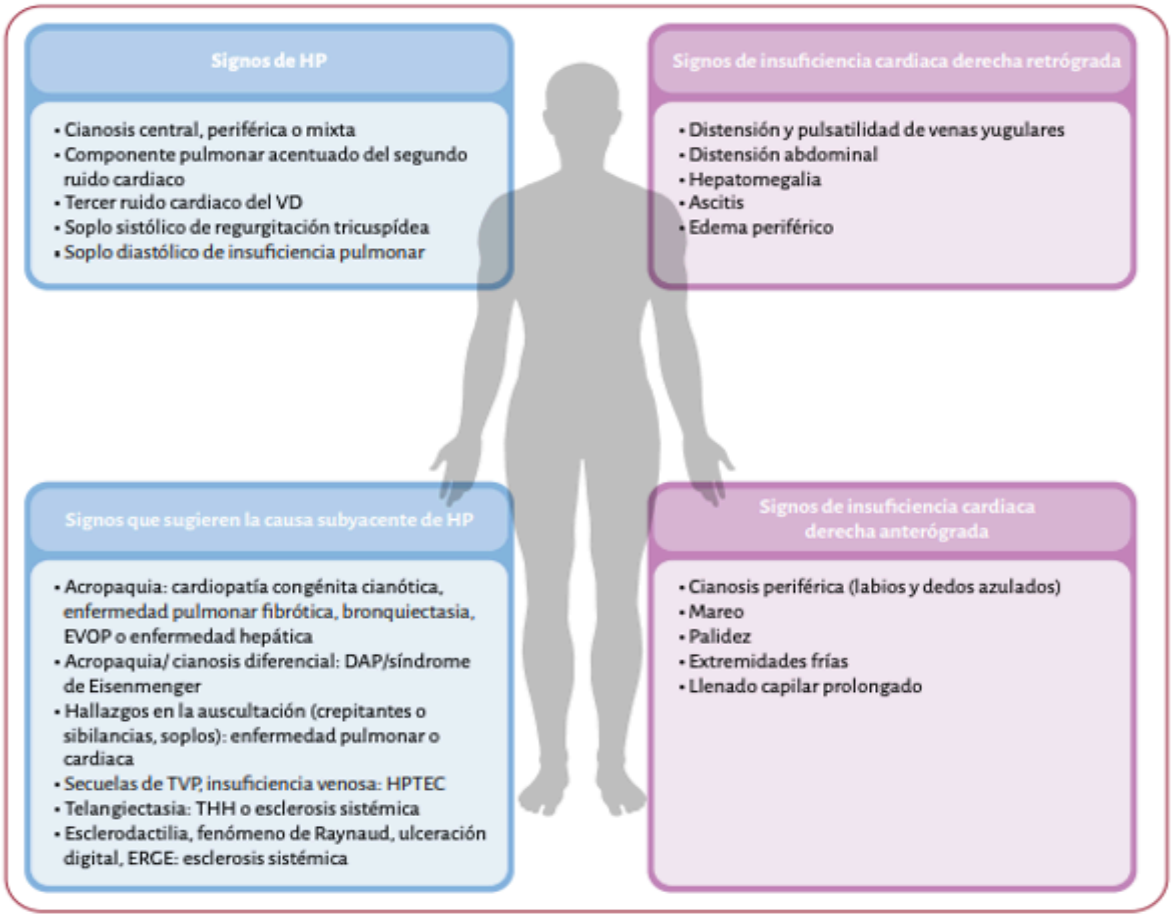


Figura 2. Signos clínicos de los pacientes con hipertensión pulmonar. DAP: ductus arteriosus permeable; ERGE: enfermedad de reflujo gastroesofágico; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria; TVP: trombosis venosa profunda; VD: ventrículo derecho.

