



*Universidad Nacional del Nordeste*



**FACULTAD  
DE MEDICINA**  
Universidad Nacional  
del Nordeste

# Nuevos biomarcadores en Hipertensión Arterial Pulmonar: Rol Pronóstico del Antígeno Carbohidrato 125

Maria Lorena Coronel

Doctorando para la obtención del título de Doctor de la Universidad Nacional  
del Nordeste en Medicina

Prof. Dr. Jorge Osvaldo Gorodner

Director de Tesis

Prof. Dra. Stella Maris Macin

Co-Director

Corrientes, Argentina

2022

Dedicatoria:

A mi familia

Agradecimientos:

Al Prof Dr. Jorge Gorodner y la Dra Stella Maris Macín quienes apoyaron esta iniciativa para la realización de mi tesis.

Este trabajo no hubiese sido posible sin la colaboración del Dr. Eduardo Roque Perna que incondicionalmente, junto al Dr. Jorge Isaac Parras, contestaron y evaluaron todo lo referente a estadística. Las bioquímicas María Fernanda Medina, Bilda Noemí Gonzalez Arjol y el equipo del laboratorio que con su incansable tarea permiten la calidad del trabajo diario. Al personal administrativo del Instituto de Cardiología de Corrientes Juana Francisca Cabral que allanaron el camino logístico para los procedimientos. A todos ellos muchas gracias.

Un agradecimiento especial para nuestros pacientes motor permanente que nos estimula a ser mejores.

## Índice

Dedicatoria y agradecimientos	2
Resumen en castellano	6
Resumen en inglés	8
Capítulo 1	10
Introducción	10
Breve reseña histórica de la hipertensión pulmonar	10
Definición	15
Clasificación	17
Epidemiología	20
<i>Epidemiología global de la hipertensión pulmonar</i>	20
<i>Epidemiología de la hipertensión pulmonar en Latinoamérica</i>	23
<i>Epidemiología de la hipertensión pulmonar en Argentina</i>	28
Fisiopatología	31
Vasoconstricción	32
Remodelado vascular proliferativo	33
Trombosis	34
Genética	35
Inflamación	35
Anatomía patológica de la hipertensión arterial pulmonar	36
Modificaciones hemodinámicas y estructurales del corazón en la hipertensión arterial pulmonar	37
Diagnóstico	41
Estratificación de riesgo	43

Tratamiento	46
Variables pronósticas asociadas a la evolución de la hipertensión pulmonar	49
<i>Clínicas</i>	50
<i>Capacidad de ejercicio</i>	51
<i>Imagenológicas</i>	51
<i>Hemodinámicas</i>	52
<i>Biomarcadores</i>	52
Estado del arte	53
Inflamación en la hipertensión arterial pulmonar	53
Insuficiencia cardíaca derecha en la hipertensión arterial pulmonar	56
Interacción entre inflamación y fallo cardíaco derecho en la hipertensión arterial pulmonar	57
Antígeno carbohidrato 125 y su relación con la inflamación y congestión sistémica	59
Antígeno carbohidrato 125 e hipertensión arterial pulmonar	63
Planeamiento del problema de investigación	63
Fundamentación y justificación	64
Objetivos generales y específicos	65
Hipótesis	66
Metodología de la investigación	66
Tipo de investigación	66
Diseño	66
Población	66
Muestra	66
Unidad de análisis	66

Criterios de inclusión	66
Criterios de exclusión	67
Técnicas de procesamiento y análisis de datos	70
Capítulo 2	70
Descripción de la investigación	70
Resultados	70
Discusión	94
Capítulo 3	101
Limitaciones	101
Conclusiones	101
Recomendaciones e implicancias clínicas	102
Capítulo 4	102
Bibliografía	102
Capítulo 5	118
Anexos	118
Consentimiento informado	118
Abreviaturas	119
Constancia Institucional de acceso a la fuente de información, otorgada por las autoridades Institucionales donde se realizó la tesis	122
Curriculum abreviado del director y co-director de tesis	123

## Resumen en castellano

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una patología progresiva y grave, cuyo pronóstico dependerá del grado de afectación del ventrículo derecho (VD). El modelo fisiopatológico incluye disfunción endotelial, proliferación endotelial, hipertrofia del músculo liso vascular, vasoconstricción y trombosis *in situ*, lo cual deriva en aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y muerte precoz. Los principales factores pronósticos de esta enfermedad son expresión de la función del VD. Una vez realizado el diagnóstico resulta fundamental evaluar la gravedad para instaurar el tratamiento más adecuado. Para la estratificación de riesgo se utilizan parámetros clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos, biomarcadores, y capacidad de esfuerzo. La investigación de biomarcadores ha incrementado de manera exponencial la comprensión de procesos fisiopatológicos de la HAP, y traducen fallo o daño cardiaco, disfunción endotelial, deterioro del metabolismo oxidativo y, con información más limitada, inflamación. Además de contribuir al conocimiento de la fisiopatología, evalúan la severidad de la enfermedad. Los más ampliamente estudiados son los péptidos natriuréticos y las troponinas, los cuales, además de revelar vías patológicas diferentes, estrés parietal y daño miocárdico respectivamente, son marcadores independientes de mortalidad y empeoramiento clínico. El antígeno carbohidrato 125 (CA 125) se propone como nuevo biomarcador capaz de poner de manifiesto otro mecanismo patológico de la HAP como es la inflamación y el grado de compromiso del VD por ser un marcador de congestión, y por lo tanto con capacidad pronóstica.

La hipótesis del estudio propone que el incremento de los niveles séricos de CA 125 en HAP se relaciona con la severidad de la enfermedad, presentando una asociación positiva con otros marcadores de riesgo clínicos, ecocardiográficos, bioquímicos y hemodinámicos; contribuyendo a la identificación de individuos de alto riesgo. El objetivo principal fue evaluar el rol pronóstico del CA 125 para predecir el punto final combinado de mortalidad/hospitalización/empeoramiento de la hipertensión pulmonar; como objetivos secundarios, correlacionar el valor de este biomarcador de inflamación con parámetros clásicos de riesgo en HAP bioquímicos, hemodinámicos, ecocardiográficos y capacidad de ejercicio. Este es un estudio de tipo cuantitativo, observacional, analítico, de cohorte prospectiva que incluyó pacientes con HAP. La evaluación inicial incluyó determinaciones de CA125, porción amino terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NTproBNP) y troponina T de alta sensibilidad (TnTas), evaluación clínica, ecocardiográfica, hemodinámica y capacidad funcional. El seguimiento medio fue de 16.78±9.10 meses. El análisis estadístico incluyó análisis de regresión lineal, curva COR, curvas de supervivencia y supervivencia libre de eventos, correlación de Spearman, pruebas de rangos logarítmicos y regresión de Cox, empleando el programa SPSS 24.0.

Entre enero.2017 y enero.2020, se incluyeron 60 pacientes, con una edad media de  $49.7 \pm 17.3$  años, 85% de sexo femenino. La etiología más frecuente de la HAP fue la idiopática, y el síntoma predominante al momento del diagnóstico y al ingreso al estudio fue la disnea. La mayoría de los pacientes se hallaban en una situación de riesgo intermedio, de acuerdo a la estratificación pronóstica y más del 80% recibía terapia vasodilatadora combinada con al menos 2 drogas específicas para HAP. En un seguimiento medio de  $16.7 \pm 9.1$  meses, 25 (41.7%) pacientes experimentaron el punto final combinado. La concentración media de CA 125 fue  $183.52 \pm 293.09$  U/ml, mediana de 34.00 U/ml, intervalo intercuartilo 25-75% de 16.25-312.75, rango 8.00-1612 U/ml. El análisis de correlación mostró que CA 125 se correlacionó moderadamente con parámetros ecocardiográficos: TAPSE, derrame pericárdico, dilatación y disfunción del ventrículo derecho; hemodinámicos: presión de aurícula derecha, índice cardíaco, resistencia vascular pulmonar y volumen sistólico. CA 125 tuvo una correlación negativa alta con la distancia recorrida en el test de marcha de seis minutos (TM6M), como método para evaluar la capacidad de ejercicio y con NT-proBNP una correlación positiva alta, mientras que con la TnTas fue moderada. El área bajo la curva COR de de CA 125 para la predicción del punto final combinado fue de  $0.98 \pm 0.02$  (error estándar) (IC95% 0.94-1.00,  $p < 0.0001$ ) y el punto de corte seleccionado de 70 U/ml mostró una sensibilidad de 96% y especificidad de 100%. En el análisis univariado, las variables asociadas con CA 125  $> 70$  U/ml fueron antecedentes de insuficiencia cardíaca, TAPSE, distancia recorrida en el TM6M, presión de aurícula derecha, índice cardíaco. En el modelo proporcional de Cox, la presencia de CA 125  $> 70$  U/ml se asoció con un incremento del riesgo del punto final combinado (HR=106,95, IC95%=13,55-843,99,  $p < 0,0001$ ). El valor pronóstico independiente persistió después del ajuste para indicadores pronósticos recomendados (clase funcional, distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos y NT-proBNP) con un HR=106,95, IC95%=13,55-843,99,  $p < 0,0001$ , así como según la estratificación de riesgo basal (HR=106,25, IC95%=10,48-1077,31,  $p < 0,0001$ )

**Conclusión:** La detección de niveles elevados de CA 125 identifica un subgrupo de pacientes con HAP con mayor riesgo de presentar muerte/hospitalización/empeoramiento de la HAP. El CA 125 se asoció significativamente con capacidad de ejercicio, ecocardiográficas, biomarcadores y hemodinámicas de valor pronóstico ya conocido y utilizadas para la estratificación de riesgo en pacientes con HAP.

**Palabras claves:**

Biomarcadores, hipertensión arterial pulmonar, antígeno carbohidrato 125

## Resumen en inglés

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and severe disease, whose prognosis will depend on right ventricle (RV) involvement. The pathophysiological model includes endothelial dysfunction, endothelial proliferation, vascular smooth muscle hypertrophy, vasoconstriction, and thrombosis *in situ*, resulting in increased vascular resistance (PVR), leading to right ventricular failure and early death. Main prognostic factors of the disease are related to RV function. Once the diagnosis has been made, it is essential to assess the severity to establish the most appropriate treatment. For risk stratification, clinical parameters are used, such as biomarkers, echocardiographic variables, hemodynamic data, and exercise capacity. Research of biomarkers has exponentially increased the understanding of the pathophysiology of PAH, and they explore cardiac failure or damage, endothelial dysfunction, deterioration of oxidative metabolism, and, with more limited information, inflammation. The most widely studied are natriuretic peptides and troponins, which are independent markers of mortality and clinical worsening.

The carbohydrate antigen 125 (CA 125) is proposed as a new biomarker, able to reveal another pathological mechanism of PAH, such as inflammation and the degree of RV compromise by being a marker of congestion, and therefore with prognostic capacity.

The hypothesis is that the increase in serum levels of CA 125 in PAH is related to the severity of the disease, presenting a positive association with other clinical, echocardiographic, biochemical, and hemodynamic risk markers, contributing to the identification of high-risk individuals. The main objective was to evaluate the role of CA 125 to predict the combined endpoint of death/hospitalization/worsening of PAH; as secondary objectives, correlate the value of this inflammation biomarker with classical risk parameters in PAH: biochemical, hemodynamic, echocardiographic, and exercise capacity. This is a quantitative, observational, analytical, and prospective study of a cohort that included patients with PAH. The initial evaluation included determinations of CA 125, the amino-terminal pro-brain natriuretic peptic (NT-proBNP) and high sensitive cardiac troponin T (hs-cTnT), clinical, echocardiographic, hemodynamic, and functional capacity examination. Mean follow-up of  $16.78 \pm 9.10$  months. Statistical analysis included lineal regression analysis, ROC curves, Kaplan Meier survival curves, Spearman correlation, log-rank tests, and Cox regression, using the SPSS 24.0 program.

Between Jan.2017 and Jan.2020, 60 patients were included, with a mean age of  $49.7 \pm 17.3$  years, 85% female. The most frequent etiology of PAH was idiopathic, and the predominant symptom at the time of diagnosis and at study entry was dyspnea. Most of the patients were in an intermediate-risk situation, according to prognostic stratification and more than 80% received vasodilator therapy combined with

at least two PAH-specific drugs. In a mean follow-up of  $16.7 \pm 9.1$  months, 25 (41.7%) patients experienced the combined endpoint. The mean concentration of CA 125 was  $183.52 \pm 293.09$  U/ml, median of 34.00 U/ml, interquartile interval 25-75% of 16.25-312.75, range 8.00-1612 U/ml. CA 125 correlated moderately with echocardiographic parameters: TAPSE, pericardial effusion and dysfunction of the RV, as well as with hemodynamic variables: right atrial pressure, cardiac index, pulmonary vascular resistance, and stroke volume. CA 125 had a high negative correlation with the walking distance in the six-minute walk test, and a high positive correlation with NT-proBNP, while with hs-cTnT, the correlation was moderate. The area under the ROC curve of CA 125 for the prediction of the combined endpoint was  $0.98 \pm 0.02$  (standard error) (95% CI 0.94-1.00,  $p < 0.0001$ ) and the selected cut-off point of 70 U/ml showed a sensitivity of 96% and 100% specificity. In univariate analysis, variables associated with CA 125  $>70$  U/mL were history of heart failure, TAPSE, distance covered in the six-minute walk test, right atrial pressure, and cardiac index. In the Cox proportional model, the presence of CA 125  $>70$  U/mL was associated with an increased risk of the combined endpoint (HR=106.95, 95%CI=13.55-843.99,  $p < 0.0001$ ). The independent prognostic value persisted after adjustment for recommended prognostic indicators (functional class, distance walking in the 6-minute walk test and, NT-proBNP) with HR=106.95, 95% CI=13.55-843.99,  $p < 0.0001$ ), as well as according to the stratification of baseline risk (HR=106.25, 95% CI=10.48-1077.31, ( $p < 0.0001$ )).

Conclusions: Detection of elevated CA 125 levels identifies a subgroup of patients with PAH at increased risk of mortality and adverse outcomes. CA 125 was significantly associated with exercise capacity, echocardiographic variables, biomarkers, and hemodynamics of prognostic value already known and used for the risk stratification in patients with PAH.

## Capítulo 1

### Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que puede involucrar múltiples condiciones clínicas y puede estar asociado con una variedad de enfermedades cardiovasculares y respiratorias. La complejidad del manejo de la HP requiere un enfoque multifacético, holístico y multidisciplinario, con participación activa de pacientes con HP en colaboración con el equipo de salud.

Actualmente, aunque se han alcanzado metas importantes, aún resta mucho por hacer y continúan existiendo varios desafíos, de allí la importancia de hallar marcadores precoces de evolución de la enfermedad que permitan acciones tempranas tendientes a mejorar el pronóstico.

#### Breve reseña histórica de la hipertensión pulmonar

Conocer la historia de la HP resulta apasionante, los primeros atisbos de una enfermedad tan compleja, los desafíos para entender la fisiopatología del sistema cardiopulmonar a lo largo de los siglos, y, sobre todo, reconocer a quienes colaboraron a una mejor comprensión de esta patología. Todo ello contribuye a entender la evolución en el conocimiento de esta entidad desde sus inicios hasta su estado actual.

El estudio del sistema circulatorio se remonta a la antigüedad, y fueron los griegos, quienes han realizado los aportes más significativos, atribuidos principalmente a Galeno, quien postuló que el sistema cardiovascular era un sistema abierto que se compone de dos redes distintas de arterias y venas, donde la sangre y aire se disipaban en los extremos de estos vasos según las necesidades de los tejidos locales (Aird, 2011; Martins e Silva, 2009).

Esta creencia se mantuvo firme durante 15 siglos hasta que fue cuestionada por los descubrimientos científicos de William Harvey (Harvey, 1628) con su publicación histórica de *Exercitatio Anatomica de motu Cordis et sanguinis in Animabilibus* en 1628, en la que propuso entender al aparato circulatorio como un sistema cerrado (y no abierto o con circulación terminal, como antiguamente lo consideraba Galeno), donde la sangre circulaba desde el corazón a los tejidos a través de las arterias y regresaba al corazón a través de las venas, pasando por los pulmones.

En 1891, los patólogos Julius Klob y Ernst von Romberg (von Romberg, 1891) comunicaron un caso de “esclerosis vascular pulmonar” sin hallar ninguna clave que permita descubrir la etiología de esa enfermedad. Describieron cambios en el circuito arterial pulmonar, caracterizados por un depósito excesivo de colágeno dentro de la pared arterial (Newman, 2005).

Un reconocimiento especial merece el médico argentino que contribuyó a conocer más sobre esta enfermedad, el doctor Abel Ayerza, quien la describió en el año 1901: “...un paciente varón de 32 años, con historia de neumonías a repetición, tos crónica y disnea severa de reposo. Al examen físico

presentaba taquipnea y cianosis severa, acropaquía, rales y sibilancias a la auscultación respiratoria, ingurgitación yugular, hepatomegalia, reflujo hepatoyugular, ascitis y edema de miembros inferiores...” La autopsia del paciente reveló cardiomegalia, con engrosamiento de la pared del ventrículo derecho (VD) y dilatación de la aurícula derecha (AD), con cavidades cardíacas izquierdas normales, mientras que el estudio anatómico-patológico reveló hiperplasia de la capa media y de la íntima de las arterias pulmonares, en algunos casos trombosis y vasos de neoformación. Este cuadro clínico descrito no coincidía con ninguno conocido hasta el momento, de esta manera, con el fin de diferenciarlo de otras entidades, el Dr. Abel Ayerza lo denominó “cardíaco negro”, debido a la cianosis extrema observada (Mazzei & Mazzei, 2011).

En 1913, otro médico argentino, discípulo de Abel Ayerza, Francisco Arrillaga, presentó su tesis doctoral basada en las características etiológicas, fisiopatología, clínica y evolución de los “cardíacos negros” de Ayerza, atribuyendo las lesiones pulmonares halladas a arteritis sifilítica (Arrillaga & Ayerza, 1913). Posteriormente Oscar Brenner en 1931 descartaría la etiología infecciosa e iniciaría las primeras teorías sobre la disfunción endotelial, como punto de partida de esta enfermedad (Fishman, 2004, 2008).

Werner Forssman, jugó un rol fundamental en el conocimiento de la hemodinamia cardiopulmonar, ya que fue el primero en demostrar la factibilidad de obtener mediciones hemodinámicas en el ser humano, del circuito mayor y menor, y lo hizo colocándose a sí mismo un catéter a través de la vena cubital, que llegaba a las cavidades cardíacas derechas, lo que permitió más adelante obtener valores de presión arterial pulmonar (PAP), resistencia vascular pulmonar (RVP) y gasto cardíaco (GC), parámetros que nos permiten hoy definir la patología y conocer su gravedad (Forssmann, 1929).

En 1951, David Dresdale, a partir de sus estudios de vasorreactividad con la tolazolina (Motley et al., 1947), que causa un descenso súbito en la PAP y en la RVP, sin efectos sistémicos significativos, acuñó por primera vez el término de hipertensión pulmonar primaria (Dresdale et al., 1951).

Con el gran avance que significó el estudio de la hemodinamia cardiopulmonar impulsada por Werner Forssman y continuada por Dickinson Richards y Andre Cournand (Cournand, 1956), Paul Wood realizó importantes avances en el conocimiento de la hemodinamia cardiopulmonar en patologías tales como las enfermedades valvulares, cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar. Fue el primero en publicar los valores normales de presión pulmonar: “...los valores anormales de presión pulmonar en una serie de 60 controles normales fueron 16/7 mmHg, con una media de 11 mmHg...”. Además, confirmó el rol preponderante que cumple la vasoconstricción en la fisiopatología de la hipertensión pulmonar (Wood, 1958).

En la década del 70, en varios países de Europa, se observó un brote de HP, considerado una verdadera epidemia y atribuido al empleo de un fármaco anorexígeno denominado aminorex. La incidencia de HP

se redujo cuando este fármaco fue retirado del mercado. Esta observación realizada por Gurtner y col en Berna, fue la primera que estableció una relación entre la exposición a agentes tóxicos y el daño circulatorio pulmonar. Este brote de HP asociado al fármaco anorexígeno impulsó el Primer Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar organizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y llevado a cabo en la ciudad de Ginebra en el año 1973. Aunque basándose fundamentalmente en la evidencia anatomopatológica, un comité de expertos elaboró la primera clasificación de la enfermedad vascular pulmonar, que incluía la hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria e hipertensión pulmonar asociada, siempre considerando como punto de corte un valor de presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor o igual a 25 mmHg. Esta clasificación sirvió a la investigación clínica y básica de los 25 años siguientes, de allí su gran importancia (Hatano, 1975).

Reconociendo la necesidad de caracterizar mejor a la enfermedad, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos patrocinó, a mediados de los años 80, un registro prospectivo de hipertensión pulmonar primaria (S. Rich et al., 1987) (D'Alonzo et al., 1991). La publicación resultante nos permitió conocer las características demográficas, anatomopatológicas, clínicas y hemodinámicas de esta enfermedad, así como también los datos de supervivencia que destacaron su mala evolución y la necesidad de tratamientos específicos, estimulando la realización de ensayos clínicos. Por otro lado, este primer registro, además de enseñarnos sobre la historia natural de esta patología, sirve como referente para comparar la sobrevida actual de nuestros pacientes y sacar conclusiones sobre los resultados de las nuevas estrategias de tratamiento.

En 1933, Maurice Goldblatt y Ulf Von Euler (Euler & Liljestrand, 1946) describieron por primera vez un grupo de moléculas con propiedades vasoactivas, que las denominaron prostaglandinas. Se demostró que la prostaciclina, además de sus propiedades vasodilatadoras a nivel pulmonar, presenta funciones antiproliferativas, antiinflamatorias y antiagregantes; y que en la HP existe un desbalance entre la producción y el aclaramiento pulmonar de prostaciclina y otras sustancias vasoconstrictoras como el tromboxano (Vane, 1983). Todas estas observaciones justificaron la realización de estudios con prostaciclina para el tratamiento de la HP. En 1980 se publicó el primer ensayo que utilizó prostaciclina (epoprostenol) en seres humanos, y cuatro años más tarde se lo empleó por primera vez en un paciente con hipertensión arterial pulmonar idiopática, denominada hipertensión pulmonar primaria en aquella época. Finalmente, en 1996 se publicó el primer ensayo clínico controlado que demostró mejorar la sobrevida en aquellos pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que fueron tratados con epoprostenol (Barst et al., 1996). Ese mismo año, la Administración de alimentos y drogas de Estados Unidos aprobó el epoprostenol para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria, constituyendo el primer fármaco aprobado para el tratamiento de esta enfermedad, que poco después fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, y más tarde en Argentina.

En la década del 90 aparecieron los bloqueantes de los canales de calcio como medicación vasodilatadora para aquellos pacientes entonces diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria y que cumplieran criterios de vasorreactividad (S. Rich et al., 1992). Si bien solo una pequeña población se beneficia de su mecanismo de acción, aún permanecen vigentes en las últimas guías de la especialidad de 2022. Desde aquella década y aún en controversia, algunos estudios retrospectivos sugirieron que la terapia anticoagulante con warfarina podía prolongar la supervivencia, previniendo la trombosis in situ que forma parte de uno de los mecanismos fisiopatológicos.

Durante aquellos años se desarrollaron técnicas quirúrgicas que incluían la realización de cortocircuitos derecha-izquierda, con el objetivo de aumentar el gasto cardíaco sistémico y descomprimir el ventrículo derecho, como la septostomía atrial (S. Rich & Lam, 1983) y la anastomosis de Potts (Blanc et al., 2004). Estas técnicas se hallan actualmente reservadas para aquellos casos con hipertensión pulmonar grave, como terapia de destino o puente al trasplante.

Sin dudas en el ámbito de la cirugía, el desarrollo y perfeccionamiento de la endarterectomía pulmonar se postula como el tratamiento de elección, potencialmente curativo para aquellos pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (MOSER et al., 1983).

En el año 1998, veinticinco años después de aquel primer simposio celebrado en Ginebra, se realizó el Segundo Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (S. E. Rich, 1998), en parte también promovido por un incremento de la incidencia de esta patología debido a la ingesta de otros anorexígenos (fenfluramina y dexfenfluramina) y teniendo en cuenta que para ese entonces estaban ya disponibles dos clases de fármacos para la HP, el epoprostenol y los bloqueantes de los canales de calcio en altas dosis para aquellos pacientes que fueran respondedores al test de reactividad vascular pulmonar. Esta reunión estuvo también patrocinada por la OMS y fue realizada en la ciudad de Evian. Uno de los puntos más destacados de la reunión fue la propuesta de una nueva clasificación para HP. Se dejaron de utilizar los términos hipertensión pulmonar primaria y secundaria, y una nueva clasificación clínica más completa comprendió a los cinco grandes grupos que actualmente conocemos. Esto facilitó sin dudas a la práctica clínica y la investigación.

A pesar de la respuesta favorable al epoprostenol endovenoso, su alto costo y complejidad han limitado su empleo a nivel mundial, promoviendo la búsqueda y desarrollo de nuevos tratamientos. Se han incorporado modelos alternativos de administración de prostaciclina utilizando análogos de liberación y acción más prolongada. El treprostinil está aprobado y disponible para la administración endovenosa y subcutánea, así como también fue evaluado su uso por vía inhalatoria y oral (Simonneau et al., 2002). El iloprost fue aprobado para su uso por vía inhalatoria, minimizando los efectos sistémicos de este tipo de fármacos (Olschewski et al., 1996). El beraprost, un análogo de prostaciclina vía oral fue aprobado para su utilización en Japón y Corea. Finalmente, el último fármaco que se unió a esta gran familia de las prostaglandinas fue el selexipag (McLaughlin, Channick, et al., 2015). Se trata de un agonista del

receptor de prostaciclina de administración oral que ha demostrado su beneficio en pacientes con HAP, formando parte del grupo de fármacos con el que contamos actualmente para nuestros pacientes.

Fisiopatológicamente, la revelación de que la endotelina, un agente mitógeno y un potente vasoconstrictor sistémico y pulmonar, es producido en exceso por el endotelio vascular de pacientes con HP, llevó al desarrollo de antagonistas del receptor de endotelina. Hasta la fecha se han evaluado con resultados favorables bosentan (Rubin et al., 2002), ambrisentan (Galiè et al., 2008) y macitentan (Pulido et al., 2013).

Otro hecho de gran relevancia fue el descubrimiento del óxido nítrico y el déficit de su síntesis a nivel pulmonar en pacientes con HP, con la consiguiente disfunción endotelial y ese desbalance entre agentes vasoconstrictores y vasodilatadores en el endotelio vascular pulmonar (Furchgott, 1999). Este hallazgo dio pie a la utilización de los agentes inhibidores de fosfodiesterasa-5, de los cuales el primero de ellos fue el sildenafil y posteriormente fue aprobado el tadalafilo de acción más prolongada (Galiè et al., 2005). Recientemente, un nuevo fármaco se ha incorporado a esta última vía, mejorando la disponibilidad de óxido nítrico a nivel del endotelio pulmonar. Se trata de un agente activador de la guanilato ciclasa soluble, el riociguat, que demostró su beneficio, no solo en pacientes con HAP, sino también en aquellos con HPTEC inoperable o con HP residual luego de un procedimiento de endarterectomía pulmonar (Simonneau et al., 2016).

Hoy, podemos decir que los inicios del siglo XXI representan un profundo avance en el conocimiento de la fisiopatología y el tratamiento de esta enfermedad. Estos progresos han permitido que, en los últimos años, se modifique de manera positiva el pronóstico de nuestros pacientes. La HP ha pasado de ser una enfermedad progresiva y mortal de patogenia desconocida, a una enfermedad crónica con estrategias de manejo clínico y tratamiento capaces de modificar el curso fatal de la misma y, en algunos casos, con capacidad curativa, como en el caso de la endarterectomía pulmonar en la HPTEC.

Ya con tres clases de fármacos que demostraron su efectividad para el tratamiento (prostanoides, antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de fosfodiesterasa-5), se llevó a cabo el Tercer Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar en la ciudad de Venecia en el año 2003; en el mismo se presentó un algoritmo de tratamiento específico y la clasificación fue rediseñada incluyendo las formas familiares de hipertensión pulmonar, a partir del hallazgo de mutaciones genéticas relacionadas (BMPR2). También se precisaron nuevos parámetros para definir la reactividad vascular pulmonar que avale la utilización de bloqueantes de los canales de calcio en altas dosis (Simonneau et al., 2004).

El cuarto Simposio Mundial llevado a cabo en el año 2008, en la ciudad de Dana Point, introdujo nuevas estrategias de manejo como el tratamiento de aquellos pacientes en clase funcional II y la terapia guiada por objetivos. También, quizás uno de los puntos más importantes, fue el rediseño de los puntos finales en los ensayos clínicos aleatorizados en fase III, incorporando el tiempo al empeoramiento clínico como

punto final primario. En esta etapa del tratamiento específico, con el desarrollo de fármacos que demuestran mejorar el pronóstico de los pacientes, se presentan nuevos retos: el diagnóstico precoz para instaurar el tratamiento previo al desarrollo de disfunción cardíaca derecha y la optimización del tratamiento basado en la evidencia clínica (Humbert & McLaughlin, 2009).

El quinto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar se realizó en la ciudad de Niza en el año 2013. En este simposio se han descrito nuevas mutaciones genéticas en familiares de pacientes con HP que fueron incorporadas a la última clasificación. También, este último consenso incorpora a la variable de RVP como elemento de diagnóstico hemodinámico de la HAP y propone un algoritmo de manejo terapéutico más actualizado, de acuerdo a los resultados de los últimos ensayos clínicos. Asimismo, la angioplastia pulmonar, de reciente desarrollo, se incorpora dentro del arsenal terapéutico para pacientes con HPTEC (Galiè & Simonneau, 2013).

En el año 2014, el grupo de estudio del ventrículo derecho y la insuficiencia cardíaca derecha postuló la importancia de la adaptación del ventrículo derecho en respuesta a una postcarga elevada y la importancia del manejo del fallo ventricular en pacientes con HP (Mehra et al., 2013).

Finalmente, el último Simposio de Hipertensión Pulmonar celebrado en la ciudad de Niza en el año 2018, estableció disminuir el punto de corte para el diagnóstico de HP a 20 mmHg (previo 25 mmHg); estableciéndose entonces nuevos criterios diagnósticos para esta entidad (Galiè et al., 2019).

La última guía de práctica clínica, publicada recientemente, hace especial hincapié en la organización de centros de referencia para el manejo multidisciplinario, efectivo y responsable de esta enfermedad (Humbert et al., 2022).

Hoy en día, con excepción de la HPTEC, la hipertensión arterial pulmonar continúa siendo una enfermedad incurable. A esta situación desfavorable se suma que un gran número de pacientes no tienen acceso a una medicación especializada y a veces tampoco a centros de referencia, o bien se trata de pacientes refractarios a los tratamientos actuales, con una evolución rápida hacia estadios avanzados, insuficiencia cardíaca derecha y muerte precoz. La estratificación de riesgo, en este contexto, resulta fundamental para ofrecer alternativas terapéuticas tempranas tendientes a mejorar el pronóstico de los pacientes con HP.

### **Definición**

En el primer Simposio Mundial de HP realizado Ginebra en 1973 (Hatano, 1975), se define en forma arbitraria y por consenso de expertos a la HP como una condición patológica con una PAPm mayor o igual a 25 mmHg evaluada por cateterismo cardíaco derecho (CCD), en posición supina y en situación de reposo.

Esta definición se mantuvo a lo largo de los años y fue la recomendada en las diferentes guías y ensayos clínicos. En el último Simposio Mundial de HP realizado en Niza en el año 2018 se propuso reducir el punto de corte para diagnóstico de HP a una PAPm mayor a 20 mmHg (Galiè et al., 2019). Uno de los argumentos para reducir el punto de corte, se basa en los estudios de Kovacs y col, quienes en una revisión sistemática de 47 estudios determinaron que la PAPm normal en sujetos sanos es  $14 \pm 3.3$  mmHg, de forma independiente a la raza y etnia. Es así, que 2 desvíos estándar por encima de este valor en una distribución normal, sugiere una PAPm de 20 mmHg como límite del valor normal (por encima del percentil 97,5) (Kovacs et al., 2009)

En este punto es importante enfatizar que la PAPm en forma aislada no puede caracterizar una condición clínica y no define un proceso patológico *per se*, debido a que puede encontrarse alterada por otras condiciones, como incremento del GC; de la presión arterial de oclusión pulmonar (PAOP) o presión wedge (PW) y por cortocircuitos cardíacos de izquierda a derecha. En este contexto, ya desde el tercer Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, se recomienda incorporar a la definición hemodinámica la RVP para identificar de forma correcta la HP precapilar que sugiera enfermedad vascular pulmonar (Simonneau et al., 2004).

En definitiva, el último simposio de HP y la última guía de práctica clínica de HP recientemente publicada concluyen que la definición actual de HP precapilar incluye una PAPm mayor a 20 mmHg, con una RVP mayor a 2 UW, conservando el mismo valor usado tradicionalmente para la PAOP (menor o igual a 15 mm Hg), que incluye diferentes grupos de HP de la clasificación clínica (grupos 1, 3, 4 y 5).

De esta manera, la HP se define como una condición hemodinámica y fisiopatológica determinada por una presión arterial pulmonar media  $>20$  mmHg en reposo y evaluada mediante cateterismo cardíaco derecho. Se la puede encontrar en varias condiciones clínicas de alta prevalencia como son la insuficiencia cardíaca por una cardiopatía izquierda y las enfermedades respiratorias crónicas.

Es importante diferenciarla de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la cual es una entidad nosológica en sí misma que consiste en una condición clínica caracterizada por una presión arterial pulmonar media  $>20$  mmHg, con una PW o presión arterial de oclusión pulmonar PAOP  $\leq 15$  mmHg y una RVP  $>2$  UW en ausencia de otras causas de HP precapilar (Humbert et al., 2022).

Si bien la hemodinamia representa el elemento central de la caracterización de la HP, el diagnóstico final y la clasificación refleja todo el contexto clínico y los resultados de todas las investigaciones complementarias invasivas y no invasivas.

La importancia de la diferenciación entre la HP y la HAP radica en que la primera es una condición fisiopatológica definida por hemodinamia, que comparten enfermedades de diferentes etiologías

(insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, preservada, valvulopatías izquierdas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc), mientras que la HAP es una enfermedad que involucra múltiples mecanismos en la génesis de esta enfermedad, donde la inflamación, proliferación, apoptosis, liberación de citoquinas, remodelación, trombosis *in situ*, y activación hormonal son algunos de los tantos mecanismos involucrados. Estas diferencias fisiopatológicas implican diferentes respuestas a las terapias instituidas y pronóstico (Galie et al., 2010) .

### Clasificación

Es prioritario discriminar los diferentes subtipos hemodinámicos de HP ya que la fisiopatología, la presentación clínica y el tratamiento son diferentes (Coronel et al., 2022). A la HP la podemos clasificar, desde el punto de vista hemodinámico en:

HP precapilar: PAPm>20 mmHg; PAOP ≤15 mmHg y RVP >2 UW, incluye a los grupos clínicos de HAP, HP asociada a enfermedad pulmonar crónica y/o hipoxia, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de la arteria pulmonar y el grupo 5 de HP multifactorial.

HP postcapilar aislada: PAPm>20 mmHg; PAOP> 15 mmHg y RVP ≤2 UW, incluye la HP debida a cardiopatía izquierda e HP por causas multifactoriales.

HP combinada pre y postcapilar: PAPm>20 mm Hg; PAOP >15 mm Hg y RVP>2 UW, incluye a la HP debida a cardiopatía izquierda e HP por causas multifactoriales (Tabla 1)

**Tabla 1. Clasificación hemodinámica de la Hipertensión Pulmonar**

Definición	Características hemodinámicas	Grupo clínico
Hipertensión pulmonar	PAPm>20 mmHg	todos
Hipertensión pulmonar precapilar	PAPm>20 mmHg PAOP ≤15 mmHg RVP>2 UW	1, 3, 4, 5
Hipertensión pulmonar poscapilar aislada	PAPm>20 mmHg PAOP >15 mmHg RVP≤2 UW	2 y 5

Hipertensión pulmonar poscapilar combinada	PAPm > 20 mmHg PAOP > 15 mmHg RVP > 2 UW	2 y 5
Hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio	PAPm/GC entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/L/min	

Abreviaturas: PAPm presión arterial pulmonar media, PAOP presión arterial de oclusión pulmonar, RVP resistencia vascular pulmonar, UW unidades Wood, GC gasto cardíaco. Adaptado de (Humbert et al., 2022)

Desde el punto de vista clínico, la HP se clasifica en 5 grupos. Estas distintas categorías comparten mecanismos fisiopatológicos, características histopatológicas, clínicas y tratamiento (Humbert et al., 2022). De esta manera, las ventajas de la clasificación clínica de la HP permiten estandarizar el enfoque clínico-terapéutico, comunicación con otros profesionales y realizar registros y ensayos clínicos controlados en grupos homogéneos de pacientes (Tabla 2).

