





Avanzando en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar

Conflicto de intereses

- He proporcionado asesoramiento científico a
- He participado en reuniones médicas organizadas por
- He recibido fondos para investigación de
- He recibido pagos por presentaciones y asesoría de
- Recibo honorarios por esta presentación

ÍNDICE

- HIPERTENSIÓN PULMONAR
 - Definición
 - Clasificación
- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)
 - Epidemiología de la HAP
 - Fisiopatología de la HAP
 - Diagnóstico
 - Evaluación del riesgo
 - Algoritmo tratamiento

Hipertensión Pulmonar

Definición y clasificación

La Hipertensión Pulmonar se define como la Presión Arterial Pulmonar en reposo > 20 mmHg¹

Definiciones hemodinámicas de la HP

Definición	Características hemodinámicas
HP	PAPm > 20 mmHg
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PEP ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW
HP poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
HP precapilar y poscapilar combinadas	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP > 2 UW
HP durante el ejercicio	Pendiente PAPm/gasto cardiaco entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/l/min

Tabla 5. Extraída de Humbert M, et al. 2022.¹ Ver tabla original en [anexo](#).

Las nuevas guías amplían la definición de HAP según la RVP:

RVP > 2 UW¹

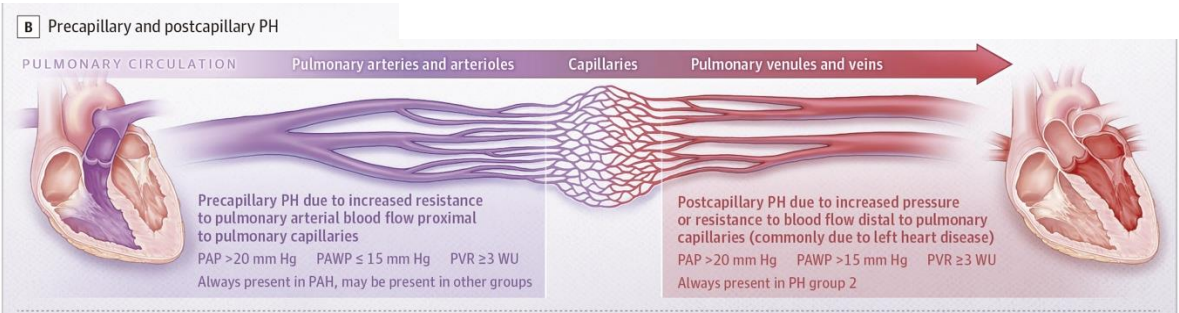


Figura adaptada de Figura 1 "Classification of Pulmonary Hypertension and Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension. Ver figura original en el [anexo](#).

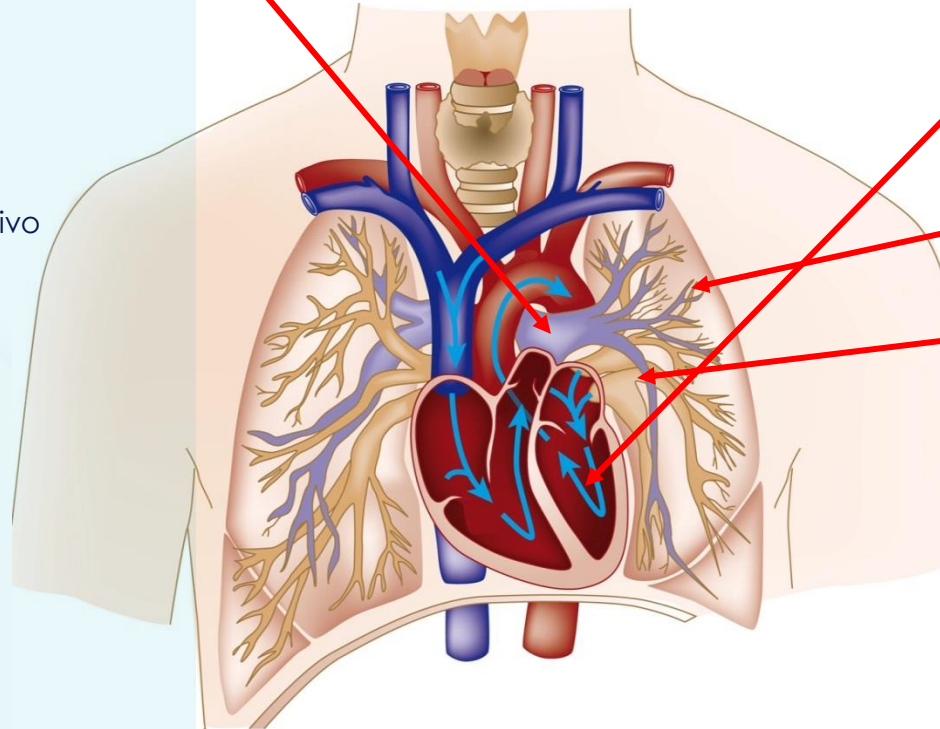
1. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731.
HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; HP: Hipertensión Pulmonar; mmHg: milímetros de mercurio; PAPm: Presión Arterial Pulmonar media; PEP: Presión de Enclavamiento Pulmonar; RVP: Resistencia Vascular Pulmonar; UW: Unidades Wood.

Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar (HP)¹

1. HAP

- 1.1 HAP idiopática (HAPI)
- 1.2 HAP hereditaria
- 1.3 HAP inducida por drogas
- 1.4 Asociada a:
 - 1.4.1 enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2 infección por VIH
 - 1.4.3 Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatía congénita
 - 1.4.5 Esquistosomiasis
 - 1.4.6 Anemia hemolítica crónica
- 1.5 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar



HP precapilar

PAPm > 20 mmHg
PEP ≤ 15 mmHg
RVP > 2 UW

Table 5. Adaptada de de Humbert M, et al. 2022. Ver tabla original en [anexo](#).

2. HP asociada a cardiopatía izquierda

3. HP asociada a enfermedad respiratoria y/o hipoxemia

4. HP tromboembólica crónica

5. HP con mecanismos no claros y/o multifactoriales

- 5.1 Trastornos hematológicos
- 5.2 Trastornos sistémicos
- 5.3 Trastornos metabólicos
- 5.4 Otros

Definición de Hipertensión Arterial Pulmonar

Subpoblación de pacientes con HP caracterizada por la presencia de HP precapilar que incluye una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PECP) de ≤ 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar > 2 UW²



Confirmación de HAP:

Aumento de PAPm $\rightarrow$ PAPm > 20 mmHg¹

PECP normal $\rightarrow$ rango normal ≤ 15 mmHg²

Los síntomas de la HP son inespecíficos y se relacionan principalmente con la disfunción progresiva del VD.²

Los síntomas iniciales suelen ser inducidos por el esfuerzo. Incluyen **dificultad para respirar, fatiga, debilidad, angina y síncope.**²

Con menos frecuencia, los pacientes también pueden describir **tos seca y náuseas y vómitos inducidos por el ejercicio.**²

Evaluación de la gravedad de la enfermedad

Clase	Descripción ^a
CF-OMS I	Pacientes con HP pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope
CF-OMS II	Pacientes con HP que produce una ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope
CF-OMS III	Pacientes con HP que produce una marcada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La menor actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope
CF-OMS IV	Pacientes con HP e incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de IC derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física

Tabla 15. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar.^a La clasificación de la HP modificada según la clasificación funcional de la new York Heart Association y de la OMS. Extraída de Humbert M, *et al.* 2022.¹

La evaluación clínica es una parte fundamental de la exploración de los pacientes con HAP ya que proporciona información valiosa para determinar la gravedad de la enfermedad, mejorías, deterioro o estabilidad.¹

En el seguimiento es importante la información sobre cambios en la CF-OMS¹

Hipertensión Arterial Pulmonar

Epidemiología

La HAP (Hipertensión Pulmonar de Grupo 1)¹

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

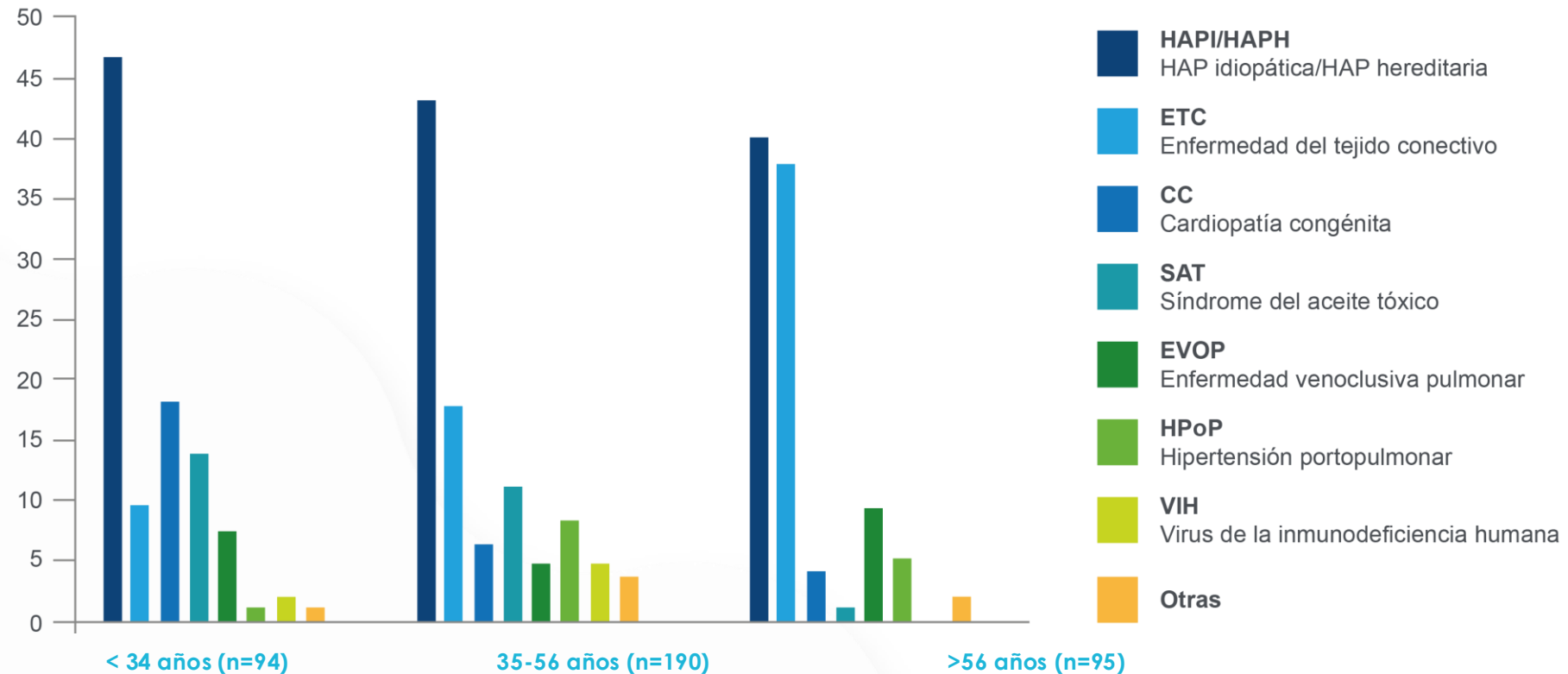
- Enfermedad rara¹
- Severa y progresiva¹
- Prevalencia 16 casos por millón de habitantes²
- Sin intervención terapéutica: supervivencia estimada de 2,8 años³

HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; **HP:** Hipertensión Pulmonar.

1. Humbert M, *et al.* 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731; 2. Escribano-Subias P, *et al.* Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. Eur Respir J. 2012; 40: 596-603; 3. D'Alonzo GE, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991; 115:343-9.

Grupo 1: Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

- Distribución por etiologías¹

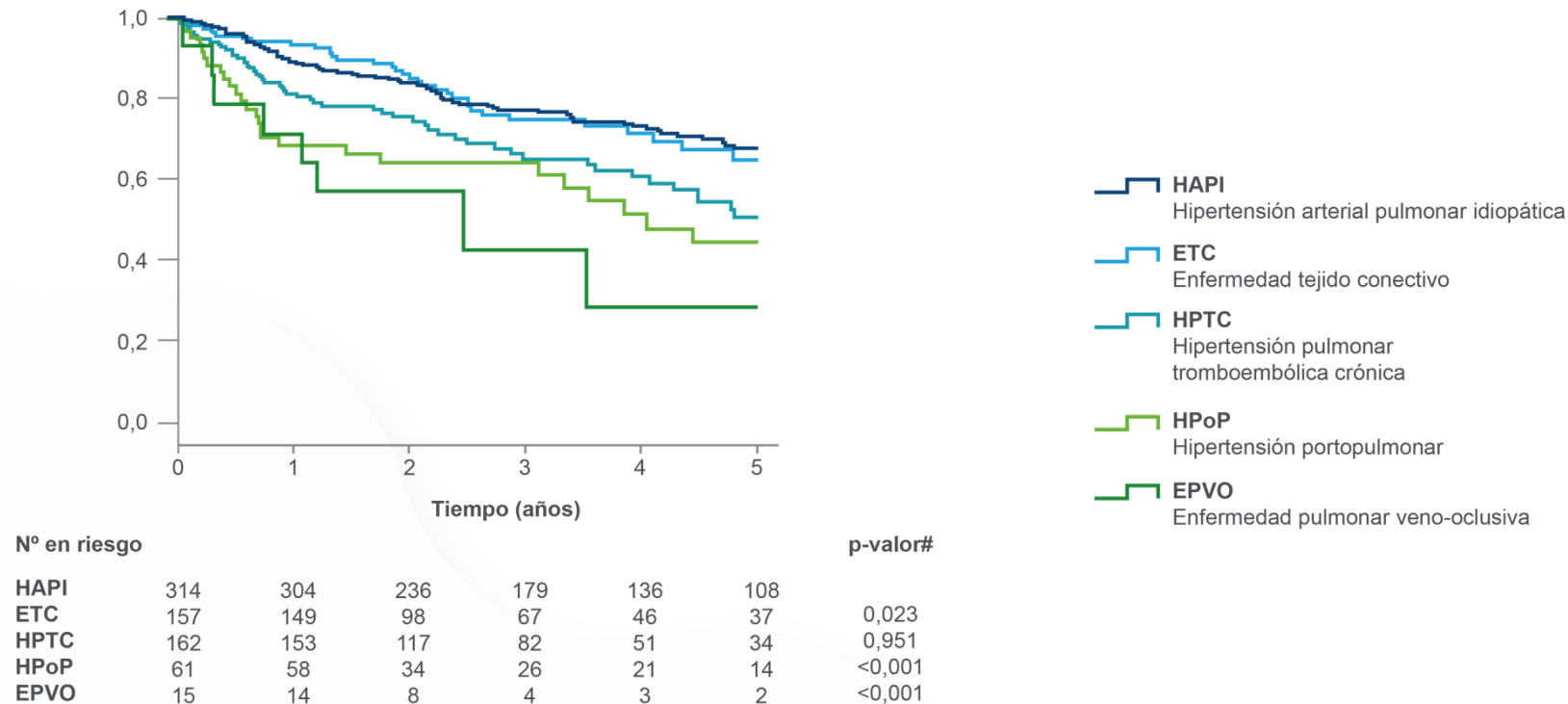


Adaptado de Figura 2 de Quezada-Loaiza C, et al. 2017. Distribución de los pacientes por percentil de edad. [Ver tabla original en el anexo](#)

1. Quezada Loaiza C, et al. Trends in Pulmonary Hypertension Over a Period of 30 Years: Experience From a Single Referral Centre. Rev Esp Cardiol. 2017 Nov;70(11):915-923. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.044

Supervivencia HP Precapilar según etiología¹

- Registro REHAP



Adaptado de Figura 1 de Escribano-Subías P, *et al.* 2012. Estimación Kaplan-Meier de supervivencia a los 5 años desde el diagnóstico en diferentes subtipos de hipertensión pulmonar. [Ver gráfica original en el anexo.](#)

El p-valor de la comparación general es <0.001.