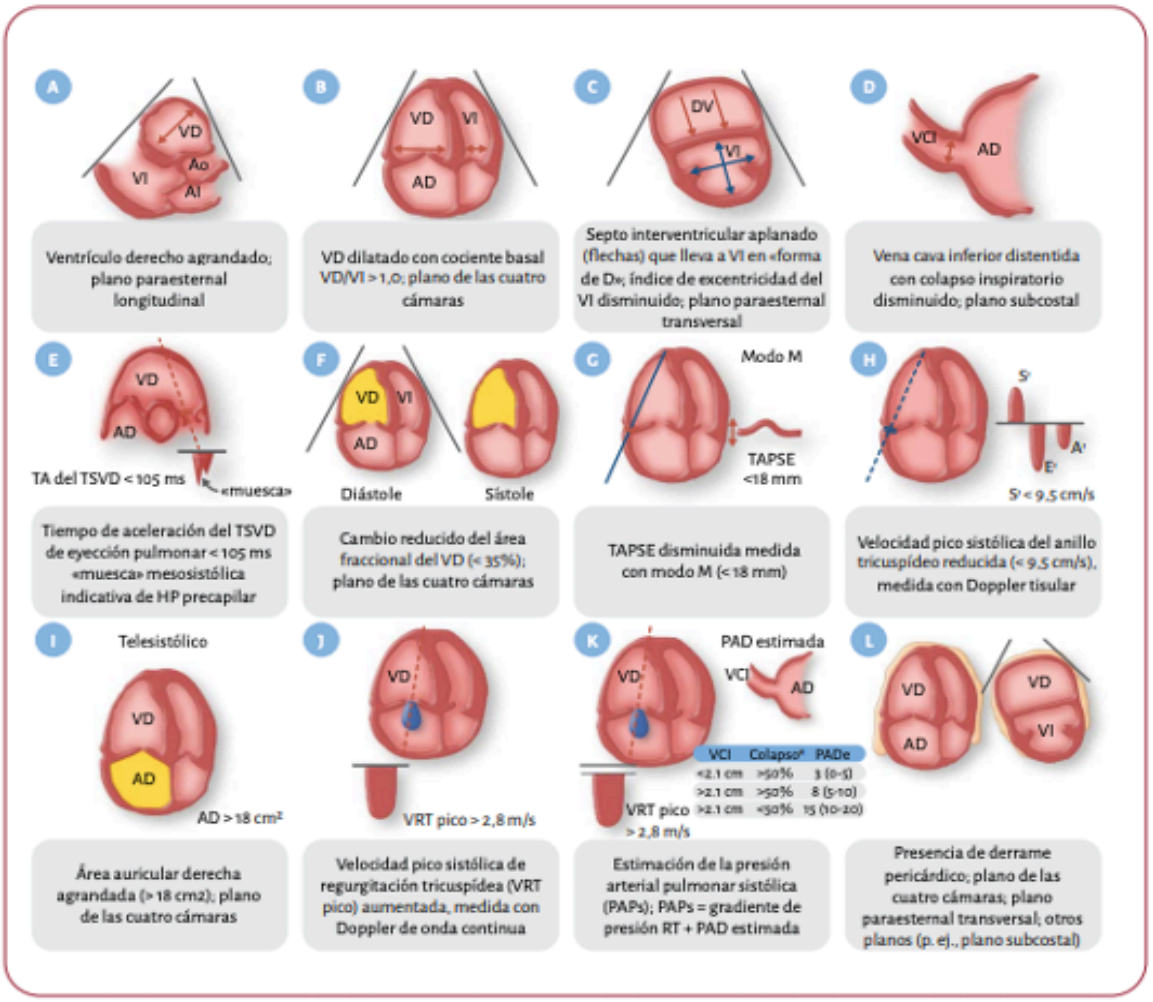