**Tabla 2. Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar**

<b>Grupo 1: Hipertensión Arterial Pulmonar</b>
1.1 Idiopática
1.1.1 Respondedores al test de reactividad vascular pulmonar
1.1.2 No respondedores al test de reactividad vascular pulmonar
1.2 Hereditaria
1.3 Asociada con drogas y toxinas
1.4 Asociada con:
1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
1.4.2 Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
1.4.3 Hipertensión portal

1.4.4 Cardiopatías congénitas
1.4.5 Esquistosomiasis
1.5 HAP con compromiso venoso/capilar (enfermedad venooclusiva pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar)
1.6 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
<b>Grupo 2: Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda</b>
2.1 Insuficiencia cardíaca
2.1.1 Con fracción de eyección preservada
2.1.2 Con fracción de eyección reducida/levemente reducida
2.2 Enfermedad valvular
2.3 Condiciones cardiovasculares congénitas/adquiridas
<b>Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad respiratoria crónica y/o hipoxia</b>
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfisema
3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
3.3 Enfermedad pulmonar con patrón mixto obstructivo/restrictivo
3.4 Síndromes de hipoventilación
3.5 Hipoxia crónica sin enfermedad pulmonar (altitud)
3.6 Desórdenes del desarrollo pulmonar
<b>Grupo 4: Hipertensión pulmonar asociada con obstrucciones de la arteria pulmonar</b>
4.1 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar (sarcomas)
<b>Grupo 5: Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales/no claros</b>
5.1 Desórdenes hematológicos (anemia hemolítica, síndromes mieloproliferativos, etc)
5.2 Desórdenes sistémicos (sarcoidosis, etc)

5.3 Desórdenes metabólicos (enfermedades por depósito, etc)

5.4 Insuficiencia renal crónica

5.5 Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar

5.6 Mediastinitis fibrosante

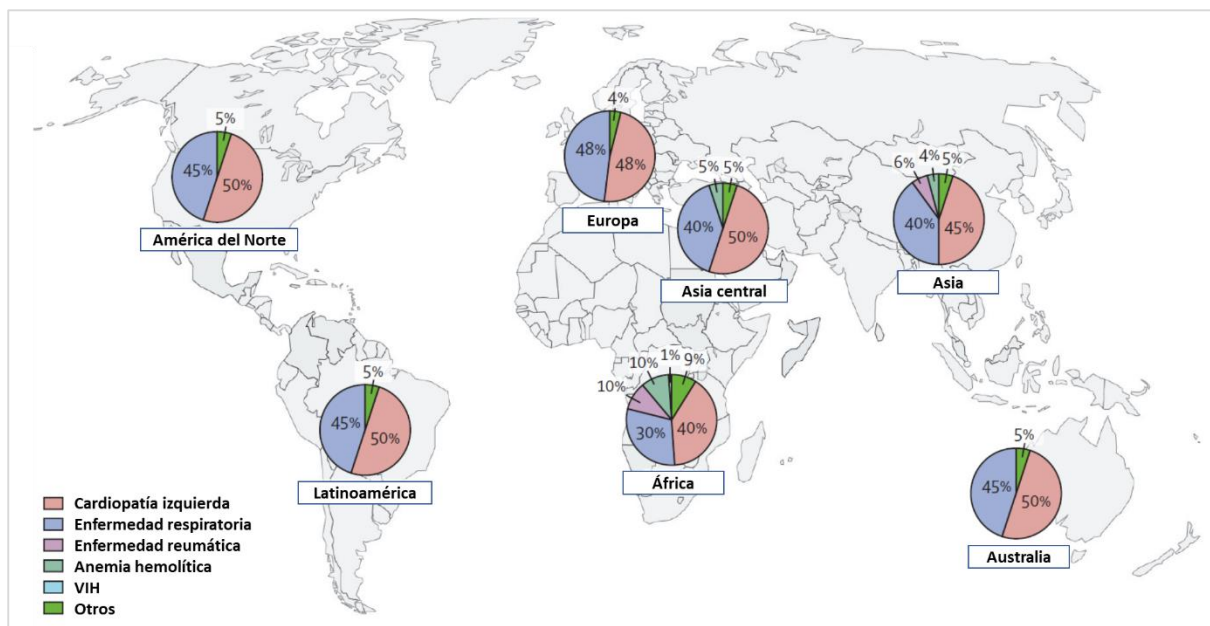
Abreviaturas: HAP hipertensión arterial pulmonar. Adaptado de (Humbert et al., 2022)

### Epidemiología de la Hipertensión Pulmonar global, latinoamericana y argentina

Actualmente, se estima una prevalencia de HP de alrededor del 1% en la población global, la cual se incrementa a 10% en aquellos individuos mayores de 65 años (Humbert et al., 2022).

Hoy en día, disponemos de información proveniente de varios registros nacionales, regionales e internacionales que nos permiten reconocer diferencias y similitudes, y de esta manera construir un fenotipo de HP. De acuerdo con la mayoría de los registros contemporáneos realizados en diferentes países del mundo, la patología del corazón izquierdo (Grupo 2) y las enfermedades respiratorias crónicas (Grupo 3) son hoy en día las causas más frecuentes de HP. Independientemente de la enfermedad subyacente, el desarrollo de HP se asocia a deterioro clínico y un incremento sustancial de la mortalidad. (Gráfico 1)

**Gráfico 1. Distribución global estimada de las formas más prevalentes de hipertensión pulmonar**



Abreviaturas: VIH virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptado de (Hoepfer et al., 2016)

La HAP, principalmente la idiopática, continúa siendo una enfermedad rara, con una prevalencia de 15 a 60 por millón y una de incidencia de 5 a 10 casos por millón de adultos por año y se diagnostica cada vez más en personas de edad avanzada (Hoepfer et al., 2016).

La HAP comprende aquellos casos con HP precapilar debido a distintos desórdenes que comparten una enfermedad vascular pulmonar proliferativa que afecta predominantemente las arteriolas precapilares. Esta alteración produce incremento en la RVP que genera un aumento de la poscarga del VD, que sin tratamiento efectivo deriva en fallo cardíaco derecho y muerte precoz.

Los registros contemporáneos otorgan información importante acerca de la epidemiología y fenotipo de la HAP. De esta manera, se han observado cambios considerables en la última década, es decir una transición demográfica, que incluyen la edad al momento del diagnóstico, sexo, comorbilidades y sobrevida. (Tabla 3)

La edad media de presentación en pacientes con HAP idiopática (HAPI) ha evolucionado desde  $36\pm 15$  años en el primer registro publicado en 1987, a  $50\pm 14$  y  $65\pm 15$  años en los registros contemporáneos, especialmente europeos y norteamericanos (Sitbon & Howard, 2019). Además, el predominio del sexo femenino es variable entre ellos. Esta transición demográfica puede explicarse por el incremento del conocimiento y el interés de la comunidad científica en la era de la terapia específica (Hoepfer et al., 2016).

En general, la sobrevida mejoró a partir de la implementación de las estrategias actuales de manejo y la incorporación de la terapia específica. El registro norteamericano REVEAL reportó una media de sobrevida de siete años para pacientes con HAP (Benza et al., 2012) comparada con aquella de 2.8 años reportada por el primer registro del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, treinta y cinco años atrás (D'Alonzo et al., 1991) . La HAP ya no se considera una enfermedad restringida a individuos jóvenes, ya que, de acuerdo con los últimos registros, es detectada, cada vez con mayor frecuencia en adultos mayores. La edad media al momento el diagnóstico fue de 60 años en el registro británico (Hoepfer et al., 2016) y 65 años en la HAPI incidente en el registro alemán y la edad avanzada ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de mortalidad (Hoepfer et al., 2015).

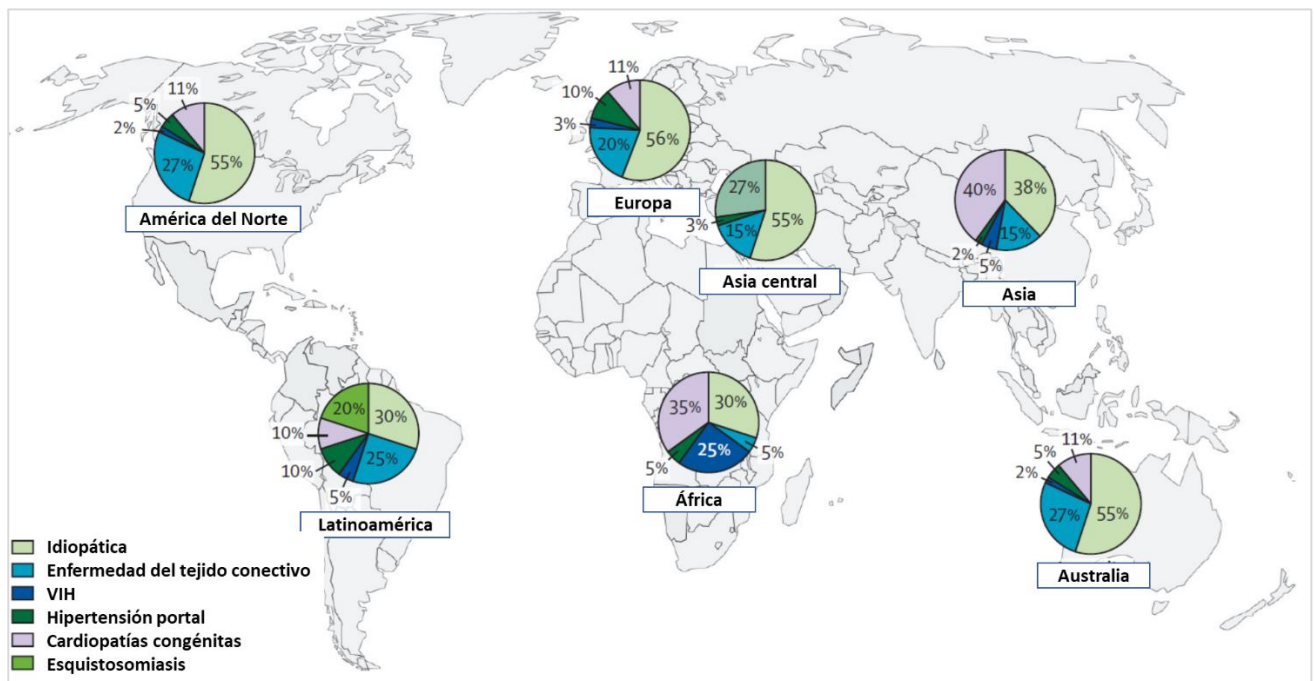
**Tabla 3. Datos epidemiológicos de registros internacionales de hipertensión pulmonar**

	<b>Año de inclusión</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Proporción de mujeres (%)</b>	<b>Edad (años ±DE)</b>	<b>Incidencia estimada en la población (por millón)</b>	<b>Prevalencia estimada en la población (por millón)</b>	<b>Sobrevida 1 año (%)</b>	<b>Sobrevida 3 años (%)</b>
<b>Registro INS EEUU</b>	1981-1985	187	59%	36±15	-	-	68%	48%
<b>Registro Francés</b>	2002-2003	674	65%	50±15	2.4	15.0	89%	55%
<b>REVEAL</b>	2009-2007	2967	80%	50±14	2.0	10.6	91%	75%
<b>Registro Español</b>	1998-2008	886	71%	45±17	3.7	16.0	89%	77%
<b>Registro Reino Unido</b>	2001-2009	482	70%	50±17	1.1	6.6	93%	73%
<b>Registro Alemán</b>	2014	1754	62%	65±16	3.9	25.9	92%	68%
<b>Registro Chino</b>	2007-2009	276	70%	33±15	-	-	90%	75%
<b>Registro Brasileiro</b>	2008-2013	178	77%	46±15	-	-	93%	74%
<b>RECOPILAR</b>	2014-2016	627	69%	51±18	-	-	-	78%

Abreviaturas: DE desvío estándar, INS EEUU registro del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos

En países en vías de desarrollo el promedio de edad es menor, en general, por debajo de los 50 años (Valverde et al., 2018). En la mayoría de los registros, la HAPI fue el subtipo más común (50-60% de los casos), seguidos de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, cardiopatías congénitas e hipertensión portopulmonar, especialmente en países desarrollados, en los países en vías de desarrollo, si bien la HAPI es la forma más frecuente, predominan luego otras formas asociadas como las cardiopatías congénitas e infecciones (esquistosomiasis y virus de la inmunodeficiencia humana) (Hoepfer et al., 2016). (Gráfico 2)

**Gráfico 2. Distribución global estimada de las formas más prevalentes de hipertensión arterial pulmonar**



Abreviaturas: VIH virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptado de (Hoepfer et al., 2016)

La HAP representa el campo donde más conocimientos se han desarrollado y, sin dudas, la terapia específica disponible actualmente ha logrado modificar la historia natural de esta devastadora enfermedad. Paradójicamente, aunque la HP del grupo 2 y 3 representa el mayor porcentaje del espectro de la HP en la práctica clínica diaria, existe muy poca información epidemiológica.

### *Hipertensión Pulmonar en Latinoamérica*

La epidemiología de la HAP indica que es una enfermedad con una prevalencia e incidencia bajas, pero con un pronóstico grave. En los últimos 25 años, ha habido un avance importante en el conocimiento

de la HAP, lo cual puede ser atribuido, en gran parte, a la adquisición de información relacionada con su epidemiología y curso clínico a través de diferentes registros internacionales. Sin embargo, la extrapolación de estos datos a regiones distintas posee varias limitaciones debido a la influencia de factores regionales y geográficos. Por ejemplo, la elevada prevalencia de HAP asociada a esquistosomiasis en Brasil, el impacto de la altitud en México y Bolivia y el efecto del aceite tóxico de colza en España. Estas condiciones pueden modificar el espectro etiológico y, por ende, la historia natural y tratamiento en comparación con otras series.

Latinoamérica como región, desde un punto de vista amplio se refiere a los países de América localizados al sur de Estados Unidos, englobando, entre otros, aquellos cuya lengua predominante puede ser español, inglés, francés y portugués. Posee una superficie de 20.528.780 km<sup>2</sup>. En 20 países que conforman esta región, la población es de 613 millones de habitantes, con una expectativa de vida de 74 años. Desde el punto de vista socioeconómico, el gasto total en salud representa el 6,9%, pero en proporción a los ingresos brutos de cada país, puede ser tan bajo como 9%, por ejemplo, en Guatemala y Panamá, o tan alto como 25% en Argentina y Cuba. La tasa de pobreza en Latinoamérica es 28.1%, con 11% de indigencia, predominante en zonas rurales. La población sin ingresos representa el 11% en hombres y 31% en mujeres (CEPAL, 2014). De esta manera, esta región es un conglomerado de diversos grupos étnicos, razas y ancestros, convirtiéndola en una de las más diversas regiones del mundo. Sus habitantes se distribuyen en áreas con características geomorfológicas diferentes, desde lugares a nivel del mar hasta aquellos de elevada altitud, como el Altiplano peruano, que excede los 4.000 metros. En estos sitios, es justamente la altura una de las etiologías más frecuentes de HP. Otra característica única de la región es la diversidad socioeconómica, con desigualdad en ingresos y acceso a la salud y educación. Esto genera en algunos sitios accesibilidad limitada a la medicación, con cobertura de salud insuficiente. Esta disparidad puede contribuir al diagnóstico tardío, pobre evaluación de los pacientes e inadecuado tratamiento por dificultades en el acceso (Valverde et al., 2018). En Brasil, la esquistosomiasis es endémica en al menos cinco estados, aunque también puede ser encontrada en otras regiones. Se estima que existen 8 a 12 millones de brasileños infectados, con 35 millones en riesgo. En esta parasitosis, la prevalencia de HP puede variar de 6.5% a 20-30% (Fernandes et al., 2011). Si extrapolamos los datos epidemiológicos conocidos, la prevalencia de HAP en Latinoamérica puede ser estimada entre 9.000 y 36.000 casos, con 3000 nuevos pacientes por año, demostrando la magnitud que puede alcanzar. Pero este análisis debe incluir, indefectiblemente, las diferencias en el perfil etiológico entre áreas ricas y pobres en recursos. En las primeras, las principales causas de enfermedad vascular pulmonar son la cardiopatía izquierda (55%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (42%) y la HAP (3%). Por el contrario, en países de bajos recursos, sólo 7% están asociadas a cardiopatía izquierda y 27% a enfermedades respiratorias, apareciendo condiciones muy diversas como esquistosomiasis (16%), altitud (22%), virus de la inmunodeficiencia humana (10%), enfermedades reumáticas (10%) y



puede estar influenciada por el fenotipo regional. Recientemente, análisis de subgrupos de ensayos clínicos mostraron que el beneficio de macitentan y selexipag fue heterogéneo entre regiones, sugiriendo que el perfil geográfico podría tener algún impacto, lo cual debería ser testado en estudios específicos (Pulido et al., 2013)(Channick et al., n.d.; Sitbon et al., 2015)

**Tabla 3. Medicamentos para la Hipertensión arterial pulmonar disponibles en Latinoamérica**

	Argentina	Colombia	Costa Rica	Ecuador	México	República Dominicana	Venezuela	Brasil
Sildenafil	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tadalafilo	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓
Riociguat	✓	✓	✓	X	✓	✓	X	✓
Ambrisentan	✓	✓	✓	X	✓	X	X	✓
Bosentan	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Macitentan	✓	✓	✓	X	✓	X	X	✓
Epoprostenol	✓	✓	X	X	X	X	X	X
Iloprost	✓	✓	✓	X	✓	X	X	✓
Treprostinil	✓	✓	✓	X	✓	X	X	X
Selexipag	✓	✓	X	X	✓	X	X	X

Codificación de signos: X no disponible, ✓ disponible

En la última década, registros provenientes de Latinoamérica han provisto información acerca de la situación en esta región. Un centro de referencia de Brasil mostró que un cuarto de los sujetos con HAP está asociado a enfermedades del tejido conectivo, y particularmente, que uno de cinco estaba vinculado a la esquistosomiasis. Un hallazgo importante fue que sólo 5% de los casos recibieron tratamiento combinado, como expresión de la baja disponibilidad de drogas en ese país (Alves et al., 2015). En Argentina, un registro de un centro de referencia en HP mostró algunas diferencias con el brasilero. Aquí, se incluyeron 125 pacientes, con una edad media de  $34 \pm 15,7$  años y la relación mujer/hombre: 3,8/1. Las etiologías más prevalentes fueron la HAP idiopática (48.8%), asociadas a cardiopatías

congénitas (28%) y a enfermedad del tejido conectivo (14.4%). El uso de terapia combinada alcanzó a los dos tercios. Como información relevante de ambos, se dispone de cifras de supervivencia. En el registro argentino, la supervivencia a 1, 2 y 3 años fue del 94, 90 y 83%, con mejor pronóstico en la HAP asociada a enfermedades congénitas en comparación con formas idiopáticas y asociadas a enfermedades del tejido conectivo (Talavera et al., 2014). En el registro brasilero, la sobrevivida a 3 años fue 73.9 %; la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo tuvo peor pronóstico que las idiopáticas y las asociadas a esquistosomiasis (Alves et al., 2015). Estos datos no han sido diferentes de otros registros contemporáneos. (Tabla 4)

**Tabla 4. Características de registros latinoamericanos de hipertensión arterial pulmonar**

<b>Características</b>	<b>Argentina</b>	<b>Brasil</b>	<b>Chile</b>	<b>RECOPIRAR</b>	<b>Uruguay</b>
Diseño y periodo de inclusión	Prospectivo, 2004-2012	Prospectivo, 2008-2013	Prospectivo, 2003-2015	Prospectivo, 2014-2016	Prospectivo, 2006-2016
Número de centros/pacientes	1/125	1/178	1/27	Multicéntrico/627	1/52
Grupo HAP	1	1	1 y 4	1, 2, 3, 4, 5	1
HAPI, %	49	29	41	42	33
HAP-ETC, %	14	26	26	24	35
HAP-CC, %	28	8	33	25	32
HAP-Esq, %	-	20	-	-	-
Sexo femenino, %	79	77	86	69	85
Edad, años $\pm$ DE	34 $\pm$ 16	46 $\pm$ 15	41 $\pm$ 14	51 $\pm$ 18	46 $\pm$ 2

Abreviaturas: HAP hipertensión arterial pulmonar, HAPI hipertensión arterial pulmonar idiopática, HAP-ETC hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo, HAP-CC hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas, HAP-Esq hipertensión arterial pulmonar asociada a esquistosomiasis, DE desvío estándar

## *Hipertensión Pulmonar en Argentina*

En Argentina, los datos de prevalencia e incidencia son escasos y provenientes de series derivadas de registros recientemente publicados. De acuerdo con los datos internacionales, deberían haber 600-2400 pacientes con HAP, con una incidencia de 200-400 casos nuevos por año.

En un registro nacional unicéntrico (Talavera et al., 2014), las variables asociadas a mayor mortalidad y/o trasplante fueron: la disnea clase funcional III/IV (OR 3.6 IC95% 1.5-8.9), la distancia recorrida en el test de caminata de 6 minutos menor de 380 metros (OR 2.7 IC95% 1.1-6.5) y el derrame pericárdico (OR 4.2 IC95% 1.3-14.6). El registro argentino multicéntrico HINPULSAR mostró que, en sujetos con HAP, la evaluación incluyó: electrocardiograma (90%), radiografía de tórax (82%), test de marcha de 6 minutos (65%), centellograma pulmonar de ventilación perfusión (33%), pruebas de función pulmonar (61%), angiotomografía de tórax (4%), angiografía pulmonar (10%) y prueba de ejercicio cardiopulmonar (7%). La terapia específica se utilizó en el 80% de los pacientes: 77% sildenafil, 11% iloprost, 12% bosentan, 5% ambrisentan y 5% treprostinil. A pesar de una alta prescripción de fármacos específicos para el tratamiento de HAP, éstos se indicaron tardíamente en el curso de la enfermedad. Por otra parte, la terapia combinada se prescribió en una proporción similar en pacientes con síntomas leves y graves, lo que sugiere una pobre adherencia a las guías de tratamiento. Los resultados mostraron que el tratamiento de la HAP en nuestro país se realiza en muchos centros, utilizando diferentes estrategias, con una sub-utilización de métodos diagnósticos considerados necesarios por las diferentes guías (de Cardiología, 2010). Este registro realizado por la Federación Argentina de Cardiología fue el puntapié inicial para realizar un registro multisocietario y que involucre a pacientes y médicos de distintas especialidades de todo el país.

La mortalidad por HAP idiopática durante el período 2000-2009 en Argentina, fue revisada a través del análisis de la base de datos de la Dirección de Estadística e Información de Salud del Ministerio de Salud, incluyéndose todos los fallecimientos identificados con el número de registro I27.0 (CIE10). En este período, la tasa anual de mortalidad por HAPI en Argentina fue relativamente constante y osciló entre 1,39 y 2,39 muertes/1.000.000 habitantes. Fue más alta en las mujeres (1,76 a 3,16/1.000.000) que en los varones (0,9 a 2,11/1.000.000). Las tasas ajustadas por edad y sexo no mostraron diferencias significativas entre provincias (Mazzei et al., 2015).

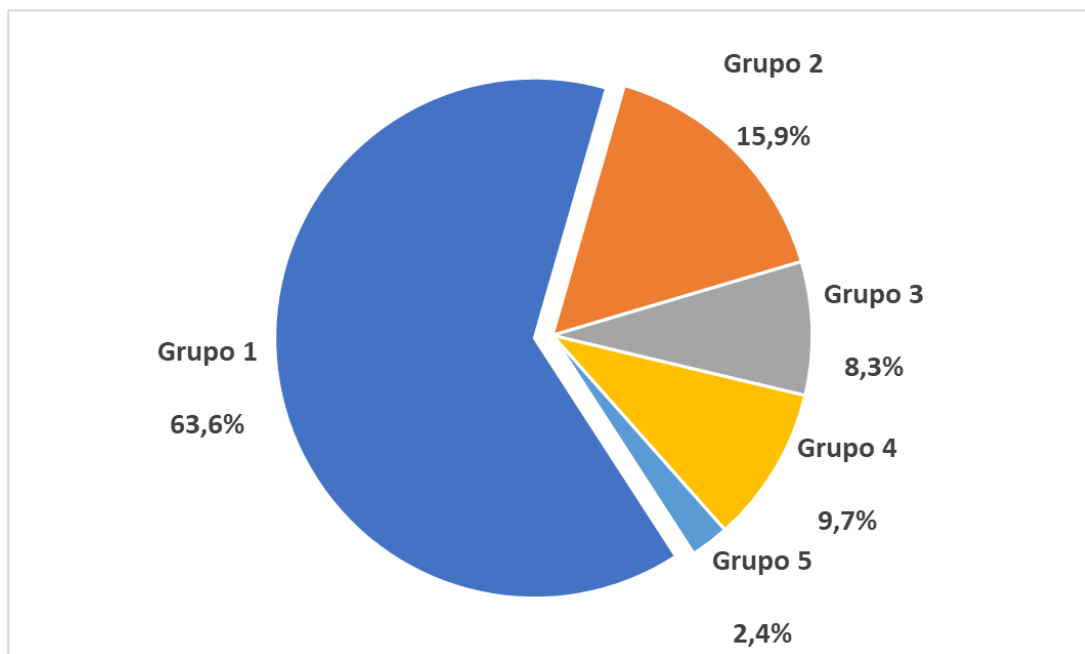
El recientemente publicado Registro RECOPIAR (I Registro Colaborativo de Hipertensión Pulmonar en Argentina) representó un esfuerzo colaborativo entre cinco sociedades ligadas al manejo de la hipertensión pulmonar: Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Sociedad Argentina de Reumatología y la Sociedad Argentina de Pediatría. Si bien el foco consiste en la inclusión de todas las etiologías de HP, el principal objetivo está dirigido a la HAP. Incluyó datos de pacientes provenientes de 23 provincias argentinas. Los sujetos se agruparon en los cinco grupos de la clasificación clínica de HP. El seguimiento se

completó en 583 pacientes (93%) un año después del final de la inclusión. Se incluyeron 627 pacientes (edad media,  $50.8 \pm 18$  años; mujeres, 69.2%). Los casos incidentes representaron el 53%. La etiología más frecuente de HP fue la del grupo 1 (399 pacientes), seguida de pacientes del grupo 2, HP asociada a cardiopatía izquierda. (Gráfico 4) De los pacientes con HAP; la etiología más frecuente fue la idiopática, seguida de la asociada a cardiopatías congénitas. (Gráfico 5) La clase funcional III-IV representaba 69% en el momento del diagnóstico y 33.4% en el momento de la inclusión. Las manifestaciones clínicas fueron disnea (81.8%), fatiga (54.1%), síncope (10.8%), dolor torácico (14.7%), palpitaciones (20.9%) e insuficiencia cardíaca (20.4%). Las tasas de uso de terapias específicas en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) frente al grupo sin HAP fueron del 80.5% frente al 40.8%. La supervivencia a tres años en los subconjuntos de HAP y no HAP difirió significativamente (82.8% vs. 73.3%;  $p = 0.001$ ) (Echazarreta et al., 2021). (Gráfico 6)

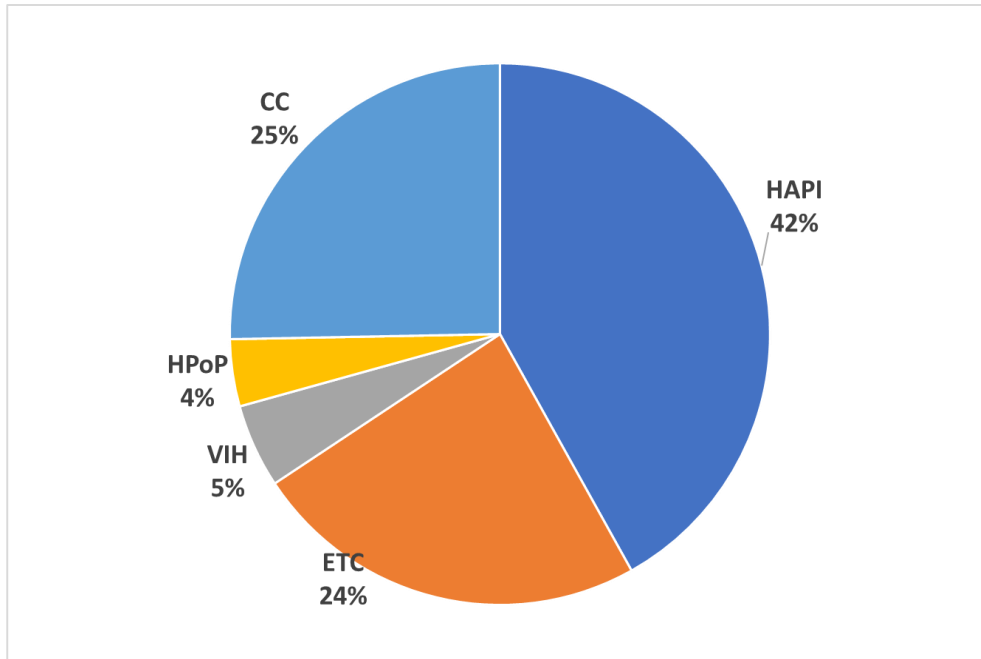
En el registro argentino RECOPIRAR, que abordó principalmente la HAP, el perfil clínico-epidemiológico fue el de una enfermedad en estadios avanzados. El diagnóstico y las intervenciones terapéuticas, incluido el uso de terapia específica para la HAP, fueron consistentes con las recomendaciones actuales.

**Gráfico 4. Distribución de la Hipertensión Pulmonar en Argentina. Registro RECOPIRAR**

Fuente: (Echazarreta et al., 2021)

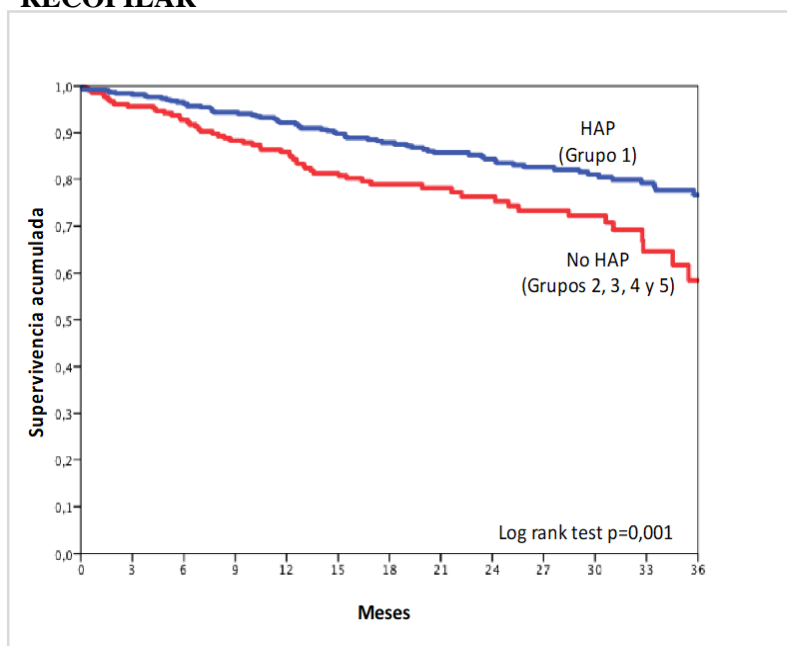


**Gráfico 5. Distribución de la Hipertensión Arterial Pulmonar en Argentina. Registro RECOPIRAR.** Fuente: (Echazarreta et al., 2021)



Abreviaturas: CC cardiopatías congénitas, HAPI hipertensión arterial pulmonar idiopática, ETC enfermedad del tejido conectivo, VIH virus de la inmunodeficiencia humana, HPoP hipertensión portopulmonar. Fuente Echazarreta, 2021.

**Gráfico 6. Supervivencia de Hipertensión Arterial Pulmonar versus otros grupos. Registro RECOPIRAR**



Abreviaturas: HAP hipertensión arterial pulmonar. Fuente (Echazarreta et al., 2021)

## Fisiopatología

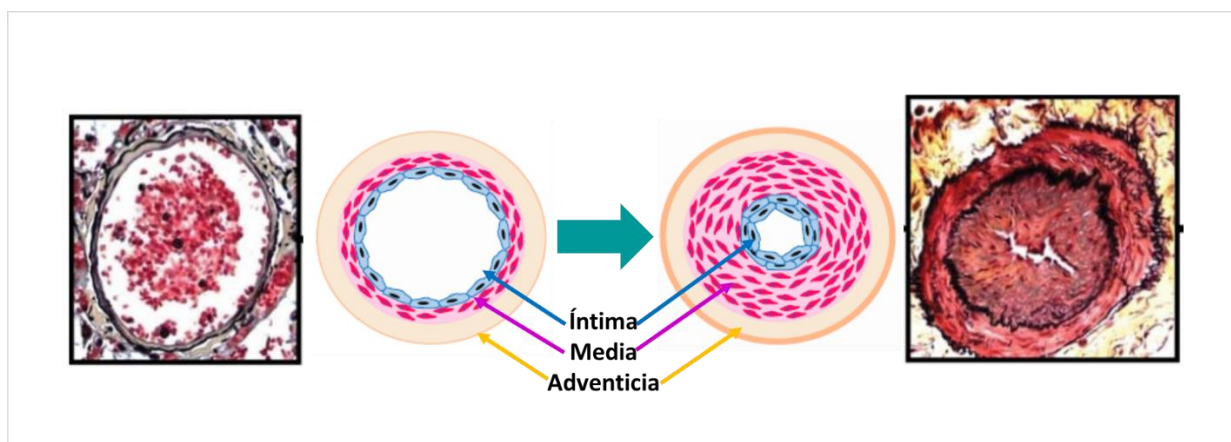
La HAP se caracteriza por un incremento crónico y progresivo de la RVP que conduce a la insuficiencia cardíaca derecha y muerte prematura.

Los mecanismos fisiopatológicos de la HAP comienzan con cambios obstructivos progresivos de los vasos de resistencia pulmonar (arterias pulmonares pequeñas y arteriolas) que conducen a un incremento de la poscarga del ventrículo derecho (VD), que a su vez responde con adaptaciones funcionales y estructurales. La remodelación ventricular derecha compensa durante un periodo de tiempo variable, pero finalmente fracasa, provocando insuficiencia cardíaca (IC) y la muerte (Humbert et al., 2022; Weatherald et al., 2022).

Los mecanismos responsables del inicio y la progresión de los cambios obstructivos vasculares pulmonares no se conocen en su totalidad, sin embargo, en los últimos 25 años se han realizado importantes avances. De esta manera, encontramos alteraciones humorales, inflamatorias, interacciones patológicas entre distintos grupos celulares y reducción de la apoptosis. Este nuevo entendimiento también se amplió en el campo de la genética, dando lugar a nuevas hipótesis que explican por qué algunos pacientes se enferman antes que otros o padecen formas aceleradas o más agresivas de la enfermedad (Galie et al., 2010).

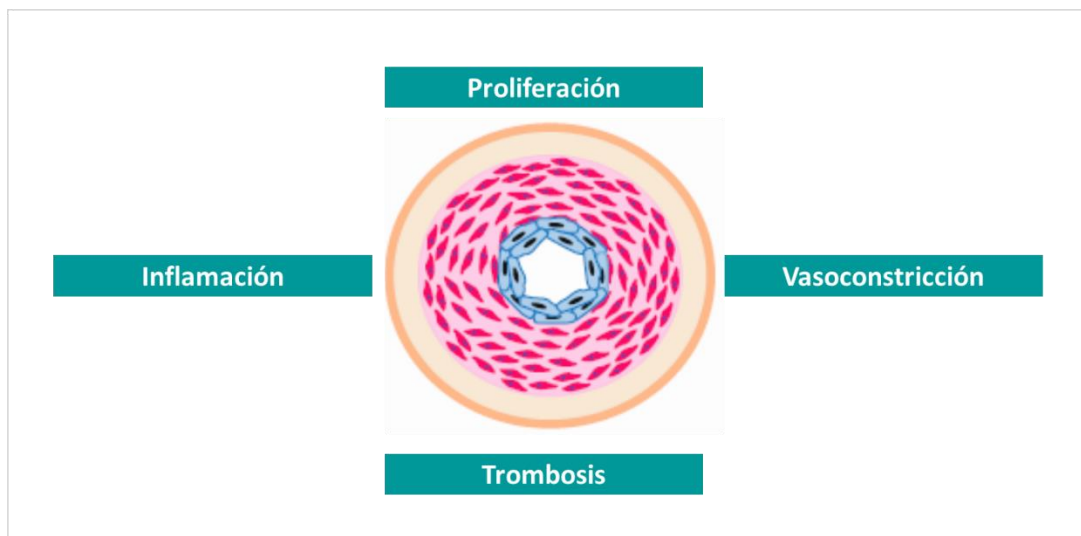
Todos los tipos de HAP comparten lesiones anatomopatológicas obstructivas idénticas de la microcirculación pulmonar, que comprometen todas las paredes del vaso, denominada enfermedad vascular pulmonar. (Gráfico 7)

**Gráfico 7. Representación esquemática de una arteriola pulmonar normal y una arteriola pulmonar de un paciente con hipertensión arterial pulmonar.**



Aunque los procesos que inician los cambios anatomopatológicos de la HAP no se conocen con precisión, se reconoce hoy en día que la HAP tiene una fisiopatología multifactorial en la que intervienen múltiples vías bioquímicas y tipos celulares. De esta manera, diversos mecanismos intervienen en el incremento de la RVP que caracteriza a la enfermedad: vasoconstricción, remodelación proliferativa de la pared del vaso pulmonar, inflamación y trombosis (Guignabert & Dorfmüller, 2017). (Gráfico 8)

**Gráfico 8. Representación esquemática de los procesos fisiopatológicos que ocurren en la pared del vaso en la hipertensión arterial pulmonar**



#### *Vasoconstricción*

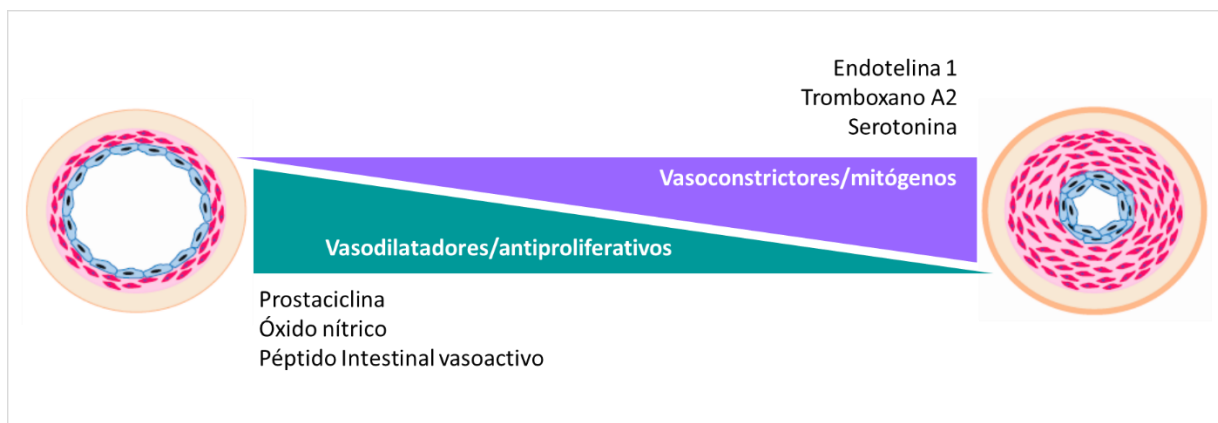
En las primeras descripciones de esta enfermedad, David Dresdale y Paul Wood en la década del 50 se consideró que la vasoconstricción pulmonar era el principal mecanismo de la HAP (Dresdale et al., 1951). Este concepto llevó a que muchos investigadores en los 30 años siguientes trataran a pacientes con HAP utilizando agentes vasodilatadores conocidos, con resultados desalentadores (Galie, 2001). Más recientemente, el uso clínico de pruebas estandarizadas de reactividad vascular pulmonar ha permitido identificar a una minoría de pacientes con HAP en los que se consigue una reducción aguda de la presión arterial pulmonar (10-12% de los casos) y que responden favorablemente al tratamiento crónico con calcioantagonistas como monoterapia (6% de los casos) (Sitbon et al., 2005). La vasoconstricción pulmonar excesiva se ha relacionado con una alteración de la función o expresión de canales de potasio ( $K^+$ ) en las células musculares lisas, disfunción endotelial y cambios en niveles plasmáticos de compuestos vasoactivos específicos. Los canales de  $K^+$  son importantes determinantes del tono vascular pulmonar, así como del estado proliferativo de las células musculares lisas. Se han

identificado anomalías en de los canales vasculares de K<sup>+</sup> en las células musculares lisas de pacientes con HAPI (Yuan et al., 1998).