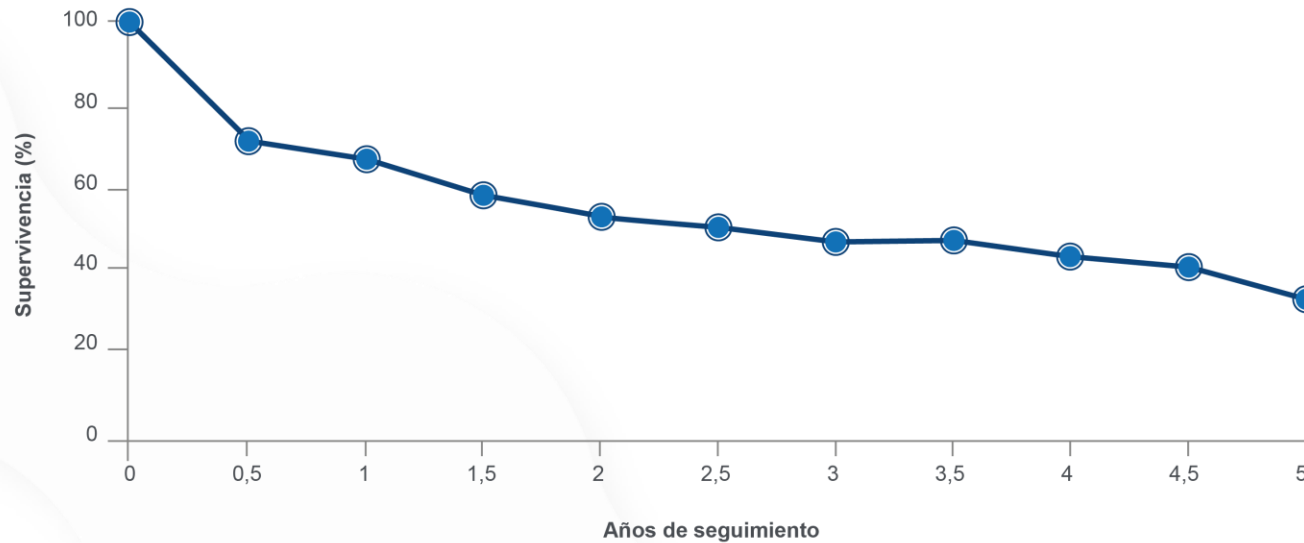
#: comparado con HAPI.

REHAP: Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar.

1. Escribano-Subías P, *et al.* Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. Eur Respir J. 2012; 40: 596-603.

La HAP

- Una enfermedad con mal pronóstico¹



Historia natural de la HAPi:
supervivencia media

2,8
años

Supervivencia establecida por el *National Institute of Health* (NIH) de 194 pacientes con HP seguidos entre 1981 y 1985.

La supervivencia de la HAP es baja^{1*}

- Comparable a la de algunos tipos de cánceres²

Tasas de supervivencia
de la hipertensión arterial
pulmonar a los 5 años¹

88%
HAP
CF-OMS I

75,6%
HAP
CF-OMS II

57%
HAP
CF-OMS III

27,2%
HAP
CF-OMS IV

Tasas de supervivencia
de distintos tipos de cáncer
a los 5 años en España^{2**}

85,5%
CÁNCER
DE MAMA

75,9%
CÁNCER
DE VEJIGA

57,2%
CÁNCER DE
BOCA Y
FARINGE

30,3%
CÁNCER
DE
ESTÓMAGO

Datos extraídos de SEOM 2022, tabla 8 "Supervivencia observada y neta a 5 años de los principales tipos de cáncer de los pacientes diagnosticados en el periodo 2008-2013. Ver tabla original en [anexo](#).

*Datos procedentes del registro REVEAL.

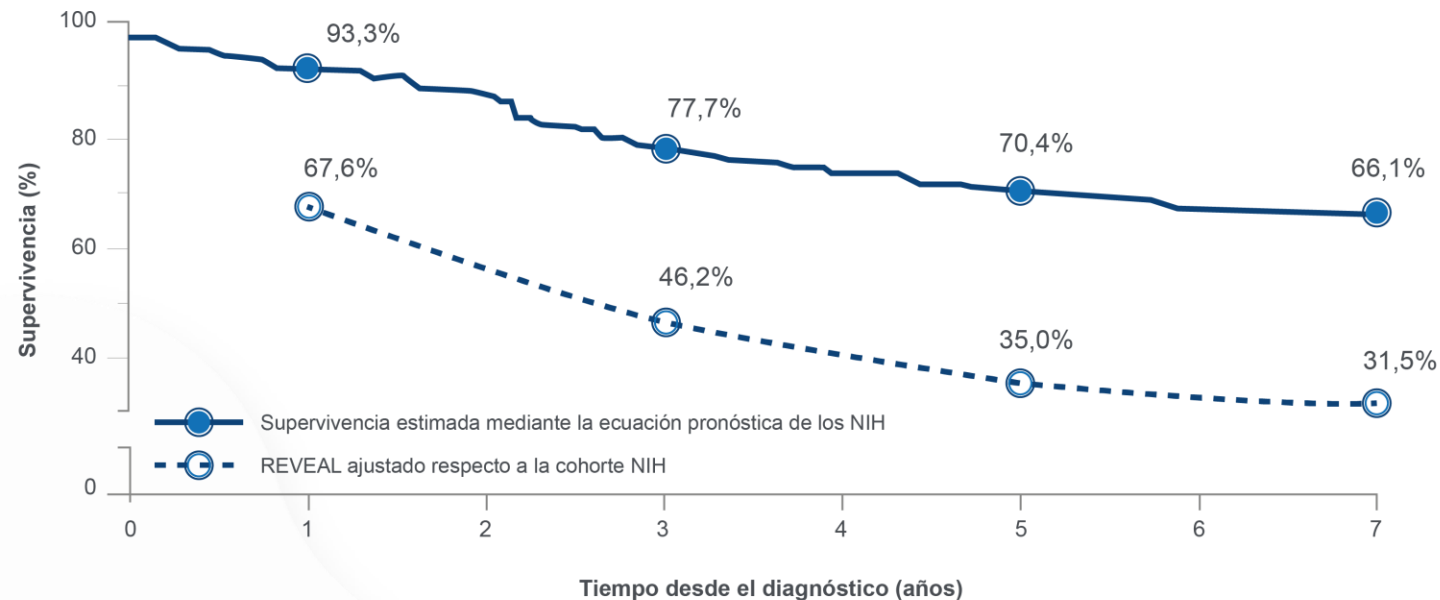
**En pacientes diagnosticados en el periodo 2008-2013.

CF: Clase Funcional; IC: Intervalo de Confianza; OMS: Organización Mundial de la Salud.

1. Farber HW, et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. Chest 2015;148(4):1043-54; 2. Las cifras de cáncer en España (2023). Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Supervivencia estimada de registros NIH y REVEAL¹

- Evolución tras dos décadas de nuevos fármacos innovadores¹



Nº en riesgo

Comparado REVEAL 279 377 390 388 328 240 153 88

Figura 5 adaptada de Benza RL, et al. Chest 2012. Supervivencia a los 7 años desde el diagnóstico con CCD del Registro de chorotes REVEAL, clasificadas por edad, sexo y distribución de presión arterial pulmonar media en la cohorte NIH. Esta cohorte consistió en pacientes que alcanzaron los criterios NIH (por ejemplo: tuvieron HAPi o HAPf y presión capilar de cuña ≤ 12 mm Hg) e inicio de antagonistas de receptores de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o análogos de prostaciclina en los 6 meses posteriores al diagnóstico de CCD. [Disponible en el anexo.](#)

CCD: Cateterismo Cardíaco Derecho; HAPi: Hipertensión Arterial Pulmonar idiopática; HAPf: Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a fármacos; NIH: National Institute of Health.

1. Benza RL et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. Chest. 2012;142:448-456.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Fisiopatología



Remodelado vascular pulmonar¹

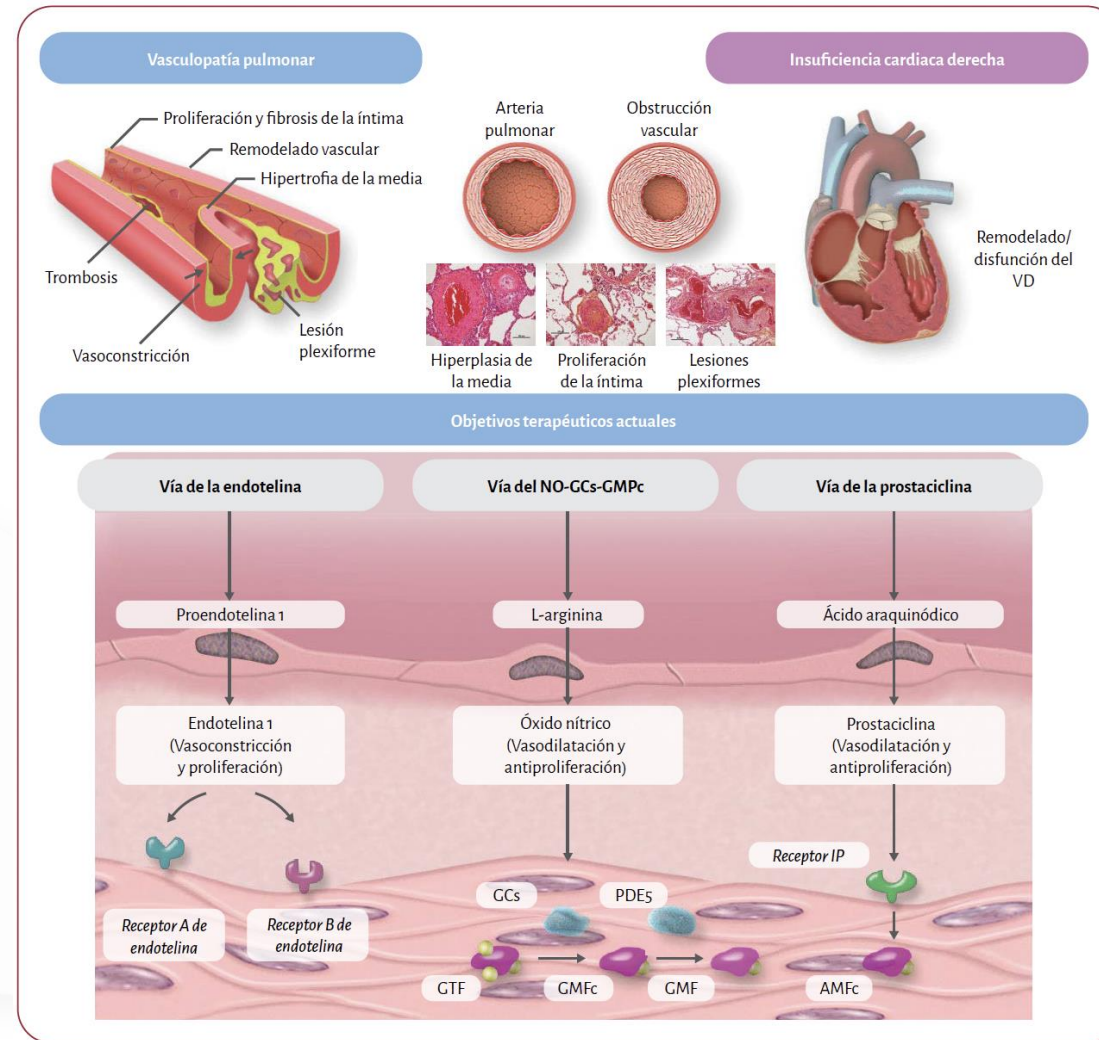


Figura 7. Fisiopatología y objetivos terapéuticos actuales de la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1). Extraída de Humbert M, et al. 2022.¹

1. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731

Hipertensión Arterial Pulmonar

Diagnóstico

Pasos clave en el diagnóstico de la HAP¹

- Presentación clínica

La HAP es una enfermedad rara, grave y progresiva que conduce a una insuficiencia cardíaca y a la muerte¹

SÍNTOMAS INESPECÍFICOS¹

SÍNTOMAS INICIALES

Están inducidos por el esfuerzo y entre ellos se incluyen:

- Disnea
- Fatiga
- Debilidad
- Angina
- Dolor torácico
- Síncope

Con menos frecuencia los pacientes refieren tos seca, náuseas y vómitos



SÍNTOMAS AVANZADOS

Los síntomas en reposo ocurren sólo en casos de enfermedad avanzada.

La **distensión abdominal** y el **edema de miembros inferiores** suelen aparecer con la progresión de la insuficiencia del VD.

SIGNOS FÍSICOS

Incluyen **elevación paraesternal izquierda**, un componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco, un tercer ruido cardíaco del VD, un soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea y un **soplo diastólico de insuficiencia pulmonar**.

La **presión venosa yugular elevada**, la **hepatomegalia**, la **ascitis**, el **edema periférico** y las **extremidades frías** caracterizan a los pacientes con un estadio de la enfermedad avanzado.

No se suele observar sibilancias ni crepitantes pulmonares.

