



Spanish Journal of Medicine

www.SpanishJMed.com

Volumen 3, Suplemento 1, Enero 2023

eISSN: 2696-5631

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Antagonistas de los receptores de la endotelina

Alejandro Recio-Mayoral

Tratamiento vasodilatador pulmonar en adultos con cardiopatías congénitas

Pablo Meras y Teresa Segura-de-la-Cal

Hipertensión pulmonar en conectivopatías

Clara I. Soto-Abánades

Antagonistas de los receptores de la endotelina

Alejandro Recio-Mayoral

Servicio de Cardiología Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara caracterizada por vasoconstricción y remodelado adverso de la circulación pulmonar con aumento de la resistencia vascular pulmonar, que causa disnea de esfuerzo y fatiga. En caso de no ser tratada, provoca una progresiva sobrecarga y disfunción del ventrículo derecho (VD), y en etapas finales insuficiencia cardíaca y la muerte prematura. Los antagonistas de los receptores de la endotelina 1 (ARE) son potentes vasodilatadores que en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5) constituyen la estrategia de tratamiento inicial en los pacientes con HAP sin comorbilidad cardiopulmonar con un riesgo de mortalidad al año bajo o intermedio, mientras que los ARE o los iPDE5 en monoterapia se recomiendan en aquellos pacientes con comorbilidad cardiopulmonar asociada independientemente de su categoría de riesgo. Los ARE, como el bosentán y el ambrisentán, en monoterapia o con un iPDE5, han demostrado enlentecer la progresión de la enfermedad, con beneficios a corto plazo en la capacidad de ejercicio y la hemodinámica cardiopulmonar, y mejoras en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, el macitentan, el ARE más recientemente aprobado y con mayor tiempo de seguimiento, ha sido el primero en demostrar, tanto en monoterapia como combinado con un iPDE5, beneficios a largo plazo en la morbilidad y la mortalidad, así como mejoras a corto plazo en la hemodinámica, la capacidad de ejercicio y la clase funcional. Además, es el único que ha demostrado un remodelado inverso del VD, lo que indica que contribuye a mejorar la función y la estructura del VD de manera sostenida. La farmacocinética favorable del macitentan, su mejor penetración tisular y su mayor afinidad por el receptor, en comparación con otros ARE, hacen que los pacientes tratados con bosentán o ambrisentán que lo requieran puedan beneficiarse de cambiar a macitentan. Presentamos una revisión de los datos clínicos del uso de macitentan en la HAP.

Palabras clave: Antagonista del receptor de la endotelina. Capacidad de ejercicio. Hemodinámica. Hipertensión pulmonar. Macitentan. Ventrículo derecho.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad progresiva poco frecuente pero letal, caracterizada por una elevación de la presión en las arterias pulmonares secundaria al aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP)¹. El síntoma cardinal de la HAP es la disnea de esfuerzo, disminuyendo la tolerancia a medida que avanza la enfermedad. Otros síntomas comunes están relacionados con el desarrollo de

disfunción del ventrículo derecho (VD), que en caso de no recibir tratamiento progresa rápidamente a insuficiencia cardíaca congestiva y lleva a la muerte del paciente².

La incidencia de HAP en los países desarrollados se estima en unos seis casos por millón de habitantes, con una prevalencia de unos 48-55 casos por millón de adultos^{3,4}. El Registro Español de Hipertensión Pulmonar de 2019 mostró una prevalencia de 15 casos

Correspondencia:

Alejandro Recio-Mayoral

E-mai: alejandro.recio.sspa@juntadeandalucia.es

2696-5631 / © 2022 Sociedad Española de Medicina Interna. Published by Permalyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-09-2022

Fecha de aceptación: 01-10-2022

DOI: 10.24875/SJMED.M22000012

Disponible en internet: 13-04-2023

Span J Med. 2023;3(Supl 1):1-8

www.spanishjmed.com

por millón de habitantes y año, y una incidencia de tres nuevos casos diagnosticados por millón de habitantes y año⁵.

La definición de hipertensión pulmonar (HP) se basa en la evaluación hemodinámica mediante cateterismo cardiaco derecho, y para su diagnóstico se ha determinado un punto de corte > 20 mmHg de presión arterial pulmonar (PAP) media en reposo. Los pacientes con HAP presentan típicamente un patrón hemodinámico de HP precapilar (presión de enclavamiento arterial pulmonar ≤ 15 mmHg y RVP > 2 unidades Wood) en ausencia de otras causas que producen el mismo patrón, como la HP tromboembólica crónica y la HP asociada a enfermedad pulmonar⁴.

Las fisiopatología de la HAP es compleja e involucra múltiples mecanismos (disfunción endotelial, inflamación vascular, alteración mitocondrial...); sin embargo, todos ellos convergen en vasoconstricción y proliferación de células musculares lisas de la vasculatura pulmonar. La disfunción endotelial comprende una pérdida del equilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores producidos por las células endoteliales. La producción deficiente de vasodilatadores como el óxido nítrico y la prostaciclina, junto con la sobreexpresión de vasoconstrictores como la endotelina 1, tienen un efecto sobre el tono muscular y promueven el remodelado vascular⁶. Esta vasculopatía incluye el engrosamiento de la pared vascular debido a una hipertrofia medial o hiperplasia intimal, el desarrollo de lesiones plexiformes y el deterioro de la lámina elástica. Todo ello contribuye a aumentar la RVP, con el consiguiente aumento de la PAP^{1,2}.

Las terapias aprobadas actualmente para la HAP actúan sobre las tres vías fisiopatológicas implicadas en el tono vascular pulmonar y la proliferación celular: la vía del óxido nítrico, la vía de la endotelina y la vía de la prostaciclina.

Antagonistas de los receptores de la endotelina 1

La endotelina 1, potente vasoconstrictor endógeno y mitógeno del músculo liso vascular, se encuentra sobreexpresada en el plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con HAP primaria. La endotelina 1 ejerce sus efectos sobre dos subtipos de receptores: el receptor de la endotelina A y el receptor de la endotelina B^{1,2}. Los antagonistas de los receptores de la endotelina 1 (ARE) contrarrestan la vasoconstricción y la proliferación mediada por los niveles elevados de endotelina en sangre de los pacientes con HAP. Existen

dos tipos de ARE: los antagonistas duales A y B (bosentán y macitentán) y los selectivos, que antagonizan solo el receptor A (ambrisentán).

Bosentán

El primer ARE aprobado para la HAP fue el bosentán. Como hemos comentado, es un antagonista dual de los receptores A y B de la endotelina que disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardiaco sin aumentar la frecuencia cardiaca⁷.

En un estudio preliminar, el bosentán mostró mejorar los parámetros hemodinámicos, así como la capacidad de ejercicio, con buena tolerancia⁸. Posteriormente, el estudio BREATHE-1⁹ comparó el efecto de dos dosis de bosentán (125 o 250 mg, dos veces al día) sobre la capacidad de ejercicio en 213 pacientes adultos con HAP y clase funcional III-IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹. A las 16 semanas, los pacientes tratados con bosentán aumentaron 44 metros (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 21-67; p < 0,001) la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (TM6M), en comparación con los que recibieron placebo⁹. Aunque no se observaron diferencias significativas entre las dos dosis de bosentán, la mejora en la capacidad de ejercicio fue más pronunciada con la de 250 mg. Asimismo, el 42,4% de los pacientes tratados con bosentán, frente al 30,4% del grupo placebo, mejoraron la clase funcional de la OMS a la semana 16 respecto al momento basal⁹. Por otro lado, el tratamiento con bosentán se asoció a una reducción significativa en la tasa de deterioro clínico a las 28 semanas en comparación con los pacientes que recibieron el placebo (p = 0,002). En este estudio, la tasa de eventos adversos con la dosis de 125 mg no fue significativamente mayor que con el placebo, pero la dosis de 250 mg se asoció con una elevación significativa de las transaminasas⁹. Estudios posteriores han mostrado que la dosis habitualmente utilizada de bosentán, 125 mg cada 12 horas, se asocia con elevaciones de las transaminasas hepáticas de tres o más veces el límite superior de la normalidad en el 11,2% de los pacientes⁷.

Aunque el estudio BREATHE-1 no fue diseñado para evaluar los efectos del bosentán a largo plazo ni la supervivencia, el mayor tiempo hasta el deterioro clínico y la mejora en la clase funcional orientan a una progresión de la enfermedad más lenta⁹.

Ambrisentán

El ambrisentán es un ARE de tipo no sulfonamida, perteneciente a la clase del ácido propanoico, que inhibe de forma selectiva el receptor A de la endotelina, cuya biodisponibilidad y vida media permiten que se administre en una única dosis diaria. La eficacia clínica y la seguridad del ambrisentán se evaluaron en los estudios ARIES-1 y ARIES-2, en los que se testaron tres dosis (2,5, 5 y 10 mg) una vez al día, en 201 y 192 pacientes con HAP, respectivamente¹⁰. Ambos estudios demostraron que el ambrisentán mejora la capacidad de ejercicio medida por la distancia recorrida en la prueba TM6M, tanto a las 12 como a las 48 semanas de iniciado el tratamiento. Además, el estudio ARIES-1 mostró mejoría en la clase funcional de la OMS ($p = 0,036$) y el ARIES-2 en el tiempo hasta el deterioro clínico ($p < 0,001$) y en la puntuación del cuestionario de salud SF-36 ($p = 0,005$). En ambos estudios se detectaron mejoras en la escala de disnea de Borg ($p = 0,017$ y $p = 0,019$ para ARIES-1 y 2, respectivamente) y reducciones en las concentraciones del péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) ($p < 0,003$)¹⁰. En los dos estudios se observaron mayores beneficios con las dosis más altas, lo que indicaría una posible respuesta dependiente de la dosis¹⁰.

Aunque en general fue bien tolerado y la mayoría de los eventos adversos que se observaron fueron leves o moderados, el principal evento adverso asociado con el ambrisentán fue el edema periférico, que en ARIES-1 se observó en el 26,9% y el 28,4% de los pacientes tratados con 5 y 10 mg, respectivamente, frente al 10,4% con placebo. Por el contrario, no se produjeron aumentos de las transaminasas hepáticas, la bilirrubina total ni la fosfatasa alcalina, mostrando por tanto un perfil de seguridad superior al observado con bosentán, a pesar de su mayor riesgo de edemas¹⁰.

En los estudios ARIES no se incluyeron pacientes con HAP asociada a hipertensión portal ni con derivación sistémico-pulmonar congénita, por lo que los resultados podrían no ser extrapolables a estas poblaciones. Por otro lado, los datos de los efectos a largo plazo deben interpretarse con cautela, al corresponder solo a aquellos pacientes que respondieron al tratamiento y continuaron con él hasta las 48 semanas¹⁰.

Macitentán

El inhibidor dual de los receptores de la endotelina 1 macitentán se desarrolló modificando la estructura del bosentán para aumentar su eficacia y seguridad.

El macitentán se caracteriza por tener una unión sostenida a los receptores A y B de la endotelina y una mayor penetración tisular.

Fue el primer agente en demostrar beneficios a largo plazo en términos de morbimortalidad, con mejoras significativas en el tiempo hasta el primer evento relacionado con la HAP y la mortalidad por cualquier causa, independientemente de la terapia de base para la HAP^{1,11}.

Hasta ese momento, los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de la HP, ya fueran ARE, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5) o análogos de las prostaciclina, fueron aprobados basándose en ensayos clínicos a corto plazo y en parámetros subrogados, como la mejora en el TM6M¹¹. Sin embargo, las guías clínicas de tratamiento de la HP introdujeron la sugerencia de utilizar objetivos de mayor peso clínico como criterios de evaluación, como la morbilidad y la mortalidad, en los ensayos clínicos en fase 3 de nuevos fármacos^{12,13}.

Acorde con estas nuevas recomendaciones, el estudio SERAPHIN evaluó el efecto del macitentán a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con HAP¹¹. Un total de 742 pacientes fueron aleatorizados a tres grupos: placebo, macitentán a dosis de 3 mg y macitentán a dosis 10 mg, una vez al día. Se evaluó como objetivo primario el combinado de tiempo hasta el primer evento relacionado con la HAP, que incluyó el empeoramiento definido por una disminución $\geq 15\%$ en la distancia recorrida en la prueba TM6M desde el inicio, el empeoramiento clínico y la necesidad de tratamiento adicional para la HAP, así como el inicio del tratamiento intravenoso o subcutáneo con prostanoides, el trasplante pulmonar, la septostomía atrial o la muerte por cualquier causa¹¹.