Como el endotelio está directamente relacionado con la modulación del flujo pulmonar, y la RVP, la disfunción endotelial interviene en los mecanismos fisiopatológicos de la HAP. El tono y la función vascular fisiológicos están regulados por la interacción entre células endoteliales y células musculares lisas de la pared del vaso, y entre células endoteliales y elementos sanguíneos circulantes (Evans et al., 2021). Las células endoteliales modulan la actividad de las células musculares lisas a través de la producción de vasodilatadores y antimitóticos, como la prostaciclina (prostaglandina I<sub>2</sub>) y el óxido nítrico y de agentes vasoconstrictores y mitógenos, como el tromboxano A<sub>2</sub> y la endotelina 1. La disfunción endotelial conduce a una producción crónicamente alterada de vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina) junto con sobreexpresión de vasoconstrictores (tromboxano A<sub>2</sub> y endotelina 1), afectando significativamente el balance vascular fisiológico (Zhang & Wang, 2022) (Humbert et al., 2019; McLaughlin, Shah, et al., 2015)

También se han postulado que otros factores, no derivados del endotelio, modulan el tono vascular e intervienen en la patogenia de la HAP. Se han demostrado niveles elevados de serotonina (potente vasoconstrictor y mitógeno) (Dhoble et al., 2022) y niveles plasmáticos reducidos de péptido intestinal vasoactivo (sustancia vasodilatadora y antiproliferativa (Galie et al., 2012). (Gráfico 9)

### Gráfico 9. Representación esquemática de la disfunción endotelial en la hipertensión arterial pulmonar



#### *Remodelado vascular proliferativo*

Si bien la vasoconstricción es considerada uno de los factores que contribuye al incremento de la RVP, existen mecanismos adicionales que explican los cambios hemodinámicos. De hecho, varios factores que intervienen en la modulación del tono vascular, también lo hacen en otros procesos como la proliferación celular (Budhiraja et al., 2004; Cober et al., 2022; Evans et al., 2021; Ranchoux et al., 2015; Stenmark et al., 2016).

El remodelado vascular proliferativo de la HAP afecta a todas las capas de la pared del vaso y a diversos tipos celulares, como células endoteliales, células musculares lisas y fibroblastos. El principal hallazgo anatomopatológico es una proliferación celular anómala y desorganizada que produce un marcado engrosamiento de todos los componentes de la pared de la arteriola pulmonar (Ranchoux et al., 2015). (Gráfico 7)

#### Adventicia y matriz extracelular

En las arteriolas de pacientes con HAP existe un engrosamiento de la adventicia. En esta capa hay también un aumento de la producción de la matriz extracelular que incluye colágeno, elastina, fibronectina y tenascina. Estas anomalías permiten la extravasación de factores que estimulan la producción de una serina elastasa en las células musculares lisas, determinando, de esta manera la liberación de factores mitógenos, como el factor beta de crecimiento de fibroblastos, y aumenta la degradación de la matriz al activar otras metaloproteasas. Las metaloproteasas de la matriz pueden activar plaquetas y pueden potenciar vasoconstrictores e inhibir la acción de vasodilatadores endógenos. De esta manera, la producción aumentada de la matriz extracelular y el engrosamiento de la adventicia conducen a un aumento de la rigidez vascular pulmonar que contribuye al incremento de la presión arterial pulmonar (Humbert et al., 2019) .

#### Cambios proliferativos en la media y en la íntima

La HAP también se caracteriza por hipertrofia de la capa media y cambios proliferativos de la íntima, que conducen a una obstrucción progresiva de la luz de las arteriolas. El aumento de grosor de la media se atribuye a una acumulación excesiva de células musculares lisas a causa de estímulos proliferativos. Las células musculares lisas también migran a otras capas de la pared del vaso contribuyendo a la expansión de la adventicia y a las lesiones obstructivas de la íntima (Humbert et al., 2019).

#### Estímulos proliferativos

Diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor 1 de crecimiento similar a la insulina y factor de crecimiento epidérmico, se han relacionado con el remodelado y todos ellos se encuentran elevados en el pulmón de pacientes con HAP (Zhang & Wang, 2022). Se postula que los mecanismos que intervienen en la producción de estos factores son la hipoxia, tensión mecánica y tensión por cizallamiento (Humbert et al., 2019; Stenmark et al., 2016).

#### *Trombosis*

Se han hallado alteraciones protrombóticas en HAP y existen trombos en la microcirculación y en arterias pulmonares elásticas. En pacientes con HAPI se ha demostrado un incremento de los niveles

plasmáticos de fibrinopéptido A, un marcador de la actividad de la trombina, y la excreción urinaria de metabolitos del tromboxano, que refleja la activación de plaquetas. Además, en estos pacientes se ha demostrado la presencia de marcadores de lesión celular endotelial que conduce a un estado protrombótico, y la existencia de anomalías de la agregación plaquetaria (McLaughlin, Shah, et al., 2015).

### *Genética*

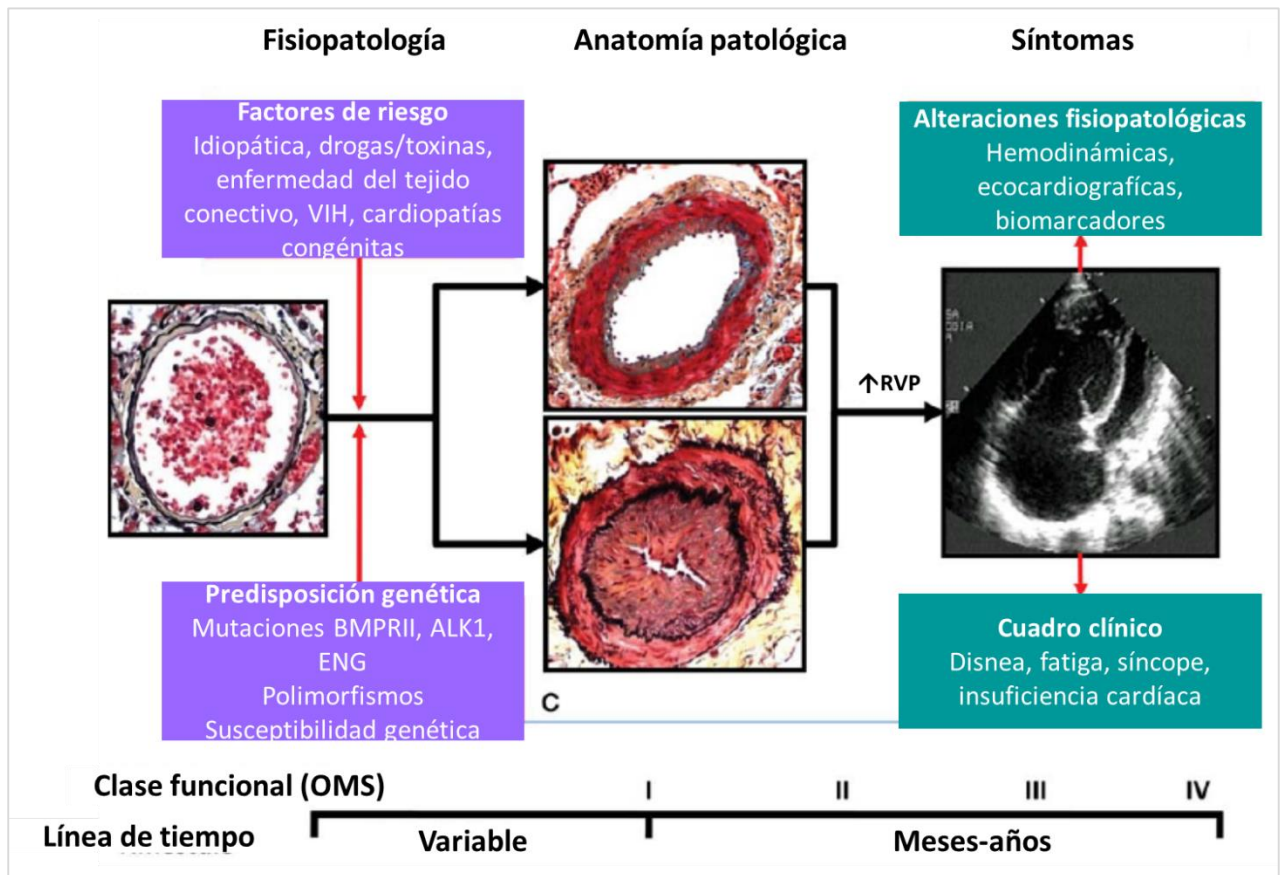
Las mutaciones del gen del receptor tipo II de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP2), un componente de la familia de los factores de crecimiento transformante beta, que tiene un papel clave en la proliferación celular, se han identificado como uno de los responsables de la HAP familiar o hereditaria. Además, en los últimos años se han reconocido otras mutaciones, relacionadas con receptores del factor de crecimiento transformante beta similar a la activina quinasa 1 (ALK1) y endogлина, SMAD9, SMAD1, TBX4, KCNK3, entre otros; todos ellos intervienen en complejos mecanismos relacionados fundamentalmente con la proliferación celular. De esta manera una mutación podría producir algún grado de inestabilidad vascular o vulnerabilidad a la enfermedad en respuesta a factores ambientales u otros gatillantes (Morrell et al., 2019).

### *Inflamación*

Los mecanismos inflamatorios tienen un papel importante en el inicio y la progresión de los cambios vasculares de la HAP, lo que se refleja por niveles plasmáticos elevados de citoquinas inflamatorias (Colombo et al., 2014). Las células inflamatorias y citoquinas pueden interactuar con los otros mecanismos descritos que intervienen en la fisiopatología de la HAP favoreciendo la proliferación celular y trombosis (Hassoun et al., 2009).

Las vías fisiopatológicas descritas son las resultantes de la interacción clásica entre la predisposición genética y factores de riesgo y facilitadores que pueden inducir cambios en diferentes tipos celulares (células musculares lisas, células endoteliales, células inflamatorias, plaquetas) y en la matriz extracelular de la microcirculación pulmonar. El desequilibrio entre factores trombogénicos, mitogénicos, proinflamatorios y vasoconstrictores, en contraposición con mecanismos anticoagulantes, antimitóticos y vasodilatadores, puede iniciar y perpetuar procesos de interacción como vasoconstricción, proliferación, trombosis e inflamación en la microcirculación pulmonar (Humbert et al., 2019). (Gráfico 10)

**Gráfico 10. Representación esquemática de la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar**



Abreviaturas: VIH virus de la inmunodeficiencia humana, RVP resistencia vascular pulmonar, OMS Organización Mundial de la Salud. Adaptado de (Galie et al., 2010)

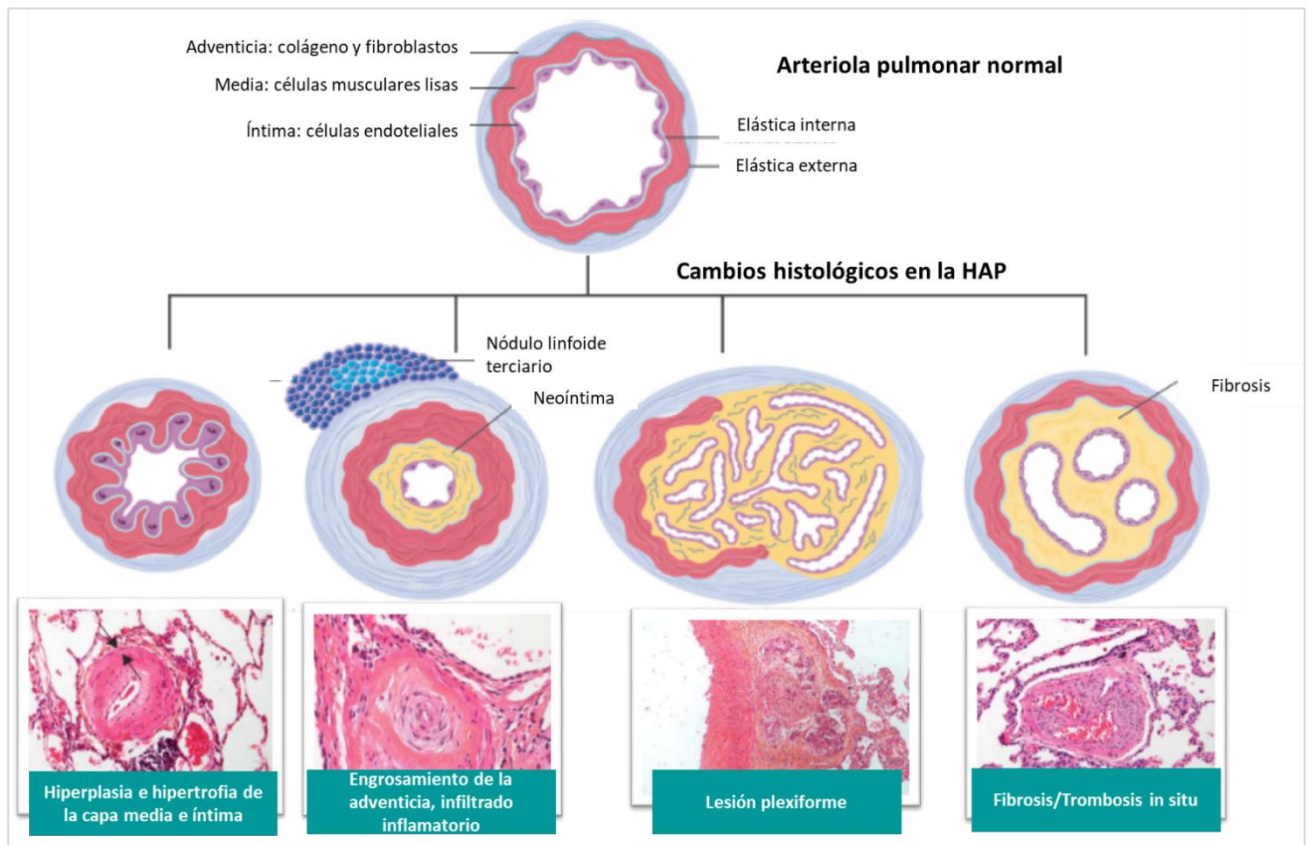
### **Anatomía patológica de la hipertensión arterial pulmonar**

Las lesiones características que se encuentran en pacientes con HAP, se localizan principalmente en las arteriolas (arterias distales de tipo muscular, que varían en diámetro desde 70  $\mu\text{m}$  hasta 20  $\mu\text{m}$  en humanos), y como se describió previamente, afectan a toda la pared del vaso, desde el endotelio vascular hasta la adventicia y matriz extracelular.

Desde el punto de vista anatomopatológico estas lesiones consisten en hipertrofia e hiperplasia de la capa media y de la íntima, fibrosis y engrosamiento de la adventicia, trombosis *in situ* y lesiones plexiformes (Maron et al., 2016).

Es importante también mencionar que existe un infiltrado inflamatorio perivascular en general de células mononucleares (linfocitos, macrófagos), que en ocasiones se encuentran organizados como tejido linfoide terciario (McLaughlin, Shah, et al., 2015). (Gráfico 11)

**Gráfico 11. Lesiones anatomopatológicas características en la hipertensión arterial pulmonar**



Abreviaturas: HAP hipertensión arterial pulmonar. Adaptado de (McLaughlin, Shah, et al., 2015)

### **Modificaciones hemodinámicas y estructurales del corazón en la hipertensión arterial pulmonar**

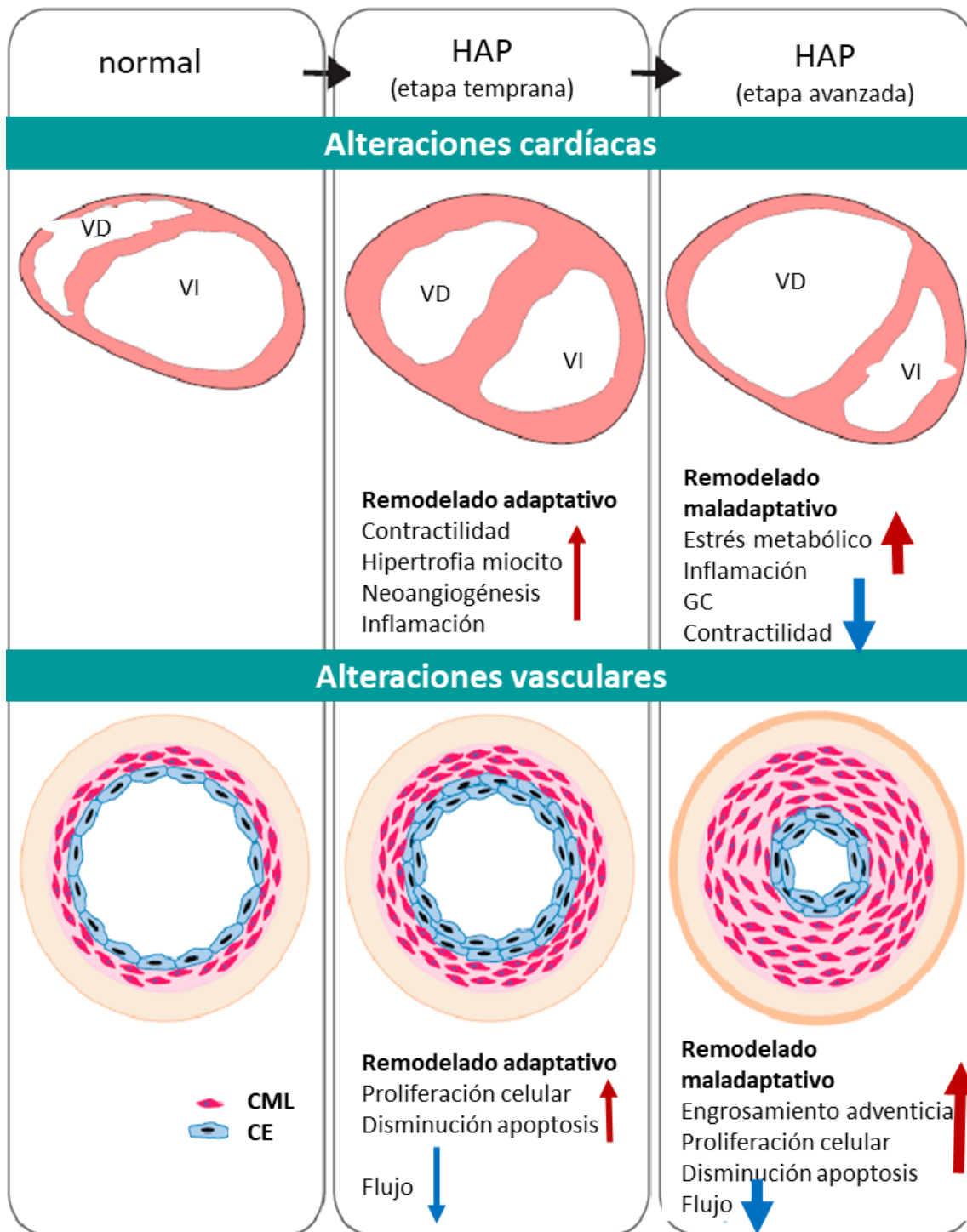
Los cambios obstructivos fijos y funcionales de los vasos de resistencia pulmonar conducen a un incremento de la RVP con la consiguiente sobrecarga de la presión del VD, de esta manera la insuficiencia cardíaca derecha es la principal causa de muerte de pacientes con HAP y el más importante factor pronóstico (Humbert et al., 2022). De hecho, aunque el lecho vascular pulmonar es la causa primaria de la enfermedad, los síntomas y el pronóstico están estrechamente relacionados con los determinantes de la función de bomba del ventrículo derecho.

El incremento crónico de la poscarga al VD provoca un gran cambio en la morfología y función cardíacas que afecta a los ventrículos derecho e izquierdo. Los cambios estructurales de las cámaras cardíacas derechas incluyen hipertrofia y dilatación del VD, agrandamiento de la aurícula derecha (AD) e insuficiencia tricuspídea funcional causada por dilatación del anillo valvular y tracción de las cuerdas debido al incremento del volumen ventricular (Vonk-Noordegraaf et al., 2013).

El incremento progresivo de la presión ventricular derecha afecta también de manera adversa a la estructura y función del ventrículo izquierdo (VI) debido a la interdependencia ventricular. El VI reduce sus dimensiones y su forma característica se ve distorsionada. Los mecanismos fisiopatológicos más importantes de los cambios estructurales del VI son escasez del llenado, a causa de la reducción del gasto cardíaco (GC) del VD y desplazamiento hacia la izquierda del septum interventricular (Vonk Noordegraaf et al., 2017; Vonk-Noordegraaf et al., 2013).

Inicialmente la hipertrofia del VD compensa el incremento de la poscarga. EL VD comienza a fallar cuando la velocidad de progresión de la poscarga supera los mecanismos compensadores como la hipertrofia y dilatación (Kocken & da Costa Martins, 2020). (Gráfico 12)

**Gráfico 12. Modificaciones estructurales cardíacas y vasculares en la hipertensión arterial pulmonar**



Abreviaturas: HAP hipertensión arterial pulmonar, VD ventrículo derecho, VI ventrículo izquierdo, GC gasto cardíaco, CML célula muscular lisa, CE célula endotelial. Adaptado de (Kocken & da Costa Martins, 2020)

La progresión de los cambios en pacientes con HAP, se puede dividir en una primera fase asintomática (preclínica), sintomática (clínica) y de declive/terminal (descompensada). La duración de cada fase puede variar entre los pacientes y en diferentes tipos de HAP.

En la fase asintomática existe un incremento progresivo de la RVP debido a los cambios obstructivos patológicos, con la consiguiente sobrecarga de presión ventricular derecha y elevación de la presión arterial pulmonar (PAP). En esta fase, los cambios estructurales compensadores del VD pueden permitir el mantenimiento de una función de bomba apropiada y del gasto cardiaco (GC) en reposo o con actividad física leve. Sin embargo, puede haber limitación al incremento del GC con esfuerzos intensos.

La fase sintomática se caracteriza por un mayor incremento de la RVP debido a la progresión de los cambios obstructivos de los vasos de resistencia pulmonar, y por una reducción del GC en reposo o con ejercicios leves, lo que refleja el fracaso inicial de la respuesta compensadora del VD. El diagnóstico de HAP suele hacerse en esta fase. Los valores de la PAP suelen ser estables en esta fase porque el incremento progresivo de la poscarga del VD provoca reducción del GC.

En la fase descompensada, el VD es incapaz de mantener un GC apropiado incluso en reposo y aparecen signos y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha grave y mala perfusión de órganos. El pronóstico de los pacientes en esta última fase es sombrío (Braunwald, 1992). (Gráfico 13)

### **Gráfico 13. Progresión de la hipertensión arterial pulmonar**



Se debe considerar la presencia de HAP en el diagnóstico diferencial de disnea de esfuerzo, síncope, angina o disminución progresiva de la capacidad de ejercicio, especialmente en pacientes sin factores de riesgo, síntomas o signos evidentes de trastornos cardiovasculares o pulmonares comunes. Asimismo, es importante prestar especial atención a los pacientes con enfermedades asociadas con HAP o factores de riesgo de HAP, como la historia familiar, enfermedad del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal o historia de consumo de drogas o toxinas que inducen a HAP (Galiè et al., 2016).

Si el ecocardiograma transtorácico es compatible con una probabilidad de HAP intermedia o alta, es necesario profundizar en la investigación de los síntomas y los signos, y realizar un electrocardiograma, radiografía de tórax, pruebas completas de función pulmonar, tomografía axial computada de alta resolución, para detectar HP de los grupos 2 o 3.

Si la probabilidad ecocardiográfica de HP es baja, no es necesario realizar más exploraciones, se buscará otra causa para los síntomas (Galiè et al., 2016).

Si se confirma el diagnóstico de cardiopatía izquierda o enfermedad pulmonar, se considerará el tratamiento adecuado de estas enfermedades (de Cardiología et al., 2017).

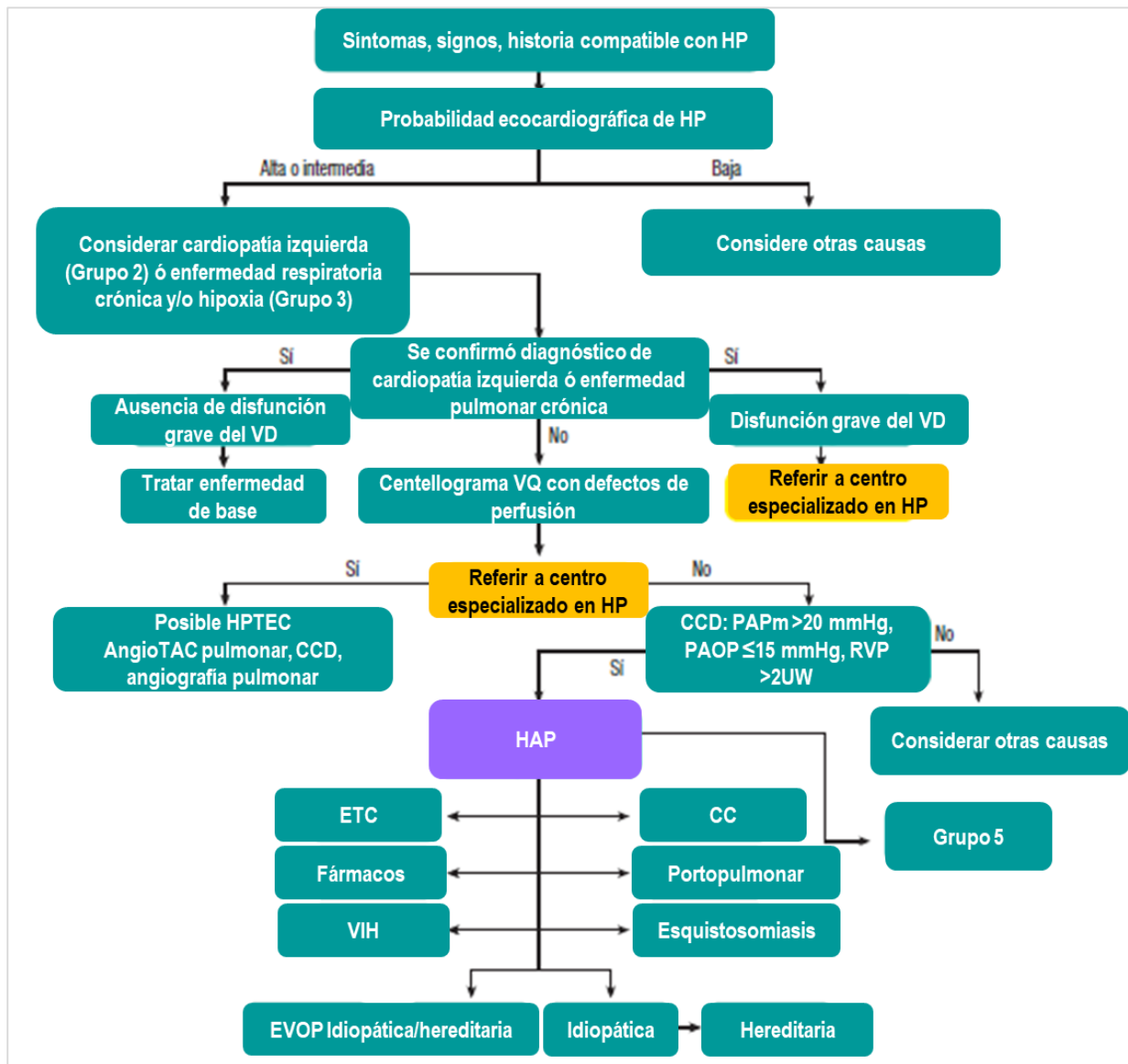
En caso de HP grave o disfunción del VD, el paciente debe ser referido a un centro especializado donde se explorarán otras causas de HP. Si no se confirma el diagnóstico de cardiopatía izquierda o enfermedad pulmonar, se debe realizar un centellograma de ventilación perfusión para el diagnóstico diferencial entre HPTEC e HAP. Si el centellograma de ventilación perfusión muestra múltiples defectos de perfusión segmentarios, se considerará el diagnóstico de HP del grupo 4 (HPTEC).

Si el centellograma de ventilación perfusión es normal considerará el diagnóstico de HP del grupo 1 (HAP) o enfermedades raras del grupo 5.

El diagnóstico de HP se confirma con la realización de un cateterismo cardíaco derecho (Coronel et al., 2022).

Otras pruebas diagnósticas adicionales, como el perfil reumatológico, serologías, ecografía abdominal y genética, permitirán concretar el diagnóstico final. (Gráfico 14)

**Gráfico 14. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar**



Abreviaturas: HP hipertensión pulmonar, VD ventrículo derecho, VQ ventilación perfusión, HPTEC hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, angioTAC angiotomografía pulmonar, CCD cateterismo cardiaco derecho, PAPm presión arterial pulmonar media; PAOP presión arterial de oclusión pulmonar, RVP resistencia vascular pulmonar, UW unidades Wood, HAP hipertensión arterial pulmonar, ETC enfermedad del tejido conectivo, VIH virus de la inmunodeficiencia humana, CC cardiopatías congénitas, EVOP enfermedad venooclusiva pulmonar. Adaptado de (Galiè et al., 2016)

## Estratificación de riesgo

La estratificación de riesgo es de suma importancia, una vez realizado el diagnóstico de HAP, ya que una adecuada evaluación del riesgo proporciona información valiosa para determinar la gravedad de la enfermedad, objetiva el pronóstico de nuestro paciente y guía las decisiones terapéuticas.

La última guía de HAP propone una evaluación integral y multiparamétrica. Las variables utilizadas para determinar el riesgo incluyen variables clínicas (signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, velocidad de progresión de los síntomas; presencia de síncope), de capacidad de ejercicio (clase funcional de la OMS; distancia recorrida en el test de marcha de seis minutos y test de ejercicio cardiopulmonar); biomarcadores (péptidos natriuréticos); de imagen (ecocardiograma y resonancia nuclear magnética cardíaca) y hemodinámicas (presión de la aurícula derecha; índice cardíaco; índice de volumen sistólico y saturación venosa mixta de oxígeno). En base a esta valoración, los pacientes se pueden clasificar en situación de riesgo bajo, intermedio o alto de empeoramiento clínico o muerte. Los pacientes considerados de bajo riesgo tienen una mortalidad al año estimada  $< 5\%$ . Básicamente estos pacientes tienen enfermedad no progresiva con clase funcional (OMS) I o II y una distancia recorrida en el test de la marcha de seis minutos  $> 440$  metros y no presentan signos de disfunción del VD clínicamente relevante. La tasa estimada de mortalidad al año de los pacientes con riesgo intermedio es de un 5-20%. Estos pacientes se presentan en clase funcional (CF) III, con una disminución moderada de la capacidad de ejercicio y signos de disfunción del VD. Los pacientes del grupo de alto riesgo tienen una mortalidad al año estimada  $> 20\%$ , CF III o IV con enfermedad progresiva y signos de disfunción del VD grave o insuficiencia cardíaca derecha y disfunción orgánica secundaria (Humbert et al., 2022). (Tabla 5)

**Tabla 5. Estratificación de riesgo de la hipertensión arterial pulmonar**

<b>Determinantes pronósticos (mortalidad estimada a 1 año)</b>	<b>Bajo riesgo (&lt;5%)</b>	<b>Riesgo intermedio (5-20%)</b>	<b>Alto riesgo (&gt;20%)</b>
<b>Clínica y variables modificables</b>			
<b>Signos de insuficiencia cardíaca derecha</b>	Ausente	Ausente	Presente

<b>Progresión de los síntomas y manifestaciones clínicas</b>	No	Lento	Rápido
<b>Síncope</b>	No	Ocasional	Recurrente
<b>Clase funcional (OMS)</b>	I, II	III	IV
<b>Test de caminata de seis minutos (distancia)</b>	>440 metros	165-440 metros	<165 metros
<b>Test de ejercicio cardiopulmonar</b>	VO <sub>2</sub> pico >15 ml/min/Kg (>65% predicho) VE/VCO <sub>2</sub> <36	VO <sub>2</sub> pico 11-15 ml/min/Kg (35-65% predicho) VE/VCO <sub>2</sub> 36-44	VO <sub>2</sub> pico <11 ml/min/Kg (<35% predicho) VE/VCO <sub>2</sub> >44
<b>Biomarcadores BNP/NT-proBNP</b>	BNP <50ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50-800ng/L NT-proBNP 300-1100 ng/L	BNP >800ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
<b>Ecocardiograma</b>	Área aurícula derecha <18 cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs >0.32 mm/mmHg Ausencia de derrame pericárdico	Área aurícula derecha 18-26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs 0.19-0.32 mm/mmHg Derrame pericárdico leve	Área aurícula derecha >26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs <0.19 mm/mmHg Derrame pericárdico moderado/severo
<b>Resonancia nuclear magnética cardíaca</b>	Fracción de eyección VD >54% Índice de volumen sistólico >40 ml/m <sup>2</sup> Índice de volumen de fin de sístole del	Fracción de eyección VD 37-54% Índice de volumen sistólico 26-40 ml/m <sup>2</sup> Índice de volumen de fin de sístole del	Fracción de eyección VD <37% Índice de volumen sistólico <26 ml/m <sup>2</sup> Índice de volumen de fin de sístole del

	ventrículo derecho <42 ml/m <sup>2</sup>	ventrículo derecho 42- 54 ml/m <sup>2</sup>	ventrículo derecho >54 ml/m <sup>2</sup>
<b>Hemodinamia</b>	Presión de aurícula derecha <8 mmHg  Índice cardíaco $\geq 2.5$ l/min/m <sup>2</sup>  Índice de volumen sistólico >38 ml/m <sup>2</sup>  Saturación venosa mixta de O <sub>2</sub> >65%	Presión de aurícula derecha 8-14 mmHg  Índice cardíaco 2.0-2.4 l/min/m <sup>2</sup>  Índice de volumen sistólico 31-38 ml/m <sup>2</sup>  Saturación venosa mixta de O <sub>2</sub> 60-65%	Presión de aurícula derecha >14 mmHg  Índice cardíaco <2.0 l/min/m <sup>2</sup>  Índice de volumen sistólico <31 ml/m <sup>2</sup>  Saturación venosa mixta de O <sub>2</sub> <60%

Abreviaturas: OMS Organización Mundial de la Salud, BNP péptido natriurético cerebral, NT-proBNP porción amino terminal del pro-péptido natriurético cerebral, TAPSE excursión sistólica del anillo tricuspídeo, PAPs presión arterial pulmonar sistólica, VD ventrículo derecho, VO<sub>2</sub> pico consumo miocárdico de oxígeno pico, VE/VCO<sub>2</sub> pendiente ventilatoria, O<sub>2</sub> oxígeno. Adaptado de (Humbert et al., 2022)

## Tratamiento

El objetivo general del tratamiento de los pacientes con HAP es alcanzar un estado de riesgo bajo (Tabla 5), lo cual se asocia con buena capacidad de ejercicio, mejoría de la calidad de vida, adecuada función del VD y bajo riesgo de muerte (Humbert et al., 2022).

El tratamiento de los pacientes con HAP ha evolucionado en los últimos 20 años de manera exponencial, a la vez que ha aumentado su complejidad y la evidencia de su eficacia (Galie et al., 2010).

Todo el proceso de inicio de la terapia de pacientes con HAP requiere de una estrategia compleja que incluye la evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad (estratificación de riesgo) y la posterior respuesta al tratamiento. Se puede dividir en 3 pasos fundamentales:

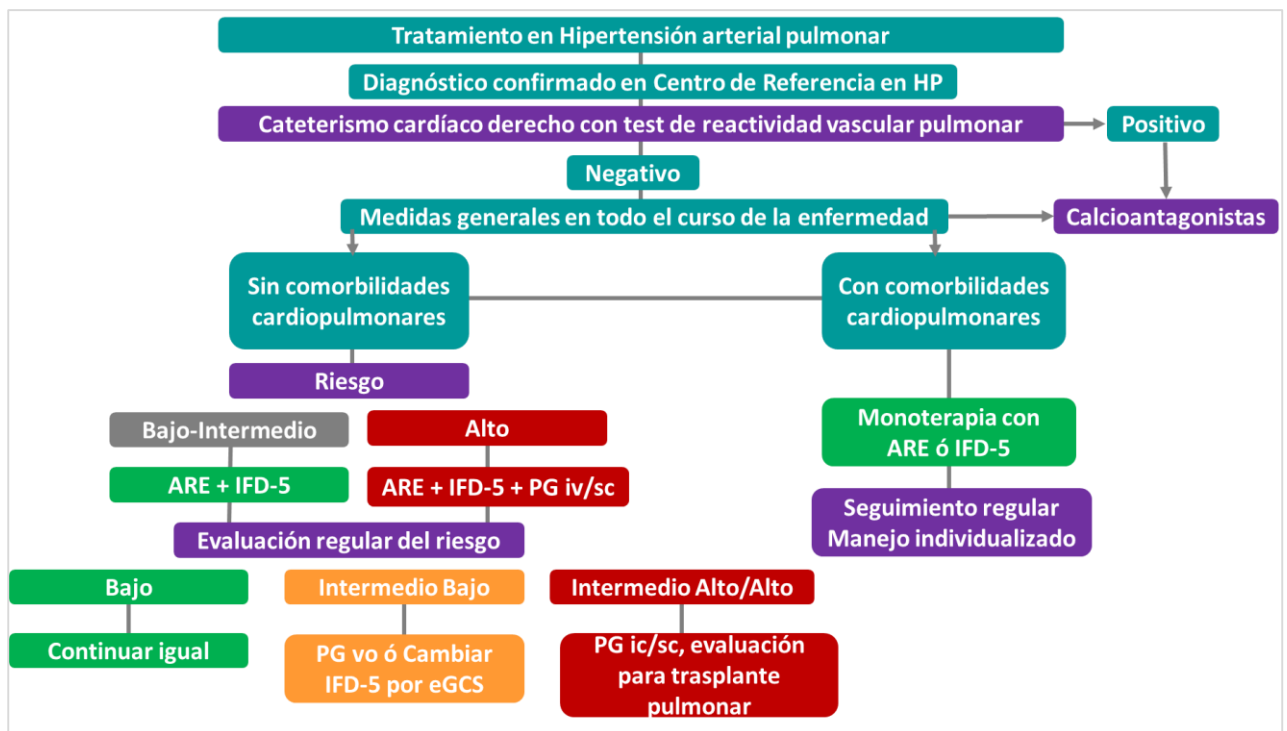
1. El enfoque inicial incluye medidas generales (actividad física y rehabilitación supervisada, consejo relacionado al embarazo, anticoncepción y cirugía electiva, prevención de infecciones, apoyo psicosocial, asesoramiento genético), terapia de apoyo (anticoagulantes orales, diuréticos,

oxigenoterapia, digoxina), derivación del paciente a un centro especializado y pruebas de reactividad vascular pulmonar para la indicación de tratamiento calcioantagonistas.