Pasos clave en el diagnóstico de la HAP¹

- Presentación clínica

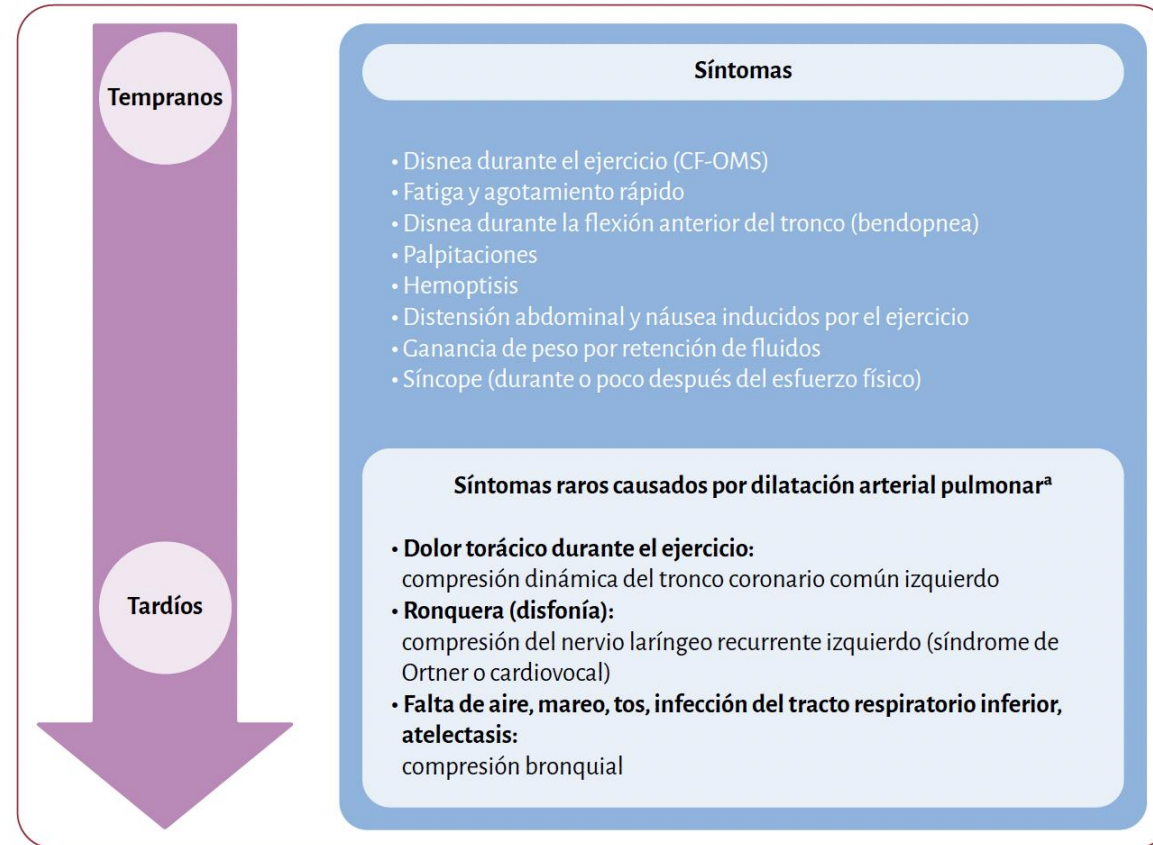
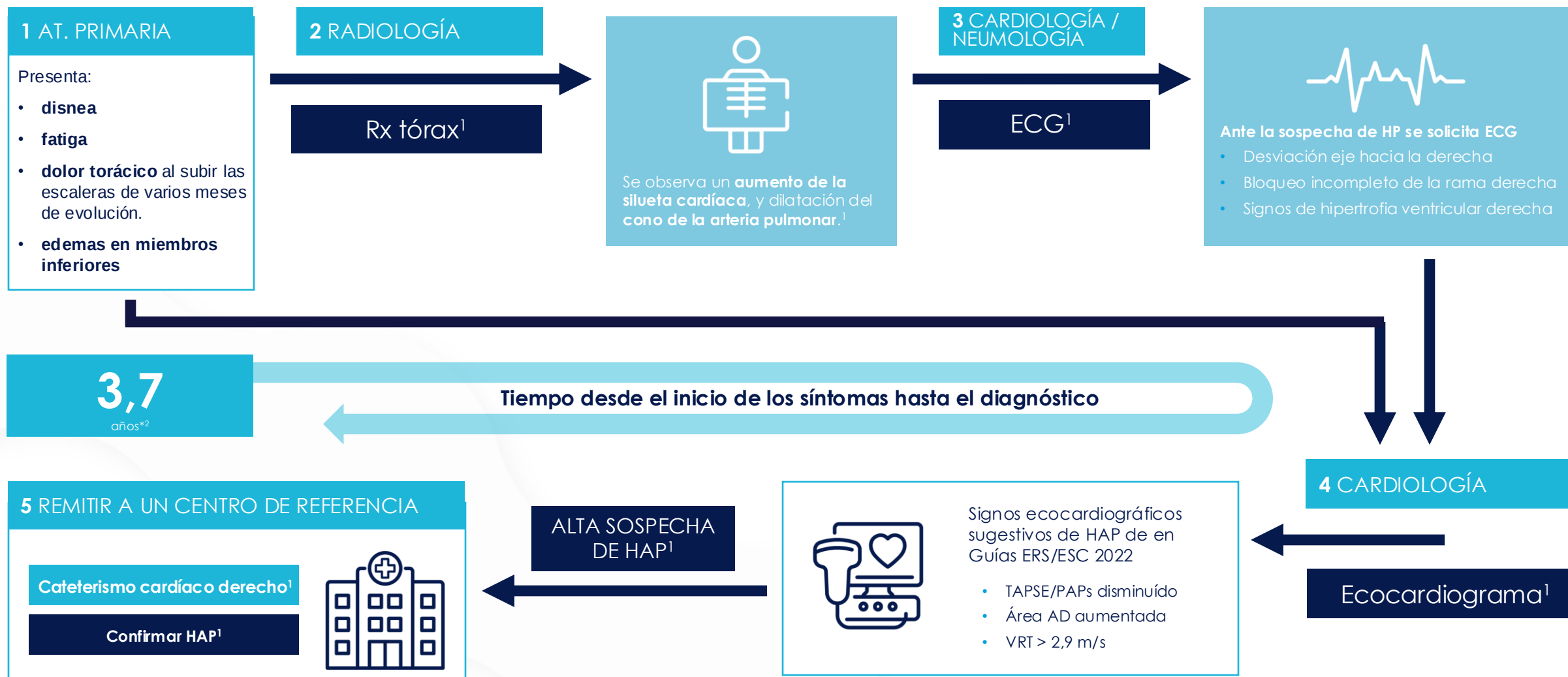


Figura 2. Síntomas de los pacientes con hipertensión pulmonar.

^aLos síndromes de compresión torácica se encuentran en una minoría de pacientes con HAP y dilatación marcada de la arteria pulmonar y pueden ocurrir en cualquier fase de la enfermedad, incluso en pacientes con afectación funcional leve. Extraída de Humbert M, et al. 2022.¹

Patient Journey¹



Las imágenes utilizadas son ficticias. Ejemplo práctico creado a partir de Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731.

*En casos incidentes, el retraso entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico fue de 2,2 años, mientras que en casos previamente diagnosticados fue de 3,7 años².

AP: Arteria Pulmonar; At: Primaria; Atención Primaria; ECG: Electrocardiograma; HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; HP: Hipertensión Pulmonar; Rx: Radiografía.

1. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731. 2. Escribano-Subías P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. Eur Respir J. 2012;40(3):596-603.

Hipertensión Arterial Pulmonar

Evaluación de Riesgo

Evaluación inicial del paciente

- Evaluación del riesgo en la HAP (modelo de 3 estratos)¹

La **evaluación clínica es un aspecto clave** en la evaluación de la HAP, ya que aporta información muy importante:¹

- gravedad de la enfermedad**, y
- estabilidad, mejoría o empeoramiento** del paciente

Nuevos aspectos a considerar en la evaluación del paciente

Tabla 16. Extraída de Humbert M, et al. 2022.¹

^aSíncope ocasional durante ejercicio intenso o síncope ortostático ocasional en pacientes estables. ^bEpisodios repetidos de síncope, incluso con actividad física ordinaria o leve. ^cObserve que la PM6M depende de la edad, la talla y la carga de comorbilidades. ^dCon el objeto de buscar la concordancia con el modelo de cuatro niveles recogido en la tabla 18, los valores de corte de BNP y NT-proBNP se han actualizado con base en datos del registro REVEAL, reconociendo que los estudios europeos de validación usaron los valores de corte originales publicados en la guía de 2015. ^eLos parámetros de RMC se adaptaron de la sección 6.2.2.2.

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

AD: Aurícula Derecha; **BNP:** Péptido Natriurético Cerebral, por sus siglas en inglés; **CF-OMS:** Clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud; **FEVD:** Fracción de Eyección del Ventrículo Derecho; **HAP:** Hipertensión Arterial Pulmonar; **IC:** Índice Cardiaco; **iSV:** índice volumen latido; **iVTSVD:** índice de Volumen Telesistólico Ventricular Derecho; **NT-proBNP:** fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B, por sus siglas en inglés; **PAD:** Presión Auricular Derecha; **PAPs:** Presión Arterial Pulmonar sistólica; **PECP:** Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar; **PM6M:** Prueba de Marcha de 6 Minutos; **RMC:** Resonancia Magnética Cardíaca; **SvO₂:** saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; **TAPSE:** desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo; **VE/VCO₂:** equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; **VO₂:** consumo de oxígeno.

1. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731

Cambios en la estratificación del riesgo inicial¹

- Evaluación del riesgo en la HAP (modelo de 3 estratos)¹

Aumento de la mortalidad en riesgo intermedio y alto¹

Acoplamiento ventrículo-arterial (TAPSE/PAPs) dentro de parámetro ecocardiográficos¹

Parámetros de resonancia magnética cardíaca: FEVD, VSI¹

Se completa el perfil hemodinámico: VSI¹

Determinantes del pronóstico (mortalidad estimada a un año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Riesgo alto (> 20%)
Observaciones clínicas y variables modificables			
Ecocardiografía	Área AD < 18 cm ² TAPSE/PAPs > 0,32 mm/mmHg Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm ² TAPSE/PAPs 0,19-0,32 mm/mmHg Derrame pericárdico mínimo	Área AD > 26 cm ² TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg Derrame pericárdico moderado o grande
RMC ^a	FEVD > 54% iSV > 40 ml/m ² iVTSVD < 42 ml/m ²	FEVD 37-54% iSV 26-40 ml/m ² iVTSVD 42-54 ml/m ²	FEVD < 37% iSV < 26 ml/m ² iVTSVD > 54 ml/m ²
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m ² iSV > 38 ml/m ² SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m ² iSV 31-38 ml/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² iSV < 31 ml/m ² SvO ₂ < 60%

Tabla 16. Adaptada de Humbert M, et al. 2022.¹
^aSíncope ocasional durante ejercicio intenso o síncope ortostático ocasional en pacientes estables. ^bEpisodios repetidos de síncope, incluso con actividad física ordinaria o leve. ^cObserve que la PM6M depende de la edad, la talla y la carga de comorbilidades. ^dCon el objeto de buscarla concordancia con el modelo de cuatro niveles recogido en la tabla 18, los valores de corte de BNP y NT-proBNP se han actualizado con base en datos del registro REVEAL, reconociendo que los estudios europeos de validación usaron los valores de corte originales publicados en la guía de 2015. ^eLos parámetros de RMC se adaptaron de la sección 6.2.2.2.

Parámetros del VD, como su volumen, FEVD y VS son factores pronósticos esenciales en la HAP¹

En el momento del diagnóstico: uso del modelo de riesgo (semáforo) de 3 estratos, teniendo en cuenta toda la información disponible, incluyendo la hemodinámica.¹

AD: Aurícula Derecha; FEVD: Fracción de Eyección del Ventrículo Derecho; HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; IC: Índice Cardíaco; iSV: índice volumen latido; iVTSVD: índice de Volumen Telesistólico Ventricular Derecho; PAD: Presión Auricular Derecha; PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica; RMC: Resonancia Magnética Cardíaca; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VD: Ventrículo Derecho; VS: Volumen Sistólico.
1. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731.

Evaluación durante el seguimiento

- Variables usadas para calcular la herramienta simplificada de evaluación del riesgo de 4 estratos¹

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

Tabla 18. Extraída de Humbert M, et al. 2022.¹

Riesgo de mortalidad a 1 año según puntuación obtenida (al menos 2 parámetros):^{1,2}

- 1 (bajo riesgo) -> **riesgo <3%**
- 2 (intermedio-bajo) -> **riesgo <2-7%**
- 3 (intermedio-alto) -> **riesgo <9-19%**
- 4 (alto) -> **riesgo >20%**

En COMPERA, la población en el seguimiento estaba:²

- 17%** en riesgo bajo
- 27,9%** en riesgo intermedio-bajo
- 37,8%** en riesgo intermedio-alto
- 17,3%** en riesgo alto

- A realizar en cada **visita de seguimiento** (3 – 6 meses).¹
- **Cálculo del riesgo:** media de la puntuación redondeada al alza.¹
- **Riesgo de mortalidad a 1 año** según puntuación obtenida (al menos 2 parámetros):^{1,2}

La principal ventaja vs. El modelo de 3 estratos es **diferenciar el riesgo intermedio en bajo y alto, lo que ayudará a una mejor decisión terapéutica**¹

En el seguimiento: se recomienda el uso del modelo de riesgo de 4 estratos basado en la CF-OMS, PM6M y BNP/NT-proBNP. Se pueden tener en cuentas variables adicionales si es necesario.¹

BNP: Péptido Natriurético Cerebral, por sus siglas en inglés; CF-OMS: Clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud; NT-proBNP: fracción N-Terminal del Péptido Natriurético Cerebral, por sus siglas en inglés; PM6M: Prueba de la Marcha de los 6 Minutos. .
1. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731. 2. Hoeper MM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2022;60 (1):2102311

Evaluación recomendada para los pacientes con HAP

- Evaluación sugerida y timing para el seguimiento de pacientes con HAP¹

	Basal	3-6 meses después de cambios en el tratamiento ^a	Cada 3-6 meses en pacientes estables ^a	En caso de empeoramiento clínico
Evaluación médica (incluida la CF-OMS)				
PM6M				
Análisis de sangre (incluido NT-proBNP) ^{b,c}				
ECG				
Ecocardiografía o RMC				
Gases arteriales o pulsioximetría ^d				
Calidad de vida relacionada con la salud				
PECP				
CCD				

Se **simplifica** el seguimiento de los pacientes y se remarca una **evaluación cada 3-6 meses**¹

Table 17. Extraída de Humbert M, et al. 2022.¹
Verde: está indicado; amarillo: debe considerarse; anaranjado: puede considerarse.
^aLos intervalos deben ajustarse a las necesidades del paciente, etiología de la HAP, categoría de riesgo, variables demográficas y comorbilidades. ^bLas pruebas básicas de laboratorio incluyen recuento sanguíneo, INR (en pacientes tratados con AVK), creatinina sérica, sodio, potasio, ASAT/ALAT, bilirrubina y BNP/NT-proBNP. ^cPruebas de laboratorio adicionales (p. ej., TSH, troponina, ácido úrico, estado del hierro, etc.) dependiendo de las circunstancias clínicas. ^dSe debe determinar los gases arteriales al inicio, pero se podrían sustituir por pulsioximetría en el seguimiento de pacientes estables.