Durante el periodo de tratamiento (media de 115 semanas), 287 pacientes presentaron un evento relacionado con la HAP, el 46,4% de los cuales pertenecían al grupo control, el 38,0% al grupo tratado con 3 mg de macitentán y el 31,4% al grupo de 10 mg¹¹. El evento más frecuente fue el empeoramiento de la HAP. El riesgo para la variable primaria de evaluación fue menor tanto para 3 mg (*hazard ratio* [HR]: 0,70; IC97,5%: 0,52-0,96; $p = 0,01$) como para 10 mg de macitentán (HR: 0,55; IC97,5%: 0,39-0,76; $p < 0,001$), respecto al placebo. El riesgo de hospitalización o muerte por HAP también fue menor para los pacientes tratados con 3 mg (HR: 0,67; IC97,5%: 0,46-0,97; $p = 0,01$) y 10 mg de macitentán (HR: 0,50; IC97,5%: 0,34-0,75; $p < 0,001$) comparados con los que recibieron placebo. Asimismo, el macitentán aumentó la

capacidad de hacer ejercicio y mejoró la clase funcional de la OMS respecto al placebo.

Los eventos adversos fueron similares en los grupos de tratamiento, con una mayor incidencia de cefalea, nasofaringitis, bronquitis y anemia entre los pacientes tratados con 10 mg de macitentan. Aunque fue muy infrecuente, también se observó una mayor proporción de pacientes con valores reducidos de hemoglobina (≤ 8 g/dl) entre los tratados con 10 mg macitentan comparados con los que recibieron 3 mg (4,3% vs. 1,7%). En cambio, se reportó una tasa de edema periférico del 18,2%, inferior al 28,4% observado con ambrisentan en el estudio ARIES-1, y una menor tasa de insuficiencia cardíaca derecha en comparación con el placebo¹¹.

Tratamiento combinado

La combinación de agentes dirigidos a diferentes vías terapéuticas podría proporcionar beneficios clínicos adicionales. Según las guías europeas de HP, la estrategia de tratamiento de los pacientes con HAP con riesgo bajo o moderado de mortalidad a 1 año y sin comorbilidad en el momento del diagnóstico debería ser una combinación inicial de un iPDE5 más un ARE^{4,14}.

Esta indicación se basa en estudios como el AMBITION, que aleatorizó 500 pacientes con HAP para recibir ambrisentan, un iPDE5 (tadalafil) o la combinación de ambos¹⁵. El tratamiento combinado redujo significativamente el tiempo hasta el fracaso clínico (variable compuesta por muerte, hospitalización debida a empeoramiento de la HAP, progresión de la enfermedad o respuesta clínica a largo plazo insatisfactoria) en comparación con los dos tratamientos en monoterapia agrupados (HR: 0,50; IC95%: 0,35-0,72; $p < 0,001$). A las 24 semanas, la combinación también mejoró la distancia recorrida en la prueba TM6M y los valores de NT-proBNP en comparación con la monoterapia; en cambio, no se detectaron mejoras significativas en la clase funcional de la OMS entre grupos¹⁵.

El tratamiento combinado se asoció con una mayor incidencia de edema periférico, cefalea, congestión nasal y anemia, comparado con cualquiera de los tratamientos en monoterapia. Asimismo, el mareo fue más frecuente en el grupo de tratamiento combinado que en el tratado con tadalafil, mientras que la bronquitis fue más frecuente en el grupo de tratamiento combinado que en el tratado con ambrisentan en monoterapia¹⁵. Cabe destacar que el estudio no permitió cambiar de monoterapia, y por lo tanto no se pudo

evaluar si los pacientes que no respondían a un fármaco presentaban respuesta con el otro, lo que habría permitido determinar si la estrategia de tratamiento basada en el cambio de clase de fármaco es tan efectiva como la combinación de fármacos, pero con menos efectos adversos¹⁵.

Posteriormente, el estudio OPTIMA evaluó la eficacia y la seguridad del macitentan administrado como terapia inicial oral combinada con tadalafil en 50 pacientes con nuevo diagnóstico de HAP no tratados previamente¹⁶. El estudio consistió en un periodo de 16 semanas en las que se evaluaron la eficacia y la seguridad, seguido por un periodo de extensión opcional para evaluar la seguridad. A la semana 16 se registró un descenso en la RVP respecto al inicio, valorada mediante cateterismo cardíaco derecho, del 47% (HR: 0,53; IC95%: 0,47-0,59; $p < 0,0001$), con una disminución $\geq 30\%$ en la RVP en el 87% de los pacientes. Además, el tratamiento combinado consiguió mejoras en otros parámetros funcionales y hemodinámicos, con aumentos en el índice cardíaco y en la distancia recorrida en la prueba TM6M, y reducciones en el NT-proBNP y la resistencia pulmonar total. Los principales eventos adversos registrados fueron edema periférico, cefalea, diarrea, disnea y anemia¹⁶.

Este estudio demostró que la doble terapia de inicio con macitentan y tadalafil consigue de forma más precoz mejoras en la hemodinámica cardiopulmonar, los parámetros funcionales, el NT-proBNP y el perfil de riesgo en pacientes recién diagnosticados sin tratamiento previo, sin problemas de seguridad inesperados durante el seguimiento. De igual modo, en el estudio TRITON también se observó una reducción en la RVP del 52% respecto el valor basal con el uso de macitentan más tadalafil¹⁷. En consecuencia, estos datos apoyan el uso temprano de la doble terapia oral combinada con un ARE y un iPDE5 como manejo óptimo de la HAP¹⁶.

Efecto del macitentan sobre el ventrículo derecho

Una de las consecuencias de la HAP es la insuficiencia cardíaca derecha. La mayor RVP lleva a una poscarga ventricular derecha elevada. Como mecanismo compensatorio para aumentar la contractilidad, el VD se hipertrofia. Si no se trata, la poscarga ventricular sostenida lleva a una remodelación maladaptativa que se caracteriza por dilatación del VD, desplazamiento septal de derecha a izquierda y deterioro de la contractilidad miocárdica, lo que lleva a una pérdida de la

función ventricular derecha que acaba causando la muerte por insuficiencia cardiaca derecha^{2,18}.

En consecuencia, revertir el remodelado maladaptativo y mantener la función del VD son objetivos terapéuticos de enorme interés. En el estudio SERAPHIN, el macitentan consiguió retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la RVP, lo que sugiere un impacto beneficioso en la función y la estructura del VD¹¹.

El método no invasivo más preciso para evaluar la función y la remodelación del VD es la resonancia magnética cardiaca (RMC). El análisis de la morfología de VD por RMC, así como de su función, ha demostrado tener un papel pronóstico en términos de supervivencia en pacientes con HAP⁴. En este sentido, el estudio REPAIR evaluó el efecto del macitentan sobre el VD mediante análisis con RMC y de parámetros hemodinámicos con cateterismo cardiaco derecho en 71 pacientes sintomáticos con HAP sin tratamiento previo para HAP o que no habían sido tratados en los 3 meses anteriores a la inclusión con un iPDE5¹⁹. Los pacientes recibieron macitentan hasta la semana 52, pudiéndose iniciar adicionalmente un iPDE5.

A las 26 semanas, el volumen sistólico ventricular derecho (VSVD) aumentó 12 ml y la RVP disminuyó un 38% respecto a los valores basales (Tabla 1). Estos resultados confirmaron los obtenidos en el análisis intermedio, que había mostrado un aumento del VSVD de 15,2 ml (IC96%: 9,3-21,0; $p < 0,0001$) y una reducción de la RVP del 37% (cociente de la media geométrica 0,63; IC99%: 0,54-0,74; $p < 0,0001$) entre el inicio y las 26 semanas²⁰. También se observaron beneficios en otras variables secundarias y exploratorias de la RMC en la semana 26, como el volumen telesistólico del VD, que disminuyó 16,1 ml, y la fracción de eyección del VD, que aumentó un 10,6%, así como la masa del VD, el volumen sistólico del ventrículo izquierdo (VI), el volumen telediastólico del VI, la fracción de eyección del VI, la masa del VI y los cocientes del volumen diastólico y sistólico entre VD y VI. Las mejoras observadas se mantuvieron hasta las 52 semanas, con una disminución del volumen telesistólico del VD de -17,0 ml (IC95%: -22,1 a -12,0; $p < 0,0001$) y un aumento de la fracción de eyección del VD del 9,5% (IC95%: 7,0-12,0; $p < 0,0001$) (Tabla 1)¹⁹.

Asimismo, en la semana 26 se observaron mejoras en variables hemodinámicas y funcionales (Tabla 1), con una reducción de la PAP media, un incremento del índice cardiaco, un aumento de la distancia recorrida en la prueba TM6M (que se mantuvo hasta las 52 semanas) y una reducción de los valores de NT-proBNP (que también se mantuvo hasta las 52 semanas)¹⁹.

Por otro lado, los datos de seguridad fueron consistentes con los de estudios previos, siendo el edema periférico, el dolor de cabeza y el mareo los principales eventos adversos¹⁹.

El estudio REPAIR demostró que el macitentan, en monoterapia o en combinación con un iPDE5, consigue mejoras en la función (RVSVD y fracción de eyección del VD) y la estructura (volumen telesistólico y masa) del VD que indican que este fármaco contribuye a un remodelado beneficioso del VD en los pacientes con HAP. Asimismo, el tratamiento con macitentan ha llevado a mejoras a largo plazo en varios de los principales parámetros clínicos, lo que indica que el beneficio se mantiene más allá de los 6 meses de observación típicos de los estudios. Por otro lado, los pacientes que recibieron macitentan combinado con un iPDE5 como terapia inicial mostraron mejoras más pronunciadas que aquellos con macitentan en monoterapia o como tratamiento secuencial, lo que apoyaría la recomendación de las guías europeas de HP de utilizar la combinación inicial de un iPDE5 más un ARE como estrategia de tratamiento para los pacientes con HAP⁴.

En un subgrupo de pacientes del estudio REPAIR se utilizó la ecocardiografía para evaluar el efecto del macitentan sobre la función del VD²¹. En este subestudio, el macitentan se asoció con mejoras significativas de la función del VD medida en las semanas 26 y 52 mediante ecocardiografía, incluidos los marcadores clave para el pronóstico de la HAP, como la dimensión telediastólica del VD (-2,8 mm; IC95%: -4,7 a -0,8; $p = 0,0071$), el área fraccional de acortamiento (FAC) del VD (7,5%; IC95%: 4,4-10,7; $p < 0,0001$), el VSVD (11,6 ml; IC95%: 3,2-20,0; $p = 0,0089$), el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE: 2,5 mm; IC95%: 1,4-3,6; $p < 0,0001$) o la deformación del VD (-3,0%; IC95%: -4,7 a -1,4; $p = 0,0006$). También se observó la normalización del flujo mitral (cociente E/A: 0,19; IC95%: 0,06-0,32; $p = 0,0065$), lo que indicaría que las mejoras de la función del VD se asocian con mejoras en la función diastólica del VI²¹.

Posibles beneficios esperados con el cambio de tipo de antagonista del receptor de la endotelina

El bosentan es el vasodilatador pulmonar más ampliamente utilizado; sin embargo, aunque ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con HAP, el pronóstico sigue siendo malo. Asimismo, el ambrisentan se ha demostrado eficaz para aliviar la intolerancia al ejercicio y

Tabla 1. Cambio desde el inicio hasta la semana 26 en las variables de la resonancia magnética cardíaca primarias, secundarias y exploratorias, y en las variables hemodinámicas y funcionales (n = 71)¹⁹

Variables de la resonancia magnética cardíaca			
	Valor basal ^a	Cambio medio del inicio a la semana 26 (IC96%)	p
VSVD, ml	52,2 ± 17,2	12,0 (8,4 a 15,6)	< 0,0001
Volumen telesistólico del VD, ml	90,2 ± 40,6	-16,1 (-20,0 a -12,2)	< 0,0001
Fracción de eyección del VD, %	37,7 ± 14,3	10,6 (7,9 a 13,3)	< 0,0001
Masa del VD, g	110,4 ± 47,5	-10,5 (-14,0 a -7,1)	< 0,0001
Volumen sistólico del VI	47,5 ± 14,0	13,8 (10,7 a 16,9)	< 0,0001
Volumen telediastólico del VI	87,2 ± 29,1	17,4 (12,4 a 22,5)	< 0,0001
Fracción de eyección del VI	56,3 ± 10,5	3,6 (1,1 a 6,1)	< 0,01
Masa del VI	103,4 ± 23,7	3,8 (1,4 a 6,2)	< 0,01
	Valor basal	Cociente de la media geométrica entre la semana 26 y el valor basal (IC96%)	p
RVP, dyn*s/cm ⁵	974,6 ± 679,0	0,62 (0,56 a 0,69) ^b	< 0,0001
Volumen telediastólico VD/VI	1,8 ± 0,65	0,79 (0,76 a 0,83)	< 0,0001
Volumen telesistólico VD/VI	3,2 ± 1,62	0,78 (0,73 a 0,83)	< 0,0001
Variables hemodinámicas y funcionales			
	Valor basal ^a	Cambio medio del inicio a la semana 26 (IC95%)	p
PAP media, mmHg	53,5 ± 15,3	-7,7 (-10,0 a -5,4)	< 0,0001
Índice cardíaco, l/min/m ²	2,4 ± 0,7	0,5 (0,4 a 0,7)	< 0,0001
TM6M, m	411,2 ± 120,5	35,6 (19,0 a 52,3)	< 0,0001
	Valor basal	Cociente de la media geométrica entre la semana 26 y el valor basal (IC96%) ^b	p
NT-proBNP, ng/l	846,7 ± 1.006,7	0,45 (0,37 a 0,54)	< 0,0001

IC: intervalo de confianza; NT-proBNP: fracción N terminal del péptido natriurético de tipo B; PAP: presión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; VSVD: volumen sistólico ventricular derecho; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

^aLos valores son medias ± desviación estándar.