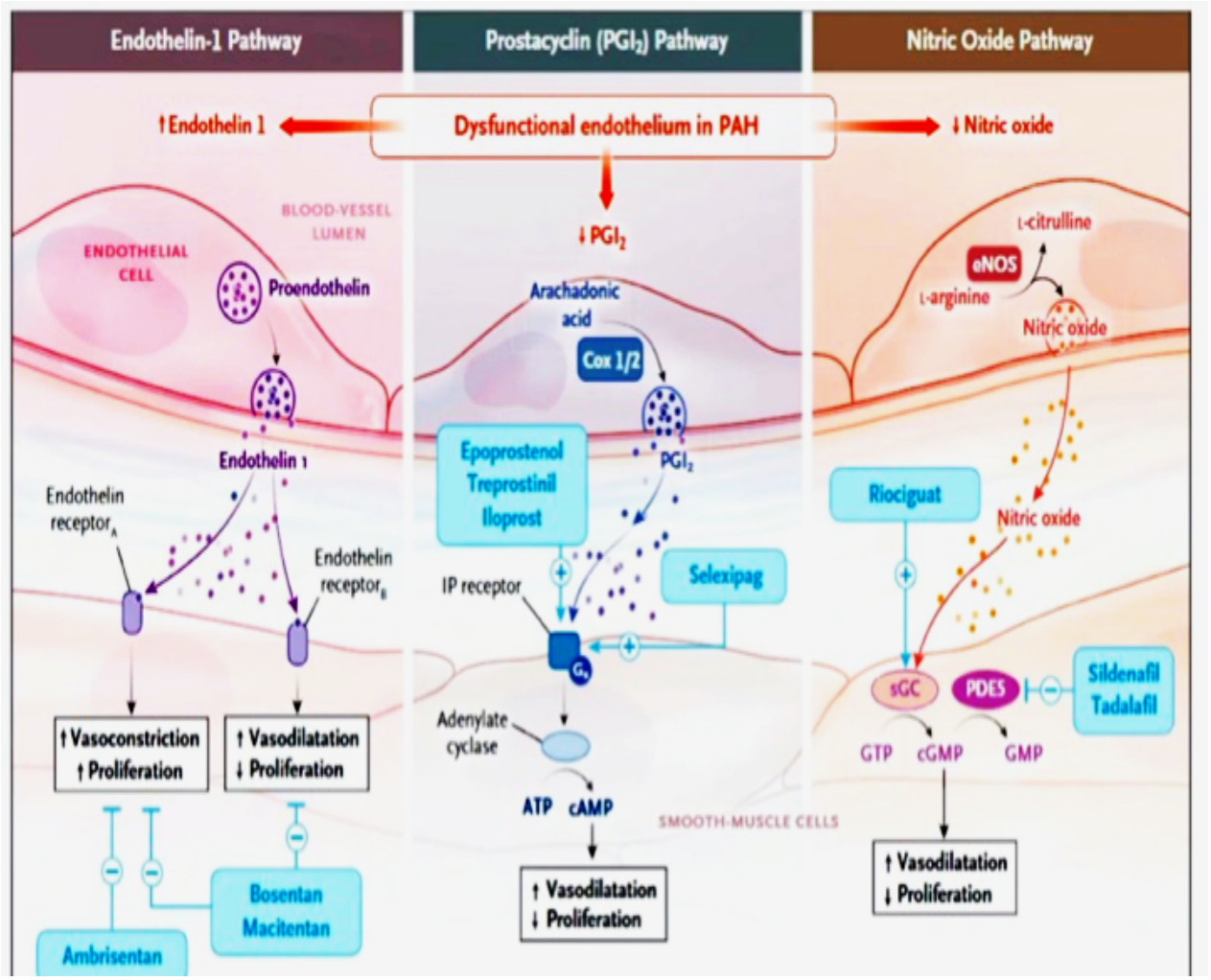