ALAT: Alanina Aminotransferasa; **ASAT:** Aspartato Aminotransferasa; **BNP:** péptido natriurético de tipo B; **CCD:** Cateterismo Cardíaco Derecho; **CF-OMS:** Clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud; **ECG:** Electrocardiograma; **HAP:** Hipertensión Arterial Pulmonar; **INR:** cociente internacional normalizado; **NT-proBNP:** fracción N-terminal del pro péptido natriurético tipo B; **PECP:** Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar; **PM6M:** Prueba de Marcha de 6 Minutos; **RMC:** Resonancia Magnética Cardíaca; **TSH:** hormona estimulante de la tiroides.
¹ Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731. ². Hoeper MM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2022;60(1):2102311

Recomendaciones sobre la evaluación

Recomendaciones - tabla 4. Recomendaciones para evaluar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda evaluar la gravedad de la enfermedad de los pacientes con HAP a partir del panel de datos derivados de la evaluación clínica, prueba de esfuerzo, biomarcadores, ecocardiografía y evaluación hemodinámica ^{212,213,216,249,292,293,295,296,302,307}	I	B
Se recomienda alcanzar y mantener un perfil de riesgo bajo como objetivo del tratamiento médico óptimo de los pacientes con HAP ^{210,212,213,216,298,300,303,309,310}	I	B
Se recomienda emplear el modelo de tres niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto) para la estratificación del riesgo en el momento del diagnóstico, teniendo en cuenta todos los datos disponibles, incluida la evaluación hemodinámica ^{292,293,295}	I	B
Durante el seguimiento se recomienda el uso de un modelo de cuatro niveles para la estratificación del riesgo (bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto) basado en la CF-OMS, la PM6M y la concentración de BNP/NT-proBNP, teniendo en cuenta otras variables cuando sea preciso ^{280,308}	I	B
En algunas etiologías de la HAP y en pacientes con comorbilidades se debe considerar la optimización del tratamiento de manera individual, admitiendo que no siempre es posible un perfil de riesgo bajo ^{293,294,299,311}	IIa	B

En el momento del diagnóstico: uso del **modelo de riesgo** (semáforo) **de 3 estratos**, teniendo en cuenta toda la información disponible, incluyendo la hemodinámica.¹

En el seguimiento: se recomienda el uso del **modelo de riesgo de 4 estratos** basado en la WHO-FC, 6MWD y BNP/NT-proBNP. Se pueden tener en cuentas variables adicionales si es necesario.¹

Tabla Recomendaciones 4. Extraída de Humbert M, et al. 2022.¹

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

BNP: péptido natriurético de tipo B; **CF-OMS:** Clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud; **HAP:** Hipertensión Arterial Pulmonar; **NT-proBNP:** fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; **PM6M:** Prueba de Marcha de 6 Minutos.

1. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731

Hipertensión Arterial Pulmonar

Tratamiento

Tratamiento de la HAP

- Dianas terapéuticas

En la fisiopatología de la HAP intervienen tres vías de transducción de señales esenciales¹

Vía de la endotelina

Vía del óxido nítrico

Vía de la prostaciclina

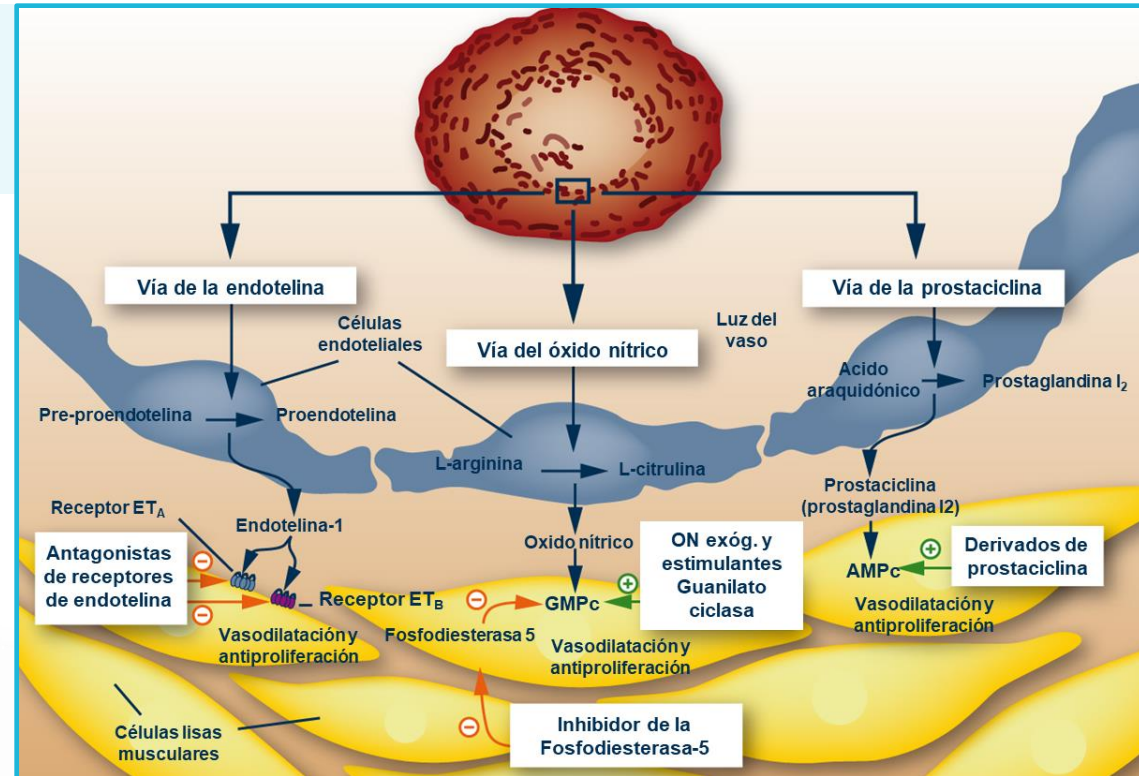


Figura 1 adaptada de Humbert M, et al. NEJM 2004. [Completa en el anexo.](#)

AMPc: Adenosín Monofosfato cíclico; ET: Endotelina; GMPc: Guanosín Monofosfato cíclico; HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; ON: óxido Nítrico.

1. Humbert M, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1425-36.

Actualización del algoritmo de tratamiento de la HAP¹

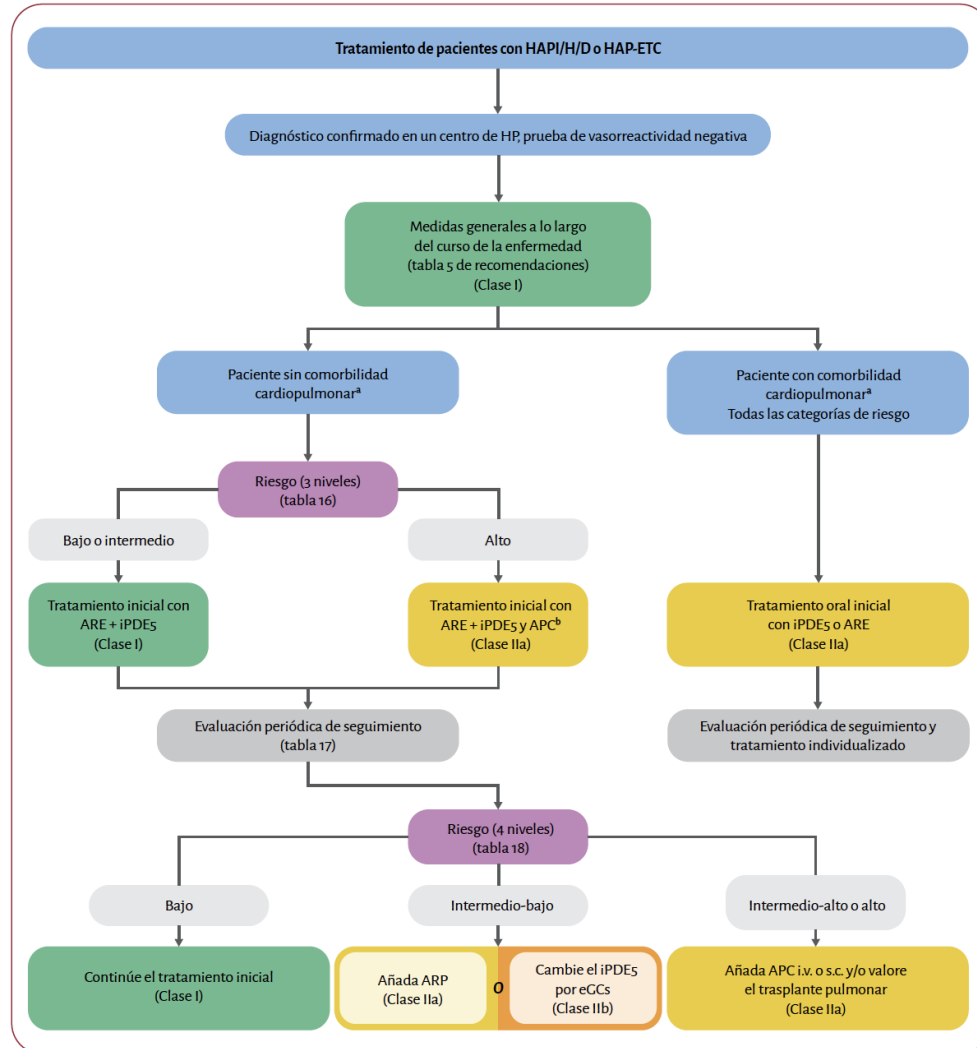
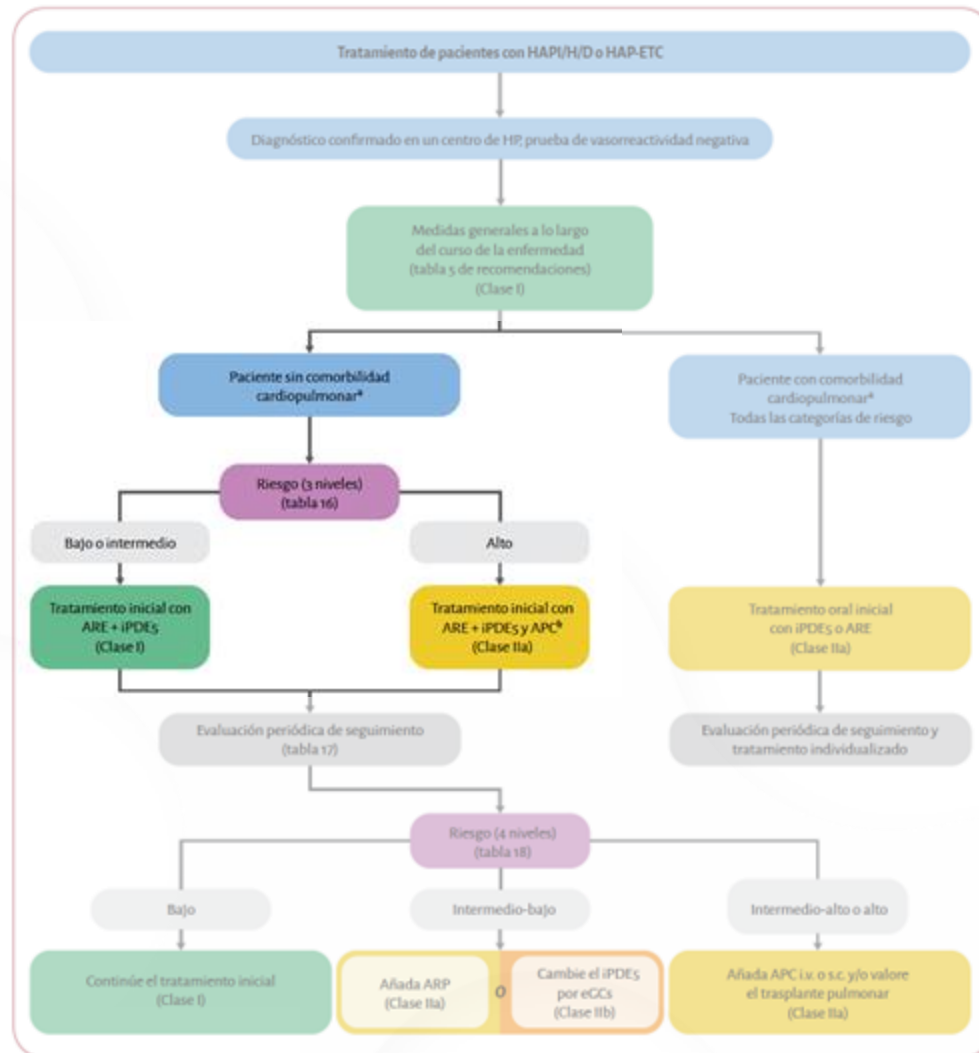


Figura 9. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o a enfermedad del tejido conectivo. APC: análogo de la prostaciclina; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; ARP: agonistas de los receptores de la prostaciclina; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; eGCs: estimuladores de guanilato ciclasa soluble; HAP-ETC: hipertensión arterial asociada a enfermedad del tejido conectivo; HAPI/H/D: hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas; HP: hipertensión pulmonar; i.v.: intravenoso; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; s.c.: subcutáneo. ^aLas comorbilidades cardiopulmonares son entidades asociadas a un riesgo aumentado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, entre ellas se incluye obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad coronaria; las comorbilidades cardiopulmonares pueden incluir signos de enfermedad pulmonar parenquimatosa leve y a menudo se asocian con una DLCO baja (< 45% del valor previsto). ^bEpoprostenol i.v. o treprostinil i.v./s.c.