^bIC99%.

mejorar la clase funcional de la OMS y la hemodinámica, y en combinación con tadalafilo ha conseguido reducir el riesgo de hospitalización y retrasar el deterioro clínico. No obstante, todavía no existen estudios que hayan demostrado que el ambrisentán mejora la morbilidad y la mortalidad a largo plazo.

Por otro lado, el macitentan es el primer ARE que ha demostrado eficacia a largo plazo, reduciendo la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con HAP. El macitentan tiene algunas ventajas respecto a los otros ARE, como su administración una vez al día, así como una farmacocinética favorable que no requiere monitorización mensual del riesgo hepático y que le otorga

una mejor penetración tisular y una mayor afinidad para el receptor. Por lo tanto, los pacientes y los facultativos podrían considerar la posibilidad de cambiar el tratamiento con bosentán o ambrisentán a macitentan.

En un estudio prospectivo observacional con 43 pacientes con HAP debida a enfermedad cardíaca congénita, incluidos pacientes con síndrome de Down, se evaluó el efecto de cambiar de bosentán a macitentan. Tras 6 meses de seguimiento después del cambio a macitentan se observó una reducción en el número de pacientes con clase funcional de la OMS III-IV (48 a 23%; p = 0,004), una mejora de los valores de NT-proBNP (723 a 488 ng/l; p = 0,019) y una mejora

del TAPSE (19 ± 4 a 21 ± 5 mm; $p = 0,002$). La hospitalización por fallo cardiaco y síncope, la distancia recorrida en la prueba TM6M, la saturación arterial de oxígeno y los valores de ferritina no presentaron cambios²².

Este estudio fue el primero en describir el efecto de cambiar de bosentán a macitentan en la práctica clínica en pacientes con HAP, y mostró que el cambio de tratamiento se asociaba con mejoras en la clase funcional de la OMS, el NT-proBNP y el TAPSE, incluso en pacientes tratados durante varios años con bosentán. Estos resultados indican que los pacientes con HAP tratados con bosentán pueden beneficiarse de cambiar a macitentan²².

Asimismo, en otro estudio prospectivo con 12 meses de seguimiento se evaluaron la seguridad, la eficacia y la calidad de vida de pacientes con HAP que cambiaron de ambrisentan a macitentan²³. Los participantes del estudio fueron pacientes que cambiaron voluntariamente a macitentan debido al tratamiento insatisfactorio con ambrisentan, el deseo de mejorar los efectos del tratamiento o para reducir la carga económica. Además, debían tener al menos 18 años de edad, haber usado ambrisentan durante al menos 6 meses con dosis estables durante al menos 3 meses, una distancia en el TM6M ≥ 250 m y clase funcional II-III de la OMS. Se evaluaron la estabilidad clínica de los pacientes y la eficacia del tratamiento a los 6 y 12 meses²³.

El estudio incluyó 145 pacientes, de los cuales el 74,5% eran mujeres y el 58,6% presentaban un estado funcional II de la OMS. La mayoría de los pacientes (87,6%) estaban recibiendo un iPDE5 o riociguat además de ambrisentan. El 73,8% de los pacientes experimentaron al menos un evento adverso durante el estudio, con dolor de cabeza, edema periférico y anemia como los eventos más frecuentes, todos ellos concordantes con los efectos de los ARE. Los eventos adversos fueron similares antes y después del cambio de tratamiento, a excepción de la anemia y el trastorno menstrual, cuya incidencia aumentó gradualmente hasta los 6 meses²³.

A los 6 meses se observó una mejora del estado funcional de la OMS en el 23,4% de los pacientes, y a los 12 meses en el 28,3%. También hubo mejoras en la capacidad de ejercicio, con aumentos en la distancia recorrida en el TM6M tanto a los 6 meses ($p = 0,16$) como a los 12 meses ($p = 0,004$), y en la hemodinámica, con reducciones en los valores de NT-proBNP a los 6 y 12 meses respecto al inicio ($p < 0,001$). Los parámetros ecocardiográficos mostraron mejoras en la función cardiaca, con reducción del diámetro basal del VD a los 12 meses ($p = 0,003$) y disminución de la PAP

sistólica a los 6 y 12 meses ($p < 0,001$), así como mejoras en la función del VD, con aumentos en el TAPSE ($p = 0,001$) a los 12 meses, el Doppler tisular del anillo tricuspídeo (onda S') a los 6 y 12 meses ($p = 0,004$ y $p < 0,001$, respectivamente), y el cambio de FAC del VD a los 6 y 12 meses ($p = 0,020$ y $p = 0,022$, respectivamente)²³.

Mediante la calculadora REVEAL 2.0²⁴ se determinó el riesgo de los pacientes y se identificaron cambios significativos en este a los 6 y 12 meses ($p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente) respecto al inicio. Mientras que la proporción de pacientes con riesgo bajo (≤ 6 puntos) aumentó, pasando del 9,0% inicial al 22,8% a los 6 meses y al 25,5% a los 12 meses, la proporción de pacientes con riesgo intermedio (7-8 puntos) se redujo del 28,9% inicial al 40,0% a los 6 meses y al 35,2% a los 12 meses. Asimismo, al inicio, el 62,1% de los pacientes tenían riesgo alto (≥ 9 puntos), mientras que a los 6 meses lo tenían el 37,2% de los pacientes y a los 12 meses el 39,3%²³.

Este estudio muestra que el cambio de ambrisentan a macitentan se asocia con mejoras en la capacidad de ejercicio y en los valores de NT-proBNP, indicativos de mejoras hemodinámicas, así como con reducciones en el diámetro del VD y la PAP sistólica, y con aumentos en el TAPSE, la onda S' y la FAC del VD, que indican mejoras en la función del VD. Por otro lado, el cambio de fármaco es seguro, aunque la mayor incidencia de trastornos menstruales y de anemia requiere un seguimiento minucioso. El macitentan tuvo un buen cumplimiento y podría ser una buena alternativa al ambrisentan cuando es necesario cambiar debido a efectos adversos o a problemas de acceso al fármaco²³.

Conclusión

La HAP es una enfermedad progresiva cuyas opciones de tratamiento incluyen los ARE. El más recientemente aprobado, macitentan, caracterizado por su unión sostenida a los receptores A y B de la endotelina y mayor penetración tisular, es el único ARE que ha demostrado beneficios a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con HAP, tanto en monoterapia como en terapia secuencial. Además, como doble terapia de inicio combinado con tadalafilo produce mejoras tempranas en la hemodinámica cardiopulmonar, los parámetros funcionales, el NT-proBNP y el perfil de riesgo de los pacientes.

Asimismo, el macitentan, solo o combinado con un iPDE5, es el único que ha demostrado mejoras en la función y la estructura del VD, que indican que contribuye

a un remodelado inverso del VD en los pacientes con HAP, con un beneficio mantenido en el tiempo, que se ha relacionado en estudios de RMC y ecocardiografía con una mejoría significativa del pronóstico.

Finalmente, los estudios muestran que los pacientes tratados con otros ARE, como bosentán o ambrisentán, se pueden beneficiar de cambiar a macitentan por sus propiedades farmacológicas, con mejoras funcionales, hemodinámicas y en la función cardíaca.

Bibliografía

1. Coons JC, Pogue K, Kolodziej AR, et al. Pulmonary arterial hypertension: a pharmacotherapeutic update. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21:141.
2. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. A review. *JAMA.* 2022;327:1379-91.
3. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pilm Circ.* 2021;11:2045894020977300.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2022;20:2200879.
5. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). El Registro Español de Hipertensión Pulmonar ya ha reunido más de 3.600 pacientes con distintas formas de HP. 26 de agosto de 2019. Disponible en: <https://www.separ.es/node/1559>
6. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1524-36.
7. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Bosentán. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tracleer-epar-product-information_es.pdf
8. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358:1119-23.
9. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
10. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117:3010-9.
11. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:809-18.
12. Galiè N, Simonneau G, Barst RJ, Badesch D, Rubin L. Clinical worsening in trials of pulmonary arterial hypertension: results and implications. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(Suppl 1):S11-9.
13. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S97-S107.
14. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J.* 2019;53:1801889.
15. 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.
16. 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.
17. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three-versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2021;75:1393-403.
18. Vonk Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2011;20:243-53.
19. Vonk Noordegraaf A, Channick R, Cottreel E, et al. The REPAIR study. Effects of macitentan on RV structure and function in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardio Imag.* 2022;15:240-53.
20. Rosenkranz S, Galiè N, Channick R, et al. Effects of macitentan on right ventricular remodeling in pulmonary arterial hypertension: results from the REPAIR study interim analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(9 Suppl_1):1898.
21. Torbicki A, Channick R, Cottreel E, et al. Effect of macitentan on cardiac function in pulmonary arterial hypertension: results from the REPAIR echocardiography substudy. *Chest.* 2020;158(4 Suppl):A2224-7.
22. Blok IM, van Riel ACMJ, van Dijk APJ, et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: further improvement? *Int J Cardiol.* 2017;227:51-2.
23. Chen Y, Luo J, Chen J, et al. The transition from ambrisentan to macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a real-world prospective study. *Front Pharmacol.* 2022;12:811700.
24. 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 Heart Lung Transpl.* 2015;34:356-61.

Tratamiento vasodilatador pulmonar en adultos con cardiopatías congénitas

Pablo Meras¹ y Teresa Segura-de-la-Cal²

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España

Resumen

Las cardiopatías constituyen el defecto congénito más frecuente, definidas como alteraciones en la estructura y el funcionamiento del corazón. Algunas originan cortocircuitos entre los lados izquierdo y derecho del corazón (sistémico-pulmonar), produciendo un hiperflujo pulmonar que puede llevar al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP), siendo esta complicación un factor pronóstico importante. Las mejoras en el diagnóstico, así como en los tratamientos y las técnicas quirúrgicas, han incrementado la tasa de supervivencia de los individuos con cardiopatías congénitas y, en consecuencia, su prevalencia en la población adulta. Con ello, ha aumentado también el número de adultos con HAP relacionada con cardiopatías congénitas en cualquiera de sus variantes: cortocircuito sistémico-pulmonar, síndrome de Eisenmenger, postoperatoria y asociada a defectos coincidentes. Se estima una prevalencia de HAP entre los adultos con cardiopatías congénitas del 3,2%, mientras que en la población general adulta es de 100 por millón. El manejo de la HAP asociada a cardiopatías congénitas se basa en el tratamiento farmacológico con tratamiento farmacológico con vasodilatadores pulmonares, con distintos esquemas en función del tipo de cardiopatía y del nivel de riesgo (bajo, intermedio o alto) de cada paciente. El trasplante pulmonar es una opción en los estadios avanzados de HAP. Presentamos una revisión de las evidencias del tratamiento farmacológico en pacientes con síndrome de Eisenmenger y con HAP relacionada con cardiopatías congénitas corregidas.

Palabras clave: Antagonista del receptor de la endotelina. Cardiopatía congénita. Cirugía reparadora. Hipertensión pulmonar. Macitentan. Síndrome de Eisenmenger. Selexipag. Bosentan.