2. El segundo paso incluye el tratamiento inicial con dosis altas de calcioantagonistas para pacientes vasorreactivos o fármacos aprobados para la HAP para pacientes no vasorreactivos, de acuerdo con la estratificación de riesgo del paciente (Tabla 5), el grado de recomendación y el nivel de evidencia de cada fármaco individual o de la combinación de drogas.

3. El tercer paso tiene relación con la respuesta al tratamiento inicial; si la respuesta es inadecuada, se propone la combinación de fármacos aprobados y el trasplante pulmonar (Humbert et al., 2022). (Gráfico 15)

**Gráfico 15. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar**



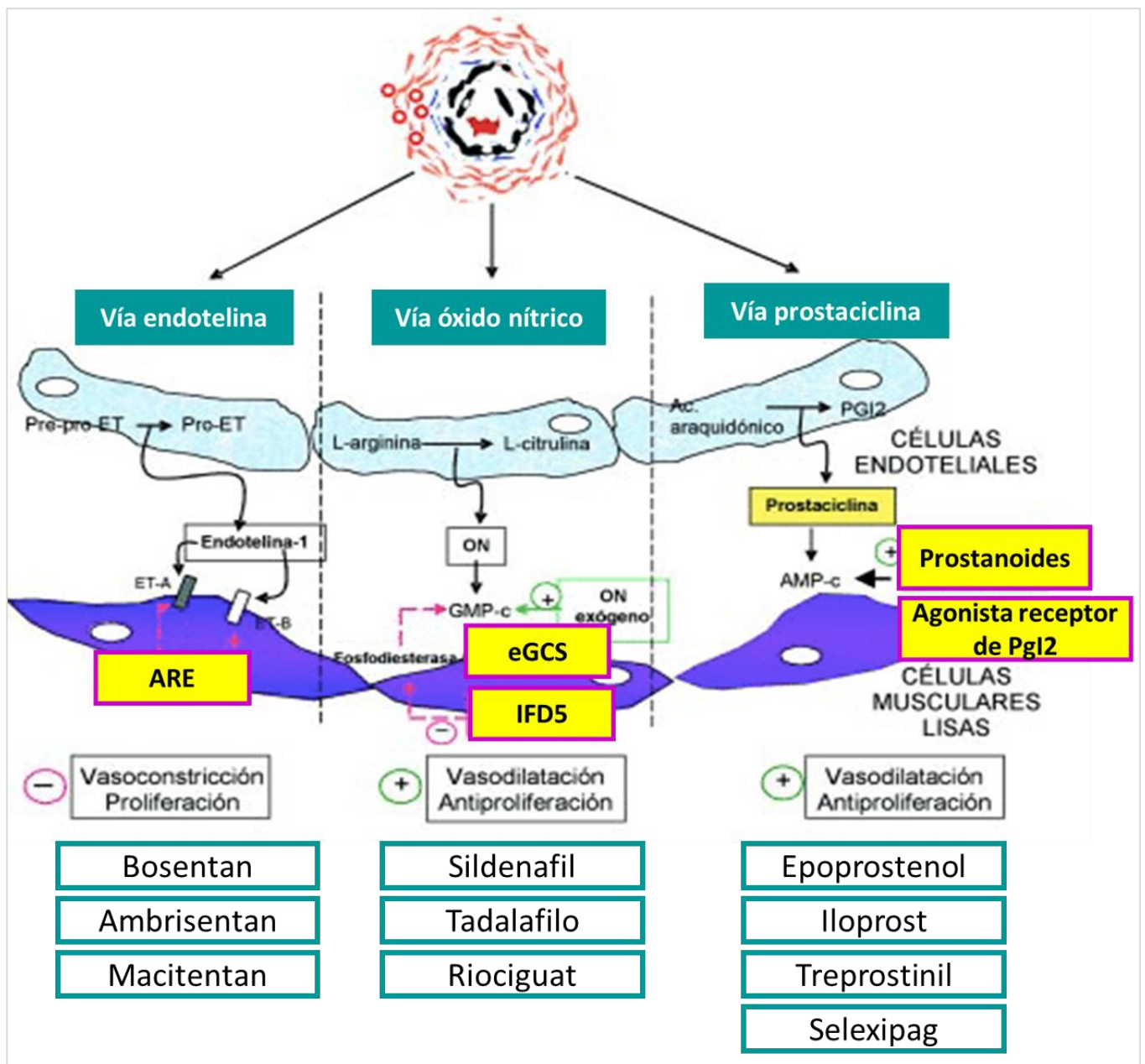
Abreviaturas: HP hipertensión pulmonar, ARE antagonista del receptor de endotelina, IFD5 inhibidor de fosfodiesterasa 5, PG prostanoïdes; iv/sc intravenoso/subcutáneo, VO vía oral, eGCS estimulante de la guanilato ciclasa soluble. Adaptado de (Humbert et al., 2022)

Las principales vías fisiopatológicas de la HAP que son blanco de las terapias actuales son las relacionadas con la disfunción endotelial (vía de la endotelina, del óxido nítrico y de la prostaciclina), todas ellas implicadas en la regulación del tono vasomotor pulmonar y el desarrollo de enfermedad

vascular pulmonar. Estas vías representan los objetivos de todos los tratamientos para la HAP actualmente aprobados. La disfunción endotelial resulta en una disminución de la producción de mediadores vasodilatadores endógenos (óxido y prostaciclina) y la regulación positiva de la endotelina-1, que promueve la vasoconstricción y la proliferación de células del músculo liso (Humbert et al., 2004) (McLaughlin, Shah, et al., 2015)

La vía de la endotelina-1 puede bloquearse mediante antagonistas del receptor de endotelina-1 selectivos o no selectivos (bosentan, ambrisentan y macitentan); la vía del óxido nítrico puede estimularse mediante la administración directa de óxido nítrico exógeno, la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil y tadalafilo) o la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (riociguat); y la vía de la prostaciclina puede optimizarse mediante la administración de análogos de prostanoides (epoprostenol, treprostinil, iloprost) o agonistas de receptores IP no prostanoides (selexipag) (Humbert et al., 2004). (Gráfico 16)

**Gráfico 16. Principales blancos de tratamiento en la HAP y terapias aprobadas en Argentina**



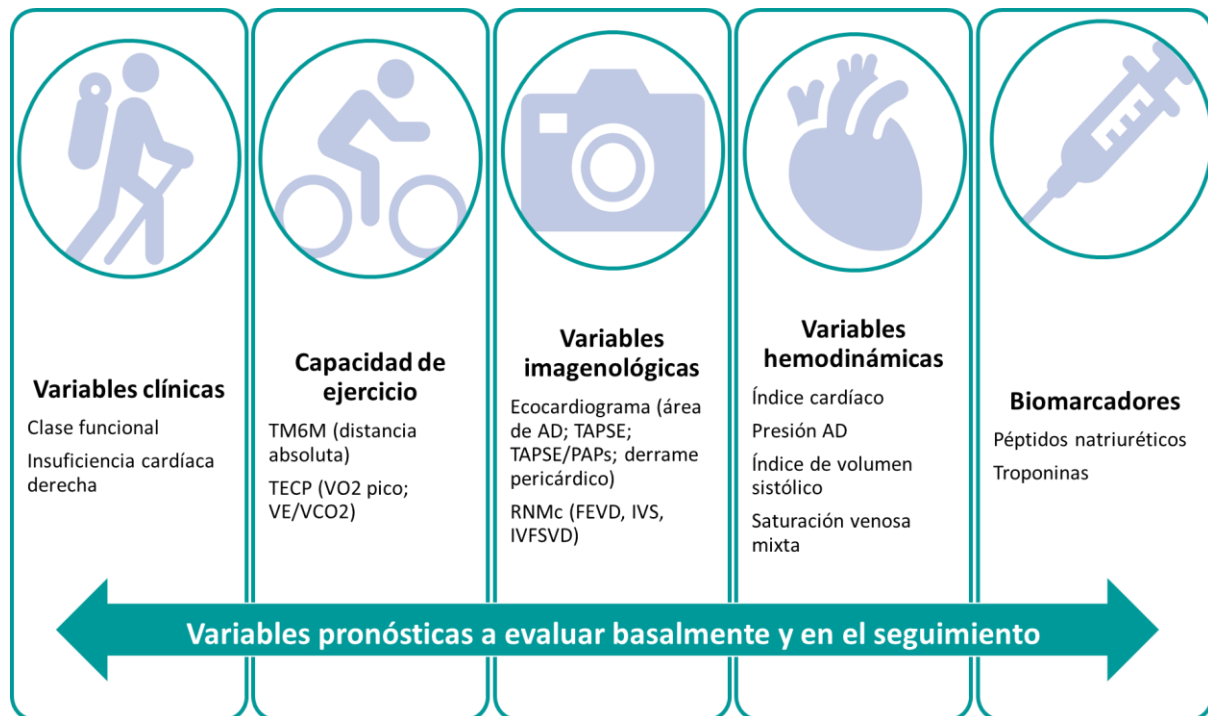
Abreviaturas: ARE antagonista del receptor de endotelina, ON óxido nítrico, eGCS estimulante del guanilato ciclasa soluble, IFED5 inhibidor de fosfodiesterasa 5, PGI<sub>2</sub> prostaciclina. Adaptado de (Humbert et al., 2004)

### Variables pronósticas asociadas a la evolución de la hipertensión pulmonar

La identificación de los factores que afectan la supervivencia del paciente con HAP es de suma importancia para conocer su pronóstico y de esta manera modificar u optimizar una actitud terapéutica. De esta manera, la estratificación de riesgo (Tabla 5) de los pacientes con HAP se inicia al diagnóstico,

se mantiene a lo largo del seguimiento clínico y es el pilar fundamental para la toma de decisiones terapéuticas en la evolución de la enfermedad (Nickel et al., 2012). (Gráfico 17)

**Gráfico 17. Variables pronósticas asociadas a la evolución de la hipertensión pulmonar**



Abreviaturas: TM6M test de marcha de seis minutos, TECP test de ejercicio cardiopulmonar, VO<sub>2</sub> pico consumo miocárdico de oxígeno pico, VE/VCO<sub>2</sub> pendiente ventilatoria, AD aurícula derecha, TAPSE excursión sistólica del anillo tricúspideo, PAPs presión arterial pulmonar sistólica, RNMc resonancia nuclear magnética cardíaca, FEVD fracción de eyección del ventrículo derecho; IVS índice de volumen sistólico; IVFSVD índice de volumen de fin de sístole del ventrículo derecho.

#### *Variables Clínicas*

Clase funcional: la evaluación de la clase funcional (CF) proporciona información sobre la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. En HAP se recomienda la utilización de la clasificación de la CF de la OMS (Humbert et al., 2022). (Tabla 6)

Aunque subjetiva, la CF en la mayoría de los registros publicados de HAP se relaciona íntimamente con la supervivencia (Barst et al., 2013). Uno de los primeros registros en establecer esta relación fue el del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, donde la mediana de tiempo de supervivencia en pacientes en CF IV, III y I-II fue de 6 meses, 2.5 años y 6 años respectivamente (D'Alonzo et al., 1991).

**Tabla 6. Evaluación de la clase funcional de la hipertensión arterial pulmonar de la Organización Mundial de la Salud**

<b>Clase funcional</b>	<b>Característica</b>
I	Sin limitación a la actividad física habitual, la actividad física habitual no provoca disnea, fatiga, dolor torácico ni síncope/presíncope.
II	Limitación leve a la actividad física habitual. No presenta síntomas en reposo, pero la actividad física habitual provoca disnea, fatiga, dolor torácico ni síncope/presíncope.
III	Notable limitación para la actividad física habitual. No presenta síntomas en reposo, pero la actividad física inferior a la habitual provoca disnea, fatiga, dolor torácico ni síncope/presíncope.
IV	Incapaz de realizar cualquier actividad física, pueden aparecer signos de insuficiencia cardíaca derecha. La disnea, fatiga, dolor torácico pueden estar presentes en reposo.

Fuente (Humbert et al., 2022)

La CF es uno de los predictores más fuertes de supervivencia, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, y su empeoramiento es uno de los indicadores más alarmantes de la progresión de la enfermedad, que debe desencadenar más investigaciones para identificar la causa de dicho deterioro (Nickel et al., 2012).

Insuficiencia cardíaca derecha: la presencia de insuficiencia cardíaca (IC) rápidamente progresiva o refractaria a tratamiento médico optimizado, es un dato clínico adverso e indica un peor pronóstico a corto plazo. En la serie del grupo francés, la mortalidad de los pacientes con HAP ingresados en una unidad de cuidados intensivos por insuficiencia cardíaca derecha fue del 41% (Hoepfer et al., 2019).

#### *Capacidad de ejercicio*

Test de marcha de seis minutos: se utiliza en la práctica diaria para evaluar la tolerancia al ejercicio en pacientes con HAP (Farber et al., 2015). La distancia recorrida durante los seis minutos proporciona información pronóstica similar a la derivada de la CF (Zelniker et al., 2018). Un metanálisis (Savarese et al., 2012) demostró que la distancia absoluta recorrida en el test de marcha de seis minutos (TM6M) y no el cambio en la distancia recorrida respecto al valor basal tiene valor pronóstico. Este metanálisis realizado de 22 ensayos clínicos en HAP, con 3112 pacientes, observó que los tratamientos farmacológicos producían una reducción significativa de todas las causas de mortalidad, hospitalización por causa de la HAP y necesidad de trasplante. No obstante, estos efectos favorables no pudieron ser

predichos por cambios en la distancia recorrida en el TM6M. Aun así, el metanálisis apoya el empleo de valores umbrales en el TM6M, al igual que el registro REVEAL (< 250 y > 440 metros) como predictores del pronóstico en la evolución (Badesch et al., 2010a; Frost et al., 2011a).

Test de ejercicio cardiopulmonar: el test de ejercicio cardiopulmonar (TECP) es una herramienta de valoración de la capacidad de esfuerzo que permite integrar la función cardíaca, el intercambio de gases y la fisiología muscular (Deboeck et al., 2012). El consumo máximo de oxígeno ha demostrado ser un factor pronóstico de supervivencia en HAP. El consumo miocárdico de oxígeno pico ( $VO_2$  pico) y el cociente ventilatorio ( $VE/VCO_2$ ) constituyen las principales variables con valor pronóstico (Badagliacca et al., 2019).

#### *Variables imagenológicas*

Ecocardiograma: el ecocardiograma es una modalidad de diagnóstico por imágenes ampliamente disponible y se realiza al lado de la cama del paciente. La presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) calculada en reposo no tiene valor pronóstico y no es relevante para las decisiones sobre el tratamiento. Un aumento de la PAPs no refleja necesariamente la progresión de la enfermedad y una disminución tampoco indica necesariamente una mejoría (Mercurio et al., 2022).

A pesar de la geometría compleja de las cavidades cardíacas derechas, las áreas del VD y la AD, y el índice de excentricidad del ventrículo izquierdo, proporcionan información clínica y pronóstica útil en HAP. La disfunción ventricular derecha se puede evaluar midiendo la excursión sistólica del anillo tricúspideo (TAPSE) y mediante *strain* del VD (Forfia et al., 2006).

La presencia de derrame pericárdico también reviste especial importancia pronóstica, como indicador indirecto de congestión, y por lo tanto de insuficiencia cardíaca derecha. (Ghio et al., 2020)

El cociente TAPSE/PAPs informa sobre el acoplamiento ventrículo/arterial, de relevancia pronóstica (Humbert et al., 2022).

Resonancia nuclear magnética cardíaca: los volúmenes del VD, la fracción de eyección del VD y el volumen sistólico (VS) son determinantes pronósticos esenciales en la HAP. Las mediciones con resonancia nuclear magnética cardíaca (RNMc) agregaron valor pronóstico a la estratificación de riesgo basal y en el seguimiento (Alabed et al., 2020). Especialmente, durante el seguimiento, la RNMc permite monitorear los efectos del tratamiento y adaptar las estrategias de tratamiento a tiempo para prevenir el fracaso clínico (Aryal et al., 2020; Lechartier et al., 2022).

#### *Variables hemodinámicas*

La hemodinamia cardiopulmonar evaluada por cateterismo cardíaco derecho proporciona información pronóstica importante, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento. Las variables

hemodinámicas con comprobado valor pronóstico son la presión de la aurícula derecha; resistencia vascular pulmonar (RVP); índice cardíaco; saturación venosa mixta de oxígeno y recientemente se incorporó el índice del volumen sistólico (Humbert et al., 2022).

#### *Biomarcadores:*

**Péptidos natriuréticos:** la evaluación del péptido natriurético tipo B (BNP) y la porción amino terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) es especialmente útil en pacientes con HAP. Los niveles basales y durante el seguimiento se relacionan con el pronóstico. Están relacionados directamente con la sobrecarga ventricular y sólo indirectamente con los cambios vasculares. Se consideran excelentes marcadores de la severidad de la disfunción del VD. Sus valores se incrementan con el deterioro progresivo de la capacidad de ejercicio o de la clase funcional, y disminuyen si se produce una respuesta positiva al tratamiento (Marra et al., 2018; Santos-Gomes et al., 2022; Tiede et al., 2015)

Es importante destacar que los valores de BNP y de NT-proBNP pueden estar influenciados por otras condiciones como insuficiencia renal, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca izquierda, por lo que deben ser interpretados cuidadosamente (Andreassen et al., 2006).

**Troponinas:** su elevación en plasma por encima del percentil 99 indica lisis activa de miocitos. Es un marcador independiente de un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con HAP o HPTEC, lo que respalda el papel de la lesión progresiva de los miocitos del VD en el círculo vicioso que conduce a la desestabilización hemodinámica (Roy et al., 2014; Torbicki et al., 2003)

## **Estado del arte**

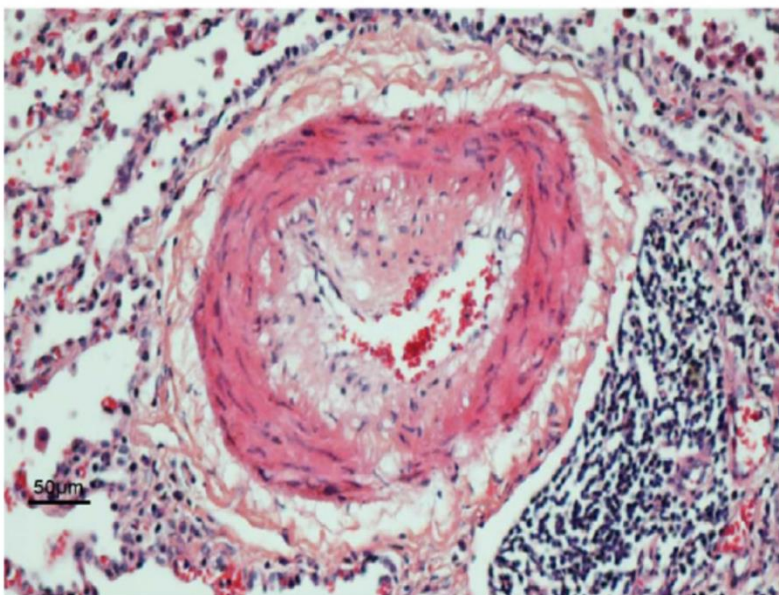
### **Inflamación en la hipertensión arterial pulmonar**

La inflamación está íntimamente implicada en la fisiopatología de la HAP. El vínculo entre inflamación e HAP se encuentra respaldado por numerosas observaciones que incluyen: evidencia histológica de infiltrado inflamatorio perivascular en la arteriolas remodeladas; la presencia de autoanticuerpos contra fibroblastos, músculo liso y células endoteliales en una proporción significativa de pacientes con HAPI y un estrecho vínculo entre las enfermedades autoinmunes, el virus de la inmunodeficiencia humana y la infección por esquistosomiasis en la HAP, y niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias (como interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6), y quimiocinas o citocinas quimiotácticas, con capacidad de activar, y atraer diversas familias de leucocitos circulantes hacia sitios específicos en HAP (Dorfmueller et al., 2003; Price et al., 2012) .

Las lesiones clásicas de HAP contienen infiltrados inflamatorios perivasculares compuestos de linfocitos T y B, mastocitos, células dendríticas y macrófagos. La vasculatura pulmonar responde a los estímulos inflamatorios circulantes con aumento de la proliferación y migración celular, con un fenotipo resistente a la apoptosis, produciendo hiperplasia del endotelio, células musculares lisas y adventicia, responsables del remodelado y disfunción endotelial (Hu et al., 2020). (Gráfico 18)

Recientemente, se han identificado folículos linfoides terciarios perivasculares en pulmones de pacientes con HAP, conectados al estroma de vasos remodelados, lo que sugiere que la respuesta inmune adaptativa local que podría ser también relevante en la patogénesis (McLaughlin, Shah, et al., 2015) (Hu et al., 2020)

**Gráfico 18. Imagen histológica de arteriola pulmonar con remodelado vascular pulmonar e infiltrado inflamatorio mononuclear.** Fuente: (Rabinovitch et al., 2014)



Numerosas citoquinas y quimioquinas se encuentran elevadas en plasma de pacientes con HAP versus controles, varias de ellas con potencial rol pronóstico (Berghausen et al., 2019a). (Tabla 7)

**Tabla 7. Niveles de citoquinas y quimiocinas en hipertensión arterial pulmonar y su relación con el pronóstico**

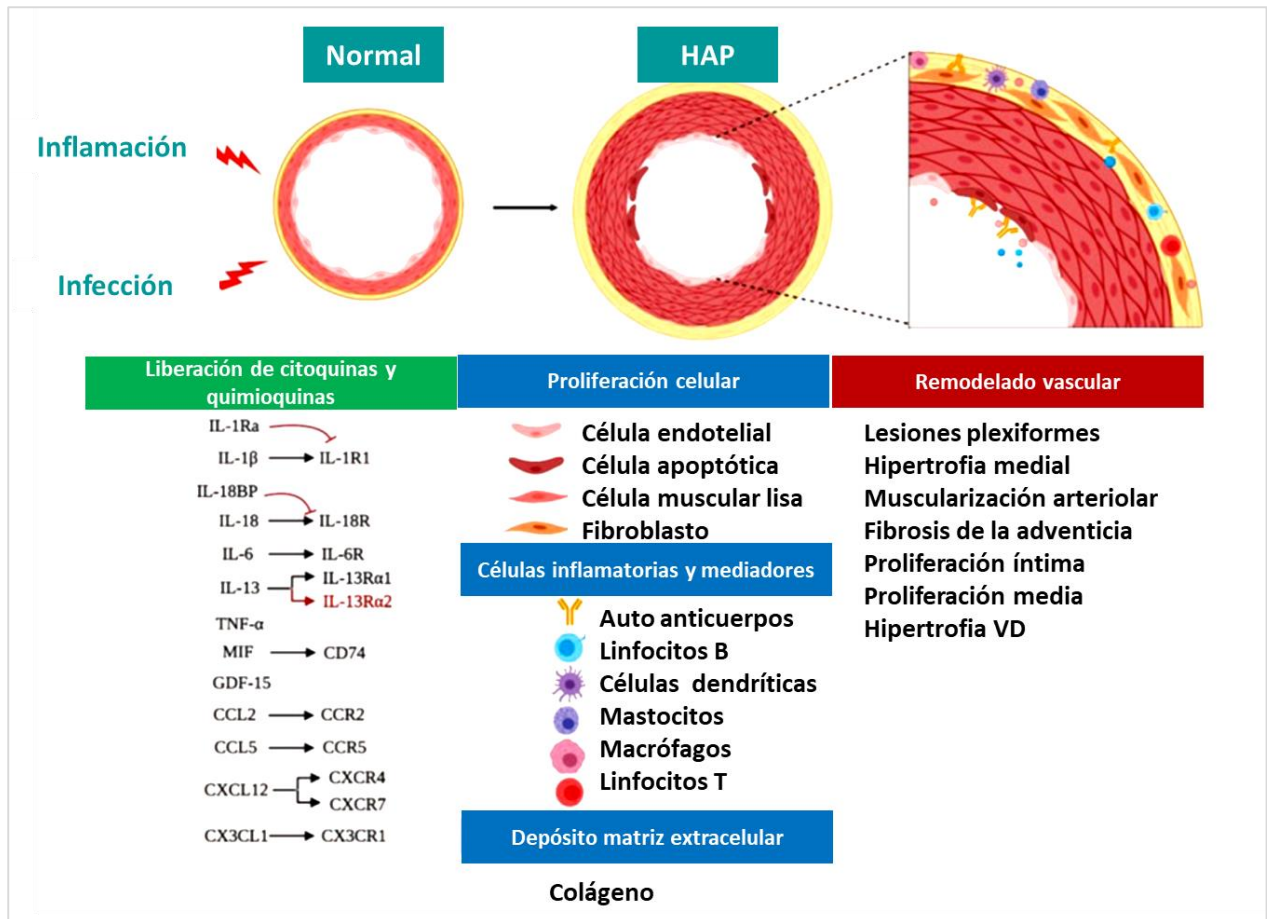
Citoquinas/quimiocinas	Nivel en HAP	Asociación con pronóstico (sobrevida)

FNT- $\alpha$	↑	+
Interferón- $\gamma$	↑	
CCL/MCP1	↑	
Il-1 $\alpha$	↑	+
Il-1 $\beta$	↑	+
Il-2	↑	+
Il-4	↑	+
Il-5	↑	
Il-6	↑	
Il-8	↑	+
Il-10	↑	+
Il-12	↑	+
Il-13	--	

Abreviaturas: FNT-  $\alpha$  factor de necrosis tumoral alfa, Il interleuquina (Adaptado de (Berghausen et al., 2019a))

De esta manera, queda claro que los procesos inflamatorios son relevantes en la HAP y son reconocidos como los principales componentes patogénicos de la remodelación vascular pulmonar. Los macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas están presentes en las lesiones vasculares de la HAP. Asimismo, la presencia de quimiocinas circulantes y citocinas, contribuyen directamente a un mayor reclutamiento de células inflamatorias y proliferación de músculo liso y células endoteliales (Berghausen et al., 2019b; Chami & Hassoun, 2011; el Chami & Hassoun, 2012; Savai et al., 2014). (Gráfico 19)

### Gráfico 19. Rol de la inflamación en la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar



Abreviaturas: HAP hipertensión arterial pulmonar, VD ventrículo derecho. Adaptado de (Wang, 2021)

### Insuficiencia cardíaca derecha en la hipertensión arterial pulmonar

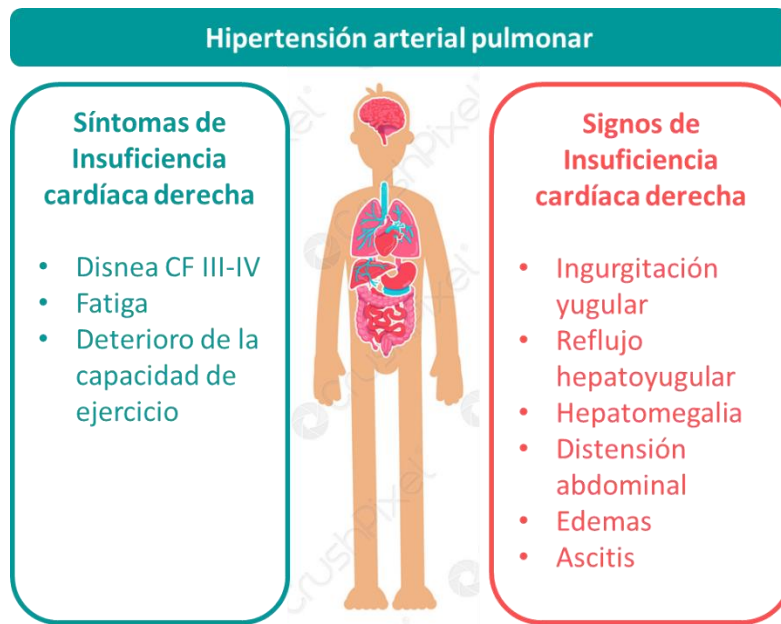
La insuficiencia cardíaca derecha es la principal causa de muerte de pacientes con HAP. A pesar de un arsenal cada vez más amplio de tratamientos disponibles para HAP, la tasa de mortalidad en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca derecha es especialmente alta (Hoepfer et al., 2019).

Inicialmente, el VD es capaz de adaptarse a la poscarga aumentada aumentando la contractilidad para mantener el gasto cardíaco. De esta manera, la función del VD se conserva a través de la hipertrofia adaptativa, con mínima dilatación y fibrosis. Sin embargo, debido a la sobrecarga de presión mantenida, la adaptación del VD finalmente falla y los pacientes mueren por insuficiencia cardíaca derecha (Sanz et al., 2019) (Vonk-Noordegraaf et al., 2013)

La insuficiencia cardíaca derecha se manifiesta clínicamente por empeoramiento de la clase funcional a fases avanzadas, fatiga, deterioro de la capacidad de ejercicio, síncope y fundamentalmente signos de congestión sistémica: ingurgitación yugular con reflujo hepatoyugular; distensión abdominal; hepatomegalia, ascitis y edema periférico (Humbert et al., 2022).

Este cuadro de congestión por insuficiencia cardíaca derecha se acompaña inevitablemente de alteraciones en otros órganos que conducen al fallo multiorgánico (Berghausen et al., 2019, Rosenkranz et al., 2020). (Gráfico 20)

### Gráfico 20. Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca derecha en hipertensión pulmonar

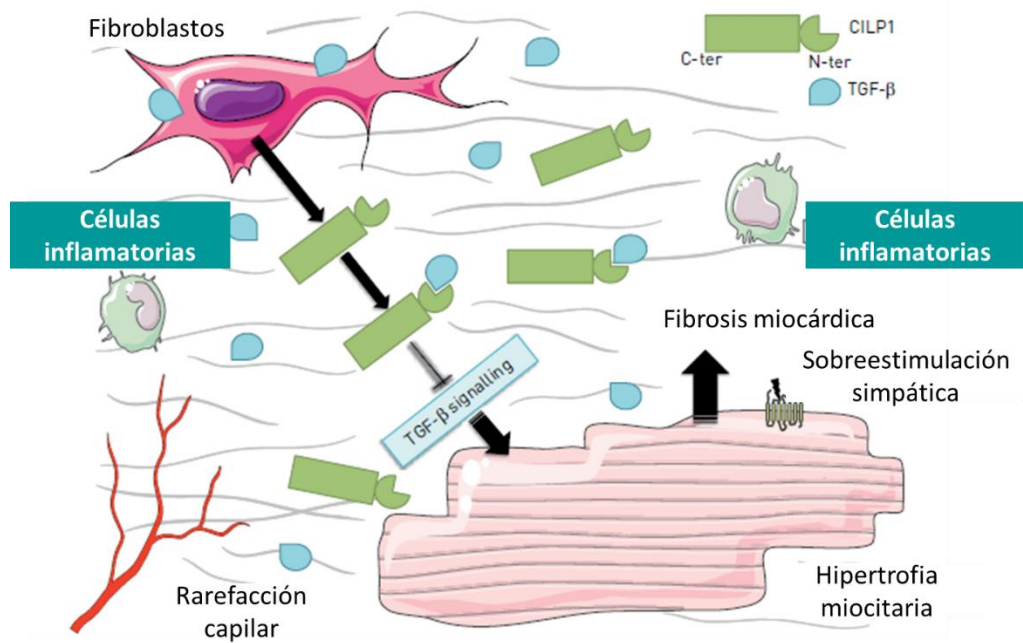


### Interacción entre inflamación y fallo cardíaco derecho en la hipertensión arterial pulmonar

La inflamación favorece el remodelado maldaptativo del VD y la congestión sistémica con el potencial daño y claudicación de otros órganos (Rosenkranz et al., 2020) (Vonk-Noordegraaf et al., 2013)

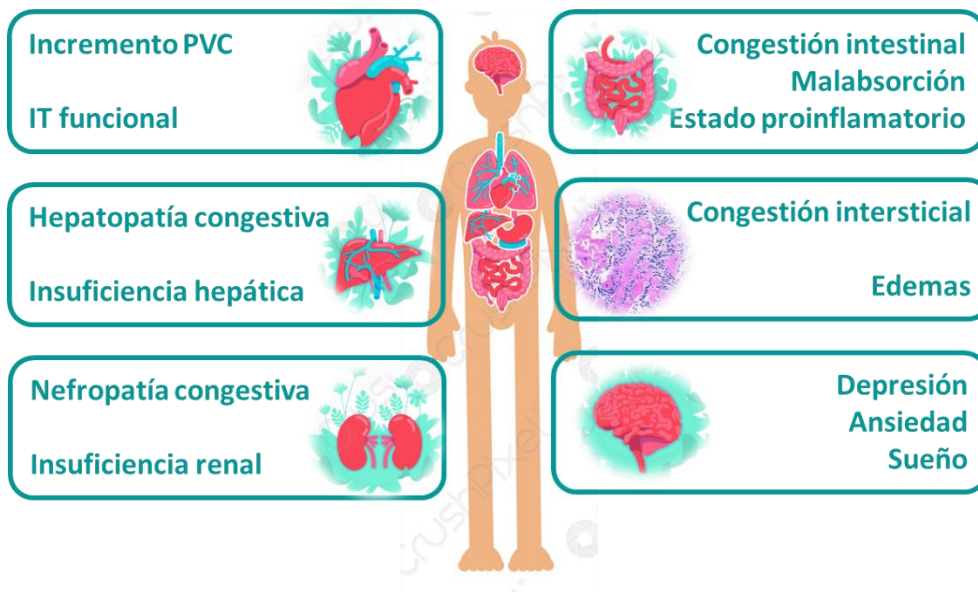
En relación al rol de la inflamación sobre el remodelado maladaptativo del VD, existen señales proapoptóticas y sobre-expresión de citoquinas inflamatorias que favorecen este proceso y conducen finalmente al fallo cardíaco derecho (Llucíà-Valldeperas et al., 2021). (Gráfico 21)

**Gráfico 21. Rol de la inflamación en el remodelado maladaptativo del ventrículo derecho en hipertensión arterial pulmonar. Adaptado de (Llucià-Valldeperas et al., 2021)**



Por otro lado, tanto el deterioro de la perfusión causado por el bajo gasto cardíaco, y fundamentalmente la congestión sistémica causados por la alteración de la función del VD provocan lesiones en numerosos sistemas y órganos. Ello conduce a la liberación local de mediadores proinflamatorios y por lo tanto a la iniciación de cascadas inflamatorias. Este escenario está asociado con la inflamación sistémica, donde se liberan células proinflamatorias circulantes localmente y citocinas que actúan de forma paracrina, pero también afectan a otros órganos favoreciendo su disfunción (Berghausen et al., 2019a; Rosenkranz et al., 2020). (Gráfico 22)

**Gráfico 22. Interacción entre congestión sistémica e inflamación en hipertensión arterial pulmonar**



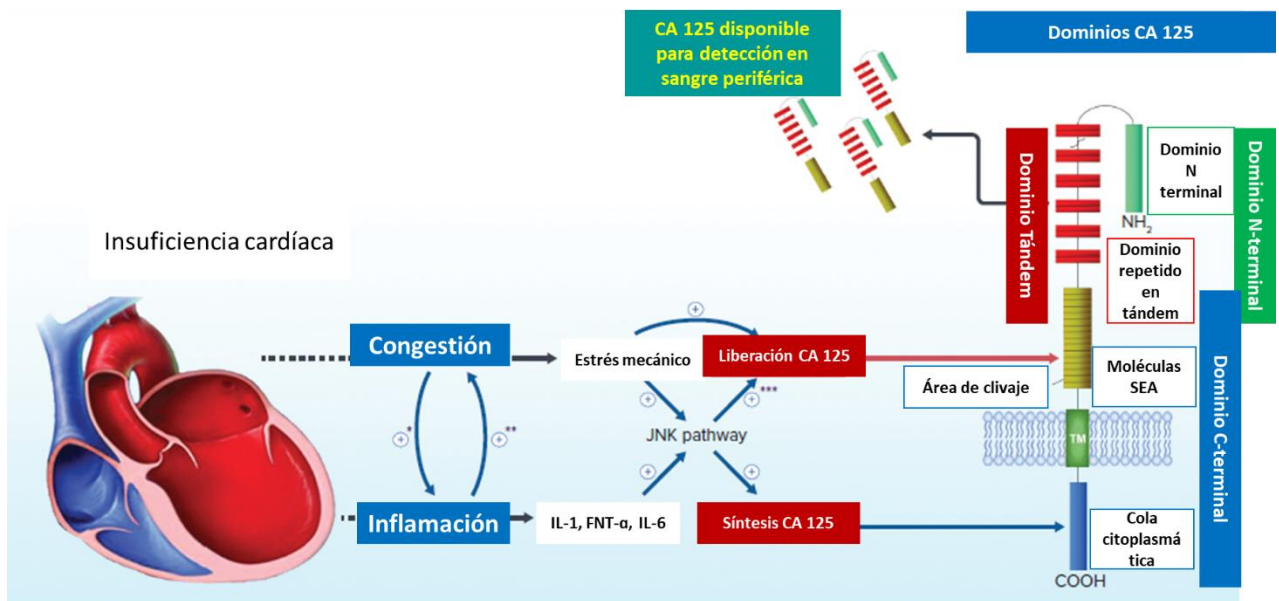
Abreviaturas: PVC presión venosa central, IT insuficiencia tricúspidea

Finalmente, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias están asociadas con resultados clínicos de capacidad de ejercicio (test de marcha de seis minutos) y fundamentalmente con resultados adversos en HAP como hospitalizaciones y muerte (Berghausen et al., 2019b).