Actualización del algoritmo de tratamiento de la HAP¹



En pacientes **sin comorbilidades** y **con riesgo bajo o intermedio** al diagnóstico, se recomienda iniciar una **doble terapia con un ERA + iPDE5**.¹

Si al diagnóstico el **riesgo es alto**, se recomienda **triple terapia con prostaciclina i.v./s.c.**¹

Figura 9. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o a enfermedad del tejido conectivo. APC: análogo de la prostaciclina; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; ARP: agonistas de los receptores de la prostaciclina; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; eGCs: estimuladores de guanilato ciclasa soluble; HAP-ETC: hipertensión arterial asociada a enfermedad del tejido conectivo; HAP/H/D: hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas; HP: hipertensión pulmonar; i.v.: intravenoso; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; s.c.: subcutáneo. ^aLas comorbilidades cardiopulmonares son entidades asociadas a un riesgo aumentado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, entre ellas se incluye obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad coronaria; las comorbilidades cardiopulmonares pueden incluir signos de enfermedad pulmonar parenquimatosa leve y a menudo se asocian con una DLCO baja (< 45% del valor previsto). ^bEpoprostenol i.v. o treprostinil i.v./s.c.

Tratamientos para la HAP¹

Grupo terapéutico: Antagonistas de los receptores de la endotelina ¹	Mecanismo de acción: La endotelina-1 promueve la vasoconstricción y la proliferación al unirse a los receptores de las endotelinas A y B en las células de músculo liso de los vasos arteriales pulmonares. El bloqueo de estos receptores ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la HAP. ¹	Principios activos más frecuentes: Macitentan, Ambrisentan, Bosentan ¹	Vía de administración: Oral ¹
Grupo terapéutico: Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 ¹	Mecanismo de acción: La estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) por el óxido nítrico resulta en la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que es un segundo mensajero intracelular. Esta vía está controlada por un ciclo de retroalimentación negativo que degrada el GMPc a través de diferentes fosfodiesterasas, entre las cuales el subtipo 5 (PDE5) que tiene una expresión abundante en la vasculatura pulmonar. Mientras que los inhibidores de la PDE5 potencian la vía del NO-GMPc ralentizando la degradación del GMPc, los estimuladores de la GCs potencian la producción del GMPc al estimular directamente la enzima, tanto en presencia como ausencia de óxido nítrico endógeno. ¹	Principios activos más frecuentes: Sildenafil, Tadalafil ¹	Vía de administración: Oral ¹
Grupo terapéutico: Estimuladores de la Guanilato Ciclasa soluble ¹		Principios activos más frecuentes: Riociguat ¹	Vía de administración: Oral ¹
Grupo terapéutico: Análogos de la prostaciclina ¹	Mecanismo de acción: Los análogos de la prostaciclina y los agonistas de los receptores de la prostaciclina inducen una vasodilatación potente, inhiben la agregación plaquetaria y también tienen efectos citoprotectores y antiproliferativos. ¹	Principios activos más frecuentes: Beraprost, Treprostinil ¹	Vía de administración: Oral ¹
		Principios activos más frecuentes: Iloprost, Treprostinil ¹	Vía de administración: Inhalados ¹
		Principios activos más frecuentes: Epoprostenol, Treprostinil ¹	Vía de administración: Intravenosos o subcutáneos ¹
		Principios activos más frecuentes: Selexipag ¹	Vía de administración: Oral ¹

1. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731.

Tratamiento: Doble terapia inicial

- ESC/ERS 2022 Guidelines¹

Recomendaciones para la doble terapia de inicial en pacientes con HAPi, HAPh, o HAPd sin comorbilidades cardiopulmonares

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con ambrisentán y tadalafilo ^{166,420,423}	I	B
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentan y tadalafilo ^{421,430}	I	B
Se debe considerar el tratamiento combinado inicial con otros ARE e iPDE5 ⁴³⁰	IIa	B
No se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentan, tadalafilo y selexipag ⁴²¹	III	B

Macitentan, en combinación con Tadalafilo, está recomendado como Doble Terapia de Inicio (recomendación IB)

Para más información acerca de los distintos medicamentos consultar sus respectivas FT ([ver aquí](#)).

Tabla adaptada de Recommendation Table 9 de Humbert M, *et al.* Eur Heart J. Ver tabla complete en [anexo](#).

ERA: Antagonista del receptor de la endotelina; **HAP:** Hipertensión Arterial Pulmonar; **HAPi:** HAP Idiopática; **HAPh:** HAP hereditaria; **HAPd:** HAP inducida por Drogas; **iPDE-5:** inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

1. Humbert M, *et al.* 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731.

Tratamiento: Doble terapia inicial

- Ficha Técnica Ambrisentán¹

4.1 Indicaciones terapéuticas

Volibris está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo el uso en tratamiento de combinación (ver sección 5.1). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Volibris está indicado para el tratamiento de la HAP en adolescentes y niños (de 8 años a menores de 18 años) clasificados como clase funcional (CF) II a III de la OMS, incluyendo el uso en tratamiento de combinación. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAPI y en HAP familiar, HAP congénita corregida y HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (ver sección 5.1).

4.3 Contraindicaciones

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver sección 5.1).

La afectación pulmonar intersticial según el registro nacional de esclerodermia en España, RESCLE, es del 41.8%^{2*}

*Se estudió la afectación pulmonar intersticial basal de los pacientes incluidos en el registro RESCLE (N=1930). Se pudo analizar en 1919 pacientes, observándose que 802 presentaban afectación intersticial (41,79%). Dato calculado a partir de datos de la Tabla 1 de Carbonell C, et al. 2022. Ver tabla original en el [anexo](#).

Para mayor información sobre los productos mencionados consulte su ficha técnica disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08451004/FT_08451004.html.pdf

1. Ficha técnica Volibris® (ambrisentan). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08451004/FT_08451004.html.pdf

2. Carbonell C, et al ; RESCLE Investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Standardized incidence ratios and risk factors for cancer in patients with systemic sclerosis: Data from the Spanish Scleroderma Registry (RESCLE). Autoimmun Rev. 2022 Oct;21(10):103167.

Tratamiento: Secuencial

- ESC/ERS 2022 Guidelines¹

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones sobre la secuencia de tratamiento combinado		
Se recomienda que la intensificación del tratamiento esté basada en la evaluación del riesgo y en la estrategia general de tratamiento (figura 9)	I	C
Evidencia generada por estudios con criterio de valoración principal compuesto de morbilidad/mortalidad		
La adición de macitentan a un iPDE5 o análogos de la prostaciclina orales o inhalados está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad ^{167,168,437}	I	B
La adición de selexipag a un ARE ^c y/o iPDE5 está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad ^{418,419}	I	B
La adición de treprostinil oral a la monoterapia con un ARE o iPDE5/riociguat está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad ^{412,413,415}	I	B
La adición de bosentán a sildenafil no está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad ^{419a}	III	B

Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fueron los cambios en la PM6M		
La adición de sildenafil a epoprostenol está recomendada para mejorar la capacidad de ejercicio ^{392,438}	I	B
Se debe considerar la adición de treprostinil inhalado a la monoterapia con sildenafil o bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio ^{411,439}	IIa	B
Se debe considerar la adición de riociguat a bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio ^{395,440}	IIa	B
Se puede considerar la adición de tadalafil a bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio ³⁹³	IIb	C
Se puede considerar la adición de iloprost inhalado a bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio ^{441,442}	IIb	B
Se puede considerar la adición de ambrisentan a sildenafil para mejorar la capacidad de ejercicio ⁴⁴³	IIb	C
Se puede considerar la adición de bosentán a sildenafil para mejorar la capacidad de ejercicio ^{419,444}	IIb	C
Se puede considerar la adición de sildenafil a bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio ⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶	IIb	C
Se puede considerar otras combinaciones secuenciales dobles o triples con el fin de mejorar la capacidad de ejercicio y/o aliviar los síntomas de HP	IIb	C
Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fue la seguridad del tratamiento combinado		
No se recomienda la combinación de riociguat con iPDE5 ^{d,389}	III	B

Macitentan es el ARE recomendado en terapia secuencial para reducir el riesgo de morbimortalidad¹

Tabla adaptada de Recommendation Table 10 de Humbert M, et al Eur Heart J. 2022;. Ver tabla complete en [anexo](#).

ARE: Antagonista del Receptor de Endotelina.

1. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43: 3618-3731

Combinación BOSENTAN iPDE5

- Ficha técnica Bosentan¹

Sildenafil: La administración concomitante de 125 mg de bosentan dos veces al día (en estado estacionario) y 80 mg de sildenafil tres veces al día (en estado estacionario), a voluntarios sanos durante 6 días, dio lugar a un descenso del 63% en el AUC de sildenafil y a un aumento del 50% en el AUC de bosentan. Se recomienda precaución en el caso de administración concomitante.

Tadalafil: Bosentan (125 mg dos veces al día) redujo la exposición sistémica de tadalafil (40 mg una vez al día) en un 42% y la C_{max} en un 27% tras la administración concomitante de dosis múltiples. Tadalafil no afectó a la exposición (AUC y C_{max}) de bosentan o sus metabolitos.

- ¿Qué nos dicen los datos clínicos?

La combinación bosentán + sildenafil no está recomendada para la reducción de eventos de morbi-mortalidad²

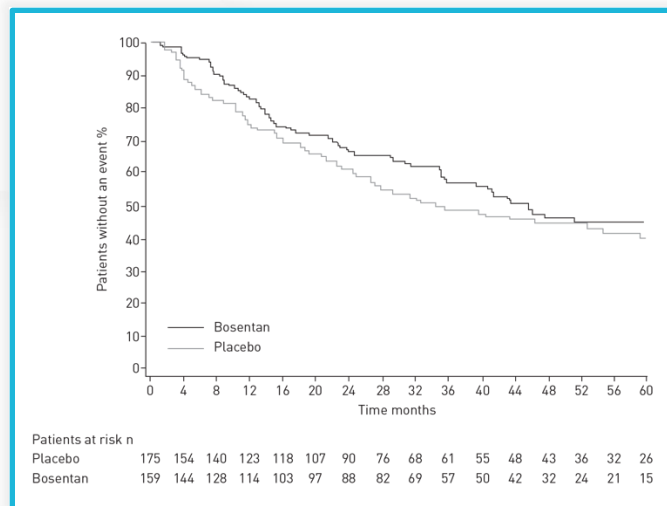


Figura 2 extraída de McLaughlin V, et al. Eur Res J 2015³

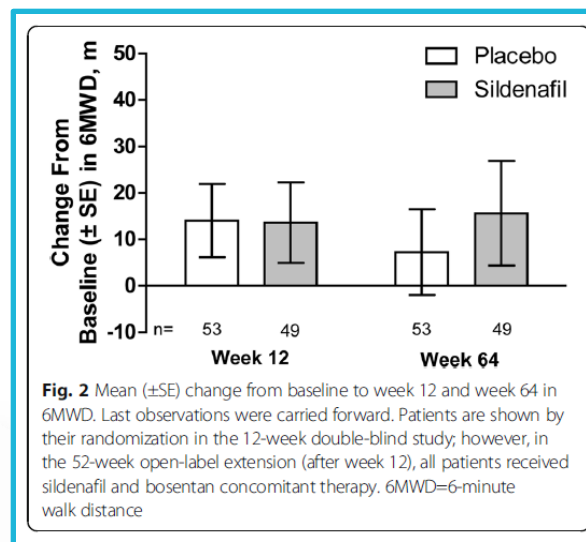


Figura 2 extraída de Vizza C, et al. BMC Cardiovasc Disord 2017⁴

Combinación BOSENTAN iPDE5

- ¿Qué nos dicen los datos farmacocinéticos?

Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment

Análisis de la concentración plasmática de iPDE5 y ARE, administrados en doble terapia, en pacientes con HAP (N= 125)¹

De los **125 pacientes** del estudio, **39** fueron tratados con la combinación **bosentán + sildenafil**¹

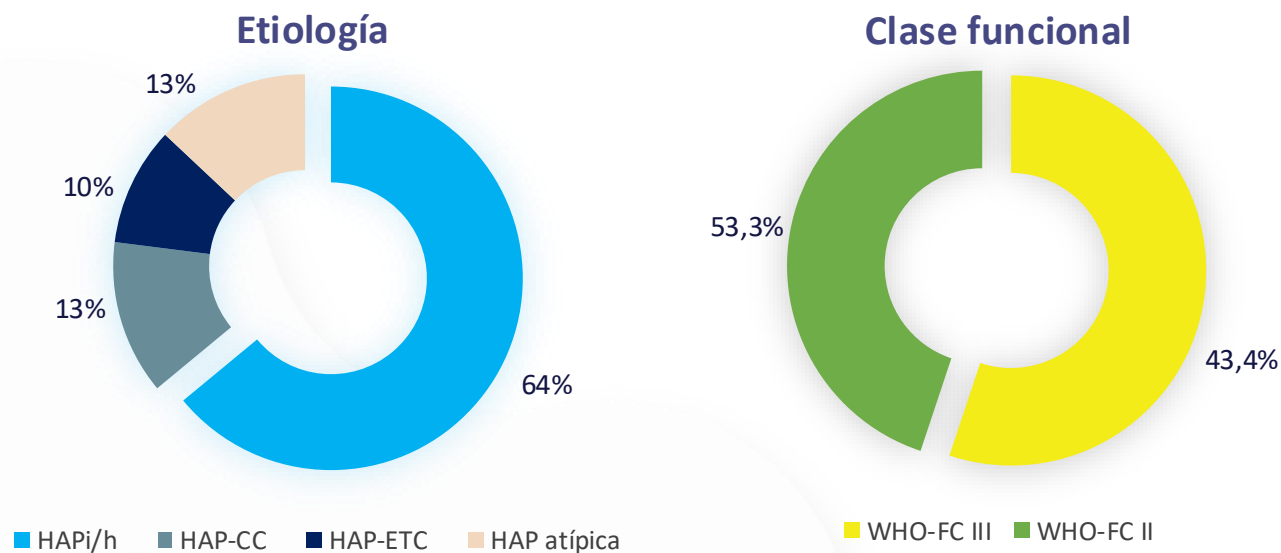


Figura creada a partir de datos de Tabla 1 de Grünig E, et al. Respiration 20171.
Tabla completa disponible como [anexo](#).