Introducción

Las cardiopatías son los defectos congénitos más frecuentes, con una incidencia aproximada de 0,9 por cada 100 recién nacidos. La prevalencia de adultos con cardiopatías congénitas (CC) está en aumento gracias a las mejoras en su diagnóstico y tratamiento, que han hecho que hasta un 90% de los niños con CC alcancen la edad adulta¹. Sin embargo, incluso tras una reparación o paliación quirúrgica o percutánea inicial, estos

pacientes siguen en riesgo a lo largo de su vida de numerosas complicaciones que afectan tanto a su calidad de vida como a su pronóstico.

Una de las complicaciones frecuentes es la aparición de hipertensión pulmonar (HP). Esta parece típicamente en pacientes con cortocircuito sistémico-pulmonar, tanto abierto como reparado; se trata de la comunicación interauricular, la comunicación interventricular, el *ductus* arterioso permeable y los drenajes venosos anómalos.

Correspondencia:

Pablo Meras

E-mail: merascolunga@gmail.com

Teresa Segura de la Cal

E-mail: teresaseguradelacal@gmail.com

Fecha de recepción: 06-09-2022

Fecha de aceptación: 01-10-2022

DOI: 10.24875/SJMED.M22000013

Disponible en internet: 13-04-2023

Span J Med. 2023;3(Supl 1):9-16

www.spanishjmed.com

2696-5631 / © 2022 Sociedad Española de Medicina Interna. Published by Permalyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

También las cardiopatías complejas pueden desembocar en el desarrollo de HP por diversos mecanismos.

Existen extensos tratados centrados en los múltiples aspectos referentes al diagnóstico y el manejo de la HP en los pacientes con CC (recomendable, por ejemplo, el de Dimopoulos y Diller²). Uno de los problemas de las CC reside en su gran heterogeneidad, siendo especialmente difícil el manejo en CC complejas y en la HP segmentaria, y existiendo asimismo controversia en el manejo de los pacientes con cortocircuitos abiertos en hipertensión arterial pulmonar (HAP) respecto a la estrategia *treat-and-repair*. Por otro lado, cuando hablamos del tratamiento de la HP en pacientes con CC no solo nos referimos a los fármacos vasodilatadores, sino que son imprescindibles las medidas generales no farmacológicas y requiere especial mención el trasplante pulmonar.

Con el objetivo de simplificar la actual revisión, nos centraremos solo en el tratamiento vasodilatador pulmonar, y únicamente en dos escenarios: el síndrome de Eisenmenger y la HP en cortocircuitos reparados y en defectos coincidentes (a efectos prácticos consideramos como uno solo estos dos últimos subgrupos, dadas las similitudes en lo referente a pronóstico y manejo), sin adentrarnos en la discusión acerca del manejo de los cortocircuitos amplios que asocian HAP.

Prevalencia y clasificación de la hipertensión pulmonar en pacientes con cardiopatías congénitas

El registro CONCOR³ estimó una prevalencia de HP en el global de pacientes adultos con CC de en torno al 3,2%. Entre los pacientes con cortocircuito sistémico-pulmonar, la proporción de pacientes con HP fue del 7,4%.

En realidad, la HP en los pacientes con CC puede deberse a cualquiera de los cinco grupos de la clasificación⁴, incluyendo el grupo 2 (cardiopatías izquierdas, por ejemplo coartación de aorta, *cor triatriatum*, etc.), el grupo 3 (por asociación de patología pulmonar o por alteraciones restrictivas como consecuencia de alteraciones de la caja torácica o secundarias a intervenciones quirúrgicas previas), el grupo 4 (por ejemplo, por estenosis periférica de ramas pulmonares) y el grupo 5 (por ejemplo, en caso de HP segmentaria en un contexto de colaterales aortopulmonares, incluida en este grupo en la clasificación de Niza⁵). Es frecuente, de hecho, que en el mismo paciente concurren varios de estos mecanismos, por lo que tendríamos que hablar

de una causa multifactorial, dando lugar en ocasiones a HP con componente mixto pre- y poscapilar.

Sin embargo, generalmente, al hablar de HP asociada a CC nos referimos a los pacientes con cortocircuitos sistémico-pulmonares que presentan hiperflujo pulmonar con daño del endotelio vascular pulmonar y que desarrollan evolutivamente HAP, es decir, HP del grupo 1. En este caso, tenemos que diferenciar fisiopatológicamente cuatro situaciones⁶:

- Síndrome de Eisenmenger: se caracteriza por una vasculopatía pulmonar avanzada e irreversible con inversión de la dirección del cortocircuito, que pasa a ser derecha-izquierda, originando cianosis. La afectación es multisistémica con alteraciones hematológicas y de la coagulación, cardiovasculares, osteomusculares, renales, etc. Es fundamental un abordaje integral de estos pacientes que combine el manejo del remodelado vascular con vasodilatadores pulmonares y el manejo de la afectación multisistémica⁷.
- Cortocircuito sistémico-pulmonar persistente: en estos casos habrá que decidir si son susceptibles o no de reparación. Para ello, es imprescindible la evaluación de las resistencias vasculares pulmonares y de otros parámetros que permitan determinar la gravedad y la reversibilidad de la HAP.
- HAP posreparación del defecto: la HAP se puede desarrollar inmediatamente tras el cierre del defecto, pero también posteriormente, a medio o incluso largo plazo tras el cierre.
- HAP asociada a defectos coincidentes: cortocircuitos pequeños, sin repercusión hemodinámica que expliquen por sí mismos el desarrollo de HP.

Pronóstico

El pronóstico varía en función del subgrupo de HAP asociada a la CC al que nos referimos. En general, los pacientes con síndrome de Eisenmenger tienen una evolución más paulatina o menos tórpida que los pacientes con HAP idiopática. Aunque las cifras recogidas en la literatura varían, una de las series actuales, publicada por Manes et al.⁸, reportó una supervivencia de este grupo a 20 años del 87%. En los pacientes con HAP asociada a cortocircuito sistémico-pulmonar se ha objetivado una supervivencia similar.

El nivel al que se produce el cortocircuito es relevante: el pronóstico es más favorable en los cortocircuitos posttricuspídeos (comunicación interventricular, *ductus* arterial permeable), y por el contrario, los cortocircuitos pretricuspídeos (típicamente la comunicación interauricular) tienen una peor supervivencia (Tabla 1)⁹. En

Tabla 1. Riesgo de mortalidad según el tipo de cortocircuito. Resultados de la regresión de Cox univariable⁹

Tipo de cortocircuito	HR	IC95%	p
Pretricuspídeo	1,81	1,33-2,45	< 0,001
Postricuspídeo	0,68	0,54-0,86	0,001
Complejo	1,11	0,87-1,42	0,40

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

pacientes con cortocircuito postricuspídeo se produce desde fases muy iniciales una sobrecarga de volumen y de presión del ventrículo derecho que favorece un remodelado adaptativo de este, con persistencia de la fisiología del ventrículo derecho fetal, que puede explicar el mejor pronóstico¹⁰. En los casos de cortocircuito pretricuspídeo, inicialmente existe una sobrecarga exclusiva de volumen, que conlleva una dilatación progresiva del ventrículo derecho, y luego, sobre ese ventrículo derecho ya dilatado, aparece una progresiva sobrecarga de presión que caracteriza la HAP, por lo que el ventrículo derecho claudica de forma más precoz. Como factores pronósticos importantes se han postulado el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) y la fracción N terminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP)¹¹, que podrían servir para guiar la toma de decisiones terapéuticas.

En casos de HAP tras reparación del defecto o con defectos pequeños coincidentes, el pronóstico es peor que en el síndrome de Eisenmenger y más similar al de la HAP idiopática, habiéndose postulado la posible influencia de diversos factores genéticos. En la serie antes mencionada⁸ se halló una supervivencia del 66% a 15 años para defectos pequeños coincidentes, del 36% a 20 años para defectos reparados y del 38% a 15 años para la HAP idiopática. Por tanto, el manejo debe ser más agresivo, con esquemas de tratamiento similares a la HAP, incluyendo doble terapia combinada de inicio en la mayoría de los casos.

Tratamiento farmacológico con fármacos vasodilatadores

El tratamiento médico actualmente disponible para el manejo de la HAP asociada a CC incluye tres grupos farmacológicos: fármacos que actúan en la vía del óxido nítrico, antagonistas del receptor de la endotelina (ARE) y fármacos que actúan sobre la vía de la

prostaciclina. Los antagonistas del calcio, utilizados en pacientes respondedores a un test vasodilatador agudo con diagnóstico de HAP idiopática, familiar o asociada a fármacos, no se emplean en este subgrupo de pacientes (Tabla 2).

Medicación que actúa sobre la vía del óxido nítrico

En este grupo incluiríamos los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5), como el sildenafil y el tadalafil, y el estimulador de la guanilato ciclasa, el riociguat. Esta medicación habitualmente es bien tolerada. Los efectos secundarios asociados más frecuentes son en general leves e incluyen cefalea y congestión nasal; otros efectos secundarios más infrecuentes son priapismo, fotofobia, cromatopsia o hipotensión.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5

Se incluyen en este grupo el sildenafil y el tadalafil. El sildenafil puede administrarse hasta dosis máximas de 80 mg cada 8 h, mientras que la dosis máxima de tadalafil es de 40 mg al día.

El estudio SUPER¹² demostró una mejoría hemodinámica y de la clase funcional con todas las dosis evaluadas de sildenafil (20, 40 y 80 mg cada 8 horas) frente a placebo. El estudio se realizó en 278 pacientes, de los cuales 18 eran sujetos con cortocircuitos reparados.

El estudio PHIRST¹³ demostró mejoría en la calidad de vida y la clase funcional, y un menor riesgo de deterioro clínico, con el empleo de tadalafil a dosis de 40 mg al día frente a placebo. El estudio se realizó en 405 pacientes, de los cuales 15 tenían HAP asociada a CC reparada, y 32 presentaban HAP asociada a comunicación interauricular con una saturación de oxígeno basal superior al 88%.

ESTIMULADOR DE LA GUANILATO CICLASA: RIOCIQUAT

Se trata de un fármaco más potente que los iPDE5 que puede utilizarse como alternativa a estos, nunca en combinación. El estudio PATENT-1¹⁴ demostró la eficacia (mejoría hemodinámica y de la capacidad funcional, reducción del NT-proBNP y de la probabilidad de deterioro clínico) y la seguridad del riociguat a dosis de 2,5 mg cada 8 horas en el tratamiento de pacientes con HAP, en comparación con placebo. Los pacientes podían recibir tratamiento concomitante con prostanoídes no parenterales o ARE. De los 443 pacientes

Tabla 2. Tratamientos farmacológicos

Fármaco	Estudio	Resultado	CC
Bosentán	Channik (AC351), BREATHE 1,2(-),5, EARLY, COMPASS-2 (secuencial)	Mejoría TM6M y tiempo hasta deterioro clínico (excepto COMPASS)	BREATHE-5
Ambrisentán	Galie 2004, ARIES 1 y 2 AMBITION (combinada)	Mejoría TM6M y tiempo hasta deterioro clínico	
Macitentán	SERAPHIN	Mejoría TM6M y tiempo hasta deterioro clínico	MAESTRO
Sildenafil	SUPER, PACES, Saastry, Singh, Iversen	Mejoría TM6M (excepto Iversen)	SUPER, PACES Iversen: sildenafil añadido a bosentán en ES, no beneficioso
Tadalafil	PHRIST	Mejoría TM6M	Saibal 2006 (observacional)
Vardenafilo	EVALUATION	Mejoría TM6M	
Epoprostenol	McLaughlin, Barst, Sitbon, PROSPECT		Rosenzweig
Treprostín	Simonneau, Barst		
Iloprost	Hoeper, Opitz		
Selexipag	GRIPHON		GRIPHON 10% CC corregidas
Riociguat	PATENT 1, 2 y PLUS CHEST, RIVER (en HPTEC)	Mejoría TM6M	

CC: cardiopatías congénitas; ES: esclerosis sistémica; HPTEC: hipertensión pulmonar trombótica; TM6M: test de la marcha de 6 minutos.

incluidos en el estudio, 35 tenían HAP asociada a CC corregidas (HAP posreparación).

Antagonistas del receptor de la endotelina

La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor implicado en la regulación fisiológica del tono vascular. Su concentración se encuentra elevada en el plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con HAP. Los ARE contrarrestan este efecto. Se dispone de tres fármacos comercializados: bosentán, ambrisentán y macitentán (en orden cronológico de aparición). Cada una de estas moléculas dispone de su ensayo clínico de registro en pacientes con HAP, y como particularidad, el bosentán y el macitentán cuentan con ensayos clínicos aleatorizados realizados específicamente en pacientes con síndrome de Eisenmenger, población que suele ser excluida de este tipo de estudios.