Figura 3. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; HP: hipertensión pulmonar; PAD: presión auricular derecha; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; RT: regurgitación tricuspídea; TA: tiempo de aceleración; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea. Se refiere al colapso durante la inspiración.

Figura 4. Objetivos terapéuticos de acuerdo a la fisiopatología de la HP.

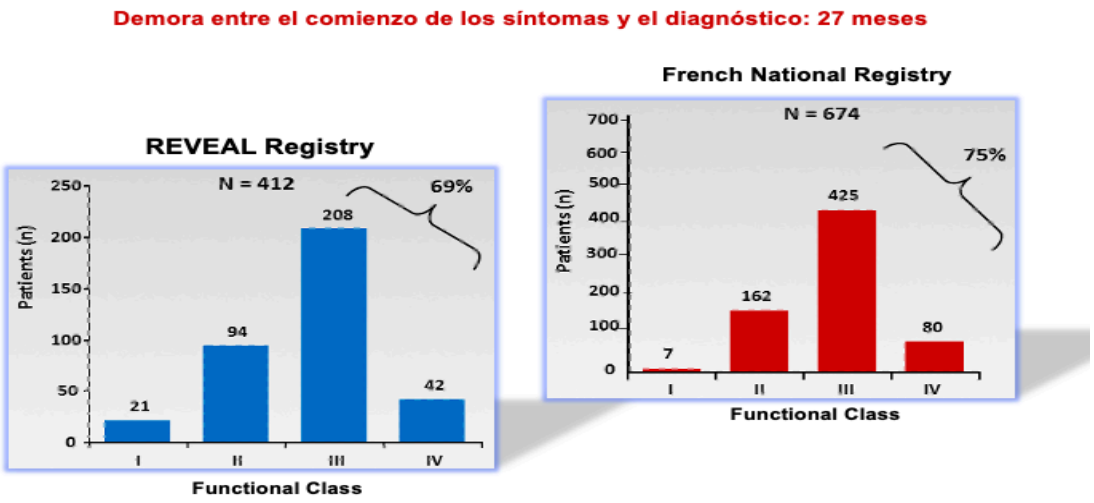


Fisiopatología y objetivos terapéuticos actuales de la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1). AMFc: adenosín monofosfato cíclico; GCs: guanilato ciclasa soluble; GMPc: monofosfato de guanosina cíclico; GTF5´: guanosín trifosfato 5´; NO: óxido nítrico; PDE5: fosfodiesterasa tipo 5; Receptor IP: receptor I2 de prostaciclina.

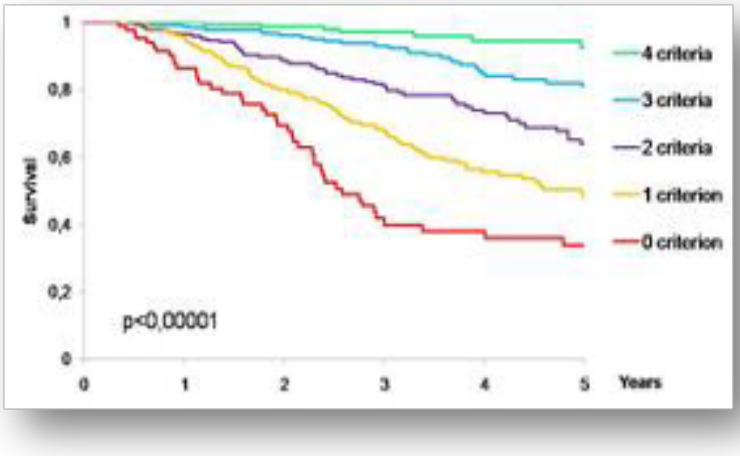


Figura 5. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o a enfermedad del tejido conectivo. APC: análogo de la prostaciclina; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; ARP: agonistas de los receptores de la prostaciclina; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; eGCs: estimuladores de guanilato ciclasa soluble; HAP-ETC: hipertensión arterial asociada a enfermedad del tejido conectivo; HAPI/H/D: hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas; HP: hipertensión pulmonar; i.v.: intravenoso; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; s.c.: subcutáneo. a Las comorbilidades cardiopulmonares son entidades asociadas a un riesgo aumentado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, entre ellas se incluye obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad coronaria; las comorbilidades cardiopulmonares pueden incluir signos de enfermedad pulmonar parenquimatosa leve y a menudo se asocian con una DLCO baja (< 45%

del valor previsto). b Epoprostenol i.v. o treprostinil i.v./s.c.



Anexo 1. Registros REVEAL y Registro Francés.