### **Antígeno carbohidrato 125 y su relación con la inflamación y congestión sistémica**

El antígeno carbohidrato 125 (CA 125) es una glicoproteína compleja codificada por el gen MUC16 en humanos, en general expresada en la superficie de las células derivadas de las membranas mesoteliales. Inicialmente reconocido en 1981 por un anticuerpo monoclonal producido contra una línea celular de cáncer de ovario, este marcador contiene aproximadamente 22000 aminoácidos, lo que lo convierte en la más grande glicoproteína asociada a la membrana de células epiteliales. Está compuesto por tres dominios diferentes: un dominio N-terminal, un dominio repetido en tándem, y un dominio C-terminal. La porción N-terminal y en el dominio en tándem son completamente extracelulares y altamente glicosilados. La porción C-terminal tiene una porción extracelular, una transmembrana y una cola citoplasmática. La región extracelular puede liberarse de la superficie celular a través de la escisión proteolítica, lo que lo convierte en un valioso biomarcador circulante (Núñez et al., 2021). (Gráfico 23)

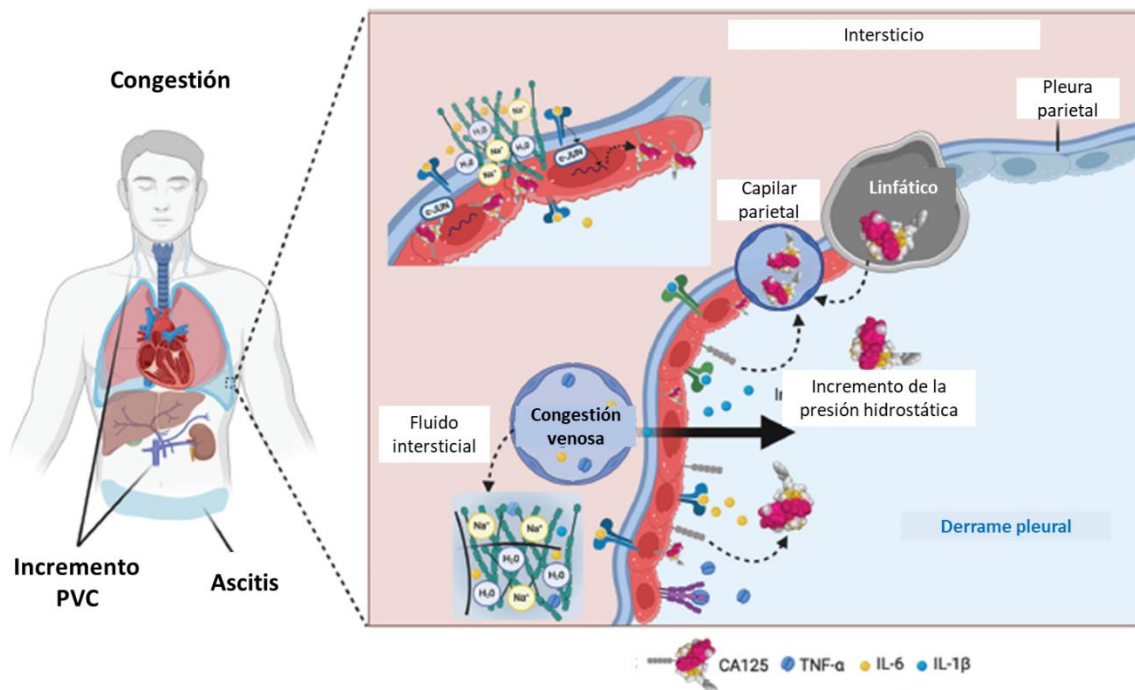
**Gráfico 23. Papel fisiopatológico del CA 125 en la intersección de congestión e inflamación en la insuficiencia cardíaca. (Adaptado de (Kumric et al., 2021a))**



El CA 125 ha sido estudiado ampliamente como biomarcador circulante para el seguimiento del cáncer de ovario. Sin embargo, valores elevados también pueden ser encontrados en otras neoplasias malignas, así como en condiciones benignas. En los últimos años, la creciente evidencia apoyó el uso de CA 125 en enfermedades cardiovasculares, particularmente en insuficiencia cardíaca izquierda (Kumric et al., 2021a).

Los mecanismos que conducen a la regulación positiva de CA 125 en la insuficiencia cardíaca izquierda no están bien caracterizados; sin embargo, tanto la congestión hemodinámica sistémica como los estímulos inflamatorios parecen jugar un papel crucial. (Gráfico 24) (Núñez et al., 2014; Yilmaz, Zorlu, & Tandogan, 2011)

**Gráfico 24. Fisiopatología del antígeno carbohidrato 125 en la insuficiencia cardíaca**



Abreviaturas: PVC presión venosa central, CA 125 antígeno carbohidrato 125, IL interleuquina, TNF factor de necrosis tumoral. Adpatado de (Núñez et al., 2021)

La activación de las células mesoteliales en respuesta al aumento de la presión hidrostática, el estrés mecánico y la activación de citoquinas se ha sugerido como el mecanismo crucial que promueve la síntesis de CA 125 (Núñez et al., 2021, 2022). (Gráficos 23 y 24)

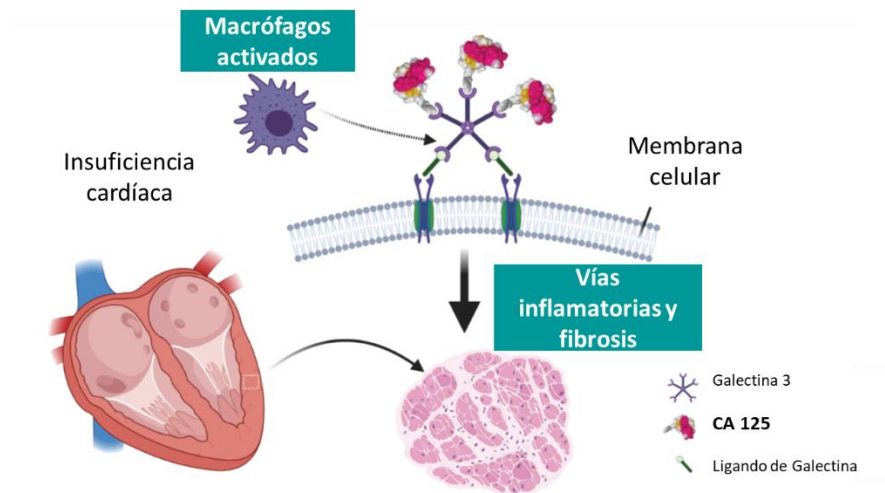
En insuficiencia cardíaca izquierda, la evidencia acumulada apoya la asociación positiva de niveles plasmáticos de CA 125 con congestión e inflamación. Estos hallazgos fueron confirmados recientemente en una gran cohorte multinacional, prospectiva, observacional que incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda. En este estudio, el CA 125 se asoció a un *score* de congestión clínica, biomarcadores (NT-proBNP) y marcadores inflamatorios (interleuquina-6 y factor de crecimiento 15) (Núñez et al., 2020a), lo que confirma la interacción entre la congestión y mecanismos inflamatorios. La congestión venosa crónica, también puede estimular el sistema inflamatorio, como se ha descrito previamente, lo que resulta en síntesis y liberación de CA 125 mediada por citoquinas de células mesoteliales, incluso en ausencia de derrame seroso clínicamente evidente (Miñana et al., 2020; Núñez et al., 2022).

También recientemente, una publicación informó una reducción sostenida en plasma de CA 125 en paralelo con mejoría en el estado clínico y de congestión del paciente después del inicio de la diálisis peritoneal en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda refractaria (Núñez et al., 2011). Además, en una cohorte de 2949 pacientes ingresados con insuficiencia cardíaca izquierda, el derrame pleural y

la severidad de la insuficiencia tricuspídea fueron los dos principales predictores independientes de la variabilidad de CA 125 (Miñana et al., 2020). En un estudio reciente de 191 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca izquierda, CA 125 estuvo asociado de manera independiente con parámetros intravasculares de congestión (diámetro de la vena cava inferior) y congestión clínica (edema periférico y derrame pleural). En este estudio, NT-proBNP se asoció marginalmente con presencia de derrame pleural y el diámetro de la vena cava inferior, y no estuvo relacionado con edema periférico (Núñez et al., 2021).

Un punto importante para considerar, además de su asociación con la congestión sistémica y mecanismos inflamatorios es que el CA 125 puede desempeñar un papel en el proceso de remodelación cardíaca mediante la regulación de la actividad de la galectina o incluso modificando la masa y la rigidez de la matriz intercelular. Esta acción, fue valorada en un estudio que analizó pacientes ingresados con insuficiencia cardíaca izquierda, donde se informaron correlaciones positivas entre galectina-3 y marcadores inflamatorios (interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ) y CA 125 (Núñez et al., 2015). (Gráfico 25)

**Gráfico 25. Rol del antígeno carbohidrato sobre el remodelado cardíaco en insuficiencia cardíaca.** Adaptado de (Núñez et al., 2021)



## **Antígeno carbohidrato 125 e hipertensión arterial pulmonar**

A pesar de ser un biomarcador íntimamente relacionado con la congestión sistémica y evaluado extensamente en pacientes con fallo cardíaco izquierdo, el CA 125 no fue analizado en insuficiencia cardíaca derecha y existe escasa experiencia en HAP.

En el área de la HP (no HAP) sólo fue valorado como un biomarcador capaz de predecir deterioro de la función del VD en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Yilmaz, Zorlu, Dogan, et al., 2011).

Recientemente, Sahin y col. (Sahin et al., 2021) reportaron por primera vez una asociación entre CA 125 y mortalidad en una pequeña cohorte de 40 pacientes con HAPI. Posteriormente, un grupo de investigación de China (Zhang et al., 2021) informó que el CA 125 se asoció con capacidad funcional, parámetros ecocardiográficos, hemodinamia y pronóstico en pacientes con HAP e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

### **Planteamiento del problema de investigación**

La investigación de biomarcadores ha incrementado de manera exponencial el entendimiento de diferentes procesos etiopatogénicos y fisiopatológicos de la HAP, de la disfunción del ventrículo derecho resultante y el compromiso y falla de otros órganos.

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (Grupo de trabajo para la definición de biomarcadores) (Núñez et al., 2022), se define como marcador biológico cualquier característica que puede ser objetivamente medida y evaluada como indicadora de un proceso biológico normal, un proceso patológico o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.

En la HAP hay una hiperactivación del eje neurohumoral, puesta en evidencia por la elevación de la concentración del péptido natriurético cerebral y catecolaminas, entre otros. Se ha podido comprobar una estrecha correlación entre dichas modificaciones y los parámetros hemodinámicos y funcionales. Estos biomarcadores involucran diferentes vías fisiopatológicas que traducen la presencia de fallo y daño cardiacos (péptidos natriuréticos y troponinas), disfunción endotelial y plaquetaria (endotelina y prostaglandinas), y deterioro del metabolismo oxidativo (óxido nítrico) (Santos-Gomes et al., 2022).

Los biomarcadores aportan datos que ayudan a evaluar la severidad de la patología; por lo tanto, una de sus mayores utilidades se encuentra en la estratificación de riesgo de pacientes con HAP. Los más ampliamente estudiados son los péptidos natriuréticos y las troponinas, los cuales además de revelar procesos fisiopatológicos diferentes, estrés parietal el primero y lesión miocárdica el segundo, se

comportan como marcadores independientes de mortalidad y empeoramiento clínico en varios estudios y registros (Banaszkiewicz et al., 2022; Santos-Gomes et al., 2022).

Basados en la fisiopatología de la HAP, los mediadores de inflamación sistémica representan una vía atractiva pero menos estudiada. Los mismos, estarían relacionados estrechamente con el incremento de la resistencia vascular pulmonar y la disfunción ventricular derecha, siendo esta última entidad un factor determinante (quizás el más importante) en el pronóstico de pacientes con HAP.

De tal manera, no existe hasta el momento un biomarcador de inflamación capaz de predecir con certeza la gravedad y progresión de la enfermedad en pacientes con HAP.

### **Fundamentación y justificación**

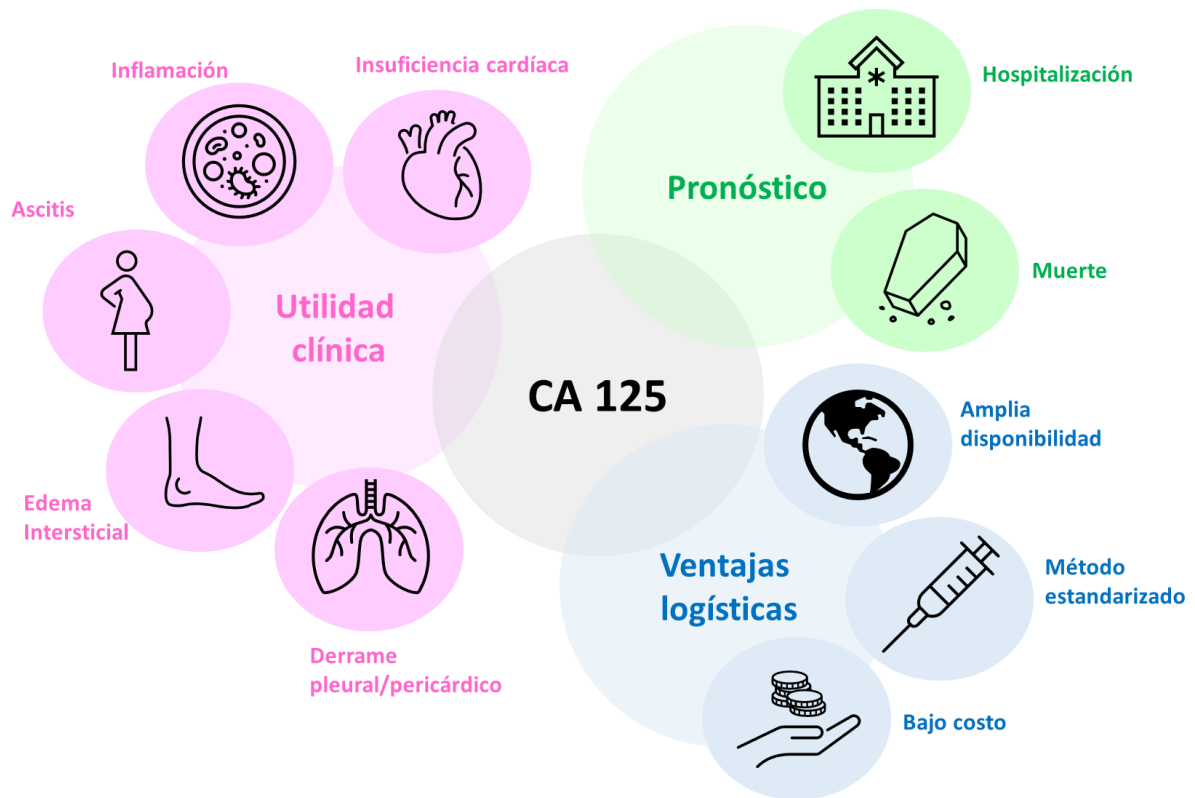
En función de lo anteriormente detallado, el CA 125 resulta un biomarcador atractivo para explorar la vía inflamatoria en pacientes con HAP, con potencial relación con la severidad de la enfermedad. Su estudio tiene en primer lugar implicancias fisiopatológicas, contribuyendo a la mejor comprensión de mecanismos inflamatorios en la HAP.

Por otro lado, la congestión explica muchos de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca derecha y la progresión de la enfermedad en HAP. Sin embargo, una cuantificación precisa de la congestión es un desafío en la práctica diaria, de esta manera, el CA 125 podría estar fuertemente asociado con los parámetros de insuficiencia cardíaca derecha clínicos y de estudios complementarios, que también otorgan información relacionada al riesgo y pronóstico.

De mayor relevancia sería su implicancia en la estratificación pronóstica, ya que la adecuada selección de sujetos con diferentes situaciones de riesgo de eventos en el seguimiento permitiría optimizar las estrategias de manejo dirigidas a intervenciones más conservadoras en sujetos con buen pronóstico y una actitud más activa en aquellos con elevadas tasas de mortalidad u hospitalizaciones.

También, su bajo costo, y lo fácil de su determinación, hacen de este biomarcador una herramienta que podría resultar ampliamente disponible. (Gráfico 26)

**Gráfico 26. Esquema del rol fisiopatológico, utilidad clínica, pronóstico y ventajas logísticas del antígeno carbohidrato 125.** Adaptado de (Núñez et al., 2021)



## Objetivos generales y específicos

### Objetivo general

Evaluar el rol pronóstico del CA 125 medido en suero de individuos con HAP, para predecir el punto final combinado de supervivencia, supervivencia libre de hospitalización y empeoramiento de la HP.

### Objetivos específicos

Correlacionar el valor del CA 125 con la función del VD valorada por ecocardiograma Doppler y parámetros hemodinámicos.

Correlacionar el valor del CA 125 con variables de capacidad funcional.

Correlacionar el valor del CA 125 con otros biomarcadores de riesgo en HAP como son las troponinas y los péptidos natriuréticos.

## **Hipótesis**

El incremento de los niveles séricos de CA 125 en HAP se relaciona de manera independiente con la severidad de la enfermedad, presentando una asociación positiva con otros marcadores de riesgo clínicos, bioquímicos y hemodinámicos; contribuyendo a la identificación de individuos de alto riesgo.

## **Metodología de la investigación**

### Tipo de investigación

Investigación de tipo cuantitativa.

### Diseño

Estudio observacional, analítico, de cohorte prospectiva.

### Población

Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1 de la clasificación clínica) en el cateterismo cardiaco derecho que firmaron el consentimiento informado.

### Muestra

Muestra no probabilística consistente en todos los pacientes que fueron evaluados en el Instituto de Cardiología de Corrientes “Juana Francisca Cabral” con diagnóstico de HAP y que firmaron el consentimiento informado.

### Unidad de análisis

La unidad de análisis consistió en cada paciente incluido en el estudio.

### Criterios de inclusión

Edad  $\geq 18$  años que firmaron el consentimiento informado.

Pacientes con diagnóstico de HAP (grupo 1 de la clasificación clínica de HP):

Definida por la presencia de una presión arterial pulmonar media mayor o igual a 20 mmHg, una presión arterial de oclusión pulmonar menor o igual a 15 mmHg y RVP mayor o igual a 3 Unidades Wood; en el cateterismo cardiaco derecho realizado al momento de la inclusión en el estudio.

Clase funcional I a IV (clasificación de la Organización Mundial de la Salud)

## Criterios de exclusión

Hipertensión pulmonar de los grupos 2 (HP asociada a cardiopatía izquierda); 3 (HP secundaria a patología pulmonar); 4 (Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) y 5 (HP de origen multifactorial).

Pacientes con alguna comorbilidad conocida al momento de la inclusión que potencialmente pueda elevar el biomarcador en estudio (CA 125): neoplasia de cualquier origen; enfermedad inflamatoria pélvica; tuberculosis; peritonitis.

Pacientes a quienes no se pueda realizar seguimiento.

## Instrumento de recolección

Matriz de datos

Variables evaluadas al momento de la inclusión

Variables demográficas

Género (varón, mujer)

Fecha de nacimiento (día-mes-año)

Variables clínicas

Fecha inicio de los síntomas (día-mes-año)

Síntoma/signo de inicio (disnea, fatiga, dolor precordial, síncope, edemas)

Síntoma/signo actual (disnea, fatiga, dolor precordial, síncope, edemas)

Clase funcional actual (de la Organización Mundial de la Salud, I a IV)

Peso (Kilogramos)

Altura (centímetros)

Tensión arterial supina (con tensiómetro electrónico marca OMROM, en mmHg)

Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)

Frecuencia respiratoria (ciclos/minuto)

Variables ecocardiográficas

Dilatación de la aurícula derecha (si/no)

Dilatación del ventrículo derecho (si/no)

Dilatación de la arteria pulmonar (si/no)

Excursión sistólica del anillo tricuspídeo (en mm)

Presencia de derrame pericárdico (si/no)

Presión sistólica pulmonar estimada (en mmHg, calculada mediante la siguiente ecuación:  
 $4 \times \text{velocidad de regurgitación tricuspídea elevada al cuadrado}$ )

Deterioro de la función del ventrículo derecho (si/no)

#### VARIABLES HEMODINÁMICAS

Presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media (mmHg)

Presión arterial de oclusión pulmonar o presión wedge (mmHg)

Presión de aurícula derecha (mmHg)

Gasto cardíaco (Litro/minuto)

Índice cardíaco (Litro/minuto/m<sup>2</sup>)

Volumen sistólico (mililitros)

Resistencia vascular pulmonar (unidades Wood)

Saturación venosa mixta de oxígeno (%)

#### VARIABLES DE CAPACIDAD FUNCIONAL

Distancia recorrida en el test de la marcha de seis minutos (metros)

#### BIOMARCADORES

CA 125: Se midió a través de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con un analizador automático ARCHITECT i 1000 SR (ABBOTT). En una población de referencia, un valor de  $\leq 35$  U/ml corresponde al percentilo 99. Tipo de muestra: suero.

NT-proBNP: Se midió a través de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con un analizador automático Elecsys 2010 (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). El rango de medición es de 5-35000 pg/ml. Tipo de muestra: suero.

Troponina T de alta sensibilidad: se determinó utilizando un reactivo comercialmente disponible (ROCHE Diagnostica ®), por medio de la técnica de inmunoensayo por electroquimioluminiscencia, con el analizador COBAS 601. En estudios que utilizaron este método, incluyendo 533 voluntarios sanos, el límite de referencia superior (percentilo 99) para la TnTas fue 14 ng/L (intervalo de confianza de 95%: 12.7- 24.9 ng/l) (8-12). Tipo de muestra: suero.

#### VARIABLES EVALUADAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

A los seis; doce y veinticuatro meses se evaluaron:

##### Estado vital

Hospitalización por insuficiencia cardíaca derecha: definida por la admisión al hospital por un tiempo >12 horas con signos y síntomas de congestión y que requiera administración de diuréticos y/o inotrópicos y/o agentes vasopresores y/o terapia parenteral para HAP (prostanoides).

Empeoramiento de la hipertensión pulmonar, se definido como:

Necesidad de inicio de terapia parenteral para HP (prostanoides)

Requerimiento de septostomía atrial

Trasplante pulmonar/cardiopulmonar

Disminución del 15% de la distancia recorrida en el TM6M respecto al valor basal y empeoramiento de la clase funcional.

#### PLAN DE ACTIVIDADES Y CRONOGRAMA

Se incluyeron pacientes consecutivos, a los cuales se realizó seguimiento durante 2 años.

#### FACILIDADES DISPONIBLES

Los individuos incluidos en este estudio son pacientes regulares del Instituto de Cardiología de Corrientes. Con excepción de la determinación del antígeno carbohidrato 125, todos los estudios forman parte de la evaluación habitual de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación del Departamento de Docencia e Investigación del Instituto de Cardiología Juana Francisca Cabral para llevar a cabo el proyecto y utilizar los datos requeridos de pacientes de forma anónima (anexo).

## **Técnicas de procesamiento y análisis de datos**

Estudio observacional analítico, de cohorte prospectivo. Las variables categóricas son expresadas como porcentajes, y comparadas con el test del Chi cuadrado de Pearson y Fisher. Las variables continuas son presentadas como media +/- desvío estándar (SD). Se usó el test de Mann-Whitney U y el test de Wilcoxon signed-rank para comparar dos muestras independientes y ANOVA para más de dos muestras. Se obtuvo el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la asociación entre dos variables continuas. Se usó el análisis de regresión lineal para testear correlaciones entre variables numéricas. Fueron consideradas estadísticamente significativas diferencias en el valor de  $P < 0.05$ . Se construyeron las curvas de supervivencia y supervivencia libre del punto final combinado por el método de Kaplan-Meier, y se compararon por el log-rank test. Se realizó un análisis de regresión de Cox, para evaluar el pronóstico del CA 125, con modelos ajustados para variables de riesgo recomendadas (CF, NT-proBNP y distancia recorrida en el TM6M) así como para la estratificación de riesgo en bajo, intermedio y alto. Un análisis de características operativas del receptor (COR) fue efectuado para seleccionar el punto de corte de CA 125, así como de NT-proBNP y TnTas para identificar pacientes con probabilidad de sufrir un evento del punto final combinado a 24 meses.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

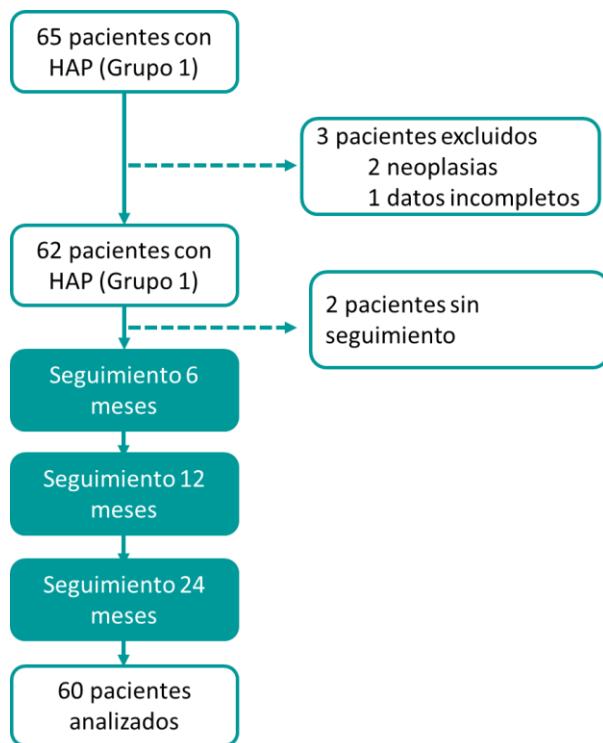
## **Capítulo 2**

### **Descripción de la investigación**

#### **Resultados**

En el período de tiempo entre enero de 2017 y enero de 2020, se incluyeron 65 pacientes con diagnóstico HAP en un consultorio específico del Instituto de Cardiología de Corrientes Juana Francisca Cabral. Del total de pacientes, se excluyeron 2 por presentar diagnóstico de neoplasias (cáncer de colon, cáncer de pulmón), un paciente por datos incompletos, y en 2 pacientes no se pudo completar el seguimiento. Por lo tanto, para el análisis final se incluyeron 60 pacientes. (Gráfico 27)

**Gráfico 27. Flujograma de pacientes**



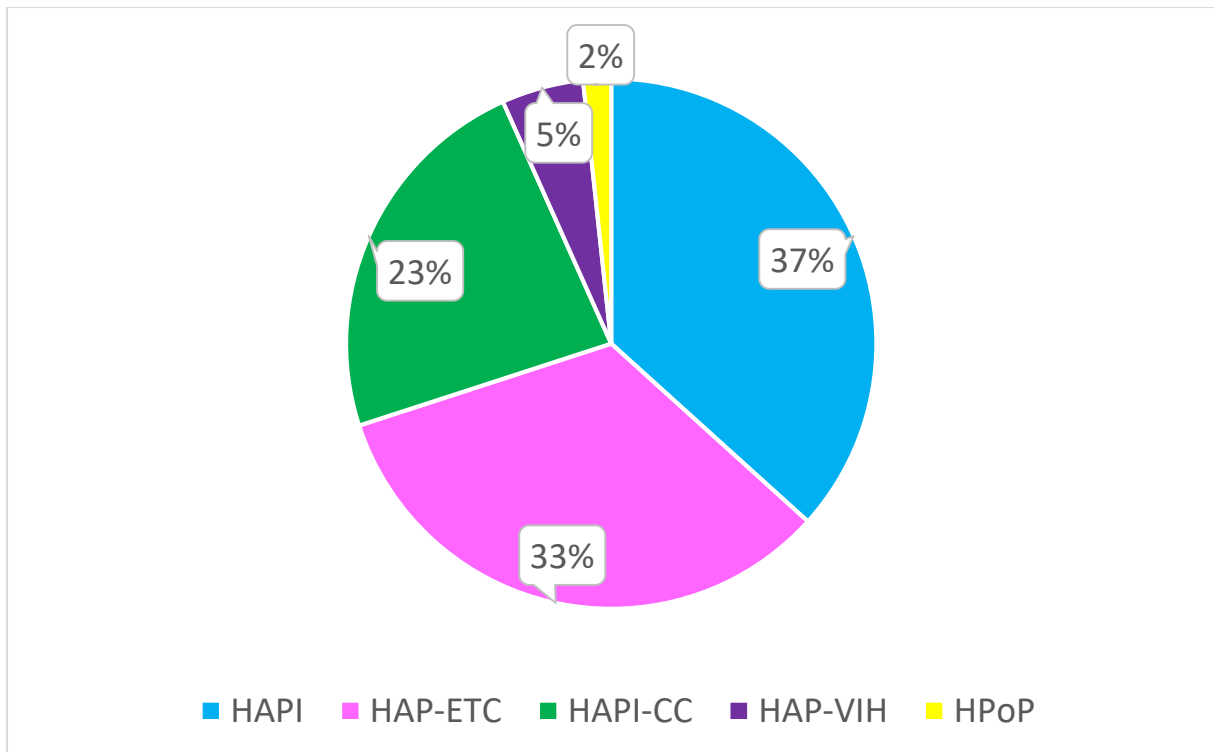
Abreviaturas: HAP hipertensión arterial pulmonar

Características generales de la población

Fueron incluidos en el estudio 60 pacientes con una edad media de  $49.7 \pm 17.3$  años y 51 (85%) eran mujeres.

La etiología de la HAP predominante fue la idiopática (HAPI), seguida por la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. (Gráfico 28)

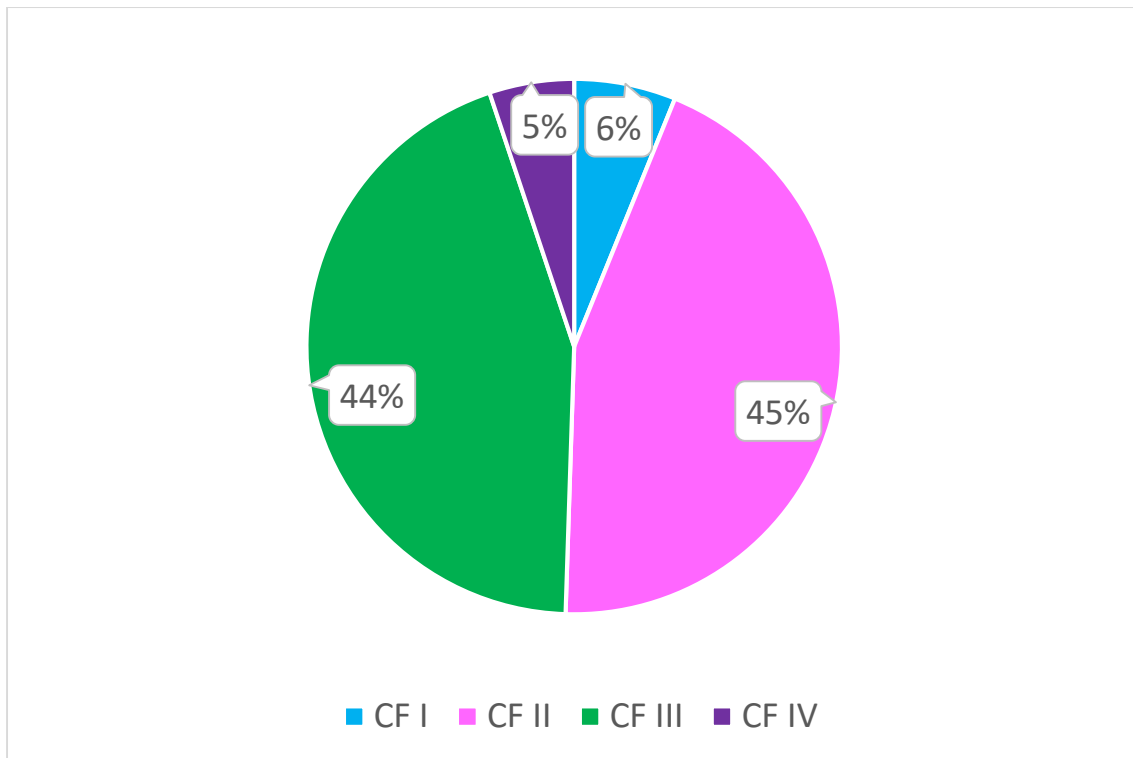
**Gráfico 28. Etiología de la hipertensión arterial pulmonar**



Abreviaturas: HAPI hipertensión arterial pulmonar idiopática, HAP-ETC hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo, HAP-CC asociada a cardiopatías congénitas, HAP-VIH asociada a virus de la inmunodeficiencia humana, HPoP hipertensión portopulmonar.

El síntoma predominante al momento del diagnóstico de HAP fue la disnea, y también al momento del ingreso al estudio, hallándose la mayoría de los pacientes en clase funcional II-III (OMS) (Gráfico 29)

**Gráfico 29. Clase funcional (OMS) al momento del ingreso al estudio**



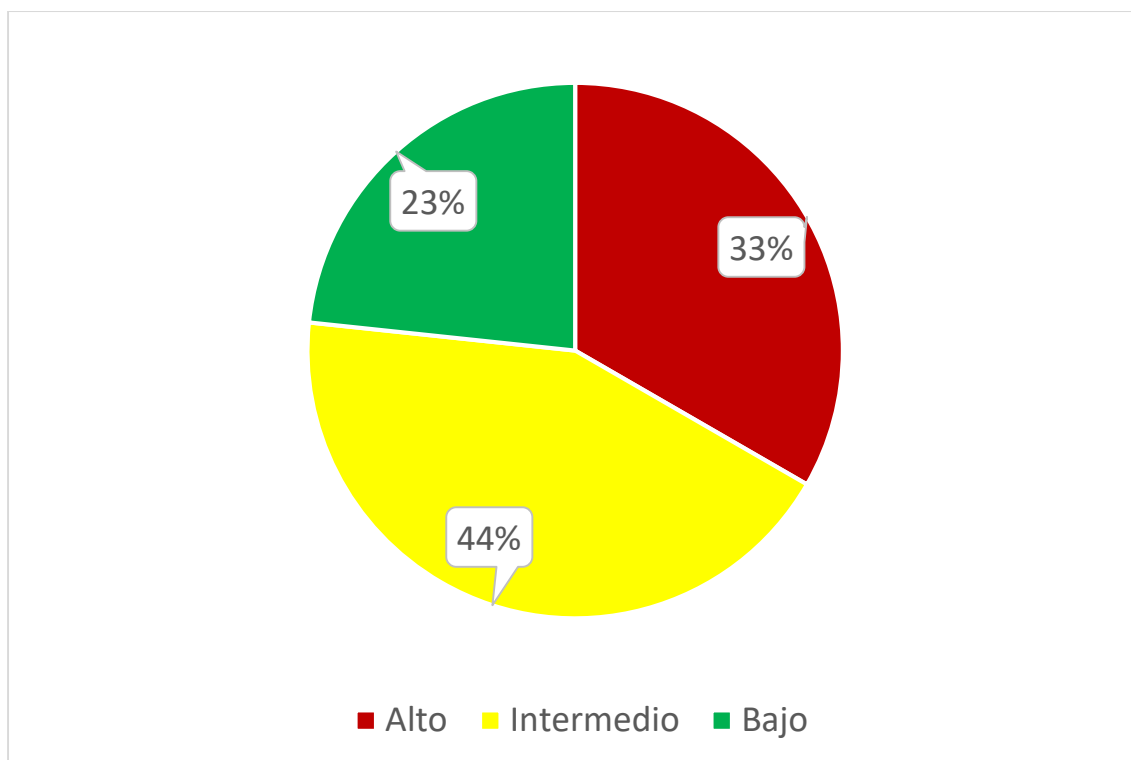
Abreviaturas: CF clase funcional

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas al diagnóstico mediante cateterismo cardíaco derecho fue de  $1.6 \pm 0.8$  años, y el tiempo medio desde el diagnóstico al ingreso al estudio fue de  $34.9 \pm 31.9$  meses.

En relación a las variables ecocardiográficas, casi todos los pacientes presentaban dilatación de las cavidades cardíacas derechas, un tercio presentaba derrame pericárdico, y casi el 40% deterioro de la función sistólica del ventrículo derecho, con un TAPSE de  $16.5 \pm 5.3$  mm y una presión sistólica pulmonar estimada por ecocardiografía de  $77.8 \pm 23.9$  mmHg.