BOSENTÁN

Es un fármaco antagonista de los receptores A y B de la endotelina. Su dosis máxima es de 125 mg cada 12 horas. Como principal efecto adverso presenta riesgo de toxicidad hepática, por lo que se deben monitorizar mensualmente las transaminasas y se contraindica su

uso en caso de insuficiencia hepática moderada o grave. En el año 2002, el estudio BREATHE-1¹⁵ evaluó el efecto del bosentán en 213 pacientes con HAP idiopática o asociada a conectivopatía, y en 14 de los pacientes había un defecto cardíaco congénito asociado. Este estudio demostró la seguridad y la eficacia (en términos de clase funcional y de evitar el deterioro clínico) del tratamiento con bosentán a dosis de 125 mg cada 12 h, comparado con placebo. En cuanto al síndrome de Eisenmenger, el ensayo clínico aleatorizado BREATHE-5¹⁶ fue el primero en demostrar la eficacia y la seguridad de un fármaco específico para la HAP en este tipo de pacientes. Se incluyeron 54 pacientes y se demostró que el empleo de bosentán no asociaba una reducción de la saturación de oxígeno en sangre (como parámetro de seguridad), y sí una reducción significativa del índice de resistencias vasculares pulmonares y de la capacidad funcional evaluada mediante el test de la marcha de 6 minutos (TM6M).

AMBRISENTÁN

Es un antagonista selectivo del receptor de la endotelina A. Se emplea a dosis de 5-10 mg cada 24 horas y se trata de un fármaco menos hepatotóxico que el

bosentán, aunque cabe destacar que con su uso es frecuente la aparición de edemas y de congestión nasal. Los estudios de registro del ambrisentán (ARIES-1 y ARIES-2)¹⁷ excluyeron pacientes con cortocircuitos. El estudio AMBITION¹⁸ se realizó posteriormente y evaluó la eficacia del tratamiento combinado de inicio con ambrisentán y tadalafilo frente a monoterapia con cualquiera de estos fármacos¹⁸, incluyendo pacientes con HAP posreparación, aunque constituyeron una proporción minoritaria de la muestra (9/500). Un pequeño estudio observacional unicéntrico¹⁹ en 17 pacientes con síndrome de Eisenmenger sugirió una mejoría en el TM6M en el seguimiento a corto plazo.

MACITENTÁN

Es un antagonista dual de los receptores A y B de la endotelina. Se emplea a dosis de 10 mg cada 24 horas. En cuanto a sus efectos secundarios asociados, destaca la ausencia de datos de toxicidad hepática, aunque es necesario vigilar la aparición de anemia. El estudio SERAPHIN²⁰ fue el ensayo clínico de registro que demostró la eficacia y la seguridad de este fármaco. Incluyó 742 pacientes con HAP de distintas etiologías, entre ellos 62 pacientes con HAP asociada a cortocircuitos previamente corregidos. Además, en este estudio sí se permitía el tratamiento concomitante con otros vasodilatadores pulmonares, como iPDE5 y prostanoides. El estudio demostró el objetivo primario combinado de eficacia, que incluía eventos relacionado con la HAP (empeoramiento de la HAP, inicio de tratamiento intravenoso o subcutáneo con prostanoides, trasplante pulmonar o septostomía auricular) y la muerte por cualquier causa, con un riesgo respecto al placebo de 0,55 (intervalo de confianza del 97,5% [IC97,5%]: 0,39-0,76; $p < 0,001$). Además, se redujo el riesgo de hospitalización o muerte por HAP (*hazard ratio* [HR]: 0,50; IC97,5%: 0,34-0,75; $p < 0,001$) y mejoró la distancia recorrida en el TM6M a los 6 meses, así como el gasto cardíaco en el subgrupo de pacientes con estudio hemodinámico. Cabe destacar que el macitentán también ha probado su eficacia y seguridad en otras situaciones específicas de HAP, como la hipertensión portopulmonar²¹.

En el campo de las CC que nos ocupa, también dispone de su ensayo clínico específico. En concreto, el estudio MAESTRO²² evaluó su eficacia y seguridad en 226 pacientes con síndrome de Eisenmenger en clase funcional II-III de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la cohorte global no se observó mejoría en el TM6M tras 16 semanas de tratamiento (variable

primaria de eficacia) ni en la clase funcional, pero sí se objetivó una reducción significativa de los valores del NT-proBNP. Al analizar solo el grupo de pacientes del subestudio hemodinámico sí se detectó una tendencia a la mejoría en el TM6M (34,1 vs. 3,5 m; IC95%: -9,1 a 59,0), además de una reducción en el índice de resistencia vascular pulmonar (RVP) respecto a placebo, todo ello con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad al fármaco consistente con otras etiologías de HAP. Se ha intentado dar posibles explicaciones al resultado negativo del objetivo primario en el estudio MAESTRO, pudiendo haber influido un excesivo efecto placebo, así como una selección subóptima de los pacientes que impidió demostrar diferencias significativas en la cohorte global.

Fármacos que actúan sobre la vía de las prostaciclina

Se trata de fármacos que producen vasodilatación pulmonar a través de la activación de la adenilato ciclasa. Además, asocian efectos antitrombóticos, antiinflamatorios y antiproliferativos, así como cierto poder inotrópico. En este grupo disponemos de análogos de las prostaciclina de administración parenteral (epoprostenol y treprostinil) o inhalada (iloprost), y de un agonista selectivo del receptor PGI₂ de la prostaciclina, el selexipag.

EPOPROSTENOL

En un estudio aleatorizado²³, el epoprostenol administrado por vía intravenosa continua demostró mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia de pacientes con HAP, y es uno de los pilares del tratamiento en los pacientes de alto riesgo. El inicio de esta terapia debe realizarse de manera intrahospitalaria y a dosis bajas, seguido de una titulación progresiva que se verá limitada por los efectos secundarios asociados. Las dosis máximas de este fármaco se sitúan en torno a 40 ng/kg/min. En pacientes con CC, un pequeño estudio con 20 pacientes, tanto niños como adultos, observó mejoría sintomática y de los parámetros hemodinámicos a 1 año de seguimiento²⁴.

TREPROSTINIL

El treprostinil por vía subcutánea es otra opción para pacientes de alto riesgo, aunque no se dispone de datos específicos en CC. Las ventajas de esta vía parenteral frente al epoprostenol intravenoso incluyen

la facilidad para su administración, la vida media más larga que permite un mayor margen de actuación en caso de interrupción de la infusión, y la ausencia de catéteres venosos centrales. En cambio, su empleo se ve limitado por el dolor local en la zona de infusión, que en ocasiones puede ser limitante. Las dosis máximas de este fármaco se sitúan en torno a los 80 ng/kg/min. Por otra parte, también se dispone de bombas subcutáneas para la administración intravenosa continua de treprostínil, como las bombas Lenus®²⁵. En el campo de las CC no debemos olvidar que la administración intravenosa de prostaciclina conlleva un riesgo potencial de complicaciones en pacientes con cortocircuito abierto, que incluyen embolia paradójica, endocarditis y absceso cerebral, aunque la evidencia disponible al respecto es escasa²⁶. El miedo a estas complicaciones, junto con la incomodidad para el paciente que supone la vía parenteral, han limitado tradicionalmente su utilización en esta población, aspecto que puede solventarse con esta alternativa que representa el treprostínil subcutáneo. Por otra parte, su uso puede ser más difícil de implementar en pacientes con síndrome de Down.

ILOPROST

Actualmente se dispone de otros fármacos con los que actuar sobre la vía de la prostaciclina por vía no parenteral. El iloprost es un análogo de la prostaciclina que se administra por vía inhalada. Como inconvenientes, tiene una menor potencia cuando se compara con la vía parenteral, y una posología también incómoda, ya que debe administrarse cada 4 horas. La dosis por inhalación oscila entre 2,5 y 5 µg.

SELEXIPAG

Es un agonista selectivo del receptor PGI₂ de la prostaciclina que se administra por vía oral, constituyendo una opción atractiva en estos pacientes. La dosis inicial es de 200 µg cada 12 horas y requiere una titulación progresiva hasta la dosis máxima tolerada o hasta los 1600 µg cada 12 horas. Otros prostanooides orales, como el beraprost y el treprostínil, no están comercializados en España.

El selexipag demostró beneficio en el estudio GRIPHON²⁷, que aleatorizó 1156 pacientes con HAP de distintas etiologías, incluyendo aproximadamente un 10% de pacientes con CC simples reparadas. El objetivo primario fue un combinado de muerte por cualquier causa y complicación relacionada con la HAP,

que incluía la progresión de la enfermedad (definida por una disminución $\geq 15\%$ en la distancia recorrida en el TM6M, empeoramiento de los síntomas de la HAP y necesidad de tratamiento adicional para la HAP), la hospitalización secundaria a HAP, el inicio de prostanooides parenterales u oxígeno de larga duración, o la necesidad de trasplante pulmonar o septostomía auricular. El selexipag redujo un 40% este objetivo primario en comparación con placebo (27,0 vs. 41,6%; HR: 0,60; $p < 0,001$), principalmente atribuido a la reducción de la progresión de la enfermedad y de la hospitalización. El selexipag asoció una discreta, pero significativa, mejoría en la distancia recorrida en el TM6M y una reducción en los valores de NT-proBNP. Los efectos adversos más frecuentes fueron similares a los observados con las prostaciclina tradicionales, e incluyen cefalea, diarrea, náuseas, mialgias y dolor mandibular. Posteriormente se publicó un subestudio que analizó la subpoblación de 110 pacientes con CC corregidas²⁸, mostrando buena tolerabilidad al fármaco y un efecto beneficioso concordante con la cohorte global, con reducción del objetivo primario en comparación con placebo (15 vs. 26%; HR: 0,58; IC95%: 0,25-1,37), sobre todo en las hospitalizaciones, si bien no alcanzó significación estadística debido al menor número de pacientes y a un perfil de riesgo basal más bajo. Como diferencias, estos pacientes presentaban una menor edad media, una mayor proporción de clase funcional I-II de la OMS y una menor proporción de fármacos vasodilatadores previos.

La experiencia con selexipag es muy escasa en el síndrome de Eisenmenger y CC complejas; se limita a series de casos observacionales con pocos pacientes²⁹⁻³¹. En una de estas series³¹ hubo buena tolerabilidad clínica al fármaco y una discreta mejoría sintomática en la mayoría de los casos, sin eventos adversos reseñables. Sin embargo, en la serie más larga³⁰ la tasa de abandono fue elevada (29%) y sus resultados sugerían un menor beneficio y peor tolerabilidad en estos pacientes que en aquellos con cardiopatías corregidas.

Otros fármacos

Es importante mencionar que los antagonistas del calcio (pilar del tratamiento en los pacientes con HAP idiopática con respuesta positiva en el test vasodilatador) no se recomiendan en los pacientes con síndrome de Eisenmenger, ya que pueden disminuir las resistencias vasculares sistémicas y con ello empeorar el cortocircuito derecha-izquierda. En pacientes con cortocircuitos

cerrados tampoco está indicada la realización de un test vasodilatador agudo con el fin de evaluar su uso. Recordemos que este test vasodilatador agudo se reserva para las formas de HAP idiopática, hereditaria y asociadas a fármacos.

Conceptos generales en el tratamiento farmacológico

La elección del tratamiento dependerá generalmente del subgrupo de HAP (síndrome de Eisenmenger o posreparación) y del nivel de riesgo de cada paciente individual.

En los pacientes con síndrome de Eisenmenger, la tendencia es a realizar una terapia secuencial con los fármacos que más evidencia tienen en dicho escenario. Se ha propuesto un esquema de estratificación del riesgo específico para estos pacientes, ya que el clásico no es aplicable en estos casos³². En este esquema se tienen en cuenta los valores de saturación basal de los pacientes con síndrome de Eisenmenger, considerándose un mejor pronóstico cuando son > 85%; los niveles de ferritina, que deberán ser los adecuados para mantener la eritrocitosis secundaria necesaria que asegure una correcta perfusión tisular; parámetros ecocardiográficos, que reflejarán un mejor pronóstico en ausencia de datos de claudicación del ventrículo derecho (TAPSE \geq 15 mm, aurícula derecha < 25 cm², ausencia de derrame pericárdico); parámetros de funcionalidad, como la distancia recorrida en el TM6M; otros parámetros analíticos, como el NT-proBNP; y parámetros hemodinámicos.