Anexo 2. Sobrevida de acuerdo a numero de criterios

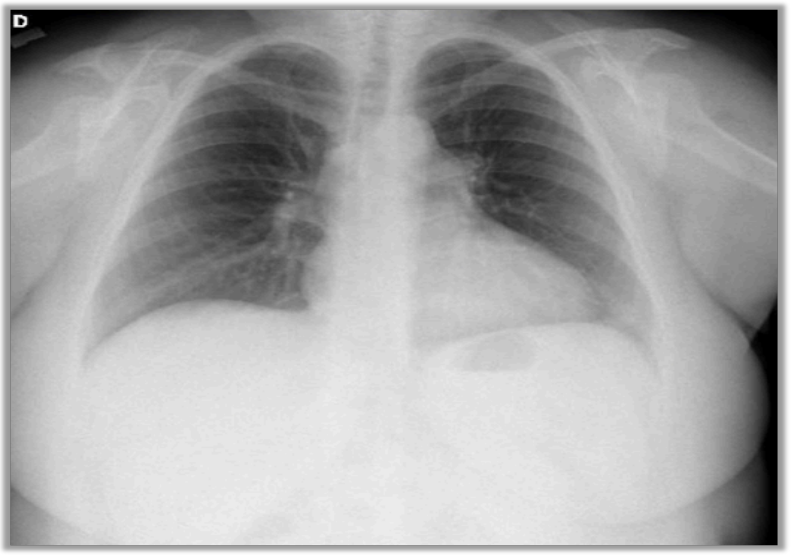
Registro Francés (2006-2016)

N= 1017, IPAH, 75% CF III-IV

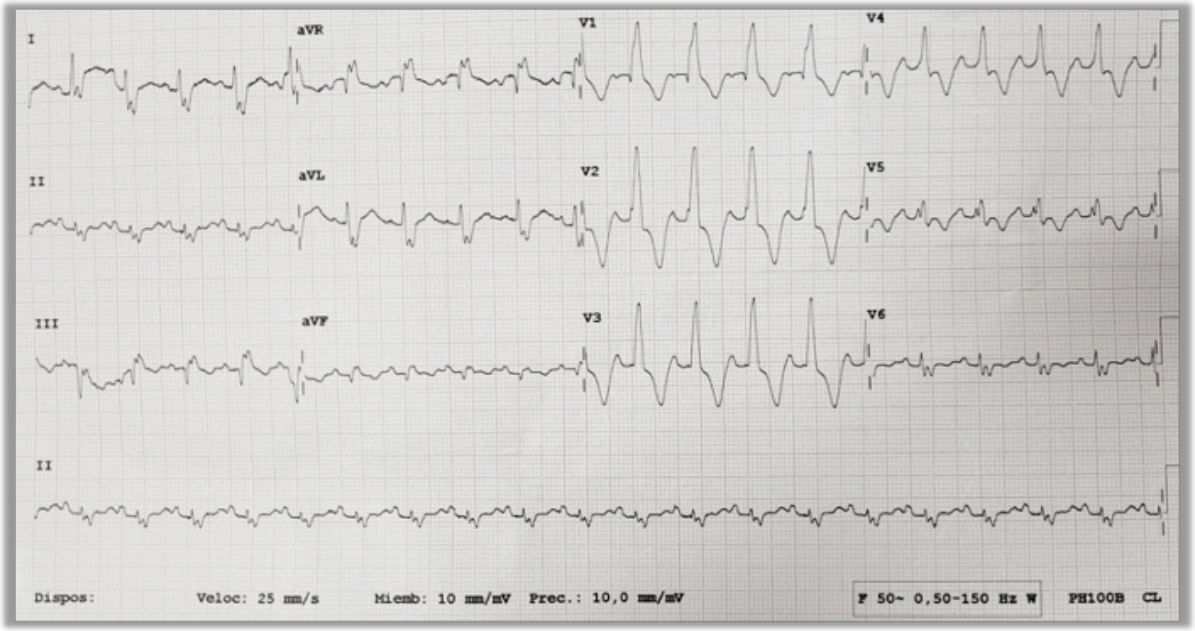
Anexo 3. Estudios clínicos randomizados, combinación de terapia en HAP.