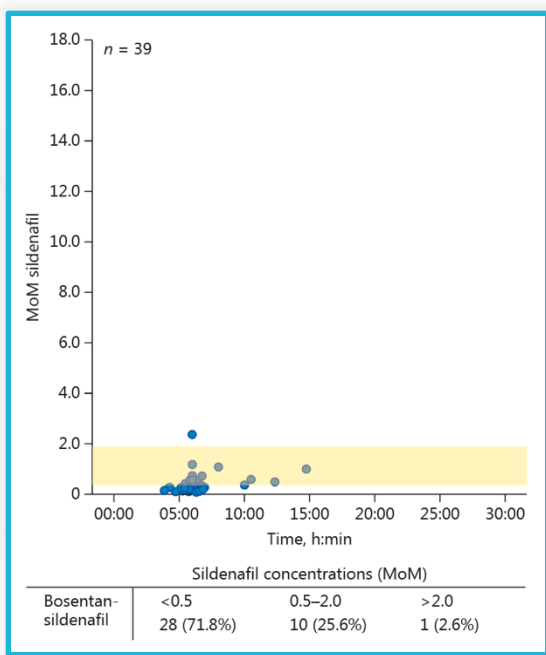
ARE: Antagonista del Receptor de Endotelina; **HAP:** Hipertensión Arterial Pulmonar; **HAP-CC:** HAP asociada a Cardiopatía Congénita; **HAP-ETC:** HAP asociada a Enfermedad del Tejido Conjuntivo; **HAPi/h:** HAP idiopática/heredable; **iPDE5:** inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (por sus siglas en inglés); **WHO-FC:** clase funcional de la organización mundial de la salud (por sus siglas en inglés).

1. Grünig E, et al. Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment. Respiration 2017; 94(1):26-37.

Combinación BOSENTAN iPDE5

- ¿Qué ocurrió en el grupo de bosentán + sildenafil?

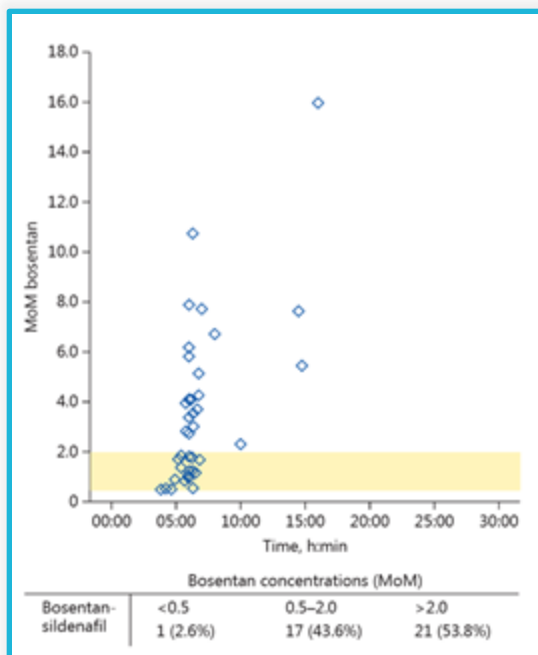
Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment



71,8%

Pacientes con concentración plasmática de sildenafil **INFERIOR a la mitad de la esperada**

Posible Descenso de la eficacia¹



53,8%

Pacientes con concentración plasmática de bosentan **SUPERIOR al doble de la esperada**

Posible Incremento del riesgo de efectos adversos¹

Los cambios en las concentraciones plasmáticas provocaron una **reducción del efecto clínico**¹

Figura 3. Extraída de Grünig E, et al. Respiration 2017¹.

1. Grünig E, et al. Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment. Respiration 2017; 94(1):26-37.

Tratamiento



Opsumit® , en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

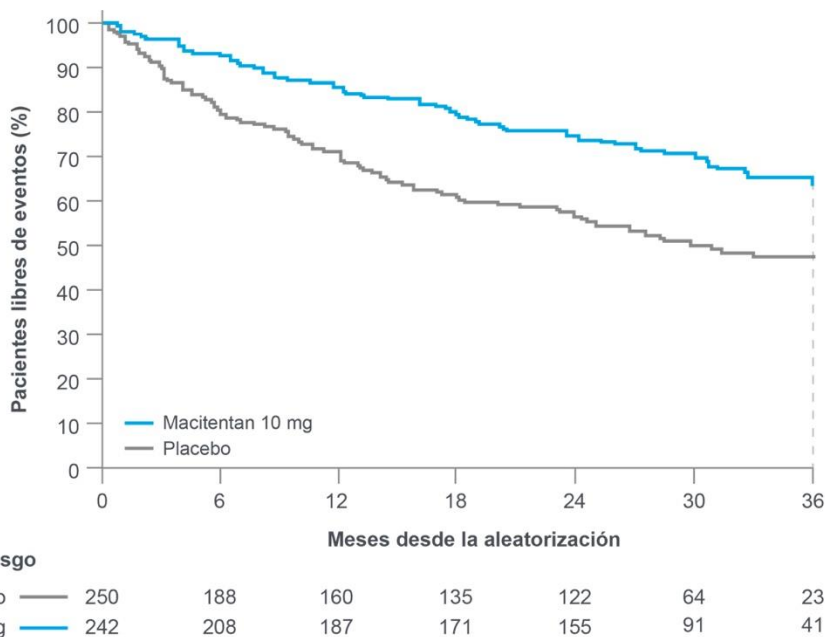
Se ha demostrado su eficacia en una población con HAP, incluidos HAP idiopática o heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (ver sección 5.1).¹

Ficha Técnica OPSUMIT® Disponible en:

<http://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0047.pdf?tracked>

Macitentan

- Estudio SERAPHIN



Macitentan
redujo el riesgo

-45%

de sufrir un evento de
morbilidad y mortalidad*
relacionado con la HAP
vs. placebo¹

HR: 0,55 (IC 97,5%: 0,39-0,76; p<0,001)²

Figura 1. Adaptada de Ficha Técnica de Opsumit®². Figura original disponible como [anexo](#).

Para más información ver la sección 5.1 de la Ficha Técnica de OPSUMIT®.

EMA: European Medicinal Agency; HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza Itada el 2 de febrero 2023).

1. Belge C, Delcroix M. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the dual endothelin receptor antagonist macitentan: clinical evidence and experience. Ther Adv Respir Dis. 2019 Jan-Dec;13:1753466618823440.

2. Ficha técnica Opsumit. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113893002/FT_113893002.html (Consultada el 21 de febrero 2024).

Macitentan

- Estudio REPAIR¹

Muestra una mejoría en la estructura y funcionalidad del ventrículo derecho¹

+12mL

VLVD (Evaluado por RMC)

Un **aumento medio del volumen latido del ventrículo derecho (VLVD)** en la semana 26 respecto al valor basal de **12mL** (8,4; 15,6), **evaluado por RMC** ($p < 0,0001$)

-38%

RVP (Evaluado por CCD)

Una **disminución de un 38% de la RVP** respecto al valor basal [0,62 (0,56; 0,69)] **evaluado por CCD** ($p < 0,0001$)

REPAIR es el primer estudio multicéntrico en HAP que evalúa mediante RM la función del VD (VSVD) como objetivo primario. Objetivo primario: evaluar el efecto de macitentan en el VD y las propiedades hemodinámicas en pacientes con HAP sintomática. Objetivo secundario: evaluar la seguridad y tolerabilidad de macitentan en pacientes con HAP sintomática.

Datos extraídos de Vonk Noordegraaf A, *et al.* Results from the REPAIR study final analysis: Effects of macitentan on right ventricular (RV) remodelling in pulmonary arterial hypertension (PAH). Oral presentation at ISHLT 2020

CCD: Cateterismo Cardíaco Derecho; **RVP:** Resistencia Vascular Pulmonar.

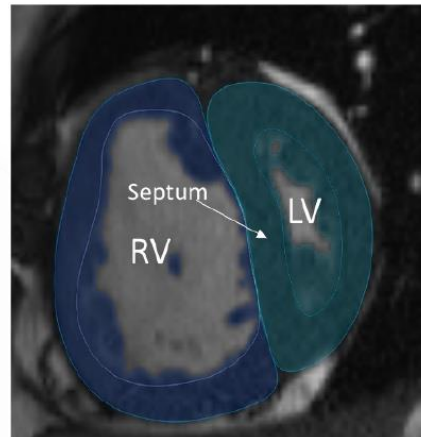
1. Vonk Noordegraaf A, *et al.* Results from the REPAIR study final analysis: Effects of macitentan on right ventricular (RV) remodelling in pulmonary arterial hypertension (PAH). Oral presentation at ISHLT 2020

Macitentan

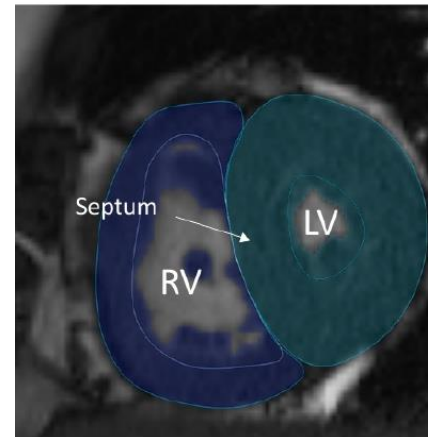
- Estudio REPAIR

Cambio en el VD con tratamiento con Macitentan¹

Videos de RMC de una paciente, mujer de 32 años que recibió terapia inicial con macitentan y un iPDE5 en el estudio REPAIR¹



Screening. Fin de la sístole



Semana 26. Fin de la sístole

REPAIR es el primer estudio multicéntrico en HAP que evalúa mediante RM la función del VD (VSVD) como objetivo primario. Objetivo primario: evaluar el efecto de macitentan en el VD y las propiedades hemodinámicas en pacientes con HAP sintomática. Objetivo secundario: evaluar la seguridad y tolerabilidad de macitentan en pacientes con HAP sintomática.

Imágenes correspondientes a la Figura 4 extraídas de Vonk Noordegraaf A, *et al.* Results from the REPAIR study final analysis: Effects of macitentan on right ventricular (RV) remodelling in pulmonary arterial hypertension (PAH). Oral presentation at ISHLT 2020. [Figura imágenes originales en el anexo.](#)

RM: Resonancia Magnética; iPDE-5: Inhibidor de la Fosfodiesterasa 5; LV: left ventricle (ventrículo izquierdo); VD: Ventrículo Derecho (RV por sus siglas en inglés); VSVD: Volumen Sistólico del Ventrículo Derecho.

1. Vonk Noordegraaf A, *et al.* Results from the REPAIR study final analysis: Effects of macitentan on right ventricular (RV) remodelling in pulmonary arterial hypertension (PAH). Oral presentation at ISHLT 2020.

Macitentan

- Estudio OPTIMA

-47%

Inicio: $11,7 \pm 4,7$ UW
Semana 16* $6,5 \pm 3,6$ UW

Reducción de la RVP desde el inicio¹

Ratio: 0,53 (IC 95%:0,47-0,59; $p < 0,0001$)

Datos extraídos de la Tabla 1 de Sitbon O, *et al.* Eur Respir J 2020. Tabla completa [disponible en el anexo](#)

La doble combinación inicial con macitentan + tadalafilo produjo mejoras significativas desde el inicio hasta la semana 16 en parámetros hemodinámicos cardiopulmonares, funcionales, NT-proBNP así como en el perfil de riesgo en pacientes con HAP de nuevo diagnóstico¹

Para más información sobre seguridad, consultar la ficha técnica de OPSUMIT®, disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113893002/FT_113893002.html

OPTIMA fue un estudio fase IV, prospectivo, multicéntrico, de un solo brazo, abierto en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de macitentan administrado como terapia oral inicial en combinación con tadalafilo en pacientes con HAP de nuevo diagnóstico sin tratamiento previo¹

*n=46. Los datos perdidos fueron imputados en la semana 16: dos pacientes por resistencia pulmonar vascular (valor inicial trasladado); dos pacientes por presión arterial pulmonar media, presión media de la aurícula derecha (PADm), índice cardíaco, resistencia pulmonar total y CF (valor inicial trasladado); cinco pacientes por saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada (valor inicial trasladado para cuatro pacientes; para un paciente que murió el día después de la semana 16, el valor imputado en la semana 16 fue calculado desde el inicio usando la peor evolución entre el inicio y la semana 16 en la población analizada); tres pacientes por TM6M (valor inicial trasladado para dos pacientes; para un paciente que murió el día después de la semana 16, el valor imputado en la semana 16 fue calculado desde el inicio usando la peor evolución entre el inicio y la semana 16 en la población analizada); seis pacientes por NT-proBNP (última observación trasladada); por evaluación del riesgo, los parámetros perdidos fueron considerados de "no bajo riesgo".

¹El cambio se expresó como el ratio de la semana 16 frente al inicio (media geométrica e intervalo de confianza al 95%).

HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; **IC:** Intervalo de Confianza; **NT-proBNP:** Fracción N-terminal del Péptido Natriurético Cerebral; **RVP:** Resistencia Vascular Pulmonar;

UW: Unidades Wood.