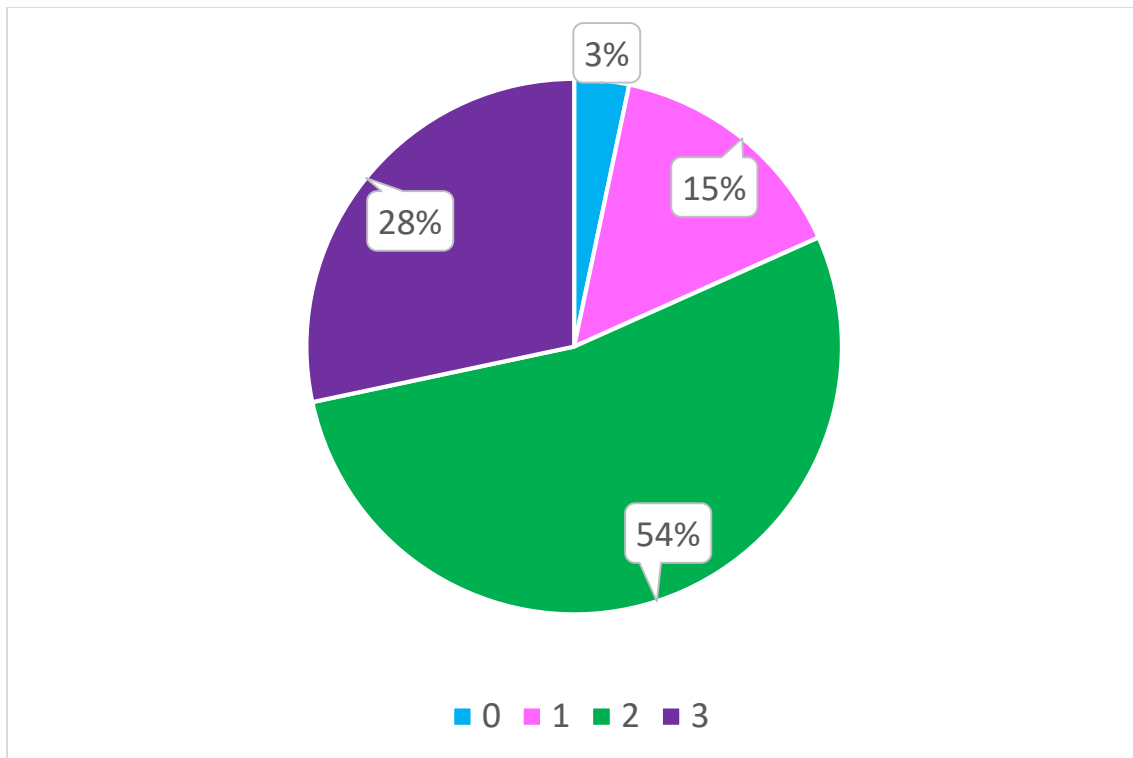
La estratificación de riesgo de los pacientes con HAP en nuestro estudio mostró que un tercio se hallaba en situación de riesgo alto, y la mayoría en situación de riesgo intermedio. (Gráfico 30)

**Gráfico 30. Estratificación de riesgo**

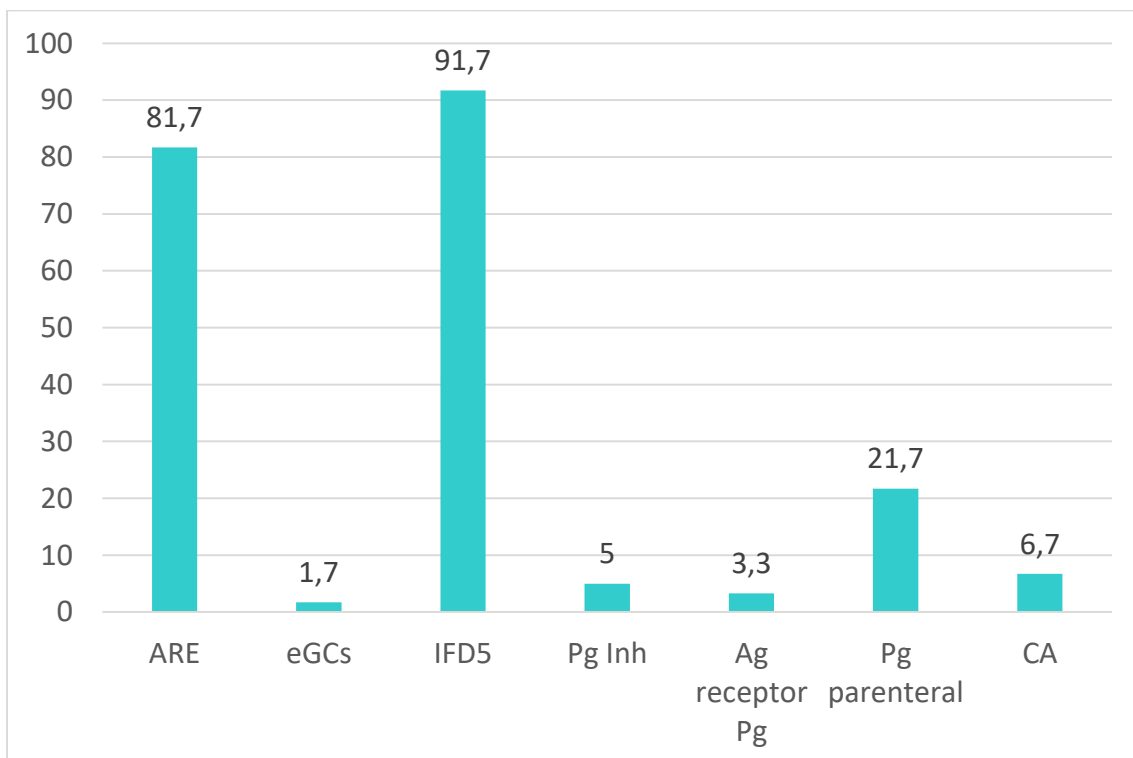


En relación con la terapia específica, casi todos los pacientes se encontraban con tratamiento combinado (82.3%) con al menos 2 drogas para HAP. La combinación más utilizada fue un antagonista del receptor de endotelina asociada a un inhibidor de fosfodiesterasa 5. Prostanoides parenterales fue utilizado en el 21.7% de los pacientes. (Gráfico 31 y 32)

**Gráfico 31. Número de drogas vasodilatadoras específicas utilizadas para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar**



**Gráfico 32. Drogas vasodilatadoras específicas utilizadas para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar**



Abreviaturas: ARE antagonista del receptor de endotelina, eGCs estimulante de la guanilato ciclasa soluble, IFD5 inhibidor de fosfodiesterasa 5, Pg Inh prostanoides inhalatorio, Ag receptor Pg agonista del receptor de prostaciclina, Pg prostaglandina, CA calcioantagonista

Todas las características de los pacientes se describen en la tabla 8

**Tabla 8. Características basales de la población (n 60)**

<b>Variables</b>	<b>Población (n 60)</b>
Sexo femenino, n (%)	51 (85)
Edad, años $\pm$ DE	49.7 $\pm$ 17.3
Peso, Kg $\pm$ DE	65.3 $\pm$ 14.5
Altura, cm $\pm$ DE	158 $\pm$ 20.7
Tensión arterial sistólica, mmHg $\pm$ DE	118.6 $\pm$ 19.7
Tensión arterial diastólica, mmHg $\pm$ DE	72.6 $\pm$ 11.2
Frecuencia cardíaca, l/min $\pm$ DE	80.6 $\pm$ 12.1
Frecuencia respiratoria, c/min $\pm$ DE	16.5 $\pm$ 2.8
Síncope, n (%)	11 (18.3)
Insuficiencia cardíaca derecha, n (%)	15 (25)
Clase funcional actual (OMS), n (%)	
I	6 (10)
II	26 (43.3)
III	26 (43.3)
IV	2 (3.3)
Etiología de la Hipertensión arterial pulmonar, n (%)	

Idiopática	22 (36.7)
Asociada a enfermedad del tejido conectivo	20 (33.3)
Asociada a cardiopatía congénita	14 (23.3)
Asociada a VIH	3 (5)
Hipertensión portopulmonar	1 (1.7)
Variables ecocardiográficas	
Dilatación cavidades derechas, n (%)	55 (91.7)
Derrame pericárdico, n (%)	20 (33.3)
Deterioro función del ventrículo derecho, n (%)	23(38.3)
TAPSE, mm±DE	16.5±5.3
Presión sistólica pulmonar estimada, mmHg±DE	77.8±23.9
Test de marcha de seis minutos, metros±DE	370±117
Variables hemodinámicas	
Presión arterial pulmonar sistólica, mmHg±DE	82.5±23.7
Presión arterial pulmonar diastólica, mmHg±DE	32.7±12.5
Presión arterial pulmonar media, mmHg±DE	51.5±15.2
Presión arterial de oclusión pulmonar, mmHg±DE	8.5±2.5
Presión de aurícula derecha, mmHg±DE	8.7±4.5
Gasto cardíaco, l/min±DE	5.0±3.2
Índice cardíaco, l/min/m <sup>2</sup> ±DE	2.7±0.8
Resistencia vascular pulmonar, unidades Wood±DE	9.3±4.9
Volumen sistólico, ml±DE	54.6±15.2
Saturación venosa mixta de oxígeno, %±DE	63.3±7.5

Estratificación de riesgo, n (%)	
Bajo	14 (23.3)
Intermedio	26 (43.3)
Alto	20 (33.3)
Número de drogas específicas, n (%)	
0	2 (3.3)
1	9 (15)
2	32 (53.3)
3	17 (28.3)
Drogas específicas, n (%)	
Antagonista del receptor de endotelina	49 (81.7)
Estimulante de la guanilato ciclasa soluble	1 (1.7)
Inhibidor de la fosfodiesterasa 5	55 (91.7)
Prostanoide inhalatorio	3 (5)
Agonista del receptor de prostaciclina	2 (3.3)
Prostanoide parenteral	13 (21.7)
Calcioantagonista	4 (6.7)

Abreviaturas: DE desvío estándar, VIH virus de la inmunodeficiencia humana, excursión sistólica del anillo tricuspideo

### Biomarcadores

En los 60 pacientes incluidos, se analizaron CA 125, NT-proBNP y troponina T de alta sensibilidad.

La media y mediana de los biomarcadores analizados se muestran en la tabla 9.

**Tabla 9. Niveles hallados de biomarcadores analizados**

<b>Biomarcador</b>	<b>Media±DE</b>	<b>Mediana, rango intercuartil (RIC) 25-75</b>
CA 125 (U/ml)	183.5±293	34 (16.2-312.75)
NT-proBNP (pg/ml)	1132.75±1655.61	384.50 (168-1841)
TnTas (ng/l)	20.18±14.4	15 (8.2-24.75)

Abreviaturas: DE desvío estándar, CA 125 antígeno carbohidrato 125, NT-proBNP porción amino terminar del propéptido natriurético cerebral, TnTas troponina T de alta sensibilidad

### Seguimiento

En un seguimiento medio de 16.7±9.10 meses, la incidencia del punto final combinado de muerte/hospitalización/empeoramiento de la hipertensión pulmonar fue 41.7% (25 pacientes).

Los pacientes que experimentaron el punto final combinado comparados con aquellos que no lo presentaron, tuvieron predominantemente HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (68 vs.8.6%, p<0.0001), mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca derecha al momento de ingresar al estudio (56 vs. 2.9%, p<0.0001), con menor tensión arterial sistémica sistólica (111.2±21.1 vs. 124.0±16.9, p=0.012) y diastólica (68.9±9.3 vs. 75.3±11.8, p 0.028) y estaban en clase funcional más avanzada (CF III-IV 88 vs 17.6%, p<0.0001).

En el estudio ecocardiográfico, los pacientes con eventos tenían más proporción de cavidades derechas dilatadas (100 vs. 85.7%, p=0.048), función deteriorada del ventrículo derecho (80 vs 8.6% p<0.0001) y menor TAPSE (12.5±4.1 vs. 19.4±4.1 mm, p<0.0001).

La capacidad de ejercicio, evaluada mediante el test de marcha de seis minutos, mostró que los pacientes que sufrieron el punto final combinado caminaron una distancia significativamente menor en comparación con aquellos sin eventos (263.6±101.3 vs. 446.8±47.4 metros, p<0.0001).

En relación a las variables hemodinámicas, si bien los sujetos con y sin eventos no presentaron diferencias en la presión arterial pulmonar, ni presión wedge, aquellos con eventos tuvieron mayor presión de aurícula derecha (12.7±3.5 vs. 5.9±2.6 mmHg, p<0.0001), mayor resistencia vascular pulmonar (12.6±4.7 vs. 6.8±3.4 unidades Wood, p<0.0001), menor índice cardíaco (2.1±0.4 vs. 3.2±0.8 l/min/m<sup>2</sup>, p<0.0001) y volumen sistólico (45±14 vs 61± 12 ml, p<0.0001).

Los tres biomarcadores analizados estaban significativamente más elevados en los pacientes que presentaron el punto final combinado, CA 125 ( $409.56 \pm 346$  vs.  $22.06 \pm 12.0$  U/ml  $p < 0.0001$ ), NT-proBNP ( $2363 \pm 1993.57$  vs.  $253.94 \pm 207.65$  pg/ml  $p < 0.0001$ ) y TnTas ( $30.4 \pm 15.5$  vs.  $12.8 \pm 7.6$  ng/l  $p < 0.0001$ ).

La comparación de variables entre los pacientes que presentaron y no el punto final combinado, se describe en la Tabla 10.

**Tabla 10. Comparación de la población con y sin el punto final combinado de muerte/hospitalización/empeoramiento de la hipertensión pulmonar**

Variable	Sin PFC (n 35)	Con PFC (n 25)	p
Edad, años $\pm$ DE	46.6 $\pm$ 18	53.9 $\pm$ 15.7	ns
Sexo masculino, n (%)	5 (14.3)	4 (16)	ns
Síncope, n (%)	4 (11.4)	7 (28)	ns
Insuficiencia cardíaca derecha, n (%)	1 (2.9)	14 (56)	<0.0001
Tensión arterial sistólica, mmHg $\pm$ DE	124.0 $\pm$ 16.9	111.2 $\pm$ 21.1	0.012
Tensión arterial diastólica, mmHg $\pm$ DE	75.3 $\pm$ 11.8	68.9 $\pm$ 9.3	0.028
Frecuencia cardíaca, l/min $\pm$ DE	79.6 $\pm$ 12.4	81.8 $\pm$ 11.8	ns
Clase funcional III-IV, n (%)	6 (17.1)	22 (88)	<0.0001
Etiología de la Hipertensión arterial pulmonar, n (%)			<0.0001
Idiopática	17 (48.6)	5 (20)	
Asociada a enfermedad del tejido conectivo	3 (8.6)	17 (68)	
Asociada a cardiopatía congénita	13 (37.1)	1 (4)	
Asociada a VIH	1 (2.9)	2 (8)	
Hipertensión portopulmonar	1 (2.9)	0	
Variables ecocardiográficas			

Dilatación cavidades derechas, n (%)	30 (85.7)	25 (100)	0.048
Derrame pericárdico, n (%)	2 (5.7)	18 (72)	<0.0001
Deterioro función del ventrículo derecho, n (%)	3 (8.6)	20 (80)	<0.0001
TAPSE, mm±DE	19.4±4.1	12.5±4.1	<0.0001
Test de marcha de seis minutos, metros±DE	446.8±47.4	263.6±101.3	<0.0001
Variables hemodinámicas			ns
Presión arterial pulmonar sistólica, mmHg±DE	79.4±26.6	87.0±18	ns
Presión arterial pulmonar diastólica, mmHg±DE	30.9±12.5	35.4±12.3	ns
Presión arterial pulmonar media, mmHg±DE	49.4±17.2	54.4±11.6	ns
Presión arterial de oclusión pulmonar, mmHg±DE	8.5±2.4	8.4±2.8	ns
Presión de aurícula derecha, mmHg±DE	5.9±2.6	12.7±3.5	<0.0001
Índice cardíaco, L/min/m <sup>2</sup> ±DE	3.2±0.8	2.1±0.4	<0.0001
Resistencia vascular pulmonar, unidades Wood±DE	6.8±3.4	12.6±4.7	<0.0001
Volumen sistólico, ml±DE	61±12	45±14	<0.0001
Saturación venosa mixta de oxígeno, %±DE	67.6±3.6	57.3±7.6	<0.0001
Estratificación de riesgo, n (%)			<0.0001
Bajo	14 (40)	0	

Intermedio	21(60)	5(20)	
Alto	0	20 (80)	
Número de drogas específicas, n (%)			<0.0001
0	2 (5.7)	0	
1	9 (25.7)	0	
2	21 (60)	11 (44)	
3	3 (8.6)	14 (56)	
Biomarcadores			
Antígeno carbohidrato 125, U/ml±DE	22.06±12.0	409.56±346	<0.0001
NT-proBNP, pg/ml±DE	253.94±207.65	2363±1993.57	<0.0001
Troponina T de alta sensibilidad, ng/l±DE	12.8±7.6	30.4±15.5	<0.0001

Abreviaturas: PFC punto final combinado, DE desvío estándar, VIH virus de la inmunodeficiencia humana, excursión sistólica del anillo tricuspideo, NT-proBNP porción amino terminal del pro-péptido natriurético tipo B

#### Biomarcadores y su relación con eventos en el seguimiento

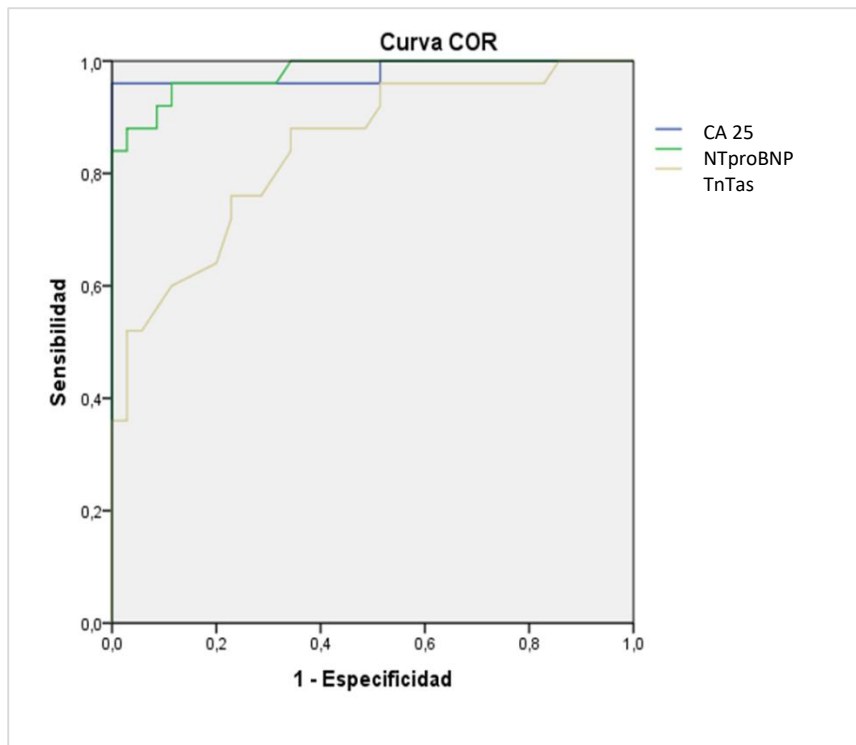
La incidencia del punto final combinado de muerte/hospitalización/empeoramiento de la hipertensión pulmonar fue 41.7%.

El área bajo la curva COR de CA 125 para la predicción del punto final combinado fue de 0.98±0.02 (error estándar) (IC95% 0.94-1.00, p<0.0001) y el punto de corte seleccionado de 70 U/ml mostró una sensibilidad de 96% y especificidad de 100%.

El área bajo la curva COR de NT-proBNP para la predicción del punto final combinado fue de 0.98±0.02 (error estándar) (IC95% 0.95-1.00, p<0.0001) y el punto de corte seleccionado de 450 pg/ml mostró una sensibilidad de 96% y especificidad de 89%.

El área bajo la curva COR de TnTas para la predicción del punto final combinado fue de  $0.84 \pm 0.05$  (error estándar) (IC95% 0.74-0.94,  $p < 0.0001$ ) y el punto de corte seleccionado de 14 ng/l mostró una sensibilidad de 88% y especificidad de 66%. (Gráfico 33)

**Gráfico 33. Curva COR de biomarcadores**



Abreviaturas: CA 125 antígeno carbohidrato 125, NT-proBNP porción amino terminal del péptido natriurético cerebral, TnTas troponina T de alta sensibilidad

#### Determinación de CA 125 y su relación con eventos clínicos

Niveles superiores al punto de corte de CA 125, se detectaron en 24 (40%) casos, con una concentración de CA 125 medio de  $425.75 \pm 343.65$  U/ml, mientras que en el grupo por debajo del punto de corte los niveles fueron  $22.03 \pm 11.88$  U/ml.

El grupo con CA 125  $>70$  U/ml, comparado con el resto fue de mayor edad ( $55.1 \pm 14.8$  vs  $46.0 \pm 18.1$  años,  $p 0.04$ ), con mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca derecha (58.3 vs. 2.8%,  $p < 0.0001$ ), y menor tensión arterial sistólica ( $112.1 \pm 21.0$  vs.  $123.0 \pm 17.7$  mmHg,  $p 0.03$ ).

La mayor proporción de pacientes con CA 125  $>70$  U/ml pertenecían al subgrupo de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, con un perfil de alto riesgo y con tratamiento específico combinado. En este grupo de pacientes se observó en el ecocardiograma más derrame pericárdico (70.8 vs. 8.3%,  $p < 0.0001$ ), menor TAPSE ( $12.5 \pm 4.2$  vs.  $19.2 \pm 4.2$  mm,  $p 0.03$ ), y mayor deterioro de la función ventricular derecha (79.2 vs. 11.1%,  $p < 0.0001$ ).

Respecto al perfil hemodinámico, no se hallaron diferencias en relación a la presión arterial pulmonar ni con la presión arterial de oclusión pulmonar, sin embargo, los pacientes con CA 125 >70 U/ml presentaron valores más elevados de presión de aurícula derecha (12.9±3.4 vs. 5.9±2.5 mmHg, p <0.0001) y de resistencia vascular pulmonar (12.7±4.7 vs. 7.0±3.5 unidades Wood), así como valores menores de índice cardíaco (2.1±0.5 vs. 3.2±0.8, p <0.0001) y saturación venosa mixta de oxígeno (57.0±7.7 vs. 67.4±3.6%, p<0.0001).

Los resultados se describen en la tabla 11.

**Tabla 11. Características de la población en relación con los valores de corte de CA 125**

Variable	Con CA 125 <70 U/ml (n 36)	Con CA 125 ≥70 U/ml (n 24)	p
Edad, años±DE	46.0±18.1	55.1±14.8	0.04
Sexo masculino, n (%)	6 (16.7)	3 (12.5)	ns
Síncope, n (%)	5 (13.9)	6 (25)	ns
Insuficiencia cardíaca derecha, n (%)	1 (2.8)	14 (58.3)	<0.0001
Tensión arterial sistólica, mmHg±DE	123.0±17.7	112.1±21.0	0.035
Tensión arterial diastólica, mmHg±DE	74.8±11.9	69.3±3	ns
Frecuencia cardíaca, l/min±DE	80.1±12.5	81.2±11.6	ns
Clase funcional III-IV, n (%)	7 (19.4)	21 (87.5)	<0.0001
Etiología de la Hipertensión arterial pulmonar, n (%)			<0.0001
Idiopática	18 (50)	4 (16.7)	
Asociada a enfermedad del tejido conectivo	3 (8.3)	17 (70.8)	
Asociada a cardiopatía congénita	13 (36.1)	1 (4.2)	
Asociada a VIH	1 (2.8)	2 (8.3)	
Hipertensión portopulmonar	1 (2.8)	0	
Variables ecocardiográficas			

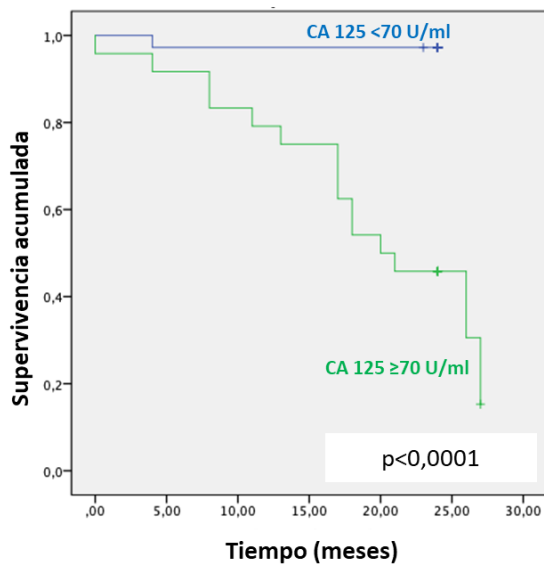
Dilatación cavidades derechas, n (%)	31 (86.1)	24 (100)	0.057
Derrame pericárdico, n (%)	3 (8.3)	17 (70.8)	<0.0001
Deterioro función del ventrículo derecho, n (%)	4 (11.1)	19 (79.2)	<0.0001
TAPSE, mm±DE	19.2±4.2	12.5±4.2	0.035
Test de marcha de seis minutos, metros±DE	445.2±47.7	258.4±99.9	<0.0001
Variables hemodinámicas			
Presión arterial pulmonar sistólica, mmHg±DE	79.4±26.2	87.4±18.7	0.035
Presión arterial pulmonar diastólica, mmHg±DE	31.1±12.5	35±12.4	ns
Presión arterial pulmonar media, mmHg±DE	49.7±17.0	54.2±11.8	ns
Presión arterial de oclusión pulmonar, mmHg±DE	8.6±2.5	8.2±2.6	ns
Presión de aurícula derecha, mmHg±DE	5.9±2.5	12.9±3.4	<0.0001
Índice cardíaco, l/min/m <sup>2</sup> ±DE	3.2±0.8	2.1±0.5	<0.0001
Resistencia vascular pulmonar, unidades Wood±DE	7.0±3.5	12.7±4.7	<0.0001
Volumen sistólico, ml±DE	60.3±13.2	46.1±14.2	<0.0001
Saturación venosa mixta de oxígeno, %±DE	67.4±3.6	57.0±7.7	<0.0001
Estratificación de riesgo, n (%)			<0.0001
Bajo	14 (38.9)	0	

Intermedio	22 (61.1)	4 (16.7)	
Alto	0	20 (83.3)	
Número de drogas específicas, n (%)			<0.0001
0	2 (5.6)	0	
1	9 (25)	0	
2	22 (61.1)	10 (41.7)	
3	3 (8.3)	14 (58.3)	
Biomarcadores			
NT-proBNP, pg/ml±DE	255.6±204.9	2448.4±1989.2	<0.0001
Troponina T de alta sensibilidad, ng/l±DE	12.9±7.5	31.0±15.5	<0.0001

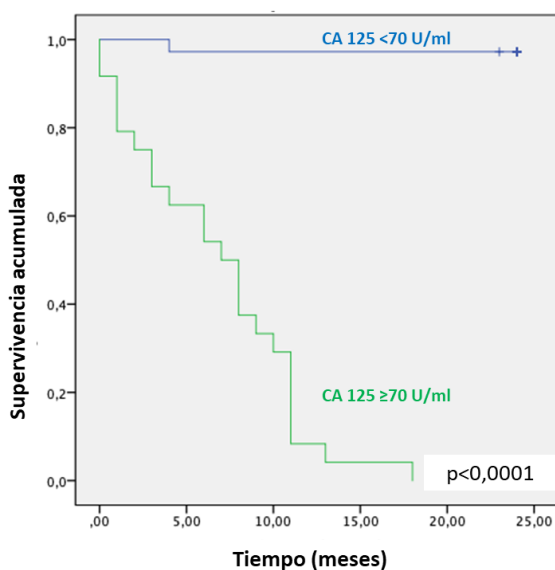
Abreviaturas: PFC punto final combinado, DE desvío estándar, VIH virus de la inmunodeficiencia humana, excursión sistólica del anillo tricuspideo, NT-proBNP porción amino terminal.

Durante el período de seguimiento se registraron 16 muertes (26,7%) y 25 puntos finales combinados (41.7%). En los grupos con CA  $125 \geq 70$  y  $< 70$  U/ml, la supervivencia acumulada a 24 meses fue 15,3 vs 97,2% (log rank test  $p < 0,0001$ ) y la supervivencia libre del punto final combinado fue 0 vs 97,2% (log rank test  $p < 0,0001$ ). (Gráficos 34 y 35)

**Gráfico 34. Supervivencia acumulada (24 meses) en los grupos con CA 125  $\geq 70$  y  $< 70$  U/ml**



**Gráfico 35. Supervivencia libre del punto final combinado en los grupos con CA 125  $\geq 70$  y  $< 70$  U/ml**



En el modelo proporcional de Cox, la presencia de CA 125  $> 70$  U/ml se asoció con un incremento del riesgo del punto final combinado (HR=106,95, IC95%=13,55-843,99,  $p < 0,0001$ ). El valor pronóstico independiente persistió después del ajuste para los indicadores pronósticos recomendados (clase funcional, distancia recorrida en el test de marcha de 6 minutos y NT-proBNP) con un HR=106,95,

IC95%=13,55-843,99,  $p<0,0001$ , así como según la estratificación de riesgo basal (HR=106,25, IC95%=10,48-1077,31,  $p<0,0001$ )

### Correlación de CA 125 con marcadores pronósticos en hipertensión arterial pulmonar

La concentración media de CA 125 fue  $183.52\pm 293.09$  U/ml, mediana de 34.00 U/ml, intervalo intercuartilo 25-75% de 16.25-312.75, rango 8.00-1612 U/ml.

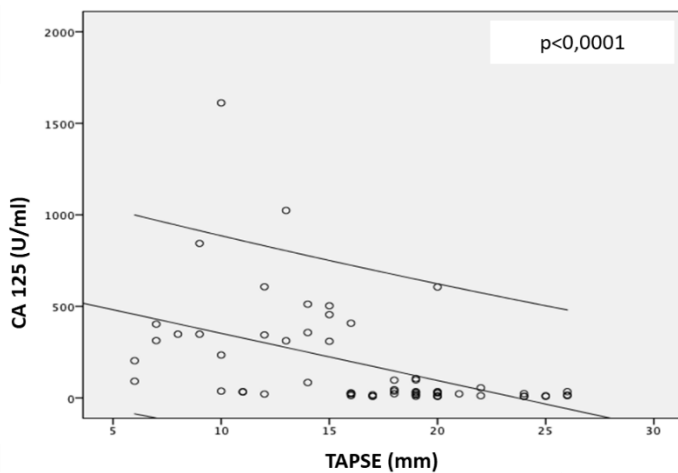
Correlación de CA 125 con parámetros ecocardiográficos

La correlación de CA 125 con el TAPSE fue negativa moderada (Rho de Spearman -0,639,  $p<0,0001$ ) (Gráfico 36)

Los niveles de CA 125 de acuerdo con la presencia o ausencia de indicadores de disfunción del ventrículo derecho se muestran en la tabla 12.

El CA 125 fue mayor en presencia de dilatación y disfunción del ventrículo derecho, así como en presencia de derrame pericárdico.

**Gráfico 36. Correlación de CA 125 con TAPSE**



Abreviaturas: CA 125 antígeno carbohidrato 125, TAPSE excursión sistólica del anillo tricuspideo

**Tabla 12. Niveles de CA 125 (U/ml) según la presencia o ausencia de indicadores ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho**

<b>Variable</b>	<b>Ausente</b>	<b>Presente</b>	<b>p</b>
Dilatación de ventrículo derecho	17.20±10.35	198.64±301.75	<0.0001
Derrame pericárdico	91.20±200.437	368.15±361.19	<0.0001
Disfunción del ventrículo derecho	77.69±153.143	501.00±379.89	0.001

#### Correlación de CA 125 con parámetros hemodinámicos

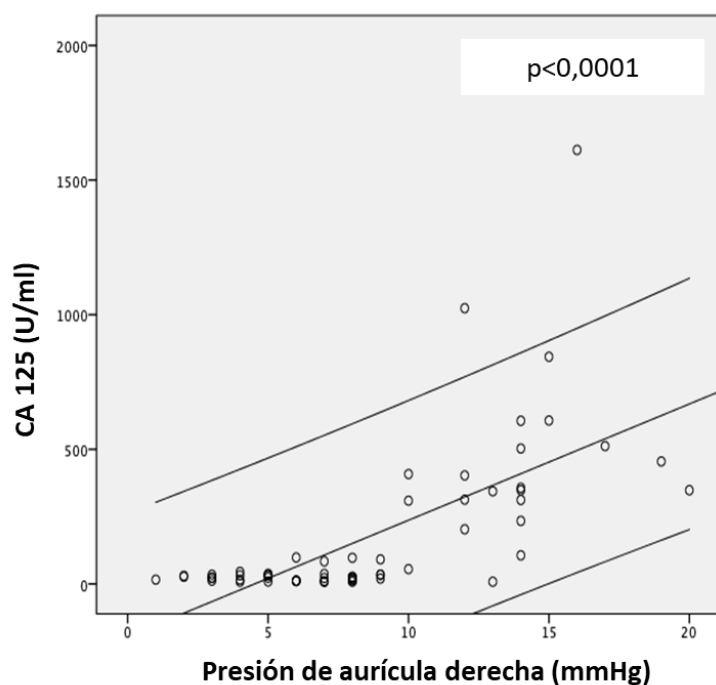
La correlación entre CA 125 y parámetros hemodinámicos se detalla en la tabla 13 y se muestra en los gráficos 37, 38, 39 y 40. Esta correlación fue positiva baja con la presión arterial pulmonar sistólica y media, positiva moderada con presión de aurícula derecha y resistencia vascular pulmonar, negativa moderada con gasto cardíaco, índice cardíaco, volumen sistólico y saturación venosa mixta.

**Tabla 13. Correlación de CA 125 con parámetros hemodinámicos**

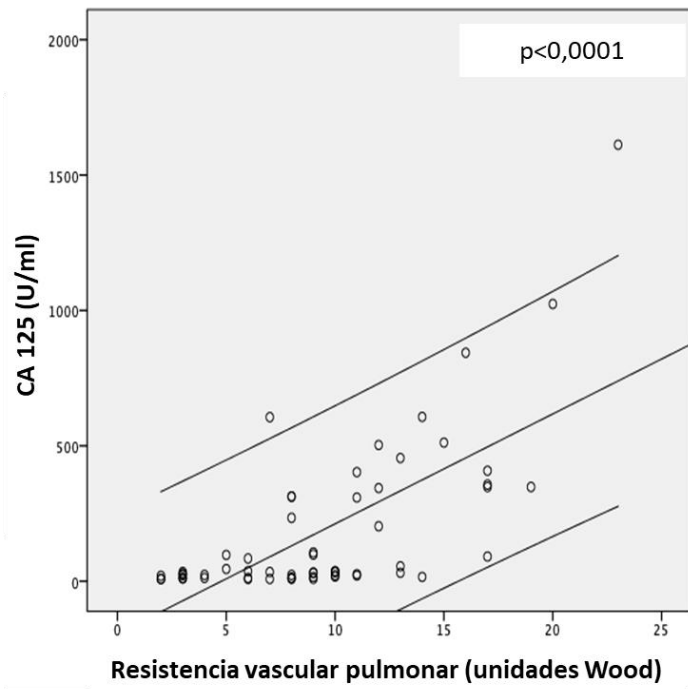
<b>Variable</b>	<b>Rho de Spearman</b>	<b>p</b>	<b>Interpretación</b>
Presión arterial pulmonar sistólica	0.273	0.036	Correlación positiva baja
Presión arterial pulmonar diastólica	0.170	0.197	No significativa
Presión arterial pulmonar media	0.260	0.045	Correlación positiva baja
Presión arterial de oclusión pulmonar	-0.085	0.517	No significativa
Presión de aurícula derecha	0.677	<0.0001	Correlación positiva moderada

Índice cardíaco	-0.617	<0.0001	Correlación negativa moderada
Resistencia vascular pulmonar	0.639	<0.0001	Correlación positiva moderada
Volumen sistólico	-0.413	0.001	Correlación negativa moderada
Saturación venosa mixta de oxígeno	-0.640	<0.0001	Correlación negativa moderada

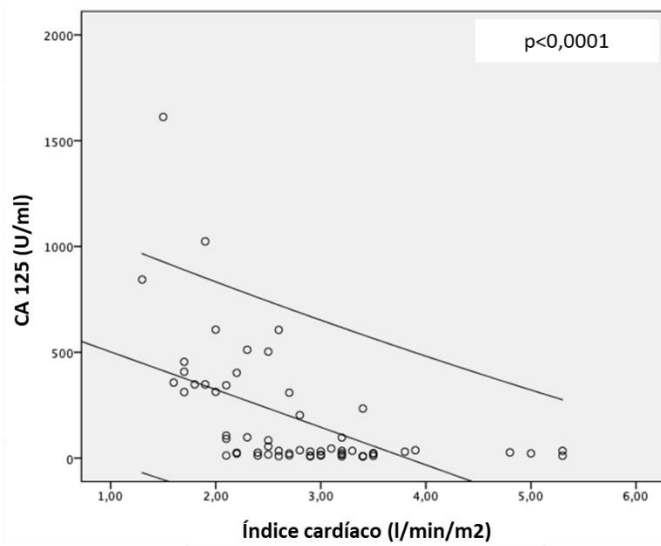
**Gráfico 37. Correlación de CA 125 con presión de aurícula derecha**



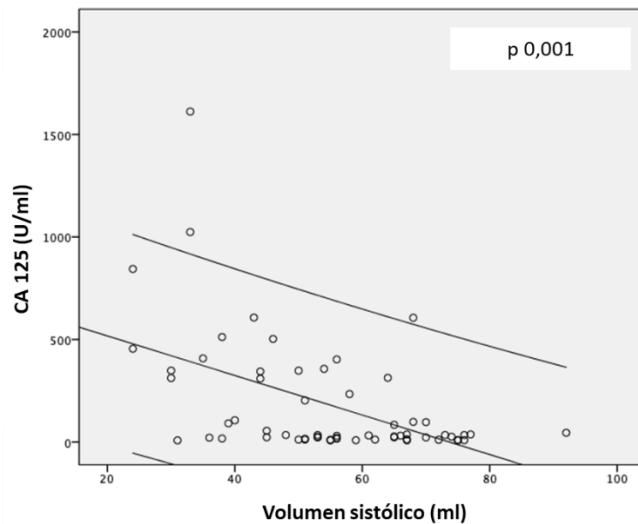
**Gráfico 38. Correlación de CA 125 con resistencia vascular pulmonar**



**Gráfico 39. Correlación de CA 125 con índice cardíaco**



**Gráfico 40. Correlación de CA 125 con volumen sistólico**



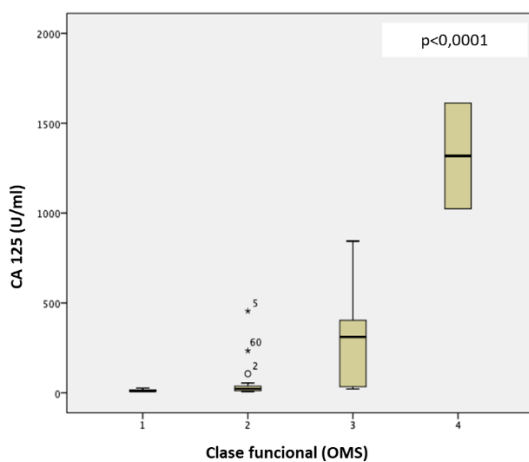
### Correlación de CA 125 con parámetros de capacidad funcional

La capacidad funcional se evaluó a través de la clase funcional de la OMS y la distancia recorrida en metros en el test de marcha de seis minutos.