Source	Trial name	Participants, No.	PAH baseline treatment	Therapeutic group	Comparator	Duration	Primary end point	Results			
								Absolute data		Outcome difference	*P* value
								Intervention	Comparator		
Galiè et al,[69] 2015	AMBITION	500	None[a]	Ambrisentan and tadalafil	Ambrisentan or tadalafil	24 wk	Time to first event of clinical failure	End-point event occurred in 18%	End-point event occurred in 31%[b]	HR, 0.50 (95% CI, 0.35-0.72)	<.001
Humbert et al,[82] 2004	BREATHE-2	33	None[a]	Epoprostenol and bosentan	Epoprostenol and placebo	16 wk	Total pulmonary resistance	Mean change, −36.3% (SEM, 4.3%)	Mean change, −22.6% (SEM, 6.2%)		.08
Hoeper et al,[83] 2006	COMBI	40	Bosentan (100%)	Inhaled iloprost	None[c]	12 wk	6MWD	Mean change, −9 m (SD, 100 m)	Mean change, 1 m (SD, 27 m)	−10 m	.49
McLaughlin et al,[84] 2015	COMPASS-2	334	Sildenafil (100%)	Bosentan	Placebo	114 wk[d]	Time to first event of clinical failure	End-point event occurred in 42.8%	End-point event occurred in 51.4%	HR, 0.83 (95% CI, 0.58-1.19)	.25
Galiè et al,[85] 2008	EARLY	185	None (84%); sildenafil (16%)	Bosentan	Placebo	26 wk	PVR and 6MWD	Geometric mean change in PVR: 83.2%; mean change in 6MWD: 11.2 m	Geometric mean change in PVR: 107.5%; mean change in 6MWD: −7.9 m	PVR: −22.6% (95% CI, −33.5% to −10.0%); 6MWD: 19.1 m (95% CI, 3.6-41.8 m)	PVR: <.001; 6MWD: .08
Tapson et al,[86] 2012	FREEDOM-C	350	ERA (30%); PDE5 inhibitor (25%); ERA and PDE5 inhibitor (45%)	Oral treprostinil	Placebo	16 wk	6MWD	Median, 14.5 m (IQR, −10 to 47.0 m)	Median, 4.8 m (IQR, −22.0 to 35.5 m)	11 m (95% CI, 0.0-22.0 m)	.07
Tapson et al,[87] 2013	FREEDOM-C2	310	ERA (17%); PDE5 inhibitor (43%); ERA and PDE5 inhibitor (40%)	Oral treprostinil	Placebo	16 wk	6MWD			Median difference, 10.0 m (95% CI, −2 to 22 m)	.09
White et al,[73] 2020	FREEDOM-EV	690	PDE5 inhibitor or soluble guanylate cyclase (72%); ERA (28%)	Oral treprostinil	Placebo	60 wk	Time to first event of clinical failure	End-point event occurred in 26%	End-point event occurred in 36%	HR, 0.74 (95% CI, 0.56-0.97)	.28[e]
Sitbon et al,[70] 2015	GRIPHON	1156	None (20%); ERA (15%); PDE5 inhibitor (32%); ERA and PDE5 inhibitor (33%)	Selexipag	Placebo	70.7 wk	Time to first event of clinical failure	End-point event occurred in 27%	End-point event occurred in 41.6%	HR, 0.60 (95% CI, 0.46-0.78)	<.001[e]
Simonneau et al,[88] 2008	PACES	267	Intravenous epoprostenol (100%)	Sildenafil	Placebo	16 wk	6MWD	Mean change, 29.8 m	Mean change, 1.0 m	28.8 m (95% CI, 13.9-43.8 m)	<.001
Ghofrani et al,[76] 2013	PATENT-1	443	None (50%); ERA (44%); prostacyclin (6%)	Riociguat	Placebo	12 wk	6MWD	Mean change, 30 m	Mean change, −6 m	36 m (95% CI, 20-52 m)	<.001[e]
Galiè et al,[75] 2009	PHIRST	405	None (47%); bosentan (53%)	Tadalafil	Placebo	16 wk	6MWD			33 m (95% CI, 15-50 m)[f]	<.01
Pulido et al,[71] 2013	SERAPHIN	742	None (36%); PDE5 inhibitor (61%); oral/inhaled prostacyclin (5%)	Macitentan	Placebo	115 wk	Time to first event of clinical failure	End-point event occurred in 31.4%[g]	End-point event occurred in 46.4%	HR, 0.55 (95% CI, 0.39-0.76)[g]	<.001[e]
McLaughlin et al,[89] 2006	STEP	67	Bosentan (100%)	Inhaled iloprost	Placebo	12 wk	6MWD	Mean change, 30 m	Mean change, 4 m	26 m	.051