En cuanto a los pacientes con cardiopatías reparadas y HAP, el manejo es superponible al de los pacientes con HAP idiopática. Cabe señalar de nuevo que es el subgrupo más consistentemente representado en los ensayos clínicos aleatorizados con los fármacos habitualmente empleados en esta patología. Por tanto, en la mayoría de los casos se recomienda la terapia combinada oral de inicio en los pacientes con riesgo bajo e intermedio (salvo pacientes con edad avanzada, comorbilidad cardiovascular o en riesgo de presentar presiones de llenado izquierdas elevadas). En los pacientes con riesgo alto se recomienda terapia combinada de inicio que incluya prostanoides parenterales. En cuanto al manejo en el seguimiento de estos pacientes con fisiopatología similar a la HAP idiopática, el ajuste del tratamiento se realizará en función de la situación de riesgo a los 3-6 meses del inicio de la medicación mediante reevaluación clínica (clase funcional, síntomas de alarma) y exploraciones complementarias, al

menos con NT-proBNP y TM6M, aunque en la mayoría de los casos será necesaria la realización de exploraciones adicionales (ergoespirometría, ecocardiograma e incluso estudio hemodinámico en pacientes seleccionados)⁴. En los pacientes en situación de riesgo intermedio-bajo a pesar de recibir doble terapia oral estará indicada la escalada de tratamiento, generalmente añadiendo selexipag, con el objetivo de lograr un riesgo bajo con esta triple terapia oral. Si el paciente persistiera en situación de riesgo intermedio-alto o alto a pesar de la doble terapia de inicio, lo indicado sería añadir prostaciclina parenteral y plantear el trasplante bipulmonar en casos seleccionados.

El trasplante bipulmonar está indicado en los pacientes con respuesta inadecuada a dosis elevadas de tratamiento. Se recomienda que la derivación a un centro de trasplante se realice en el momento de inicio de las prostaciclina sistémicas. El trasplante bipulmonar es el tratamiento más frecuentemente indicado en estos casos refractarios³³. En general, la indicación de trasplante cardiopulmonar se reserva para aquellos pacientes que asocien defectos cardíacos no corregibles, como ocurre en algunos casos de síndrome de Eisenmenger posttricuspideo o anatomías complejas.

Perspectivas futuras

Dentro de las nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la HAP destacan las siguientes³⁴:

- La proteína de fusión sotatercept, que actúa bloqueando la vía de la activina mediante el atrapamiento del exceso de los ligandos del receptor de activina tipo IIA. Requiere una administración subcutánea cada 3 semanas. Ya ha sido publicado el ensayo clínico de fase II en pacientes con HAP (PULSAR), con resultados favorables mostrando una disminución significativa de las RVP³⁵.
- La inhibición del receptor tirosina cinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas, mediante imatinib oral y serralutinib inhalado.
- La reducción del estrés oxidativo y de la inflamación mediante el activador del factor Nrf2, bardoxolona.

Conclusión

La HAP es una complicación relativamente poco frecuente, pero grave, de los pacientes con CC y cortocircuitos intra- y extracardiaco. Actualmente se dispone de un amplio arsenal terapéutico que permite el adecuado tratamiento de esta enfermedad y que conlleva una mejoría en la supervivencia y la calidad

de vida de los pacientes con HAP, incluyendo la HP asociada a CC. Sin embargo, los pacientes con CC han sido tradicionalmente excluidos de muchos de los estudios con fármacos vasodilatadores, por lo que la evidencia en esta población es más débil, en especialmente en aquellos pacientes con cardiopatías complejas o síndrome de Eisenmenger. Debemos ser proactivos en el manejo de estos pacientes, con unos objetivos específicos que dependerán del subgrupo de HAP asociada a CC al que nos enfrentemos.

Bibliografía

- Moons P, Bovijn L, Budts W, et al. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010;122:2264-72.
- Dimopoulos K, Diller GP, editores. *Pulmonary hypertension in adult congenital heart disease*. Cham, Switzerland: Springer; 2017. 368 p.
- van Riel ACMJ, Schuurin MJ, van Hessen ID, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol*. 2014;174:299-305.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:3618-731.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913.
- Favocchia C, Constantine AH, Wort SJ, et al. Eisenmenger syndrome and other types of pulmonary arterial hypertension related to adult congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:449-59.
- Oliver Ruiz JM, González García AE. Síndrome hipoxémico crónico. *Rev Esp Cardiol*. 2009;9:13-22.
- Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35:716-24.
- Kempny A, Hjortshøj CS, Gu H, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study. *Circulation*. 2017;135:1432-40.
- Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis*. 2005;16:19-25.
- Schuurin MJ, van Riel ACMJ, Vis JC, et al. New predictors of mortality in adults with congenital heart disease and pulmonary hypertension: midterm outcome of a prospective study. *Int J Cardiol*. 2015;181:270-6.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
- Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903. Erratum in: *Circulation*. 2011;124:e279.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330-40.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
- Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
- 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.
- Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:1381-5.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.
- Sitbon O, Bosch J, Cottrel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:594-604.
- Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome. *Circulation*. 2019;139:51-63.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-301.
- Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
- Kurzyna M, Mataczyńska-Rajpold K, Koteja A, et al. An implantable pump Lenus pro® in the treatment of pulmonary arterial hypertension with intravenous treprostinil. *BMC Pulm Med*. 2017;17:162.
- D'Alto M, Constantine A, Balint OH, et al. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *Eur Respir J*. 2019;54:1901401.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-33.
- Beghetti M, Channick RN, Chin KM, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:352-9.
- El-Kersh K, Suliman S, Smith JS. Selexipag in congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger syndrome: first report. *Am J Ther*. 2018;25:e714-5.
- van Dissel AC, Post MC, Sieswerda GT, et al. Selexipag for pulmonary arterial hypertension in a wide range of adult congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Hear Dis*. 2021;4:100144.
- Meras P, Merino C, González-García AR, et al. Selexipag in patients with complex or uncorrected congenital heart disease: single centre experience. *Int J Cardiol Congenit Hear Dis*. 2022;8:100353.
- Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart*. 2018;205:1568-74.
- Luna-López R, de Pablo Gafas A, Escribano Subías P, et al. Trasplante bipulmonar en hipertensión arterial pulmonar relacionada con cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol*. 2022 Sep 22;S1885-5857(22)00242-0. doi: 10.1016/j.rec.2022.07.017. Online ahead of print.
- Luna-López R, Ruiz Martín A, Escribano Subías P. Pulmonary arterial hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2022;158:622-9.
- Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384:1204-15.

Hipertensión pulmonar en conectivopatías

Clara I. Soto-Abánades

Hospital la Paz, Madrid, Spain

Resumen

Las enfermedades del tejido conectivo constituyen en todos los registros del mundo y en España (REHAP), a la par con las cardiopatías congénitas, la mayor proporción de enfermedades asociadas con hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1 de Niza), siendo la esclerosis sistémica (ES) la más frecuente, seguida por la enfermedad mixta del tejido conectivo y el lupus eritematoso sistémico (LES), este último especialmente en pacientes asiáticos. La HAP es la principal causa de muerte en los pacientes con ES. Una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) muy reducida y un estado funcional IV en el momento del diagnóstico de la HAP confieren peor pronóstico. Los programas de cribado activo de HAP en pacientes con ES permiten identificar la enfermedad antes de que manifieste sintomatología asociada a fallo ventricular derecho, lo que hace posible un manejo precoz de la enfermedad, mejorando la supervivencia a largo plazo. El algoritmo DETECT para la detección de HAP en pacientes con ES es una herramienta no invasiva con una alta sensibilidad, y sobre todo un alto valor predictivo negativo que minimiza los diagnósticos perdidos y optimiza la indicación del cateterismo cardiaco derecho. Actualmente constituye la herramienta de cribado más recomendada en las Guías de 2022 en estos enfermos, sobre todo en aquellos con DLCO < 60%. La HAP asociada a LES es menos frecuente y menos grave en cuanto a evolución y pronóstico que la asociada a ES. En el LES, la afectación pulmonar intersticial, el derrame pericárdico y la positividad para anticuerpos anti-RNP y anti-Ro son algunos de los factores de riesgo para asociados al desarrollo de HAP. El tratamiento de la HAP asociada a conectivopatías debe basarse en el mismo algoritmo que para la HAP idiopática, ya que este tipo de pacientes han sido incluidos en la mayoría de los ensayos clínicos que han permitido la aprobación de los fármacos vasodilatadores específicos pulmonares. El macitentan y el selexipag son dos de los fármacos de más reciente aprobación y son opciones de tratamiento que han demostrado beneficios en cuanto a morbilidad y mortalidad en pacientes con HAP del grupo 1 de Niza, que se han mantenido en el subgrupo de enfermedades del tejido conectivo.

Palabras clave: Enfermedad del tejido conectivo. Esclerodermia. Hipertensión arterial pulmonar. Lupus eritematoso sistémico. Macitentan. Selexipag.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que puede estar implicado en múltiples condiciones clínicas y asociarse con una gran variedad de enfermedades respiratorias y cardiovasculares. Se caracteriza por una elevada presión arterial pulmonar

(PAP) y se clasifica en distintos grupos clínicos, entre los que se encuentra la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Esta se define por una PAP media > 20 mmHg obtenida mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD) en reposo, acompañada por una presión de enclavamiento pulmonar \leq 15 mmHg y una resistencia

Correspondencia:

Clara I. Soto Abánades
E-mai: clarasoto27@gmail.com
2696-5631 / © 2022 Sociedad Española de Medicina Interna. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-09-2022
Fecha de aceptación: 01-10-2022
DOI: 10.24875/SJMEDI.M22000014

Disponible en internet: 13-04-2023
Span J Med. 2023;3(Supl 1):17-23
www.spanishjmed.com

vascular pulmonar (RVP) > 2 unidades Wood^{1,2}. Asimismo, la HAP se categoriza en subgrupos según la fisiopatología, la etiología y la respuesta al tratamiento, entre los que se encuentra la HAP asociada con otras condiciones médicas subyacentes, como las enfermedades del tejido conectivo (ETC)³, que son las que con más frecuencia se asocian a la HAP junto al grupo de las cardiopatías congénitas⁴.

Las ETC representan un grupo de enfermedades autoinmunes sistémicas en cuya patogenia participan autoanticuerpos o una respuesta de las células T dirigida contra un autoantígeno, que en última instancia desencadena un daño orgánico que puede afectar de manera secuencial o simultánea a distintos aparatos o sistemas. Las principales ETC que pueden complicarse en su evolución con la aparición de HAP son la esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia, la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide⁵; las dos últimas casi siempre en el contexto de enfermedad pulmonar intersticial.

La HAP asociada a ETC supone entre el 15 y el 25% de los pacientes con HAP, y en la mayoría de los casos (75%) corresponde a pacientes con ES. Asimismo, la prevalencia de HAP entre los pacientes con ES es del 8 al 12%, mientras que la HAP se presenta en el 1-5% de los pacientes con LES y en cerca del 3-4% de los pacientes con EMTC^{5,6}.

Pronóstico de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica

Los pacientes con HAP asociada a ES tienen peor pronóstico que aquellos con HAP asociada a otras ETC. Además, la HAP es la principal causa de muerte en los pacientes con ES, con un riesgo tres veces mayor en comparación con los pacientes con ES sin HAP⁷.

Según varios estudios, las tasas de supervivencia estimada a 1 y 3 años de los pacientes con HAP asociada a ES incidente son del 72-86% y del 39-67%, respectivamente. Por otro lado, aunque de forma menos evidente que en los casos de HAP idiopática, se ha comprobado que el tratamiento temprano de la HAP mejora la hemodinámica, la capacidad de ejercicio y la supervivencia. Por este motivo se han desarrollado guías para la evaluación y la detección precoces de HAP en pacientes con ES⁸.

En 2006 se estableció el registro PHAROS para valorar si la detección temprana y el control estricto de la HAP en los pacientes con ES podía mejorar los

resultados relacionados con la salud. Los pacientes debían tener alto riesgo de desarrollar HAP o HP diagnosticada mediante CCD⁷. Para ser considerados pacientes con alto riesgo de HAP debían cumplir uno de los siguientes criterios: 1) presión sistólica del ventrículo derecho estimada por ecocardiograma transtorácico ≥ 40 mmHg (calculada como el gradiente de presión entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha utilizando la velocidad de regurgitación tricuspídea máxima más la presión de la aurícula derecha); 2) capacidad vital forzada (FVC) > 70% del valor esperado y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) < 55% del esperado; o 3) cociente %FVC / %DLCO > 1,6. Todos los pacientes con ES fueron sometidos al menos una vez al año a un ecocardiograma transtorácico y pruebas de función pulmonar⁷.