1. Sitbon O, *et al.* Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Res J 2020; 56:2000673.

- ¿Qué ocurrió tras el cambio de bosentán a macitentan?¹

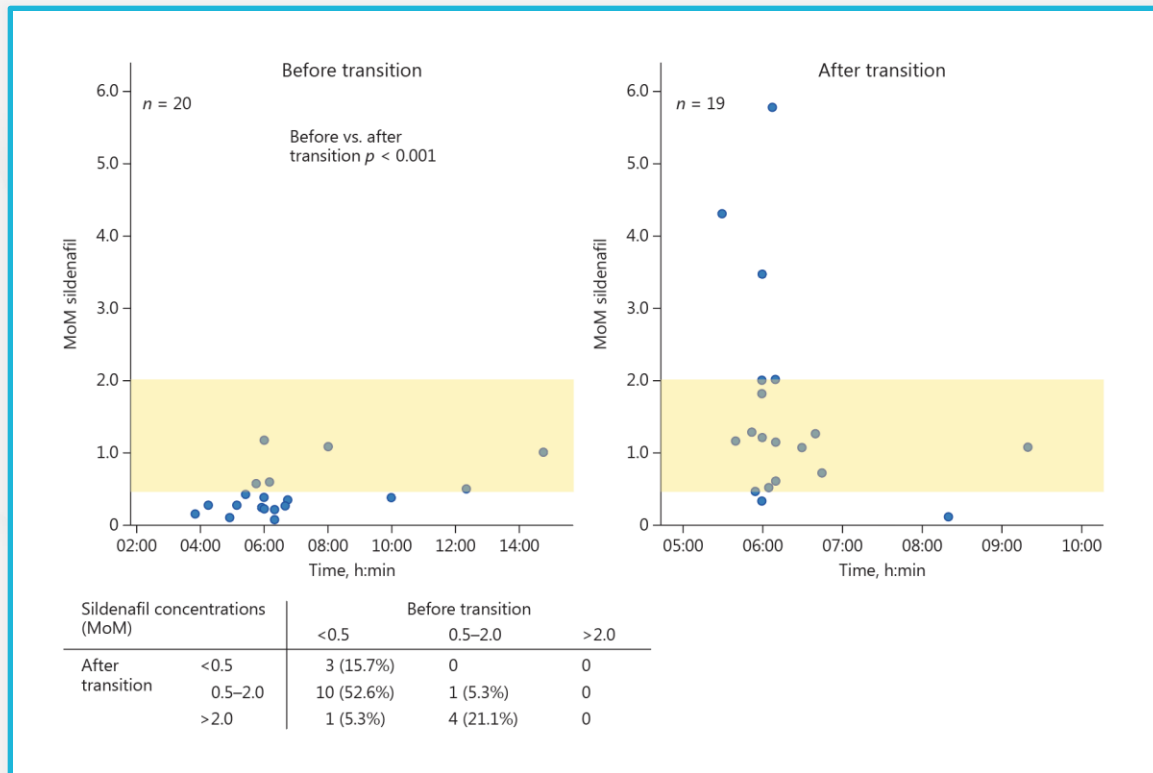


Figura 2 extraída de Grünig E, et al. Respiration 2017¹

Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment

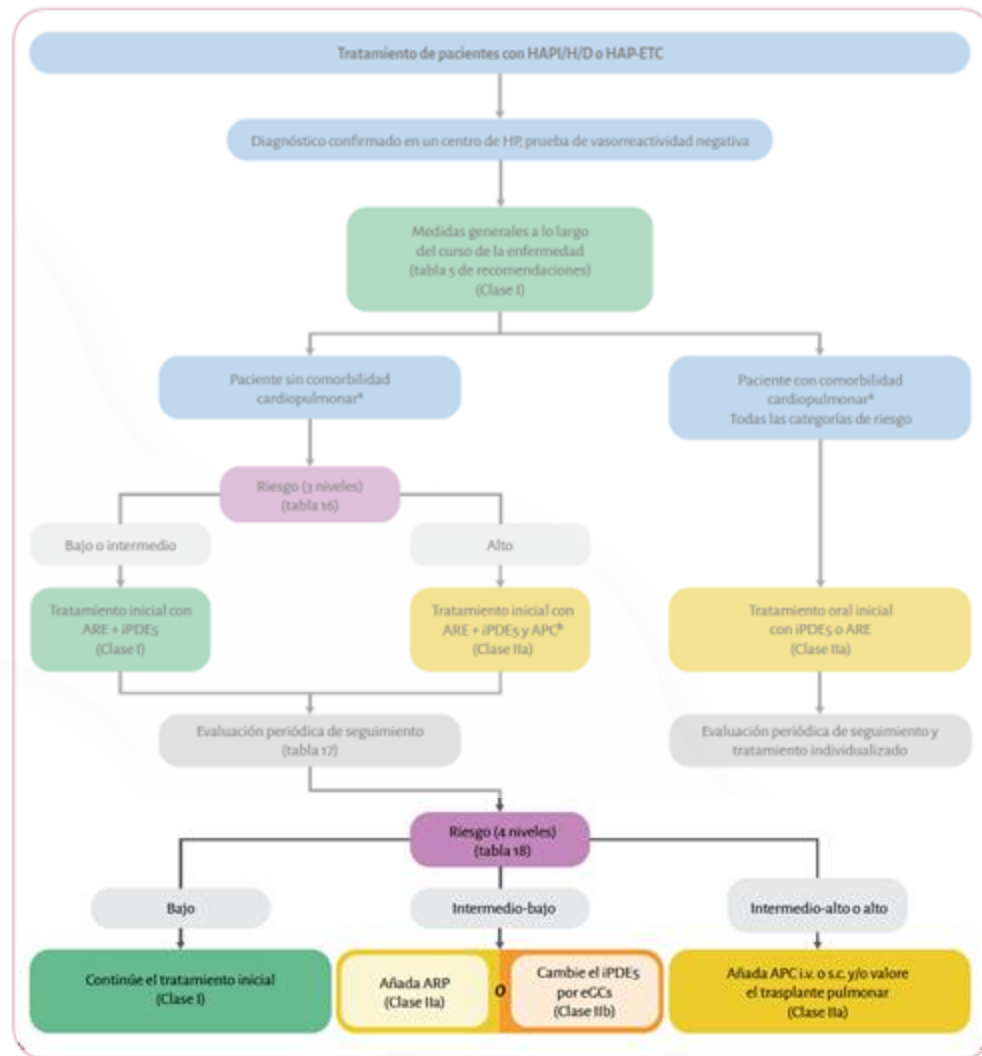
A los 3 meses...

Las **concentraciones de sildenafil** mostraron un **incremento significativo**¹

Los pacientes que cambiaron de tratamiento permanecieron **clínicamente estables**¹

Tras el cambio, se mostró una reducción **significativa del -46% NT-proBNP**¹

Actualización del algoritmo de tratamiento de la HAP



Tras el seguimiento y la evaluación de riesgo de 4 estratos, el paciente puede estar en **tres situaciones**:¹

- **Riesgo bajo:** se recomienda mantener la terapia inicial (I).
- **Riesgo intermedio-bajo:** se debería añadir selexipag para reducir el riesgo de empeoramiento clínico (IIa). En estos pacientes, se podría considerar cambiar el iPDE₅ por riociguat (IIb).
- **Riesgo intermedio-alto o alto:** se debería añadir epoprostenol i.v. o treprostinil s.c. y listar para trasplante de pulmón (IIa). Si no es posible añadir prostacilinas i.v. o s.c. se podría considerar añadir selexipag o cambiar el iPDE₅ por riociguat.

Figura 9. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o a enfermedad del tejido conectivo. APC: análogo de la prostaciclina; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; ARP: agonistas de los receptores de la prostaciclina; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; eGCs: estimuladores de guanilato ciclasa soluble; HAP-ETC: hipertensión arterial asociada a enfermedad del tejido conectivo; HAPI/H/D: hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas; HP: hipertensión pulmonar; i.v.: intravenoso; iPDEs: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; s.c.: subcutáneo. ^aLas comorbilidades cardiopulmonares son entidades asociadas a un riesgo aumentado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, entre ellas se incluye obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad coronaria; las comorbilidades cardiopulmonares pueden incluir signos de enfermedad pulmonar parenquimatosa leve y a menudo se asocian con una DLCO baja (< 45% del valor previsto). ^bEpoprostenol i.v. o treprostinil i.v./s.c.

Tratamiento



Uptravi® está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias.¹

Se ha demostrado su eficacia en una población de pacientes con HAP que incluye HAP idiopática y heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo, e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple (ver sección 5.1).¹

Ficha Técnica UPTRAVI® Disponible en:

<https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0043.pdf?tracked>

Selexipag

- Estudio GRIPHON

El estudio GRIPHON (N=1156) se diseñó con un objetivo primario de mortalidad y complicaciones relacionadas con la HAP hasta el final del periodo de estudio.^{1*}

**Selexipag
redujo
-40%**

**el riesgo de sufrir
un evento de morbilidad y mortalidad*
relacionado con la HAP vs. placebo¹**

HR: 0,60 (IC 99%: 0,46-0,78; p<0,001)

Datos extraídos de la Figura 2 Primary Composite End Point. Ver figura completa en el [anexo](#).

*La morbilidad y mortalidad se estudio como una variable compuesta de mortalidad por cualquier causa o una complicación relacionada con la HAP hasta el final del periodo de estudio, definido para cada paciente como 7 días tras la última administración de selexipag o placebo. Análisis del estudio GRIPHON.

El estudio GRIPHON fue un estudio de fase 3 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo y dirigido por eventos, de 1.156 pacientes con HAP para evaluar el efecto de selexipagen el tiempo hasta el primer evento de morbilidad o mortalidad.¹

Para mayor información acerca del perfil de seguridad de selexipag consultar sección 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.

HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

1. Sitbon O, *et al.* Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015;373(26):2522-2533.

Selexipag

- Estudio GRIPHON

En el subanálisis del estudio GRIPHON, selexipag en triple terapia redujo el riesgo de sufrir un evento de morbilidad y mortalidad* relacionado con la HAP vs. placebo en pacientes con CF-OMS II y III.¹



*La morbilidad y mortalidad se estudio como una variable compuesta de mortalidad por cualquier causa o una complicación relacionada con la HAP hasta el final del periodo de estudio, definido para cada paciente como 7 días tras la última administración de selexipag o placebo.

Datos extraídos de Fig.1 de Coghlan JG, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. Am J Cardiovasc drugs 2018;18(1):37-47. Ver figura completa en el [anexo](#).

El estudio GRIPHON fue un estudio de fase 3 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo y dirigido por eventos, de 1.156 pacientes con HAP para evaluar el efecto de selexipag en el tiempo hasta el primer evento de morbilidad o mortalidad.¹

Para mayor información acerca del perfil de seguridad de selexipag consultar sección 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.

CF: Clase Funcional; **HAP:** Hipertensión Arterial Pulmonar; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; **OMS:** Organización Mundial de la Salud.

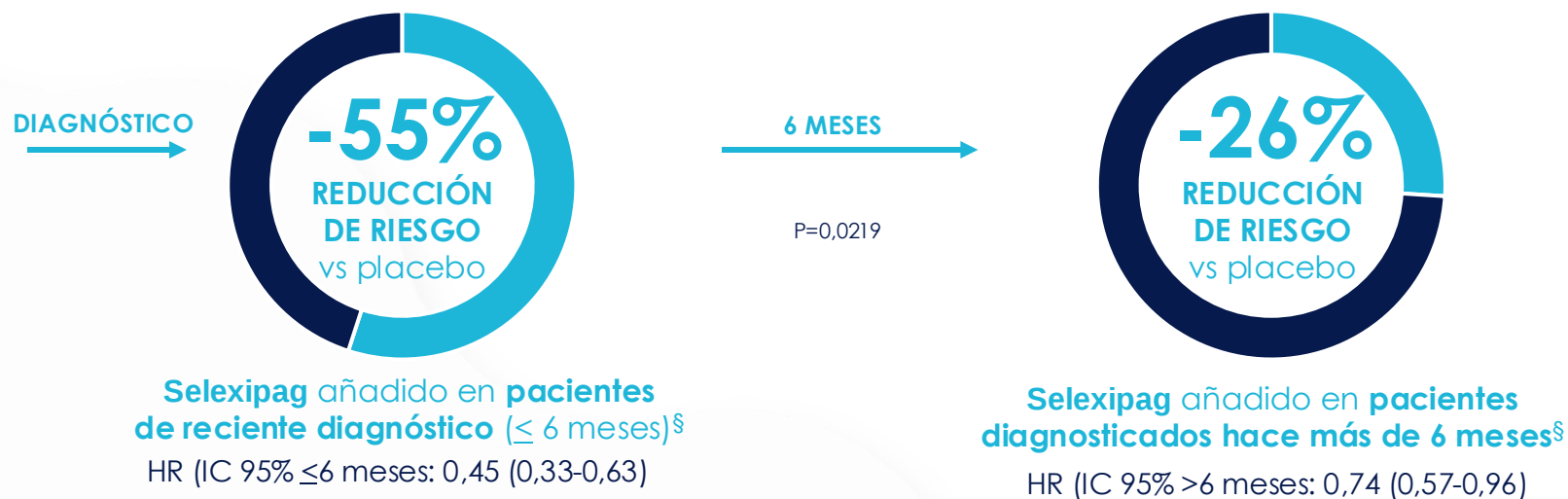
1. Coghlan JG, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. Am J Cardiovasc drugs 2018;18(1):37-47.

Selexipag

- Estudio GRIPHON

El efecto de **selexipag** añadido en pacientes de reciente diagnóstico (≤ 6 meses) y añadido en pacientes diagnosticados hace > 6 meses¹

Selexipag (vs. Placebo) reduce el riesgo de sufrir un evento de morbilidad y mortalidad* tanto en pacientes tratados de forma temprana como de forma tardía, con un mayor efecto en los tratados de forma temprana.¹



Datos extraídos de Gaines S. Ver artículo completo en el [anexo](#).

*La morbilidad y mortalidad se estudio como una variable compuesta. Análisis del estudio GRIPHON; §Análisis post-hoc en subgrupos de tiempo de diagnóstico en GRIPHON. Temprano: ≤ 6 meses desde el diagnóstico, tardío: > 6 meses desde el diagnóstico. El estudio GRIPHON fue un estudio de fase 3 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo y dirigido por eventos, de 1.156 pacientes con HAP para evaluar el efecto de selexipag en el tiempo hasta el primer evento de morbilidad o mortalidad.¹

Para mayor información acerca del perfil de seguridad de selexipag consultar sección 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica.