Anexo 4. Radiografia de torax



Anexo 5. Electrocardiograma



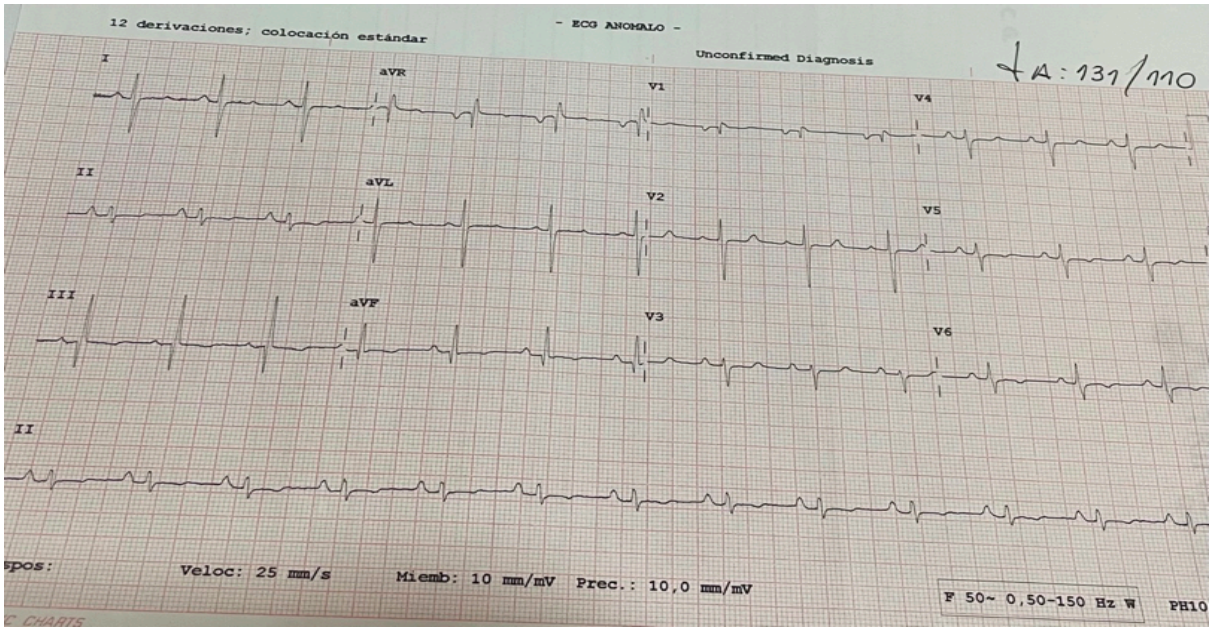
Anexo 6. CCD

	Basal
Peso (kg)	108
Altura (m)	1.61
Sat O_2	96
FC	88
TAS	177
TAD	109
TAM	127
PAD	18
PVD sistólica	68
PVD diastólica	6
PVD media	20

	Basal
PP sistólica	67
PPD	31
PPM	44
RVP (Uw)	12
Compliance P	0.94
PW	7
GTP (PPM-PW)	37
GTPD (PPD-PW)	24
VM (l/min)	3

	Basal
IC (l/min/m^2)	1.4
VS (ml/lat)	34
IVS (ml/lat/m^2)	15.9
Sat AP (%)	56
Sat AD (%)	56