Las tasas de supervivencia acumulada a 1, 2 y 3 años calculadas para los 131 pacientes con ES y HAP incidente incluidos en el registro PHAROS fueron del 93%, el 88% y el 75%, respectivamente. Según los análisis multivariantes, los predictores significativos de mortalidad fueron la edad mayor de 60 años (*hazard ratio* [HR]: 3,0; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,1-8,4; $p = 0,04$), el sexo masculino (HR: 3,9; IC95%: 1,1-13,9; $p = 0,03$), la clase funcional IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (HR: 6,5; IC95%: 1,8-22,8; $p = 0,004$) y una DLCO < 39% (HR: 4,2; IC95%: 1,3-13,8; $p = 0,02$)⁷.

Estos resultados muestran que los pacientes con ES, una DLCO muy reducida y una clase funcional avanzada (IV) en el momento del diagnóstico de HAP tienen peor pronóstico, en especial los de mayor edad y los varones. Detectar de manera precoz la HAP supondría diagnosticar a estos enfermos en clases funcionales menos avanzadas y con menor daño vascular, y tendría un impacto favorable en la supervivencia⁷, como también se ha descrito en otros trabajos⁹.

Detección de la hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con esclerosis sistémica

A pesar de las considerables morbilidad y mortalidad que causa la HAP en los pacientes con ES, su diagnóstico en la práctica clínica habitual suele retrasarse hasta que los pacientes presentan problemas funcionales y hemodinámicos graves.

Como ya se ha comentado, los pacientes con ES tienen mayor riesgo de desarrollar HAP que la población general, y se ha demostrado que el tratamiento precoz de la HAP mejora la supervivencia. Por este motivo, las guías internacionales de manejo de la HAP

recomiendan realizar un cribado mediante ecocardiografía de los pacientes con ES, para facilitar la detección y el tratamiento precoces de la HAP⁹.

Para determinar el impacto de los programas de cribado en los pacientes con HAP asociada a ES, un estudio francés comparó los resultados a largo plazo según si el diagnóstico de HAP se había realizado siguiendo la práctica clínica habitual o en el seno de un programa de detección precoz sistemático⁹. Los pacientes con HAP diagnosticada en el programa de cribado presentaron una enfermedad vascular pulmonar menos avanzada que aquellos diagnosticados durante la práctica clínica habitual, evidenciada por una mayor proporción de pacientes en clase funcional I y II de la New York Heart Association (NYHA) (50 vs. 12,5%), menores valores medios de PAP (34 ± 10 vs. 49 ± 11 mmHg; $p = 0,0004$), menores RVP: 613 ± 400 vs. 1500 ± 602 din/s/cm⁵/m²; $p < 0,0001$) y un mayor gasto cardiaco ($5,96 \pm 1,51$ vs. $3,59 \pm 1,10$ l/min; $p < 0,0001$)⁹.

Las tasa de supervivencia también fue mayor en los pacientes detectados durante el programa de cribado, mientras que los detectados en la práctica clínica habitual presentaron un mayor riesgo de mortalidad (HR: 4,15; IC95%: 1,47-11,71; $p = 0,0037$). La mejor capacidad funcional (clase funcional I o II de la NYHA) y las cifras menores de PVR de los pacientes diagnosticados en el programa de detección precoz se asociaron positivamente con una mayor supervivencia de esta cohorte⁹.

Este estudio mostró que los programas de detección precoz sistemáticos en pacientes con ES consiguen identificar aquellos con formas más leves de HAP y permiten una gestión más temprana de la enfermedad, dando lugar a una mayor supervivencia a largo plazo⁹.

En la actualidad, la estrategia más recomendada de cribado en estos pacientes es la aplicación del algoritmo DETECT. Esta herramienta multiparamétrica fue diseñada en un estudio multicéntrico internacional que se centró en buscar las variables más predictoras del desarrollo de HAP en pacientes con ES. Se desarrolló un algoritmo de detección de la HAP en pacientes con ES basado en la evidencia, con el objetivo de minimizar los diagnósticos perdidos de HAP y optimizar el uso del CCD en el diagnóstico¹⁰. El estudio incluyó 466 pacientes mayores de 18 años con ES de más de 3 años de duración desde el primer síntoma diferente del fenómeno de Raynaud y una DLCO $< 60\%$, es decir, una población con alto riesgo de desarrollar HAP. Fueron criterios de exclusión haber sido diagnosticado previamente de HP mediante CCD, una FVC $< 40\%$, presentar insuficiencia renal, tener evidencia de enfermedad cardiaca izquierda clínicamente relevante o estar embarazada¹⁰.

Se recogieron en total 112 variables potencialmente relacionadas con la HAP, que se agruparon en parámetros demográficos y clínicos, resultados de análisis de laboratorio, variables electrocardiográficas y variables ecocardiográficas según los procedimientos estandarizados. Mediante análisis univariantes y multivariantes se seleccionaron las variables más discriminatorias para identificar la HAP y con ellas se diseñó un algoritmo de dos fases¹⁰.

La primera fase del algoritmo DETECT permite determinar la necesidad de realizar un ecocardiograma, y consiste en valorar el cociente %FVC / %DLCO, la presencia pasada o actual de telangiectasias, la positividad de anticuerpos anticentrómero, los valores de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP), el ácido úrico en suero y la desviación del eje cardiaco a la derecha en el electrocardiograma. Una puntuación > 300 en esta primera fase del algoritmo determina la necesidad de pasar a la fase 2, que consiste en la medición del área de la aurícula derecha y la velocidad de regurgitación tricuspídea (VTR) mediante un ecocardiograma transtorácico. Una puntuación > 35 en esta segunda fase determina la indicación de realizar un CCD. Igualmente, se realizó CCD en todos los pacientes como prueba confirmatoria¹⁰.

El CCD confirmó que el 19% de los pacientes incluidos en el estudio tenían HAP, que en el 64% de los casos fue leve (clase funcional I/II de la OMS). La sensibilidad y la especificidad global del algoritmo DETECT para la detección de HAP fueron del 96 y el 48%, respectivamente. El algoritmo recomendó realizar un CCD (tasa de remisión) al 62% de los pacientes, mientras que la tasa de diagnósticos de HAP perdidos (falsos negativos) fue del 4%. En el 65% de los casos, el CCD excluyó el diagnóstico de HAP¹⁰.

Con el fin de comparar las distintas estrategias de cribado entre sí, se aplicaron las guías de la European Society of Cardiology y la European Respiratory Society de 2009¹¹ para recomendar la realización de CCD en la misma población del estudio DETECT, para contrastar sus resultados (guías vs. DETECT). Las guías recomendaban realizar una ecocardiografía anual y posteriormente el CCD para detectar la HAP cuando los pacientes presentaban en el ecocardiograma una VTR $> 3,4$ m/s, en aquellos con VTR entre $> 2,8$ m/s y $\leq 3,4$ m/s y sintomáticos (definidos con al menos uno de los siguientes parámetros DETECT: dolor torácico, síncope o presíncope, disnea o presencia de edema periférico) y en pacientes con una VTR $\leq 2,8$ m/s que eran sintomáticos y presentaban variables ecocardiográficas adicionales indicativas de HP

(área auricular derecha $> 16 \text{ cm}^2$ o cociente entre el diámetro del ventrículo derecho y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo $> 0,8$)¹¹. Con la aplicación de las guías europeas, la tasa de falsos negativos fue del 29%, la tasa de remisión a CCD fue del 40% y en el 60% de los casos el CCD no confirmó el diagnóstico de HAP. Estos resultados indican que la utilización de la ecocardiografía como única prueba de cribado en pacientes asintomáticos con ES falla en la detección de un número importante de casos de HAP¹⁰. Por este motivo, la estrategia más recomendada por las guías europeas es aplicar el protocolo DETECT para la detección de HAP en pacientes con ES².

Los algoritmos como el DETECT y el diseñado por el Australian Scleroderma Interest Group¹² utilizan la combinación de parámetros clínicos y ecocardiográficos, pruebas de función pulmonar y valores del NT-proBNP para seleccionar los pacientes con ES que deben ser sometidos a un CCD para detectar HAP. La utilización de los parámetros combinados ha mejorado la precisión diagnóstica en comparación con las pruebas de función pulmonar, la ecocardiografía y el NT-proBNP de forma aislada, permite identificar pacientes con una elevación leve de la PAP media (21-24 mmHg)² y ayuda a evitar la realización innecesaria de CCD.

De acuerdo con las evidencias actuales, las guías europeas para el diagnóstico y el tratamiento de la HP de 2022 recomiendan realizar una evaluación con periodicidad anual del riesgo de HAP en los pacientes con ES, que debe basarse en la valoración de la disnea en combinación con un ecocardiograma o con pruebas de función pulmonar y los valores de NT-proBNP. En los pacientes con alto riesgo de desarrollar HAP, definido por más de 3 años de duración de la ES, una FVC $\geq 40\%$ y una DLCO $< 60\%$, es recomendable utilizar el algoritmo DETECT para identificar aquellos con HAP asintomática. Las guías también inciden en que es recomendable realizar un CCD en los pacientes con ES y disnea sin explicación después de una valoración no invasiva para descartar la HAP².

Detección de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico

El LES es una de las enfermedades autoinmunes más complejas, con implicación multiorgánica y manifestaciones clínicas diversas, entre las que se encuentran artritis, lesiones cutáneas, nefritis, encefalopatía, citopenias y manifestaciones cardiopulmonares como la HP^{5,13}.

En los países asiáticos, el LES es una enfermedad frecuente. La prevalencia de HAP en los pacientes con LES es del 3,8% en China y supone el grupo de HAP asociado a ETC más frecuente. La HAP es una complicación grave en el LES, siendo la tercera causa de muerte en los pacientes con LES en China¹³.

Los estudios indican que la HAP asociada al LES tiene una menor gravedad y un mejor pronóstico que la asociada a la ES. Sin embargo, dada la mayor prevalencia de esta enfermedad en algunos países, como se ha comentado, así como la posibilidad de mejorar el diagnóstico precoz y de tratar a estos enfermos de la HAP hacen recomendable plantear su búsqueda de forma activa¹³.

La Peking Union Medical College inició el tratamiento vasodilatador específico de pacientes con HAP asociada al LES durante 8 años, y un estudio transversal analizó los datos de esos pacientes con HAP diagnosticada por CCD para determinar sus características basales e identificar los factores de riesgo y las variables asociadas con HAP en los pacientes con lupus. Como grupo de control se seleccionaron pacientes admitidos en el estudio con LES sin HAP, ajustados por edad y sexo¹³.

Los pacientes debían cumplir los criterios para LES de la Systemic Lupus International Collaborating Clinics de 2012, mientras que la HAP se diagnosticó cuando la PAP era $\geq 25 \text{ mmHg}$, la presión de enclavamiento pulmonar era $\leq 15 \text{ mmHg}$ y la PVR era > 3 unidades Wood. Los criterios de exclusión fueron una presión de enclavamiento pulmonar $> 15 \text{ mmHg}$ durante la realización del CCD, una capacidad pulmonar total $< 60\%$, una posible tromboembolia observada en una gammagrafía de ventilación por perfusión o en una angiografía pulmonar por tomografía computarizada, o una ETC solapada¹³.

El estudio incluyó 111 pacientes con HAP asociada con LES confirmado por CCD, con una proporción de mujeres-hombres de 108:3 y una edad promedio al inicio del estudio de $34,6 \pm 8,6$ años. El inicio de la HAP fue una media de $5,2 \pm 6,0$ años después del diagnóstico del LES. El diagnóstico de la HAP con CCD se realizó con un retraso de $1,8 \pm 2,0$ años desde su inicio. El 36,0% de los pacientes con HAP eran tratados con antagonistas del receptor de la endotelina (ERA), el 36,9% con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5) y el 10,8% con análogos de la prostaglandina¹³.

El grupo de control incluyó 444 pacientes con LES sin HAP, que tenían una duración media del LES al inicio del estudio menor que los pacientes con HAP ($3,9 \pm 4,6$ vs. $7,0 \pm 6,3$ años; $p = 0,001$). Asimismo, una

menor proporción de pacientes sin HAP tuvieron enfermedad pulmonar intersticial (3,2 vs. 29,7%; $p < 0,001$) y derrame pericárdico (10,6 vs. 52,5%; $p < 0,001$), comparados con los pacientes con HAP¹³.

El grupo de pacientes con HAP presentó menores tasas de incidencia de exantema agudo (40,9 vs. 52,7%; $p = 0,033$) y nefritis (41,8 vs. 55,4%; $p = 0,014$), mientras que la incidencia de alopecia (37,3 vs. 26,4%; $p = 0,025$) y serositis (65,8 vs. 21,2%; $p < 0,001$) fueron mayor. También fue más elevada la positividad de los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anti-Smith (anti-Sm), antirribonucleoproteína (anti-RNP) y anti-Ro (o anti-SSA, *anti-Sjögren's syndrome related antigen A*) en los pacientes con HAP que en el del grupo de control¹³.