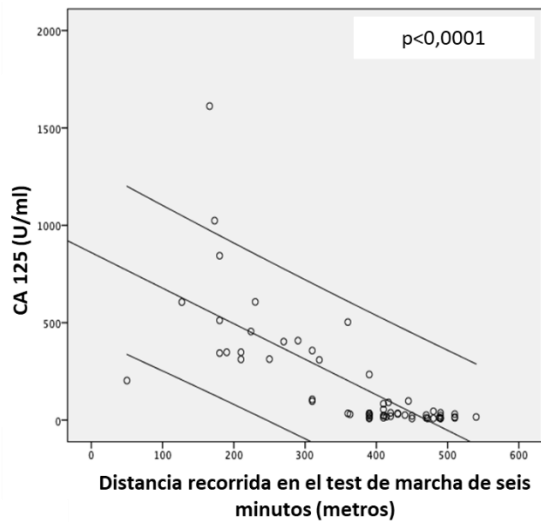
Los niveles de CA 125 se incrementaron a medida que la clase funcional empeoró, con valores de 1 a 4 de  $13.17 \pm 6.94$ ;  $50.54 \pm 94.26$ ,  $268.54 \pm 226.02$  y  $1318.00 \pm 415.78$  (ANOVA  $p < 0.0001$ ) (Gráfico 37)

El CA 125 tuvo una correlación negativa alta con la prueba de caminata de 6 minutos (Rho de Spearman  $-0.789$ ,  $p < 0.0001$ ). (Gráfico 38)

### Gráfico 37. Correlación de CA 125 con la clase funcional



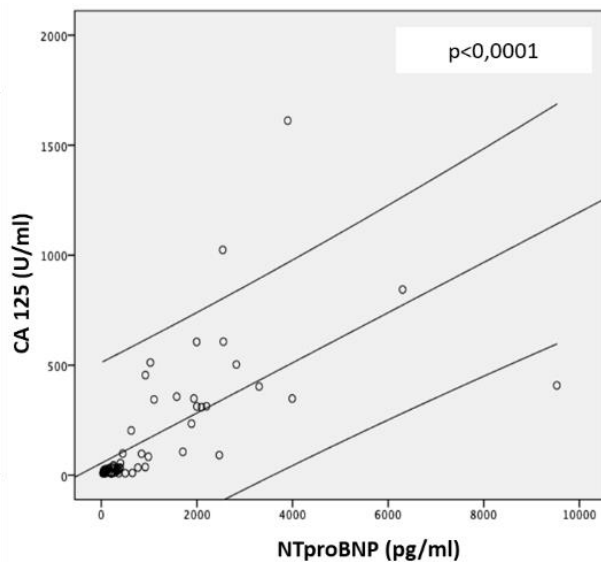
### Gráfico 38. Correlación de CA 125 con el test de marcha de seis minutos



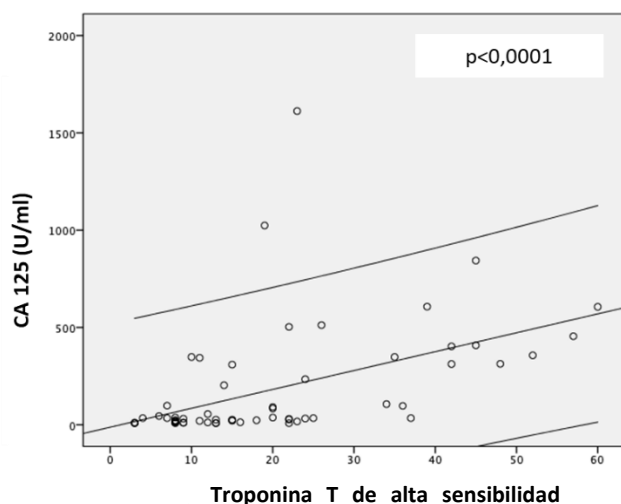
Correlación de CA 125 con biomarcadores

El CA 125 tuvo una correlación positiva alta con NT-proBNP (Rho de Spearman 0.827,  $p < 0.0001$ ) y positiva moderada con TnTas (Rho de Spearman 0.626,  $p < 0.0001$ ) y positiva (Gráficos 41 y 42)

**Gráfico 42. Correlación de CA 125 con NT-proBNP**



**Gráfico 42. Correlación de CA 125 con Troponina T de alta sensibilidad**



## Discusión

En esta población de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, el antígeno carbohidrato 125 fue un predictor independiente de mortalidad, hospitalización y empeoramiento de la hipertensión pulmonar. Su elevación en plasma se asoció a resultados adversos, presentando una correlación con marcadores de riesgo bien establecidos, clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos, de capacidad de ejercicio y también con otros biomarcadores.

### *Características de la población*

Los pacientes incluidos en este estudio fueron mayoritariamente adultos jóvenes y con amplio predominio del sexo femenino, un perfil demográfico similar a la población de HAP en el registro argentino RECOPIAR publicado recientemente (Echazarreta et al., 2021), aunque más añosa que en el registro argentino de Talavera y col, de 2014 (Talavera et al., 2014). Seguramente estas diferencias tengan relación con la transición demográfica a la que estamos asistiendo en HAP, donde el diagnóstico de esta condición en registros contemporáneos se realiza en pacientes más añosos. La edad y la amplia predominancia del sexo femenino de nuestra población también están en concordancia con otros registros latinoamericanos que dieron a conocer sus datos recientemente, y es más joven que la de registros europeos (Valverde et al, 2018) (Hoepfer et al., 2016).

En relación con la etiología, el grupo predominante es la HAP idiopática, un dato que sistemáticamente se repite en todos los registros tanto de países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo como el nuestro y otros países latinoamericanos. El segundo grupo en frecuencia, un tercio de la población en este estudio correspondió a la HAP asociada a la enfermedad del tejido conectivo. En este aspecto, difiere del RECOPIAR, donde el segundo grupo en frecuencia fue la HAP asociada a cardiopatías

congénitas y coincide con otros registros latinoamericanos como el brasilero (Alves et al., 2015), así como con registros norteamericanos (Badesch et al., 2010b; Benza et al., 2012; Frost et al., 2011b) y europeos (Hoepfer et al., 2015). Esta diferencia con el registro nacional se relaciona probablemente a que el estudio fue llevado a cabo en un centro de derivación para HAP como es el Instituto de Cardiología de Corrientes.

Un dato de suma relevancia es el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de certeza de HAP. Varios registros y ensayos clínicos han remarcado la importancia de un diagnóstico precoz. El diagnóstico temprano y oportuno puede reducir la incertidumbre emocional en los pacientes, disminuir el uso de recursos sanitarios y permitir el tratamiento en etapas más tempranas cuando las terapias pueden ser más efectivas, además de mejorar el pronóstico. Lamentablemente el diagnóstico de HAP es sistemáticamente tardío. Esta demora fue reportada ya en los primeros registros publicados a fines de la década del 90, con un tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 2 años (S. Rich et al., 1987). Lo más inquietante es que retraso en el diagnóstico definitivo de HAP no se ha modificado en registros contemporáneos, a pesar del tremendo avance en el conocimiento fisiopatológico de esta entidad en los últimos 20 años. De esta manera en registros de referencia que utilizamos habitualmente para realizar comparaciones con datos propios, como el registro español (REHAP), la media de este tiempo fue de 2.2 años (Escribano-Subias et al., 2012) y en el RECOPIRAR fue de 24±40 meses (Echazarreta et al., 2021). En este sentido, en esta pequeña población de pacientes el tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico de certeza fue menor, de 1.6±0.8 años, probablemente relacionado al nivel más alto de alerta para esta enfermedad en un centro de referencia.

El perfil de riesgo, al igual que en registros nacionales y regionales (Valverde et al., 2018) , mostró pacientes mayoritariamente con un perfil de riesgo intermedio y por lo tanto con alta tasa de utilización de terapia específica combinada para HAP.

#### *Caracterización fisiopatológica de la inflamación con CA 125 en la hipertensión arterial pulmonar*

En las vías fisiopatológicas involucradas el desarrollo de HAP, la vía inflamatoria tiene un rol fundamental tanto en el origen como en la perpetuación de mecanismos que favorecen la disfunción endotelial, proliferación e hipertrofia celular, fibrosis, trombosis, inhibición de la apoptosis y vasoconstricción.

La vía inflamatoria en HAP fue puesta en evidencia a través de la histopatología que demostró infiltrado inflamatorio mononuclear, nódulos linfoides terciarios perivasculares, un estrecho vínculo entre las enfermedades autoinmunes, el virus de la inmunodeficiencia humano y la infección por esquistosomiasis, y niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias (como interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6), y citoquinas quimiotácticas, con capacidad de activar, y atraer diversas familias de

leucocitos circulantes hacia sitios específicos en HAP (Huertas et al., 2020; Price et al., 2012; Tamura et al., 2018).

Varios fueron los biomarcadores inflamatorios estudiados en HAP, muchos de ellos con potencial rol en el pronóstico de estos pacientes (Berghausen et al., 2019a)

El factor de crecimiento y diferenciación-15 (GDF-15, por sus siglas en inglés), miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , se encuentra relacionado con procesos de diferenciación, remodelado y reparación celular. En HAPI se hallaron niveles elevados de GDF-15, estando estrechamente relacionado a una enfermedad más grave y peor pronóstico en estos pacientes. Además, se encontró que no se correlacionan con parámetros hemodinámicos y sí con NT-proBNP (Nickel et al., 2008).

Otro biomarcador inflamatorio analizado en HAP es la proteína quimiotáctica de monocitos-1, uno de los más relevantes y relacionado con activación e infiltración de monocitos y macrófagos. En HAP se relacionó con el proceso inflamatorio y remodelado vascular, sin hallarse relación con parámetros hemodinámicos ni pronóstico (Deshmane, n.d.). (Hashimoto et al., 2004; Kimura et al., 2001)

También la galectina 3 es otro biomarcador relacionado con la inflamación, neoplasias, insuficiencia cardíaca y en HAP específicamente se hallaron valores elevados que se relacionaron con la fibrosis vascular y cardíaca en estos pacientes, aunque no se encontró correlación entre galectina 3 y estructura y parámetros funcionales del VD (Calvier et al., 2016; Mazurek et al., 2017; Shen et al., 2019).

Se ha demostrado un nivel elevado de citoquinas circulantes en HAP, como manifestación de los fenómenos inflamatorios subyacentes en varios estudios que apoyan su rol en desarrollo y progresión de esta entidad. Interelequina (Il)  $1\beta$ , IL-6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  son citoquinas proinflamatorias, producidas por monocitos, macrófagos y células endoteliales, que además de inducir la proliferación de fibroblastos y CML promueven microtrombosis. Humbert y col. demostraron que los niveles de IL-6 tenían un impacto en la supervivencia de los pacientes con HAP; sin embargo, no se correlacionaron con parámetros hemodinámicos. Soon y col, hallaron resultados similares, evaluando los niveles de IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12p70. De esta manera, se establece que las citoquinas y quimioquinas, especialmente IL- $1\beta$  e IL-6 están estrechamente relacionadas con la activación del sistema inmunitario, responsable de la actividad inflamatoria en HAP (Humbert et al., 1995; Prins et al., 2018)(Soon et al., 2010)

En este contexto, junto con la congestión, se postula que uno de los principales estímulos para síntesis y liberación de CA 125 son las citoquinas inflamatorias. Nuñez y col. reportaron una correlación positiva entre galectina 3, Il-6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  en pacientes con insuficiencia cardíaca

izquierda (Núñez et al., 2015). En otro estudio de Nuñez y col. CA 125 se asoció con IL-6 y GDF-15 (Núñez et al., 2020b).

De esta manera, el incremento en plasma de CA 125, un biomarcador sencillo y de bajo costo, contribuye a poner de manifiesto esta vía fisiopatológica en la HAP, teniendo en cuenta que el dosaje de otros biomarcadores inflamatorios evaluados en HAP son costosos y de difícil acceso en la práctica clínica diaria.

En nuestro estudio, por una cuestión de costos no fue posible evaluar otros marcadores inflamatorios que avalen esta relación. Sin embargo, existen marcadores indirectos que permiten inferir esta interacción, como el subgrupo de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, de reconocida patogenia autoinmune e inflamatoria, fue el que más prevalencia tuvo de CA 125  $\geq 70$  U/ml, 70.8%, vs. 16.7% en HAPI.

Existen dos estudios, publicados en 2021, de Zhang y col. y Sahin y col. que evaluaron el CA 125 en HAP, pero incluyeron sólo pacientes con HAPI e HPTEC el primero (Zhang et al., 2021) y exclusivamente HAPI el segundo (Sahin et al., 2021), por lo cual este nuestro estudio es el primero en evaluar el CA 125 en HAP de diversas etiologías, como la asociada a enfermedad del tejido conectivo.

#### *Caracterización clínica de la congestión con CA 125 en la hipertensión arterial pulmonar*

Además de la estimulación a través de citoquinas inflamatorias, la congestión sistémica es el otro mecanismo responsable de la elevación de CA 125. La presión hidrostática elevada, el estrés mecánico y los estímulos inflamatorios en el contexto de la congestión pueden activar las células mesoteliales en las superficies serosas, lo que lleva a la sobreproducción y liberación de CA 125 (Kumric et al., 2021b).

La presencia de congestión en HAP es de suma importancia, ya que esta manifestación clínica es la resultante de la claudicación del ventrículo derecho con insuficiencia cardíaca derecha, principal causa de muerte en HAP (Vonk Noordegraaf et al., 2017).

En nuestro estudio, los valores más elevados de CA 125 se asociaron positivamente con insuficiencia cardíaca derecha, derrame pericárdico y valores más altos de presión de aurícula derecha en el cateterismo cardíaco derecho, como manifestaciones clínicas de congestión. Existió también una correlación positiva con NT-proBNP, un marcador de estrés miocárdico, en este caso por incremento de presiones en cavidades derechas y con la TnTas, relacionada con la injuria miocárdica, potenciando la relación de este biomarcador con la congestión y la inflamación.

Los primeros estudios que evaluaron esta asociación fueron aquellos que analizaron este biomarcador en pacientes con fallo cardíaco izquierdo, donde los niveles de CA 125 fueron sustancialmente más

elevados en individuos con derrames serosos y edema periférico que en aquellos sin estos signos de sobrecarga de volumen (Llàcer et al., 2018; Núñez et al., 2011, 2014; Núñez et al., 2021).

En una cohorte de 2949 pacientes ingresados con insuficiencia cardíaca izquierda aguda, el derrame pleural y la severidad de la insuficiencia tricúspidea, fueron los dos principales predictores independientes de la elevación de CA 125 (Miñana et al., 2020). En otro estudio reciente en 191 pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca izquierda, CA 125 estuvo fuertemente asociado de forma independiente con parámetros intravasculares (diámetro de la vena cava inferior) y congestión clínica (edema periférico y derrame pleural) (Llacer et al., 2021).

En hipertensión arterial pulmonar, la evidencia disponible del comportamiento del CA 125 como marcador de congestión es más limitada.

En 2021, Sahin y col (Sahin et al., 2021), en una población de 40 pacientes con HAPI, hallaron una asociación positiva con la elevación de CA 125 y marcadores de congestión como derrame pericárdico e incremento de la presión de aurícula derecha. El mismo año, Zhang y col (Zhang et al., 2021), en una cohorte de pacientes con HAPI e HPTEC encontraron esta misma asociación.

#### *Correlación del CA 125 con marcadores pronósticos en hipertensión arterial pulmonar*

La estratificación pronóstica precisa de los pacientes con HAP es de suma importancia, para indicar el tratamiento más adecuado y modificar la historia natural de una enfermedad devastadora.

La mayoría de los marcadores pronósticos identificados en la HAP están relacionados con la función del ventrículo derecho. Estos incluyen parámetros clínicos como la clase funcional, de capacidad de ejercicio, como la distancia recorrida en el test de marcha de seis minutos; variables ecocardiográficas, hemodinámicas y biomarcadores como el NT-proBNP marcador fundamentalmente de estrés parietal y la TnTas, de daño miocárdico (Humbert et al., 2022).

En relación con las variables ecocardiográficas reconocidas como marcadores pronósticos en HAP y que forman parte de la estratificación de riesgo de esta condición, CA 125, en nuestra población presentó correlación con el TAPSE, dilatación y disfunción del VD, así como con la presencia de derrame pericárdico, es decir no sólo con parámetros de estructura y función del ventrículo derecho sino también de congestión. Esta asociación se describió en insuficiencia cardíaca izquierda en varios estudios observacionales (Ghio et al., 2020). En HAP en los estudios de Zhang y col (Zhang et al., 2021), hallaron una correlación débil con el diámetro de fin de diástole del ventrículo derecho y la presencia de derrame pericárdico, con hallazgos similares por Sahin y col en pacientes con HAPI (Sahin et al., 2021)

Las variables hemodinámicas con valor pronóstico en HAP fueron analizadas en la totalidad de nuestros pacientes y se asociaron de manera significativa con  $CA\ 125 \geq 70\ U/ml$ , punto de corte de acuerdo a la curva COR con mayor sensibilidad y especificidad para predecir el punto final combinado de muerte/hospitalización/empeoramiento de la HP. La correlación a su vez con este biomarcador fue leve/baja con la presión arterial pulmonar media y no se encontró correlación con la presión wedge. Estas variables, si bien tienen su relevancia en insuficiencia cardíaca izquierda, carecen de valor pronóstico en HAP. La correlación en cambio fue moderada con la presión de aurícula derecha, también como manifestación objetiva de congestión, índice cardíaco, volumen sistólico y saturación venosa mixta.

Estos resultados coinciden con los de Sahin y col (Sahin et al., 2021), que hallaron también una correlación entre CA 125 e índice cardíaco y presión de aurícula derecha; Zhang y col (Zhang et al., 2021), además de las variables clásicas, también hallaron una correlación débil con la resistencia vascular pulmonar y la saturación venosa mixta de oxígeno. A diferencia de nuestro trabajo, no hallaron correlación con la presión arterial pulmonar media, y sí con la presión wedge, sin embargo, estas variables, no predicen riesgo en HAP.

A pesar de la subjetividad inherente a este síntoma, la clase funcional es uno de los marcadores más potentes en HAP para predecir pronóstico. Se analizó la correlación entre clase funcional (OMS), observándose que los niveles de CA 125 se incrementan de manera significativa a medida que empeora la CF. Hallazgos similares que correlacionan la CF en pacientes con fallo cardíaco izquierdo fueron extensamente valorados en estudios observacionales, mientras que en HAP, Sahin y col (Sahin et al., 2021), demostraron la correlación de este biomarcador con pacientes en CF III-IV.

A pesar de sus limitaciones, relacionadas a una prueba submáxima, el test de marcha es una prueba ampliamente conocida, reproducible y disponible que evalúa de manera objetiva la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP, cuando se la correlacionó con CA 125, tuvo una correlación negativa alta (-0.789). Los estudios de Sahin (Sahin et al., 2021) y Zhang en pacientes con HAPI y HAPI e HPTEC, respectivamente reportaron similares resultados (Zhang et al., 2021)

Varios estudios vincularon las troponinas con mal pronóstico de la HAP (Roy et al., 2014; Torbicki et al., 2003). Hoy en día no se la incluye dentro de los scores pronósticos clásicos de la HAP, sin embargo, su importancia radica en el hecho de explorar una vía fisiopatológica diferente como es la presencia de injuria miocárdica en pacientes con HAP, y se asocia de manera significativa con otros marcadores de riesgo establecidos como la CF; TM6M, NT-proBNP y fundamentalmente sobrevida. Cuando analizamos este biomarcador en nuestro estudio, su incremento estuvo asociado de manera significativa con el punto final combinado, presentado una correlación positiva moderada con CA 125.

Este es el primer estudio que evalúa esta correlación, entre un marcador de daño miocárdico como la troponina T de alta sensibilidad y un marcador inflamatorio y de congestión como el CA 125 en HAP. La relevancia más allá que informan sobre procesos fisiopatológicos diferentes, ambos se asocian a mayor riesgo cuando se elevan en pacientes con HAP, como quedó demostrado en esta cohorte de pacientes.

El NT-proBNP, un marcador fundamentalmente de estrés parietal ha sido extensamente evaluado en pacientes con HAP. Hoy en día es el biomarcador más utilizado en esta enfermedad para predecir riesgo tanto al momento del diagnóstico como en el seguimiento, disfunción del VD y eficacia del tratamiento (Humbert et al., 2022). En nuestro estudio, además de estar elevado de manera significativa en aquellos individuos que padecieron el punto final combinado, tuvo una correlación positiva alta con CA 125.

Esta correlación se objetivó también en pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda (Llàcer et al., 2018; Núñez et al., 2014), como en HAPI e HPTEC (Sahin et al., 2021). (Zhang et al., 2021)

En relación al CA 125 y NT-proBNP, a pesar de que la elevación de ambos está relacionada con congestión, en estudios observacionales de insuficiencia cardíaca izquierda, sugieren que el NT-proBNP es un biomarcador de congestión vascular, mientras que CA 125 de congestión intersticial, de allí su relevancia en HAP y fallo cardíaco derecho (Boorsma et al., 2020).(Núñez et al., 2022)

#### *Antígeno carbohidrato 125 y pronóstico en HAP*

En el presente estudio, encontramos que los niveles séricos de CA 125 se correlacionaron con todos los marcadores de riesgo establecidos de HAP. Además, CA 125 > 70 U/ml fue un predictor independiente del punto final combinado de muerte/hospitalización y empeoramiento de la HAP.

Dos estudios del año 2021 también establecieron esta relación entre CA 125 y eventos adversos en el seguimiento (Zhang et al., 2021), (Sahin et al., 2021). En nuestra cohorte de pacientes, incluimos pacientes de diferentes subgrupos de HAP, por lo tanto, es la primera referencia de la asociación de CA 125 con resultados adversos en pacientes con HAP de diferentes etiologías.

En comparación con aquellos con CA 125  $\leq$  70 U/ml, los pacientes con CA 125 > 70 U/ml presentaron niveles séricos más altos de NT-proBNP y TnTas, peores parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos, así como peor CF y distancia recorrida en el TM6M.

En el modelo de Cox, CA 125 > 70 U/ml se asoció con un incremento significativo de muerte y empeoramiento clínico, similar a los resultados observados en el estudio de Zhang y col (Zhang et al., 2021) y estudios de insuficiencia cardíaca izquierda (Núñez et al., 2014, 2020b), donde este biomarcador también se asoció con resultados adversos.

Por su estrecha relación con inflamación y congestión, CA 125 debe considerarse como un biomarcador que explora la vía inflamatoria y traduce insuficiencia cardíaca derecha en HAP; de allí su importancia crucial en el pronóstico de esta enfermedad.

### **Capítulo 3**

#### **Limitaciones del estudio**

El estudio actual tiene algunas limitaciones para considerar. La más importante fue el tamaño de la muestra relativamente pequeño y la falta de un grupo control sin HAP.

También, nuestra cohorte, incluyó exclusivamente pacientes con HAP (Grupo 1 de la clasificación clínica de HP), por lo que los resultados no son extrapolables a otros grupos de HP.

El período de seguimiento de dos años puede considerarse corto. Por esta razón, existe la necesidad de estudios de seguimiento más prolongados con un mayor número de pacientes.

#### **Conclusiones**

El antígeno carbohidrato 125 fue un predictor independiente de mortalidad/hospitalización/empeoramiento de la hipertensión pulmonar.

El CA 125 se asoció significativamente con otras variables clínicas, de imagen, capacidad de ejercicio, biomarcadores y hemodinámicas de valor pronóstico ya conocido y utilizadas para la estratificación de riesgo en pacientes con HAP.

El antígeno carbohidrato 125 puede ser utilizado en un modelo de predicción pronóstica, junto con variables reconocidas como biomarcadores, test de caminata de seis minutos, hemodinámicas y ecocardiográficas para identificar pacientes de mayor riesgo que pueden requerir un ajuste en el tratamiento diurético, optimización de terapias vasodilatadoras pulmonares y vigilancia clínica cercana.

## Recomendaciones e implicancias clínicas

De acuerdo con lo expuesto, se puede afirmar que el antígeno carbohidrato 125 tiene varias ventajas logísticas sobre otros biomarcadores que facilitan su transición de la investigación a la práctica clínica. El CA 125 se ha utilizado de forma rutinaria durante más de 30 años, principalmente para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer de ovario, y a diferencia de otros biomarcadores actualmente limitados al campo de investigación, el CA 125 está ampliamente disponibles en la mayoría de los laboratorios hospitalarios. También es un biomarcador que se mide siguiendo métodos estandarizados y altamente reproducibles; su determinación no es dependiente del tiempo de procesamiento, plasma o suero. Finalmente, el costo de la evaluación del CA 125 es significativamente menor que el costo de otros biomarcadores en esta área de investigación.

Igualmente existen algunos “vacíos” en el conocimiento actual. En primer lugar, si bien es un biomarcador conocido hace varias décadas, la fisiopatología del incremento del CA 125 en la HAP no es del todo conocido, recién en el último año se han publicado las primeras dos experiencias de su uso en esta población y este documento enriquece lo ya divulgado. La gran mayoría de la evidencia se extrapola de los estudios de insuficiencia cardíaca izquierda, donde el conocimiento y experiencia es mayor.

Finalmente, la utilidad clínica de esta glicoproteína para la estratificación del riesgo y el seguimiento debe confirmarse en estudios multicéntricos más amplios.

## Capítulo 4

### Bibliografía

- Aird, W. C. (2011). Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 9 Suppl 1, 118–129. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04312.x>
- Alabed, S., Garg, P., Johns, C. S., Alandejani, F., Shahin, Y., Dwivedi, K., Zafar, H., Wild, J. M., Kiely, D. G., & Swift, A. J. (2020). Cardiac magnetic resonance in pulmonary hypertension—an update. *Current Cardiovascular Imaging Reports*, 13(12), 1–9.
- Alves, J. L. J., Gavilanes, F., Jardim, C., Fernandes, C. J. C. D. S., Morinaga, L. T. K., Dias, B., Hoette, S., Humbert, M., & Souza, R. (2015). Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere:

- results from a registry of incident Brazilian cases. *Chest*, 147(2), 495–501.  
<https://doi.org/10.1378/chest.14-1036>
- Alves Jr, J. L., Gavilanes, F., Jardim, C., dos Santos Fernandes, C. J. C., Morinaga, L. T. K., Dias, B., Hoette, S., Humbert, M., & Souza, R. (2015). Pulmonary arterial hypertension in the southern hemisphere. *Chest*, 147(2), 495–501.
- Andreassen, A. K., Wergeland, R., Simonsen, S., Geiran, O., Guevara, C., & Ueland, T. (2006). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 98(4), 525–529.
- Arrillaga, F. C., & Ayerza, L. (1913). Sclérose de l'artère pulmonaire secondaire a certains états pulmonaires chroniques (cardiaques noirs). *Arch. Mal. Coeur*, 6, 518–529.
- Aryal, S. R., Sharifov, O. F., & Lloyd, S. G. (2020). Emerging role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the management of pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 29(156).
- Badagliacca, R., Papa, S., Poscia, R., Valli, G., Pezzuto, B., Manzi, G., Torre, R., Gianfrilli, D., Sciomer, S., Palange, P., & others. (2019). The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(3), 306–314.
- Badesch, D. B., Raskob, G. E., Elliott, C. G., Krichman, A. M., Farber, H. W., Frost, A. E., Barst, R. J., Benza, R. L., Liou, T. G., Turner, M., & others. (2010a). Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*, 137(2), 376–387.
- Badesch, D. B., Raskob, G. E., Elliott, C. G., Krichman, A. M., Farber, H. W., Frost, A. E., Barst, R. J., Benza, R. L., Liou, T. G., Turner, M., & others. (2010b). Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*, 137(2), 376–387.
- Banaszkiewicz, M., Głkasecka, A., Darocha, S., Florczyk Michałand Pietrasik, A., Kłedziński, P., Piłka Michałand Torbicki, A., & Kurzyna, M. (2022). Circulating blood-based biomarkers in pulmonary hypertension. *Journal of Clinical Medicine*, 11(2), 383.
- Barst, R. J., Chung, L., Zamanian, R. T., Turner, M., & McGoon, M. D. (2013). Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest*, 144(1), 160–168.

- Barst, R. J., Rubin, L. J., Long, W. A., McGoon, M. D., Rich, S., Badesch, D. B., Groves, B. M., Tapson, V. F., Bourge, R. C., Brundage, B. H., & others. (1996). A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, *334*(5), 296–301.
- Benza, R. L., Miller, D. P., Barst, R. J., Badesch, D. B., Frost, A. E., & McGoon, M. D. (2012). An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*, *142*(2), 448–456.
- Berghausen, E. M., Feik, L., Zierden, M., Vantler, M., & Rosenkranz, S. (2019a). Key inflammatory pathways underlying vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Herz*, *44*(2), 130–137.
- Berghausen, E. M., Feik, L., Zierden, M., Vantler, M., & Rosenkranz, S. (2019b). Key inflammatory pathways underlying vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Herz*, *44*(2), 130–137.
- Berghausen, E. M., Feik, L., Zierden, M., Vantler, M., & Rosenkranz, S. (2019c). Key inflammatory pathways underlying vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Herz*, *44*(2), 130–137.
- Blanc, J., Vouhé, P., & Bonnet, D. (2004). Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, *350*(6), 623.
- Boorsma, E. M., ter Maaten, J. M., Damman, K., Dinh, W., Gustafsson, F., Goldsmith, S., Burkhoff, D., Zannad, F., Udelson, J. E., & Voors, A. A. (2020). Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Cardiology*, *17*(10), 641–655.
- Braunwald, E. (1992). *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine/Ed. E. Braunwald*. Philadelphia.: Saunders.--1992.--1874, XI. IV p.
- Budhiraja, R., Tuder, R. M., & Hassoun, P. M. (2004). Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*, *109*(2), 159–165.
- Calvier, L., Legchenko, E., Grimm, L., Sallmon, H., Hatch, A., Plouffe, B. D., Schroeder, C., Bauersachs, J., Murthy, S. K., & Hansmann, G. (2016). Galectin-3 and aldosterone as potential tandem biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Heart*, *102*(5), 390–396.
- CEPAL, N. U. (2014). *Propuesta de código de buenas prácticas de las estadísticas de América Latina y el Caribe y plan de implementación para 2012-2013*.
- Chami, H. el, & Hassoun, P. M. (2011). Inflammatory mechanisms in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Comprehensive Physiology*, *1*(4), 1929–1941.

- Channick, R., and Aline Frey, Gaine, S., Ghofrani, H.-A., Hoeper, M., Lang, I., Mclaughlin, V., Preiss, R., Simonneau, G., Sitbon, O., Stefani, M., Tapson, V., Galie, N., & Rubin, L. J. (n.d.). Selexipag Prolongs the Time to Morbidity/Mortality Events in Key Subgroup Populations: Results from GRIPHON, a Randomized Controlled Study in Pulmonary Arterial Hypertension. In *A98. CLINICAL TRIALS AND OUTCOMES IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION* (pp. A2199–A2199). [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1\\_MeetingAbstracts.A2199](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A2199)
- Cober, N. D., VandenBroek, M. M., Ormiston, M. L., & Stewart, D. J. (2022). Evolving Concepts in Endothelial Pathobiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Hypertension*, 10–1161.
- Colombo, P. C., Onat, D., Harxhi, A., Demmer, R. T., Hayashi, Y., Jelic, S., LeJemtel, T. H., Bucciarelli, L., Kebschull, M., Papapanou, P., & others. (2014). Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *European Heart Journal*, 35(7), 448–454.
- Coronel, M. L., Diez, M., Lema, L. R., Lescano, A. J., & Perrone, S. V. (2022). *Recomendaciones para la realización de cateterismo cardíaco derecho en hipertensión pulmonar*.
- Cournand, A. F. (1956). Control of the pulmonary circulation in man with some remarks on methodology. *Nobel Lecture*, 531.
- D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M., Kernis, J. T., & others. (1991). Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine*, 115(5), 343–349.
- de Cardiologia, F. A. (2010). Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. *Diseño Del Registro HINPULSAR: Hipertensión Pulmonar y Asociaciones En La Argentina*. *Insuf Card*, 5(3), 126–131.
- de Cardiología, S. A., de Cardiología, S. A., de Pediatría, S. A., & de Reumatología, S. A. (2017). Guías argentinas de consenso en diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Argent de Cardiol*, 85.
- Deboeck, G., Scoditti, C., Huez, S., Vachiéry, J.-L., Lamotte, M., Sharples, L., Melot, C., & Naeije, R. (2012). Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 40(6), 1410–1419.
- Deshmane, M. C. (n.d.). Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interferon Cytokine Res*, 29.

- Dhoble, S., Patravale, V., Weaver, E., Lamprou, D. A., & Patravale, T. (2022). Comprehensive Review on Novel Targets and Emerging Therapeutic Modalities for Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Pharmaceutics*, 121792.
- Dorfmüller, P., Perros, F., Balabanian, K., & Humbert, M. (2003). Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 22(2), 358–363.
- Dresdale, D. T., Schultz, M., & Michtom, R. J. (1951). Primary pulmonary hypertension: I. Clinical and hemodynamic study. *The American Journal of Medicine*, 11(6), 686–705.
- Echazarreta, D. F., Perna, E. R., Coronel, M. L., Diez, M., Lescano, A. J., Atamañuk, A. N., Mazzei, J. A., Cánova, J. O., Svelitza, G. N., Nitsche, A., Babini, A., Casado, G., Haag, D. F., Cazalas, M., & Stepffer, C. (2021). Collaborative registry of pulmonary hypertension in Argentina (RECOPILAR). Final analysis. *Medicina*, 81(2), 180–190.
- el Chami, H., & Hassoun, P. M. (2012). Immune and inflammatory mechanisms in pulmonary arterial hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 55(2), 218–228.
- Escribano-Subias, P., Blanco, I., López-Meseguer, M., Lopez-Guarch, C. J., Roman, A., Morales, P., Castillo-Palma, M. J., Segovia, J., Gómez-Sanchez, M. A., & Barberà, J. A. (2012). Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal*, 40(3), 596–603.
- Euler, U. S. v, & Liljestrand, G. (1946). Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiologica Scandinavica*, 12(4), 301–320.
- Evans, C. E., Cober, N. D., Dai, Z., Stewart, D. J., & Zhao, Y.-Y. (2021). Endothelial cells in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 58(3).
- Farber, H. W., Miller, D. P., McGoon, M. D., Frost, A. E., Benton, W. W., & Benza, R. L. (2015). Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(3), 362–368.
- Fernandes, C. J. C. D. S., Jardim, C. V. P., Hovnanian, A., Hoette, S., Morinaga, L. K., & Souza, R. (2011). Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 5(5), 675–681.
- Fishman, A. P. (2004). Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 Suppl S), 2S–4S. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.019>
- Fishman, A. P. (2008). Historical perspective: a century of primary (idiopathic) pulmonary hypertension. In *Pulmonary Hypertension* (pp. 1–13). Springer.

- Forfia, P. R., Fisher, M. R., Mathai, S. C., Houston-Harris, T., Hemnes, A. R., Borlaug, B. A., Chamera, E., Corretti, M. C., Champion, H. C., Abraham, T. P., & others. (2006). Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *174*(9), 1034–1041.
- Forssmann, W. (1929). Die sondierung des rechten herzens. *Klinische Wochenschrift*, *8*(45), 2085–2087.
- Frost, A. E., Badesch, D. B., Barst, R. J., Benza, R. L., Elliott, C. G., Farber, H. W., Krichman, A., Liou, T. G., Raskob, G. E., Wason, P., & others. (2011a). The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*, *139*(1), 128–137.
- Frost, A. E., Badesch, D. B., Barst, R. J., Benza, R. L., Elliott, C. G., Farber, H. W., Krichman, A., Liou, T. G., Raskob, G. E., Wason, P., & others. (2011b). The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*, *139*(1), 128–137.
- Furchgott, R. F. (1999). Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide (nobel lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, *38*(13–14), 1870–1880.
- Galiè, N. (2001). Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? In *European Respiratory Journal* (Vol. 17, Issue 1, pp. 1–3). Eur Respiratory Soc.
- Galiè, N., Ghofrani, H. A., Torbicki, A., Barst, R. J., Rubin, L. J., Badesch, D., Fleming, T., Parpia, T., Burgess, G., Branzi, A., Grimminger, F., Kurzyna, M., & Simonneau, G. (2005). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, *353*(20), 2148–2157. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010>
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., & others. (2016). 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endor. *European Heart Journal*, *37*(1), 67–119.
- Galiè, N., McLaughlin, V. v, Rubin, L. J., & Simonneau, G. (2019). An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, *53*(1).
- Galiè, N., Olschewski, H., Oudiz, R. J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H. A., Badesch, D. B., McGoan, M. D., McLaughlin, V. v, Roecker, E. B., & others. (2008). Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies

- (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial h. *Circulation*, 117(23), 3010–3019.
- Galie, N., Palazzini, M., & Manes, A. (2010). Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *European Heart Journal*, 31(17), 2080–2086.
- Galie, N., Palazzini, M., & Manes, A. (2012). Vasoactive intestinal peptide in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(7), 786.
- Galiè, N., & Simonneau, G. (2013). The fifth world symposium on pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25S), D1--D3.
- Ghio, S., Mercurio, V., Fortuni, F., Forfia, P. R., Gall, H., Ghofrani, A., Mathai, S. C., Mazurek, J. A., Mukherjee, M., Richter, M., & others. (2020). A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 56(3).
- Gidwani, S., & Nair, A. (2014). The burden of pulmonary hypertension in resource-limited settings. *Global Heart*, 9(3), 297–310.
- Guignabert, C., & Dorfmüller, P. (2017). Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 38(05), 571–584.
- Harvey, W. (1628). *Exercitatio Anatomica De Motu Cordis Et Sanguinis In Animalibus* (Charles C. Thomas, Ed.; 1928th ed.).
- Hashimoto, K., Nakamura, K., Fujio, H., Miyaji, K., Morita, H., Kusano, K., Date, H., Shimizu, N., Emori, T., Matsubara, H., & others. (2004). Epoprostenol therapy decreases elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation Journal*, 68(3), 227–231.
- Hassoun, P. M., Mouthon, L., Barberà, J. A., Eddahibi, S., Flores, S. C., Grimminger, F., Jones, P. L., Maitland, M. L., Michelakis, E. D., Morrell, N. W., & others. (2009). Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(1\_Supplement\_S), S10--S19.
- Hatano, S. (1975). Primary pulmonary hypertension. *Report of Committee World Health Organization*.
- Hoepfer, M. M., Benza, R. L., Corris, P., de Perrot, M., Fadel, E., Keogh, A. M., Kühn, C., Savale, L., & Klepetko, W. (2019). Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1).