Anexo 7. Electrocardiograma



Anexo 8. CCD comparación con el previo

Variables evaluadas	2023	2024	Formulas	Valores Normales
FC	88	98		60- 100 lpm
PAD	18	8		2-6 mm Hg
PVDs	68	59		15-30 mm Hg
PVDd	6	6		2-8 mmHg
PPS	67	59		15-30mm Hg
PPD	31	27		8-20 mm Hg
PPM	44	40		<20 mm Hg
RVP	12	3.5	GTP/ VM	< 2 uW
PW	7	10		< o = 15
GTP	37	30	PPM- PW	<12
GTPD	24	17	PPD- PW	<7
VM	3	8.5	Termodilicion o Fick	4-8 l/ min
IC	1.4	4.24	VM/ SC	2.5-4 l/min.m2
Compiance P	0.94	2.7	VS/(PPS-PPD)	>2.3 ml/mm Hg
VS	34	86.9	VM/FC	60-100 ml
IVS	15.9	43.2	VS/SC	33-47 ml/m2
Saturacion AP	56	77.2		65-80%

BIBLIOGRAFÍA

1. Romberg E. (1891). Über Sklerose der Lungenarterie. *Dtsch Arch Klin Med*.
2. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. (1951). Primary pulmonary hypertension. *Am J Med*.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. (2015). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*.
4. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009;34: 888–894.
6. Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. JACC Heart Fail 2017;5:337–346
7. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. Eur Respir J 2012; 39:319–328.
8. Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Baron AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2020;8:873–884.
9. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. Ann Rheum Dis 2020;79:370–378.
10. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, et al. Diagnostic, prognostic and differentialdiagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. Eur Respir J 2022;2:103181.
11. Ho JE, Zern EK, Lau ES, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. J Am Coll Cardiol 2020;75:17–26.
12. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, SliwaHahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 2016;4:306–322.

13. NHS Digital. National Audit of Pulmonary Hypertension 10th Annual Report, Great Britain, 2018-19. https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/nationalpulmonary-hypertension-audit/2019# (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
14. **Hassoun, P. M. (2009).** *Inflammation in pulmonary arterial hypertension: is it time to quell the fire? European Respiratory Journal*, 33(4), 915-917. https://doi.org/10.1183/09031936.00012109.
15. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015;46:903–975.
16. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2003;41:1028–1035. 72. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM
17. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2011;37:1096–1103.
18. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. Eur Respir J 2021;57:2004455.
19. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, 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.
20. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12:e009047.
21. Huston JH, Maron BA, French J, Huang S, Thayer T, Farber-Eger EH, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. JAMA Cardiol 2019;4:1112–1121.
22. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2018;266: 229–235.

23. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, et al. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10:1211–1221.
24. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2018;7:e009729.
25. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, Garg P, Cogliano M, Taylor J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021;22: 236–245.
26. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53:1801915.
27. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Fauueno H, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41:543–603.
28. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. Nucl Med Commun 2012;33:459–463.
29. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med 2007;48:680–684.
30. Opotowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Baron AE, Maddox TM, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. JAMA Cardiol 2017; 2:1090–1099.
31. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, Maron BA, Atkins J, Amoroso NS, et al. Role of pulmonary artery wedge pressure saturation during right heart catheterization: a prospective study. Circ Heart Fail 2020;13:e007981.
32. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic consequences of pulmonary hypertension and rightsided heart failure. Circulation 2020;141:678–693.
33. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory

function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. Chest 2013;143:333–343.
34. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management (REVEAL). Circulation 2015;132:2403–2411.
35. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1682–1687.
36. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. Eur J Heart Fail 2018;20:1664–1672.
37. Xing J, Cao Y, Yu Y, Li H, Song Z, Yu H. In vitro micropatterned human pluripotent stem cell test (microP-hPST) for morphometric-based teratogen screening. Sci Rep 2017;7:8491.
38. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. Handb Exp Pharmacol 2013;218:199–227.
39. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. Nat Rev Drug Discov 2006;5: 689–702.
40. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Med 2003;2:123–137.
41. 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.
42. 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.


UAI
Universidad Abierta Interamericana