Las variables asociadas con el desarrollo de HAP en los pacientes con lupus fueron las siguientes: duración del LES (*odds ratio* [OR]: 1,118; $p = 0,007$), enfermedad pulmonar intersticial (OR: 17,027; $p < 0,001$), ausencia de exantema agudo (OR: 3,258; $p = 0,019$), derrame pericárdico (OR: 21,290; $p < 0,001$), anti-RNP (OR: 12,399; $p < 0,001$), anti-Ro (OR: 4,836; $p = 0,004$), índice de actividad del LES (SLEDAI) ≤ 9 (OR: 26,426; $p < 0,001$), velocidad de sedimentación eritrocitaria ≤ 20 mm/h (OR: 12,068; $p < 0,001$) y ácido úrico > 357 $\mu\text{mol/l}$ (OR: 9,666; $p < 0,001$)¹³.

Uno de los mecanismos que llevan al desarrollo de HAP en los pacientes con lupus es la vasculopatía. De forma paralela a lo que sucede en la HAP asociada a ES, los cambios patológicos vasculares irreversibles conducen gradualmente al desarrollo de HAP en la enfermedad de larga duración. Se cree que los anticuerpos anti-RNP y el fenómeno de Raynaud estarían asociados con este mecanismo, por lo que sería recomendable realizar un cribado de HAP en los pacientes con LES y anticuerpos anti-RNP, en especial cuando también está presente el fenómeno de Raynaud¹³.

Por otro lado, el LES de larga duración resultó ser una variable independiente asociada con la HAP. La larga duración del LES contribuiría a tener la enfermedad más estable, en particular en los pacientes con mayor tratamiento inmunosupresor, lo que explicaría los menores valores de SLEDAI y velocidad de sedimentación eritrocitaria de los pacientes con HAP. Aun así, el riesgo de desarrollar HAP aumenta con el tiempo incluso con el LES bien controlado, lo cual es lógico, ya que el daño vascular se acumula con el paso de los años¹³.

La enfermedad pulmonar intersticial es una comorbilidad frecuente en las ETC y podría causar HP asociada a enfermedad pulmonar crónica o hipoxia. En consecuencia, el desarrollo de HP podría deberse a la

enfermedad pulmonar crónica además de a la ETC subyacente (mecanismo combinado o mixto)¹³.

La HAP también podría ser secundaria a una vasculitis pulmonar como parte de la respuesta inflamatoria sistémica del LES, lo que se asociaría con un mayor beneficio de la terapia inmunosupresora. La presencia de derrame pericárdico como factor de riesgo de HAP independiente podría ser indicativa de actividad o brote inflamatorio del LES, pero también de un cambio en la fisiopatología cardíaca¹³.

Aunque se cree que el mecanismo trombótico podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de HAP, no ha podido demostrarse ninguna asociación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, que indicarían trombosis *in situ* como mecanismo patogénico asociado a la HAP¹³. En cambio, sí se ha confirmado la asociación entre la presencia de anticuerpos anti-Ro y la HAP asociada al LES, previamente descrita, haciendo muy recomendable el cribado de HAP en los pacientes con LES y positividad para estos anticuerpos, así como en aquellos con LES y síndrome de Sjögren asociado¹³.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con conectivopatías

En los ensayos clínicos, los análisis de los subgrupos de pacientes con HAP asociados a ETC han demostrado que tanto la monoterapia como el tratamiento combinado los fármacos vasodilatadores específicos tienen efectos positivos en comparación con un placebo. Basándose en estos resultados, el tratamiento de la HAP asociada a ETC debe seguir el mismo algoritmo de tratamiento que otras HAP, como la idiopática².

El macitentan es el único ERA que ha demostrado beneficios a largo plazo en la morbilidad y la mortalidad en pacientes con HAP. Es un antagonista potente de los receptores de la endotelina A y B que se caracteriza por presentar una gran afinidad y una ocupación prolongada de dichos receptores¹⁴.

El estudio SERAPHIN evaluó el efecto a largo plazo del macitentan sobre la morbilidad y la mortalidad en 742 pacientes con HAP, de los cuales el 30,5% tenían HAP asociada a una ETC (segundo grupo más numeroso tras la HAP idiopática)¹⁵. Se evaluaron las tasas de eventos relacionados con la HAP, definidos como muerte, septostomía auricular, trasplante de pulmón, inicio de prostanoídes intravenosos o subcutáneos, o cualquier empeoramiento. El empeoramiento de la

HAP se definió como la presencia de los tres componentes siguientes: reducción en la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (TM6M) \geq 15% respecto a la basal, deterioro de los síntomas de la HAP (empeoramiento de la clase funcional de la OMS o insuficiencia cardiaca derecha sin respuesta a diuréticos orales) y necesidad de tratamiento adicional para la HAP. Además, se evaluó el cambio en la distancia recorrida en el TM6M a los 6 meses respecto a la basal, así como la mejoría en la clase funcional de la OMS a los 6 meses y la muerte u hospitalización hasta el final del tratamiento y del estudio¹⁵.

El macitentan se asoció con una menor tasa de eventos relacionados con la HAP (HR: 0,55; IC97,5%: 0,39-0,76; $p < 0,001$) y un menor riesgo de hospitalización o muerte por HAP (HR: 0,50; IC97,5%: 0,34-0,75; $p < 0,001$) en comparación con placebo. Estos resultados positivos para el fármaco también se observaron en el subgrupo de pacientes con HAP asociada a ETC, con una reducción del 42% (HR: 0,58; IC95%: 0,33-1,02) en el riesgo de eventos relacionados con la enfermedad y del 43% en el riesgo de muerte u hospitalización por HAP (HR: 0,57; IC95%: 0,29-1,1), en comparación con placebo¹⁶.

En los pacientes tratados con macitentan también se observó un aumento en la distancia recorrida en el TM6M (diferencia media: 22,0 m; IC97,5%: 3,2-40,8; $p = 0,008$), y una mayor proporción de los pacientes tratados mejoraron su clase funcional de la OMS desde el inicio, en comparación con los que recibieron placebo. Además, el macitentan demostró lograr una mejoría hemodinámica estadísticamente significativa, con reducción de la PVR y aumento en el índice cardíaco¹⁵.

El selexipag es un agonista no prostanoide de los receptores de la prostaciclina que demostró su eficacia y seguridad en el estudio GRIPHON, con un total de 1156 pacientes con HAP de distinta etiología¹⁷. Un subgrupo de 344 pacientes tenían HAP asociada a ETC, de los cuales 170 tenían ES, 82 tenían LES y 82 tenían EMTC u otra¹⁸.

Los pacientes con HAP asociada a ETC eran ligeramente mayores que la población general de GRIPHON, y tenían una mayor proporción de mujeres y un menor tiempo desde el diagnóstico. La respuesta al selexipag de los pacientes con HAP asociada a ETC fue concordante con la observada en el conjunto de la población del estudio GRIPHON, con una reducción del 41% en el riesgo de eventos relacionados con la HAP (HR: 0,59; IC95%: 0,41-0,85), que en el 80,2% de los casos correspondió a progresión de la enfermedad u hospitalización. El efecto del tratamiento fue consistente en los pacientes con HAP asociada a ETC con independencia del

tratamiento basal (interacción: $p = 0,87$) y del tipo de ETC (interacción: $p = 0,89$). En los pacientes con HAP asociada a ES, el riesgo de eventos relacionados con la HAP se redujo un 44% (HR: 0,56; IC95%: 0,34-0,91), mientras que la reducción fue del 34% (HR: 0,66; IC95%: 0,30-1,48) para los pacientes con HAP asociada a LES¹⁸.

Los beneficios observados en la morbilidad y la mortalidad con selexipag indican que este tratamiento puede ofrecer un beneficio adicional a la terapia existente para la HAP en pacientes con HAP asociada a ES, y este beneficio se demuestra tanto en monoterapia como en combinación con un ERA, un iPDE5 o ambos¹⁸.

El selexipag también se asoció con un aumento en la distancia recorrida en el TM6M (efecto del tratamiento: 12 m; IC95%: -4 a 27) y una reducción en los valores de NT-proBNP (efecto del tratamiento: -140,0 mg/l; IC95%: -265 a -51), respecto a placebo¹⁸.

La frecuencia de efectos adversos fue similar en todos los subtipos de ETC y llevaron al abandono del estudio en el 19,2% de los pacientes tratados con selexipag, frente al 9,1% de los que recibieron placebo. Los eventos más frecuentes estuvieron relacionados con la prostaciclina, no se consideraron graves e incluyeron dolor de cabeza, diarrea, náuseas y vómitos¹⁸.

Las características demográficas basales muestran que los pacientes con HAP asociada a ES presentan una progresión de la enfermedad más rápida que aquellos con HAP asociada a LES, lo que se relaciona con un peor pronóstico de los pacientes con HAP asociada a ES en comparación con otros subtipos de HAP asociada a ETC¹⁸.

Los efectos del tratamiento sobre la distancia recorrida en el TM6M fueron similares a los observados en el global de la población GRIPHON, debido al mayor deterioro de los pacientes del grupo de placebo en comparación con los tratados con selexipag, que fue más evidente entre aquellos con HAP asociada a ES. Estos resultados indican que, en los pacientes con HAP prevalente, reducir la velocidad de deterioro de la capacidad de ejercicio puede tener una mayor relevancia pronóstica que su mejora¹⁸.

Conclusión

La HAP es una complicación vascular pulmonar relevante de las ETC, como la ES y el LES, y es crucial conocerla.

La HAP es la principal causa de muerte en los pacientes con ES y su detección precoz mejora la supervivencia de estos enfermos. Los programas de cribado en pacientes con ES permiten identificar a aquellos con formas más leves de HAP y realizar un

tratamiento más temprano de la enfermedad, mejorando la supervivencia a largo plazo.

El algoritmo DETECT para la detección de HAP en pacientes con ES es una herramienta con una alta sensibilidad que permite determinar la necesidad de realizar un ecocardiograma y posteriormente la necesidad de solicitar un CCD. El algoritmo DETECT permite minimizar los diagnósticos perdidos, así como identificar pacientes con enfermedad leve, a la vez que optimiza el uso del CCD.

La HAP asociada a LES es menos grave y con mejor pronóstico que la asociada a ES, aunque en algunos países, como China, es la tercera causa de muerte en los pacientes con LES. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de HAP en los pacientes con LES son la larga duración de la enfermedad, la presencia de enfermedad pulmonar intersticial, la ausencia de exantema agudo, la presencia de derrame pericárdico, la positividad de anticuerpos como anti-RNP o anti-Ro, la baja actividad de la LES y los valores altos de ácido úrico. Las últimas guías de 2022 recomiendan considerar el cribado anual en otras conectivopatías distintas de la ES si presentan características fenotípicas o clínicas similares o solapadas con esta enfermedad.

El tratamiento de la HAP asociada a ETC debe basarse en el mismo algoritmo propuesto para la HAP idiopática. El macitentan y el selexipag son dos opciones de tratamiento que han demostrado seguridad y eficacia en términos de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, tanto en monoterapia como en monoterapia y en combinación con otros fármacos para la HAP.

Bibliografía

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2022 Aug 30;2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022. Online ahead of print.
3. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. A review. *JAMA*. 2022;327:1379-91.
4. Zanatta E, Polito P, Famoso G, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: pathophysiology and treatment. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244:120-31.
5. Streiffler JY, Molad Y. Connective tissue disorders: systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, and scleroderma. *Hand Clin Neurol*. 2014;119:463-73.
6. Bazan IS, Mensah KA, Rudkovskaia AA, et al. Pulmonary arterial hypertension in the setting of scleroderma is different than in the setting of lupus: a review. *Respir Med*. 2018;134:42-6.
7. Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Honoken)*. 2014;66:489-95.
8. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:303-10.
9. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3522-30.
10. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1340-9.
11. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
12. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R193.
13. Huang C, Li M, Liu Y, et al. Baseline characteristics and risk factors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus patients. *Medicine*. 2016;95:e2761.
14. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Macitentan. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opsumit-epar-product-information_es.pdf
15. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-18.
16. PAH associated with connective tissue disease (PAH-CTD). Data on file. Janssen. (Consultado el 15-09-2022.) Disponible en: <https://opsumithcp.com/efficacy/pah-ctd-subgroup-analysis/>.
17. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-33.
18. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50:1602493.