- Hoepfer, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z.-C., & Gibbs, J. S. R. (2016). A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(4), 306–322.
- Hoepfer, M. M., Huscher, D., & Pittrow, D. (2015). Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *International Journal of Cardiology*, 203, 612–613.
- Hu, Y., Chi, L., Kuebler, W. M., & Goldenberg, N. M. (2020). Perivascular inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Cells*, 9(11), 2338.
- Huertas, A., Tu, L., Humbert, M., & Guignabert, C. (2020). Chronic inflammation within the vascular wall in pulmonary arterial hypertension: more than a spectator. *Cardiovascular Research*, 116(5), 885–893.
- Humbert, M., Guignabert, C., Bonnet, S., Dorfmueller, P., Klinger, J. R., Nicolls, M. R., Olschewski, A. J., Pullamsetti, S. S., Schermuly, R. T., Stenmark, K. R., & others. (2019). Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *European Respiratory Journal*, 53(1).
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoepfer, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Rosenkranz, S. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
- Humbert, M., & McLaughlin, V. v. (2009). The 4th world symposium on pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(1\_Supplement\_S), S1--S2.
- Humbert, M., Monti, G., Brenot, F., Sitbon, O., Portier, A., Grangeot-Keros, L., Duroux, P., Galanaud, P., Simonneau, G., & Emilie, D. (1995). Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151(5), 1628–1631.
- Humbert, M., Sitbon, O., & Simonneau, G. (2004). Treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, 351(14), 1425–1436.
- Kimura, H., Okada, O., Tanabe, N., Tanaka, Y., Terai, M., Takiguchi, Y., Masuda, M., Nakajima, N., Hiroshima, K., Inadera, H., & others. (2001). Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(2), 319–324.

- Kocken, J. M. M., & da Costa Martins, P. A. (2020). Epigenetic Regulation of Pulmonary Arterial Hypertension-Induced Vascular and Right Ventricular Remodeling: New Opportunities? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 8901.
- Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., & Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 34(4), 888–894.
- Kumric, M., Kurir, T. T., Bozic, J., Glavas, D., Saric, T., Marcelius, B., D’Amario, D., & Borovac, J. A. (2021a). Carbohydrate Antigen 125: A Biomarker at the Crossroads of Congestion and Inflammation in Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 7.
- Kumric, M., Kurir, T. T., Bozic, J., Glavas, D., Saric, T., Marcelius, B., D’Amario, D., & Borovac, J. A. (2021b). Carbohydrate Antigen 125: A Biomarker at the Crossroads of Congestion and Inflammation in Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 7.
- Lechartier, B., Chaouat, A., Aubert, J.-D., Schwitter, J., & others. (2022). Magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension: an overview of current applications and future perspectives. *Swiss Medical Weekly*, 5.
- Llàcer, P., Bayés-Genís, A., & Núñez, J. (2018). Carbohydrate antigen 125 in heart failure. *New Era in the Monitoring and Control of Treatment. Med Clin (Barc)*.
- Llacer, P., Gallardo, M. Á., Palau, P., Moreno, M. C., Castillo, C., Fernández, C., de la Espriella, R., Mollar, A., Santas, E., Minana, G., & others. (2021). Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure. *Medicina Clínica (English Edition)*, 156(12), 589–594.
- Llucà-Valldeperas, A., van Wezenbeek, J., Goumans, M.-J., & de Man, F. S. (2021). The battle of new biomarkers for right heart failure in pulmonary hypertension: is the queen of hearts NT-proBNP defeated at last? In *European Respiratory Journal* (Vol. 57, Issue 4). Eur Respiratory Soc.
- Maron, B. A., Zamanian, R. T., & Waxman, A. B. (2016). *Pulmonary hypertension*. Springer.
- Marra, A. M., Bossone, E., Salzano, A., D’Assante, R., Monaco, F., Ferrara, F., Arcopinto, M., Vriz, O., Suzuki, T., & Cittadini, A. (2018). Biomarkers in pulmonary hypertension. *Heart Failure Clinics*, 14(3), 393–402.
- Martins e Silva, J. (2009). From the discovery of the circulation of the blood to the first steps in hemorheology: part 1. *Revista Portuguesa de Cardiologia: Orgao Oficial Da Sociedade*

*Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology : An Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 28(11), 1245–1268.

Mazurek, J. A., Horne, B. D., Saeed, W., Sardar, M. R., & Zolty, R. (2017). Galectin-3 levels are elevated and predictive of mortality in pulmonary hypertension. *Heart, Lung and Circulation*, 26(11), 1208–1215.

Mazzei, J. A., Cáneva, J. O., Khoury, M., & Melero, M. J. (2015). Mortalidad por hipertensión arterial pulmonar idiopática en la Argentina. *Insuficiencia Cardíaca*, 10(3), 111–118.

Mazzei, J. A., & Mazzei, M. E. (2011). A tribute: Abel Ayerza and pulmonary hypertension. In *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* (Vol. 20, Issue 122, pp. 220–221). <https://doi.org/10.1183/09059180.00006811>

McLaughlin, V. v, Channick, R., Chin, K., Frey, A., Gaine, S., Ghofrani, A., Hoeper, M., Lang, I., Preiss, R., Rubin, L. J., & others. (2015). Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10S), A1538--A1538.

McLaughlin, V. v, Shah, S. J., Souza, R., & Humbert, M. (2015). Management of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(18), 1976–1997.

Mehra, M. R., Park, M. H., Landzberg, M. J., Lala, A., & Waxman, A. B. (2013). Right heart failure: toward a common language. *Pulmonary Circulation*, 3(4), 963–967.

Mercurio, V., Hassan, H. J., Naranjo, M., Cuomo, A., Mazurek, J. A., Forfia, P. R., Balasubramanian, A., Simpson, C. E., Damico, R. L., Kolb, T. M., & others. (2022). Risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension: the role of echocardiography. *Journal of Clinical Medicine*, 11(14), 4034.

Miñana, G., de la Espriella, R., Mollar, A., Santas, E., Núñez, E., Valero, E., Bodó, V., Chorro, F. J., Fernández-Cisnal, A., Martí-Cervera, J., & others. (2020). Factors associated with plasma antigen carbohydrate 125 and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in acute heart failure. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 9(5), 437–447.

Morales-Blanhir, J. E., Carmona-Rubio, A. E., de Jesus Rosas-Romero, M., de Márquez, G. S. V., & Arbo-Oze-de-Morvil, G. A. (2014). Pulmonary arterial hypertension, a rare entity. *Revista de Investigación Clínica*, 66(1), 65–78.

- Morrell, N. W., Aldred, M. A., Chung, W. K., Elliott, C. G., Nichols, W. C., Soubrier, F., Trembath, R. C., & Loyd, J. E. (2019). Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1).
- MOSER, K. M., SPRAGG, R. G., UTLEY, J., & DAILY, P. A. T. O. (1983). Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries: results of thromboendarterectomy in 15 patients. *Annals of Internal Medicine*, 99(3), 299–305.
- Motley, H. L., Cournand, A., Werko, L., Himmelstein, A., & Dresdale, D. (1947). The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 150(2), 315–320.
- Newman, J. H. (2005). Pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(9), 1072–1077. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-684OE>
- Nickel, N., Golpon, H., Greer, M., Knudsen, L., Olsson, K., Westerkamp, V., Welte, T., & Hoeper, M. M. (2012). The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 39(3), 589–596.
- Nickel, N., Kempf, T., Tapken, H., Tongers, J., Laenger, F., Lehmann, U., Golpon, H., Olsson, K., Wilkins, M. R., Gibbs, J. S. R., & others. (2008). Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 178(5), 534–541.
- Núñez, J., Bayés-Gen<sup>1</sup>, A., Revuelta-López, E., ter Maaten, J. M., Miñana, G., Barallat, J., Cserkóová, A., Bodi, V., Fernández-Cisnal, A., Núñez, E., & others. (2020a). Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIOSTAT-CHF study subanalysis. *Heart Failure*, 8(5), 386–397.
- Núñez, J., Bayés-Gen<sup>1</sup>, A., Revuelta-López, E., ter Maaten, J. M., Miñana, G., Barallat, J., Cserkóová, A., Bodi, V., Fernández-Cisnal, A., Núñez, E., & others. (2020b). Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIOSTAT-CHF study subanalysis. *Heart Failure*, 8(5), 386–397.
- Núñez, J., de la Espriella, R., Miñana, G., Santas, E., Llácer, P., Núñez, E., Palau, P., Bod<sup>1</sup>, V., Chorro, F. J., Sanchis, J., & others. (2021). Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *European Journal of Heart Failure*, 23(9), 1445–1457.
- Núñez, J., de la Espriella, R., Rossignol, P., Voors, A. A., Mullens, W., Metra, M., Chioncel, O., Januzzi, J. L., Mueller, C., Richards, A. M., & others. (2022). Congestion in heart failure: a

- circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*.
- Núñez, J., Miñana, G., González, M., Garcia-Ramón, R., Sanchis, J., Bodí, V., Núñez, E., Chorro, F. J., Llàcer, A., & Miguel, A. (2011). Antigen carbohydrate 125 in heart failure: Not just a surrogate for serosal effusions? *International Journal of Cardiology*, *146*(3), 473–474.
- Núñez, J., Minana, G., Núñez, E., Chorro, F. J., Bodí, V., & Sanchis, J. (2014). Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Failure Reviews*, *19*(5), 575–584.
- Núñez, J., Rabinovich, G. A., Sandino, J., Mainar, L., Palau, P., Santas, E., Villanueva, M. P., Núñez, E., Bodí, V., Chorro, F. J., & others. (2015). Prognostic value of the interaction between galectin-3 and antigen carbohydrate 125 in acute heart failure. *PLoS One*, *10*(4), e0122360.
- Núñez-Marín, G., de la Espriella, R., Santas, E., Lorenzo, M., Miñana, G., Núñez, E., Bodí, V., González, M., Górriz, J. L., Bonanad, C., & others. (2021). CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*, *10*(5), 475–483.
- Olschewski, H., Walmrath, D., Schermuly, R., Ghofrani, H. A., Grimminger, F., & Seeger, W. (1996). Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Annals of Internal Medicine*, *124*(9), 820–824.
- Orozco-Levi, M., Cáneva, J., Fernandes, C., Restrepo-Jaramillo, R., Zayas, N., Conde, R., Diez, M., Jardim, C., Pacheco Gallego, M. C., Melatini, L., & others. (2022). Differences in health policies for drug availability in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension across Latin America. *Pulmonary Circulation*, *12*(1), e12012.
- Price, L. C., Wort, S. J., Perros, F., Dorfmueller, P., Huertas, A., Montani, D., Cohen-Kaminsky, S., & Humbert, M. (2012). Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest*, *141*(1), 210–221.
- Prins, K. W., Archer, S. L., Pritzker, M., Rose, L., Weir, E. K., Sharma, A., & Thenappan, T. (2018). Interleukin-6 is independently associated with right ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *37*(3), 376–384.
- Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R. N., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Jansa, P., Jing, Z.-C., le Brun, F.-O., Mehta, S., & others. (2013). Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, *369*, 809–818.

- Rabinovitch, M., Guignabert, C., Humbert, M., & Nicolls, M. R. (2014). Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circulation Research*, *115*(1), 165–175. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301141>
- Ranchoux, B., Antigny, F., Rucker-Martin, C., Hautefort, A., Pécoux, C., Bogaard, H. J., Dorfmueller, P., Remy, S., Lecerf, F., Planté, S., & others. (2015). Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension. *Circulation*, *131*(11), 1006–1018.
- Rich, S., Dantzker, D. R., Ayres, S. M., Bergofsky, E. H., Brundage, B. H., Detre, K. M., Fishman, A. P., Goldring, R. M., Groves, B. M., Koerner, S. K., & others. (1987). Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Annals of Internal Medicine*, *107*(2), 216–223.
- Rich, S. E. (1998). Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension. [Http://Www. Who. Int/Ncd/Cvd/Pph. Html](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html).
- Rich, S., Kaufmann, E., & Levy, P. S. (1992). The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*, *327*(2), 76–81. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207093270203>
- Rich, S., & Lam, W. (1983). Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology*, *51*(9), 1560–1561.
- Rosenkranz, S., Howard, L. S., Gomberg-Maitland, M., & Hooper, M. M. (2020). Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation*, *141*(8), 678–693.
- Roy, A. K., McCullagh, B. N., Segurado, R., McGorrian, C., Keane, E., Keaney, J., Fitzgibbon, M. N., Mahon, N. G., Murray, P. T., & Gaine, S. P. (2014). Detection of high-sensitivity troponin in outpatients with stable pulmonary hypertension identifies a subgroup at higher risk of adverse outcomes. *Journal of Cardiac Failure*, *20*(1), 31–37.
- Rubin, L. J., Badesch, D. B., Barst, R. J., Galie, N., Black, C. M., Keogh, A., Pulido, T., Frost, A., Roux, S., Leconte, I., & others. (2002). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, *346*(12), 896–903.
- Sahin, A., Kaya, H., & Avci, O. (2021). Cancer antigen-125 is a predictor of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical Biochemistry*, *89*, 58–62.
- Santos-Gomes, J., Gandra, I., Adão, R., Perros, F., & Brás-Silva, C. (2022). An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*, 924873.

- Sanz, J., Sánchez-Quintana, D., Bossone, E., Bogaard, H. J., & Naeije, R. (2019). Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 73, Issue 12, pp. 1463–1482). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.076>
- Savai, R., Al-Tamari, H. M., Sedding, D., Kojonazarov, B., Muecke, C., Teske, R., Capecchi, M. R., Weissmann, N., Grimminger, F., Seeger, W., & others. (2014). Pro-proliferative and inflammatory signaling converge on FoxO1 transcription factor in pulmonary hypertension. *Nature Medicine*, 20(11), 1289–1300.
- Savarese, G., Paolillo, S., Costanzo, P., D'Amore, C., Cecere, M., Losco, T., Musella, F., Gargiulo, P., Marciano, C., & Perrone-Filardi, P. (2012). Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(13), 1192–1201.
- Shen, Q., Chen, W., Liu, J., & Liang, Q. (2019). Galectin-3 aggravates pulmonary arterial hypertension via immunomodulation in congenital heart disease. *Life Sciences*, 232, 116546.
- Simonneau, G., Barst, R. J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R. C., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S. D., & others. (2002). Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(6), 800–804.
- Simonneau, G., D'Armini, A. M., Ghofrani, H.-A., Grimminger, F., Jansa, P., Kim, N. H., Mayer, E., Pulido, T., Wang, C., Colorado, P., & others. (2016). Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(5), 372–380.
- Simonneau, G., Galie, N., Rubin, L. J., Langleben, D., Seeger, W., Domenighetti, G., Gibbs, S., Lebrec, D., Speich, R., Beghetti, M., & others. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12S), S5--S12.
- Sitbon, O., Channick, R., Chin, K. M., Frey, A., Gaine, S., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Hoeper, M. M., Lang, I. M., Preiss, R., & others. (2015). Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, 373(26), 2522–2533.
- Sitbon, O., & Howard, L. (2019). Management of pulmonary arterial hypertension in patients aged over 65 years. *European Heart Journal Supplements*, 21(Supplement\_K), K29--K36.

- Sitbon, O., Humbert, M., Jaïs, X., Ioos, V., Hamid, A. M., Provencher, S., Garcia, G., Parent, F., Hervé, P., & Simonneau, G. (2005). Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, *111*(23), 3105–3111.
- Soon, E., Holmes, A. M., Treacy, C. M., Doughty, N. J., Southgate, L., Machado, R. D., Trembath, R. C., Jennings, S., Barker, L., Nicklin, P., Walker, C., Budd, D. C., Pepke-Zaba, J., & Morrell, N. W. (2010). Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, *122*(9), 920–927. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762>
- Stenmark, K. R., Frid, M., & Perros, F. (2016). Endothelial-to-mesenchymal transition: an evolving paradigm and a promising therapeutic target in PAH. In *Circulation* (Vol. 133, Issue 18, pp. 1734–1737). Am Heart Assoc.
- Talavera, M. L., Cánova, J. O., Favaloro, L. E., Klein, F., Boughen, R. P., Bozovich, G. E., Ossés, J. M., Favaloro, R. R., & Bertolotti, A. M. (2014). Hipertensión arterial pulmonar: Registro de un centro de referencia en Argentina. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, *14*(2), 144–152.
- Tamura, Y., Phan, C., Tu, L., le Hiress, M., Thuillet, R., Jutant, E.-M., Fadel, E., Savale, L., Huertas, A., Humbert, M., & others. (2018). Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Clinical Investigation*, *128*(5), 1956–1970.
- Tiede, S. L., Gall, H., Dörr, O., dos Santos Guilherme, M., Troidl, C., Liebetrau, C., Voss, S., Voswinckel, R., Schermuly, R. T., Seeger, W., & others. (2015). New potential diagnostic biomarkers for pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, *46*(5), 1390–1396.
- Torbicki, A., Kurzyna, M., Kuca Pawełand Fijałkowska, A., Sikora, J., Florczyk Michałand Pruszczyk, P., Burakowski, J., & Wawrzynska, L. (2003). Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*, *108*(7), 844–848.
- Valverde, A. B., Soares, J. M., Viana, K. P., Gomes, B., Soares, C., & Souza, R. (2018). Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. *BMC Pulmonary Medicine*, *18*(1), 1–8.
- Vane, J. R. (1983). Nobel lecture. Adventures and excursions in bioassay--the stepping stones to prostacyclin. *Postgraduate Medical Journal*, *59*(698), 743.
- von Romberg, E. (1891). Über sklerose der lungenarterie. *Deutsch Archiv Für Klinische Medizin*, *48*, 197–206.

- Vonk Noordegraaf, A., Westerhof, B. E., & Westerhof, N. (2017). The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 69, Issue 2, pp. 236–243). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.047>
- Vonk-Noordegraaf, A., Haddad, F., Chin, K. M., Forfia, P. R., Kawut, S. M., Lumens, J., Naeije, R., Newman, J., Oudiz, R. J., Provencher, S., & others. (2013). Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25S), D22–D33.
- Wang, Y.-X. (2021). *Lung Inflammation in Health and Disease, Volume I*. Springer.
- Weatherald, J., Boucly, A., Peters, A., Montani, D., Prasad, K., Psocka, M. A., Zannad, F., Gomberg-Maitland, M., McLaughlin, V., Simonneau, G., & Humbert, M. (2022). The evolving landscape of pulmonary arterial hypertension clinical trials. *The Lancet*, 400(10366), 1884–1898. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01601-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01601-4)
- Wood, P. (1958). Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *British Heart Journal*, 20(4), 557.
- Yilmaz, M. B., Zorlu, A., Dogan, O. T., Karahan, O., Tandogan, I., & Akkurt, I. (2011). Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Cardiology*, 34(4), 244–248. <https://doi.org/10.1002/clc.20868>
- Yilmaz, M. B., Zorlu, A., & Tandogan, I. (2011). Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis. *International Journal of Cardiology*, 149(1), 80–82.
- Yuan, J. X.-J., Aldinger, A. M., Juhaszova, M., Wang, J., Conte Jr, J. v, Gaine, S. P., Orens, J. B., & Rubin, L. J. (1998). Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 98(14), 1400–1406.
- Zelniker, T. A., Huscher, D., Vonk-Noordegraaf, A., Ewert, R., Lange, T. J., Klose, H., Dumitrescu, D., Halank, M., Held, M., Gall, H., & others. (2018). The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clinical Research in Cardiology*, 107(6), 460–470.
- Zhang, Y., Jin, Q., Zhao, Z., Zhao, Q., Yu, X., Yan, L., Li, X., Duan, A., An, C., Ma, X., & others. (2021). Carbohydrate Antigen 125 Is a Biomarker of the Severity and Prognosis of Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8.
- Zhang, Y., & Wang, Y. (2022). *Cell-to-Cell Crosstalk: A New Insight into Pulmonary Hypertension*.

## Capítulo 5

### Anexos

#### Consentimiento informado para pacientes

Modelo de consentimiento informado para el paciente

Título: Nuevos biomarcadores en pacientes con hipertensión arterial pulmonar: Rol pronóstico del Antígeno Carbohidrato 125

Responsable: Maria Lorena Coronel. Instituto de Cardiología de Corrientes. Bolivar 1334. Cel: 3794403072

Objetivo del estudio: a Ud. se lo invita a participar en este estudio de investigación clínica, debido a que Ud presenta diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar, cuadro clínico que se caracteriza por presentar alguno de los siguientes signos y/o síntomas: falta de aire; fatiga; cansancio; sensación de ahogo; dolor precordial; palpitaciones; hinchazón de los tobillos, entre otros.

Existen algunos estudios en insuficiencia cardíaca que demostraron que la elevación de marcadores llamados Péptido Natriurético Cerebral y Antígeno Carbohidrato 125 se asocian con la presencia de congestión o retención de líquidos, identificando de esta manera a pacientes de alto riesgo.

Por ello el propósito de este estudio es determinar si el valor de estos biomarcadores constituye una herramienta útil para el pronóstico y manejo de pacientes con su enfermedad en nuestro medio.

Por participar en este estudio Ud no recibirá ningún beneficio adicional; pero el conocimiento obtenido de su colaboración podrá beneficiar a otras pacientes que padezcan hipertensión arterial pulmonar. Este estudio es totalmente gratuito.

Procedimientos del estudio: si decide participar en este estudio, se realizarán los siguientes procedimientos:

1. Se le pedirá que lea, firme y anote la fecha en este formulario, luego que el médico le haya explicado el estudio y una vez que sus preguntas hayan sido respondidas.
2. Se le realizará extracción de 10 cc de sangre venosa por única vez que se almacenarán en el laboratorio del Instituto de Cardiología de Corrientes, durante al menos 3 años.

Riesgos y molestias: los riesgos eventuales están relacionados con la extracción de sangre, los cuales podrían consistir en hematoma o dolor en el sitio de punción.

Ud no recibirá ningún pago, ni otro tipo de compensación por participar en este estudio.

Su participación es voluntaria, y si Ud. no desea participar, tenga presente que esto no significa pérdida del cuidado médico, al que todos tenemos derecho. Ud puede contactar a Maria Lorena Coronel ante cualquier consulta que tenga respecto a este estudio.

Confidencialidad: su consentimiento incluye también que los médicos responsables, revisen su historia clínica de ser necesario. La información obtenida puede ser revelada a través de publicaciones médicas, sin identificar a los participantes.

He leído y comprendido el presente formulario de consentimiento y mis preguntas han sido respondidas. Se me ha explicado el objetivo del estudio de esta investigación, los procedimientos, posibles riesgos y beneficios. Por lo tanto, presto consentimiento voluntariamente a participar en este estudio de investigación.

Paciente, Nombre y apellido completos:

Firma: Fecha:

Testigo, Nombre y apellido completos:

Firma: Fecha:

Médico informante, Nombre y apellido completos:

Firma: Fecha:

### **Abreviaturas**

angioTAC angiotomografía de tórax

ARE antagonista del receptor de endotelina

BMPR2 proteína morfogenética ósea tipo 2

BNP péptido natriurético cerebral tipo B

CA 125 antígeno carbohidrato 125

CC cardiopatía congénita

CCD cateterismo cardíaco derecho

CE célula endotelial

CF clase funcional

CML célula muscular lisa

DE desvío estándar

eGCS estimulante de la guanilato ciclasa soluble

EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Esq esquistosomiasis

ETC enfermedad del tejido conectivo

EVOP enfermedad venooclusiva pulmonar

FEVD fracción de eyección del ventrículo derecho

FNT factor de necrosis tumoral

GC gasto cardíaco

HAP hipertensión arterial pulmonar

HAPI hipertensión arterial pulmonar idiopática

HP hipertensión pulmonar

HPoP hipertensión portopulmonar

HPTEC hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

IC insuficiencia cardíaca

IFD5 inhibidor de fosfodiesterasa 5

Il interleuquina

IT insuficiencia tricuspídea

iv intravenoso

IVFSVD índice de volumen de fin de sístole del ventrículo derecho

IVS índice de volumen sistólico

K+ potasio

NT-proBNP porción amino terminal del pro-péptido natriurético cerebral

O<sub>2</sub> oxígeno

OMS Organización Mundial de Salud

ON óxido nítrico

PAOP presión arterial de oclusión pulmonar

PAP presión arterial pulmonar

PAPd presión arterial pulmonar diastólica

PAPm presión arterial pulmonar media

PAPs presión arterial pulmonar sistólica

Pg prostanoïdes

PgI<sub>2</sub> prostaciclina

PVC presión venosa central

PW presión wedge

RNMc resonancia nuclear magnética cardíaca

RVP resistencia vascular pulmonar

sc subcutáneo

TAPSE excursión sistólica del anillo tricuspídeo

TECP test de ejercicio cardiopulmonar

TM6M test de marcha de seis minutos

TnTas troponina T de alta sensibilidad

UW unidades Wood

VD ventrículo derecho

VI ventrículo izquierdo

VIH virus de la inmunodeficiencia humana

vo vía oral

VO<sub>2</sub> pico consumo miocárdico de oxígeno pico

VQ ventilación perfusión

**Constancia Institucional de acceso a la fuente de información, otorgada por las autoridades Institucionales donde se realizó la tesis**



**INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA DE CORRIENTES**  
"Juana Francisca Cabral"  
CONCESIONARIO FUN.CA.CORR.  
COMITÉ DE INVESTIGACIONES MÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION  
"DR. JOAQUIN GARCIA"



Corrientes, 25 de Septiembre de 2018

**Dra Maria Lorena Coronel**  
S/D

A través de la presente se notifica que en la reunión Nro. 08-18 del 29/05/2018 el Comité de Investigación *Aprueba* la siguiente documentación presentada, y le recuerda que se deben presentar Informes de avance y o final de acuerdo a las Normas del CIM:

Titulo: **"Nuevos Biomarcadores en hipertensión arterial pulmonar: rol pronósticos del antígeno carbohidrato 125"**

Se deja constancia que si bien este es un Comité de Investigación Institucional, cumple con los requisitos de velar por los Principios Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

Sin otro particular, saludamos atentamente.

Dra. MARIA CARMEN BANGHER  
Jefe del Dpto. de Docencia e Investigación  
Instituto de Cardiología de Corrientes

## **Curriculum abreviado del director y co director de tesis**

Curriculum abreviado del Prof. Dr. Jorge Osvaldo Gorodner Diamante

Lugar y Fecha de Nacimiento: Ciudad de Buenos Aires (Argentina), 10 de julio de 1936.

Doc. de Identidad: DNI 4.177.970 - Pasaporte: AAC818340

Domicilio: Padre Lavagna (ex San Martín) 97 (3400) Corrientes - Argentina.

Teléfonos: (54) (0379) 4422737 y 4437156 – (0379).15.4687232

e mail: gorodner@hotmail.com

Médico - Facultad de Medicina (Universidad de Buenos Aires)

Doctor en Medicina- Facultad de Medicina (Universidad de Buenos Aires)

Profesor Honorario de Medicina (Universidad de Buenos Aires)

Diplomado en Medicina Tropical (Universidad de Sao Paulo - Brasil)

Especialista en Enfermedades Infecciosas (MSPN)

Médico Especializado en Salud Pública (MSPN)

Académico Correspondiente de Medicina (Academia Nacional de Medicina de Bs Aires)

Académico Extranjero de Medicina (Real Academia de Med.y Cirugía de Galicia-España)

Académico Extranjero de Medicina (Academia de Medicina del Paraguay)

Maestro de la Medicina Latinoamericana (AMA/AMLA).

Director de la Carrera del Doctorado de la Universidad Nacional del Nordeste en Medicina

Director Carrera Especialización en Infectología-Fac. Medicina-Univ. Nac. Nordeste

Director Maestría Ciencias Médicas Tropicales - Fac. Medicina-Univ. Nac. Nordeste

Miembro de Honor de la Asociación Médica Argentina.

Miembro de Honor de la Asociación Médica Latinoamericana

Miembro del Grupo de Trabajo (Representante de la Academia Nacional de Medicina de Bs.Aires) a la Inter Academy Partnership for Science

Asesor Científico Académico de la Escuela de Graduados - Asociación Médica Argentina

Miembro del Consejo Asesor de Presidencia de la Asociación Médica Argentina

Presidente de la Sociedad Argentina Patologías Regionales y Medicina Tropical (AMA)

Presidente de la Asociación Médica Franco-Argentina

Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Emergentes

Secretario General Permanente de la Asociación Médica Latinoamericana

Miembro de la Sociedad Brasileira de Medicina Tropical

Ex-Profesor Titular de Infectología - Facultad de Medicina-Univ. Nac. Nordeste

Ex - Director - Investigador - Instituto de Medicina Regional – Univ. Nac. Nordeste

Ex Secretario de Ciencia y Tecnología - Facultad de Medicina-Univ. Nac. Nordeste

Ex Catedrático Visitante de la Universidad de Santiago de Compostela-España

Ex Profesor Visitante de la Universidad de Asunción (Paraguay).

Ex Director Maestría Ciencias Medio Ambiente y Salud - Fac .Med.-Univ. Nac. Nordeste

Ex Director Carrera Especialista en Salud Pública-Fac. Medicina-Univ. Nac. Nordeste

Ex Profesor Titular de Microbiología e Inmunología - Fac. Medicina - Univ Nac.Nordeste

Ex Jefe Helminología - Instituto Nacional de Microbiología “Carlos G. Malbrán” (MSPN)

Ex Jefe Microbiología - Instituto de Investigaciones Médicas “Alfredo Lanari”-UBA

Ex Asesor de Zoonosis, Reservorios y Vectores- Ministerio Salud Pública de la Nación

Ex Coordinador Nacional de Zoonosis-Ministerio Salud Pública de la Nación

Ex Ministro “ad – honorem” del Consejo de Salud de Corrientes

Ex Prosecretario de la Asociación Médica Argentina

Ex Secretario General de la Asociación Médica Argentina

Ex Fellow de la Real Sociedad de Medicina Tropical e Higiene de Londres

Ex Miembro Titular de la Sociedad de Patología Exótica de París

Ex Miembro de la Sociedad Italiana de Medicina Tropical

Ex Miembro de la Sociedad de Tisiología y Neumología del Paraguay

Ex Miembro de la Sociedad de Alergia e Inmunología del Paraguay

Ex Miembro de la Sociedad Brasileira de Infectología

Ex Miembro de la Sociedad Brasileira de Parasitología

Ex Miembro de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas (EEUU)

Ex Vicepresidente Latinoamericano-Enf. Infecciosas-Asoc. Med. Panamericana (EEUU)

Autor de 8 libros y 38 capítulos en libros de medicina

Autor de 96 trabajos publicados (31 en revistas y 65 en anales o proceedings)

Autor de 120 publicaciones de difusión en revistas, boletines, y diarios

Autor de 8 guías de trabajos prácticos y normas de procedimientos

Editor y Miembro del Comité de Redacción y Científico Consultivo de 10 publicaciones nacionales y extranjeras

Autor de 38 documentos, convenios, acuerdos y; de la Carrera del Doctorado Facultad de Medicina. Aprobada por la Universidad Nacional del Nordeste y la CONEAU

Director de 20 proyectos plurianuales de investigación institucional

Presentación de 50 trabajos de investigación en posters en Congresos y Jornadas

Dictado de 156 conferencias en Congresos y Jornadas científicas nacionales e internacionales

Dictado de 107 Cursos de post-grado nacionales y extranjeros, en calidad de Director, Coordinador, docente, docente invitado

Fundador y Director de 5 Carreras de Especialistas, Magister y Doctorado en Medicina

Formación de 29 becarios de pregrado, grado, iniciación y perfeccionamiento; 4 tesistas de Maestrías y 6 de Doctorado, 2 investigadores jóvenes, 5 profesionales rotantes y pasantes

Jurado en 46 Concursos Docentes Universitarios

Jurado Evaluador de 13 Becas y Premios

Jurado Evaluador de Proyectos de Investigación

Invitado al exterior en 55 oportunidades

Galardonado con 17 Premios y 25 distinciones, nacionales y extranjeras

Curriculum abreviado del Prof. Dr. Stella Maris Macin

Fecha de nacimiento: 25 de febrero de 1961

Lugar de nacimiento: Santa Fé

Nacionalidad: Argentina

D.N.I.: 14.531.928

Domicilio particular: Pujol 1876, Corrientes

Domicilio Laboral: Moreno 1240.

Domicilio Legal para el concurso: Av Pujol 1876

Teléfono: (0783) 35111

Correos electrónicos: [macinucic@hotmail.com](mailto:macinucic@hotmail.com)

Médica cirujana otorgado por la Facultad de Medicina de la UNNE. Diploma de Honor. Residencia en Cardiología Hospital Escuela General San Martín, Corrientes. Título: Médica Cardióloga. Recertificación del título de especialista en cardiología por Federación Argentina de Cardiología, Recertificación. Título Especialista en Cardiología otorgado por la UNNE. Curso de pos grado Cardiólogo Universitario: Título: Médica Cardióloga universitaria, UNNE. Magister en Cardiología, título otorgado por Universidad Católica de San Antonio, España, junio 2014. Doctora en “Doctorado en Ciencias de la Salud”, Universidad de Barceló, Buenos Aires, años 2013-2018, con Tesis aprobada con 10 sobresaliente “Dislipidemias en Síndrome coronario agudo: pronóstico a corto y largo plazo”. (2018). Categorizada en Categoría III por la Comisión Regional de Categorización NEA, en el marco del Programa de incentivos a docentes Investigadores, instituido por el Dto 2427/93, Resolución 950.

Actual Jefe de Trabajos prácticos cátedra de Farmacología Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Noreste (desde el año 1990 al 94 y desde el año 2000 a la fecha). Ex Docente de farmacología de pregrado años 1981 al 1985. Ex Docente en la cátedra Farmacología y terapéutica Kinésica, carrera de Kinesiología y Semiopatología Kinésica médica. Profesora del curso de posgrado “Metodología de la investigación en las ciencias biomédicas. Docente en cursos de post grado de estadística y cardiología. Docente de la carrera de especialista en terapéutica farmacológica y auditoria de medicamentos,

posgrado de enfermería. Docente post grado de endocrinología ginecológica y reproductiva. Docente del curso de postgrado de hipertensión arterial. Docente del Curso de Formación Continua en Cardiología, primera, segunda y tercera corte. Docente en los Módulos cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca. Coordinadora y Docente de Curso de Formación continua en cardiología 2014-2016. Integrante del Comité de insuficiencia cardiaca del Instituto de Cardiología. Vicepresidente del Comité de cardiopatía isquémica FAC-2005, Presidente Comité Cardiopatía isquémica FAC 2006-8. Ex Miembro Comité de Investigación y Docencia, Instituto de Cardiología 2003-2004. Instructora de Residentes, Instituto de Cardiología JF Cabral Corrientes 2000-2002. Investigador principal en varios estudios multicéntricos en Cardiología, en el pasado y en la actualidad. Revisora de revistas Nacionales e Internacionales (Circulation, Acta Medica, Future Cardiology, Circulation, Int. Journal of Medicine and Medical Sciences, Acta Medica, Revista Española de Cardiología). Arbitro en deferentes actividades estudiantiles, Concurso de trabajos de Investigación de la residencia y congresos (CONAREC, Congreso virtual por internet, Federación Argentina de Cardiología). Presentación y publicación de numerosos trabajos nacionales e internacionales, en revistas con y sin referato. Participación en proyectos de investigación científica en docencia-UNNE-, nacionales e internacionales. Realización de cursos en idioma, en la especialidad (pre y post grado). Curso de Conducción del aprendizaje, cátedra de Fisiología Humana, UNNE. Curso de Gestión de Calidad en los Servicios de Salud, UNNE. "Curso de Formación de investigadores Clínicos" 1999, GEDIC, Bs As, nivel básico y Superior, 1999. Certificado de la Escuela de Graduados de la AMA. Sociedad Argentina de Investigación clínica del "Curso de Formación de Investigadores Clínicos. 2005-2008. Curso de Bioética 2007-8. Cursos en atención primaria de salud (REMEDIAR), docente facilitador. Participación en actualización "Consenso de especialistas", 2005 y redacción de guías de dolor precordial, FAC. Redacción de Consenso en SCA 2006-7, 2010 y 2014, FAC. Consenso en SCA SATI 2008, Guías Angina crónica estable 2009 y 2015 en FAC. Participación en diferentes Registros de Cardiopatía Isquémica Crónica y ha participado durante el año 2015 como responsable de la Institución: Instituto de Cardiología JF Cabral Corrientes en el Relevamiento Nacional de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del ST (ARGEN-IAM-ST) obteniendo 7,5 créditos para la Recertificación Profesional.

Jefa de Unidad Coronaria. Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

PREMIO "DIPLOMA DE HONOR" Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste. Numerosos Premios y Distinciones por varios trabajos de investigación presentados a nivel Nacional e Internacional. Premio al mejor trabajo de insuficiencia cardíaca en la revista española de cardiología 2005, al trabajo "Características clínico evolutivas en la insuficiencia cardiaca descompensada con disfunción sistólica y función sistólica preservada, Rev Esp 2004; 57: 45-52. Coordinadora Curso de escritura de Artículos Científicos 2013-2014. Asesora Docente de la Residencia de Cardiología Clínica 2010-2016. Docente evaluadora en exámenes de Residentes de Cardiología, Instituto de Cardiología JF Cabral desde el inicio a la actualidad. Evaluadora varios concursos Docentes Facultad de Medicina,

UNNE. Médica Cardióloga especialista en Cardiopatía isquémica, con atención de pacientes críticos de Unidad Coronaria diariamente y consultorio de cardiopatía isquémica: post-infartos inmediatos, alejados, miocardiopatía dilatada isquémica necrótica, angina crónica estable.

Mención de Honor: en reconocimiento a la trayectoria y aporte realizado al desarrollo de la cardiología en la región y el país.

Cargos actuales:

Jefa de unidad Coronaria del Instituto de Cardiología JF Cabral.

Jefa de Trabajos prácticos, Cátedra de farmacología, Facultad de Medicina de la UNNE