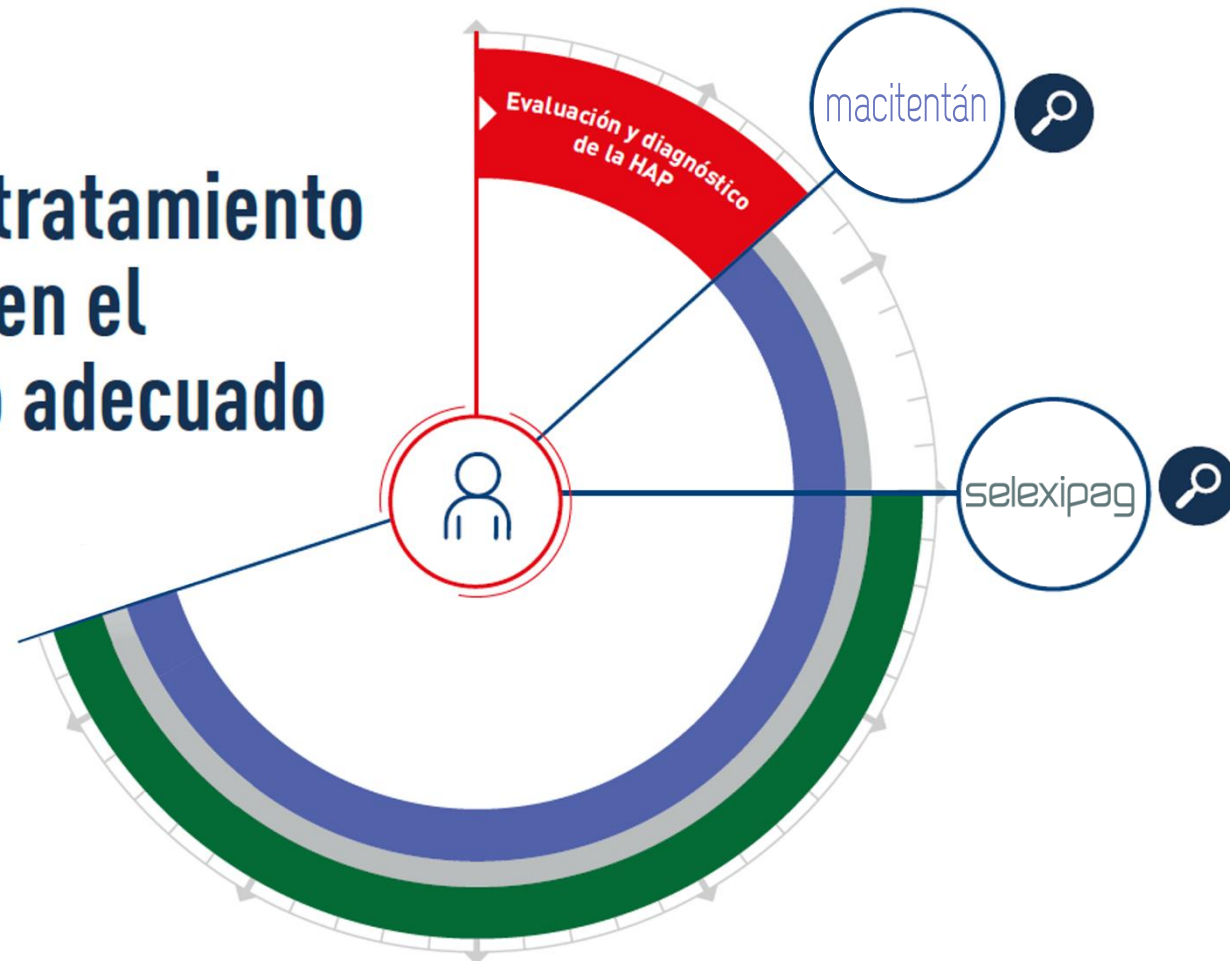
HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza.

1. Gaine S, et al. Relationship between time from diagnosis and morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results from the phase III GRIPHON study, CHEST 2021;160(1):277-286

Diferentes soluciones terapéuticas

- Para diferentes momentos

**Elegir el tratamiento
correcto en el
momento adecuado**



Fichas técnicas



FICHA TÉCNICA
OPSUMIT®



FICHA TÉCNICA
UPTRAVI®

Anexos





Tabla 5. Definición de la hipertensión pulmonar basada en parámetros hemodinámicos

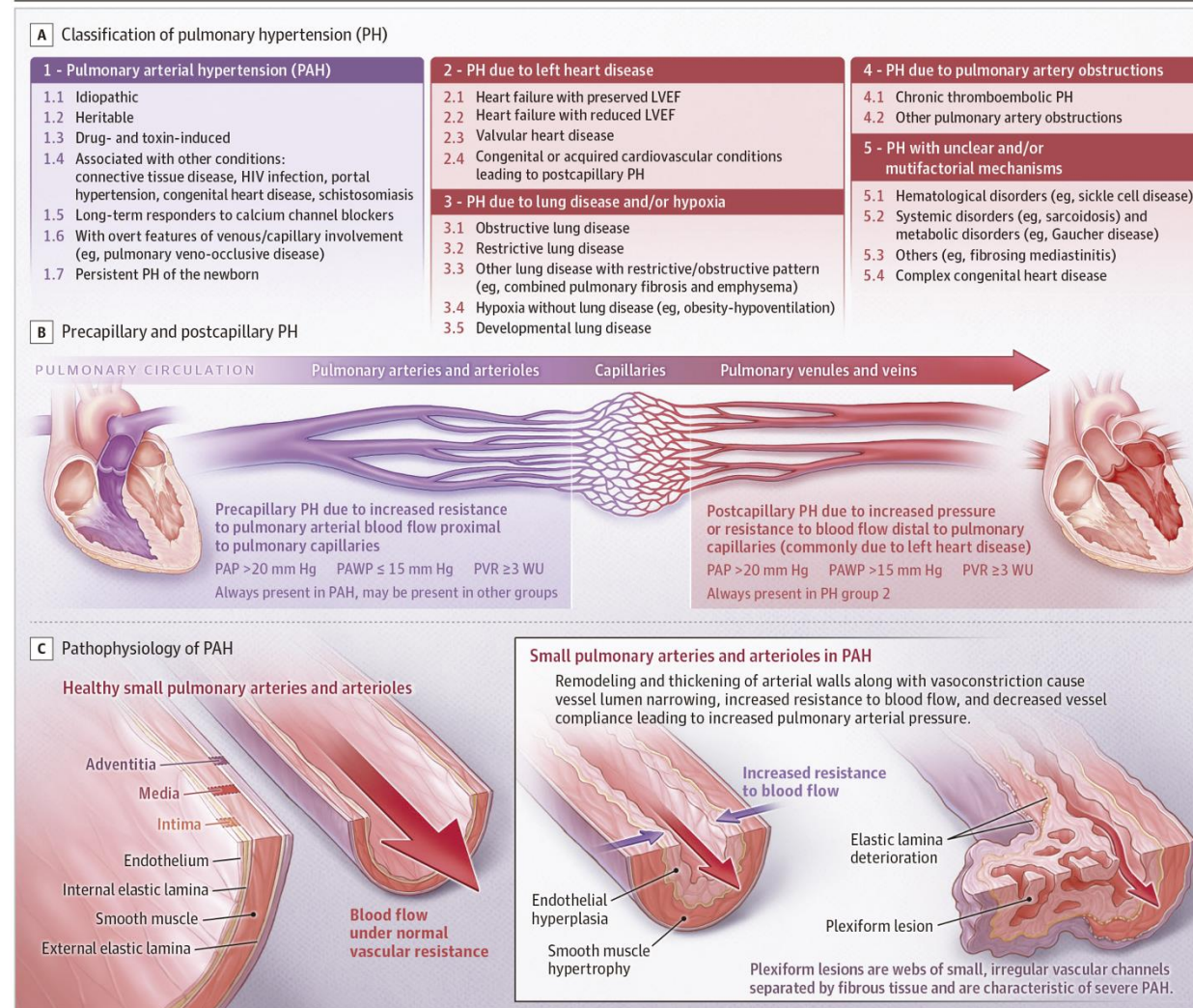
Definición	Características hemodinámicas
HP	PAPm > 20 mmHg
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PEP ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW
HP poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
HP precapilar y poscapilar combinadas	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP > 2 UW
HP durante el ejercicio	Pendiente PAPm/gasto cardiaco entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/l/min

HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood.

Algunos pacientes presentan PAPm elevada (>20 mmHg) pero RVP baja (≤ 2 UW) y PEP baja (≤ 15 mmHg); este estado hemodinámico podría describirse con el término «HP no clasificada» (véase otras secciones para más información).



Figure 1. Classification of Pulmonary Hypertension and Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension



LVEF indicates left ventricular ejection fraction; PAP, pulmonary artery pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; WU, Wood units.



GRUPO 1 Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

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

GRUPO 2 HP secundaria a cardiopatía izquierda

- 2.1. Insuficiencia cardíaca
 - 2.1.1. con fracción de eyección conservada
 - 2.1.2. con fracción de eyección media o ligeramente disminuida^b
- 2.2. Valvulopatías
- 2.3. Entidades cardiovasculares congénitas o adquiridas que causan HP poscapilar

GRUPO 3 HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia

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

GRUPO 4 HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares

- 4.1. HP tromboembólica crónica
- 4.2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares^c

GRUPO 5 HP de mecanismo desconocido o multifactorial

- 5.1. Trastornos hematológicos
- 5.2. Trastornos sistémicos^e
- 5.3. Trastornos metabólicos^f
- 5.4. Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
- 5.5. Microangiopatía pulmonar trombótica tumoral
- 5.6. Mediastinitis fibrosante

Tabla 6. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar

EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; IC: insuficiencia cardíaca; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aLos pacientes con HAP hereditaria o HAP asociada a drogas y toxinas pueden ser respondedores agudos.

^bFracción de eyección del ventrículo izquierdo para la IC con fracción de eyección disminuida: $\leq 40\%$; para la IC con fracción de eyección ligeramente disminuida: 41-49%.

^cOtras causas de obstrucción arterial pulmonar incluyen: sarcoma (grado alto o intermedio o angiosarcoma), otros tumores malignos (p. ej., carcinoma renal, carcinoma uterino, tumor testicular de células germinales), tumores benignos (p. ej., leiomioma uterino), arteritis sin enfermedad del tejido conectivo, estenosis arterial pulmonar congénita e hidatidosis.

^dIncluye anemia hemolítica crónica heredada o adquirida y trastornos mieloproliferativos crónicos.

^eIncluye sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y neurofibromatosis de tipo 1.

^fIncluye enfermedades por depósito de glucógeno y la enfermedad de Gaucher.



Tabla 5. Definición de la hipertensión pulmonar basada en parámetros hemodinámicos

Definición	Características hemodinámicas
HP	PAPm > 20 mmHg
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PEP ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW
HP poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
HP precapilar y poscapilar combinadas	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP > 2 UW
HP durante el ejercicio	Pendiente PAPm/gasto cardiaco entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/l/min

HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood.

Algunos pacientes presentan PAPm elevada (>20 mmHg) pero RVP baja (≤ 2 UW) y PEP baja (≤ 15 mmHg); este estado hemodinámico podría describirse con el término «HP no clasificada» (véase otras secciones para más información).



Tabla 5. Definición de la hipertensión pulmonar basada en parámetros hemodinámicos

Definición	Características hemodinámicas
HP	PAPm > 20 mmHg
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PEP ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW
HP poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
HP precapilar y poscapilar combinadas	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP > 2 UW
HP durante el ejercicio	Pendiente PAPm/gasto cardiaco entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/l/min

HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood.

Algunos pacientes presentan PAPm elevada (>20 mmHg) pero RVP baja (≤ 2 UW) y PEP baja (≤ 15 mmHg); este estado hemodinámico podría describirse con el término «HP no clasificada» (véase otras secciones para más información).

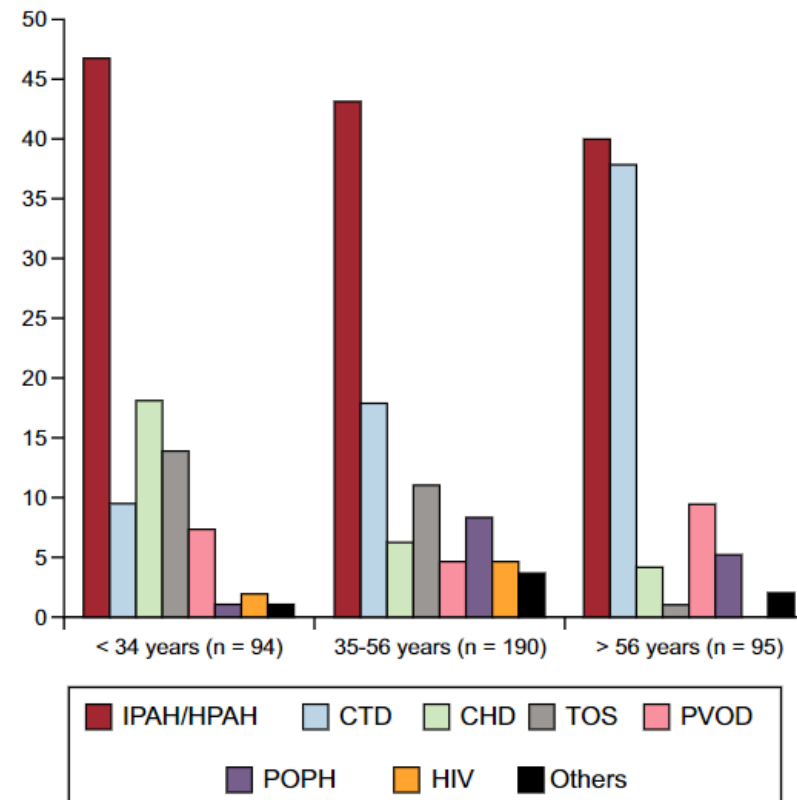
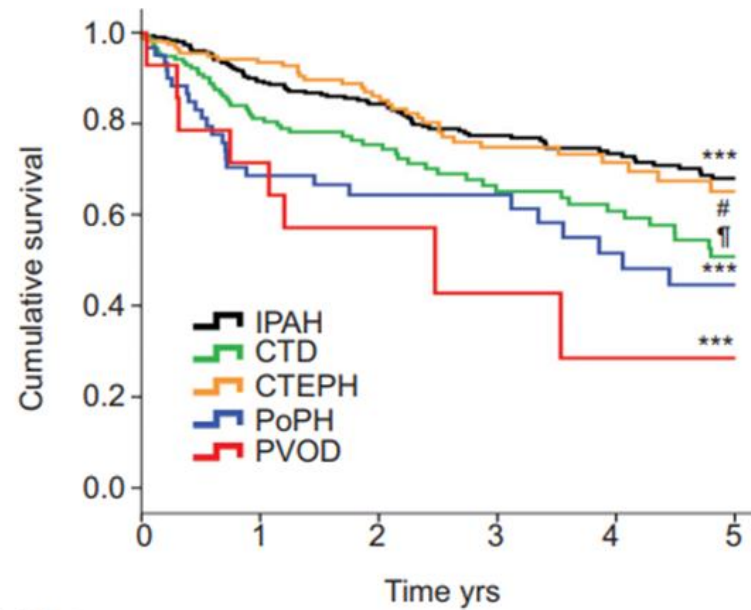


Figure 2. Distribution of patients by age percentile. CHD, congenital heart disease; CTD, connective tissue disease; HIV, human immunodeficiency virus; HPAH, hereditary pulmonary artery hypertension; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; PAH, pulmonary arterial hypertension; POPH, portopulmonary hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; TOS, toxic oil syndrome.



	At risk n						p-value [#]
IPAH	314	304	236	179	136	108	
CTD	157	149	98	67	46	37	0.023
CTEPH	162	153	117	82	51	34	0.951
PoPH	61	58	34	26	21	14	<0.001
PVOD	15	14	8	4	3	2	<0.001

FIGURE 1. Kaplan–Meier estimates of 5-yr survival from time of diagnosis in different pulmonary hypertension subtypes. IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension; CTD: connective tissue disease; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PoPH: portopulmonary hypertension; PVOD: pulmonary veno-occlusive disease. The p-value for the overall comparison is <0.001. #: compared with IPAH.

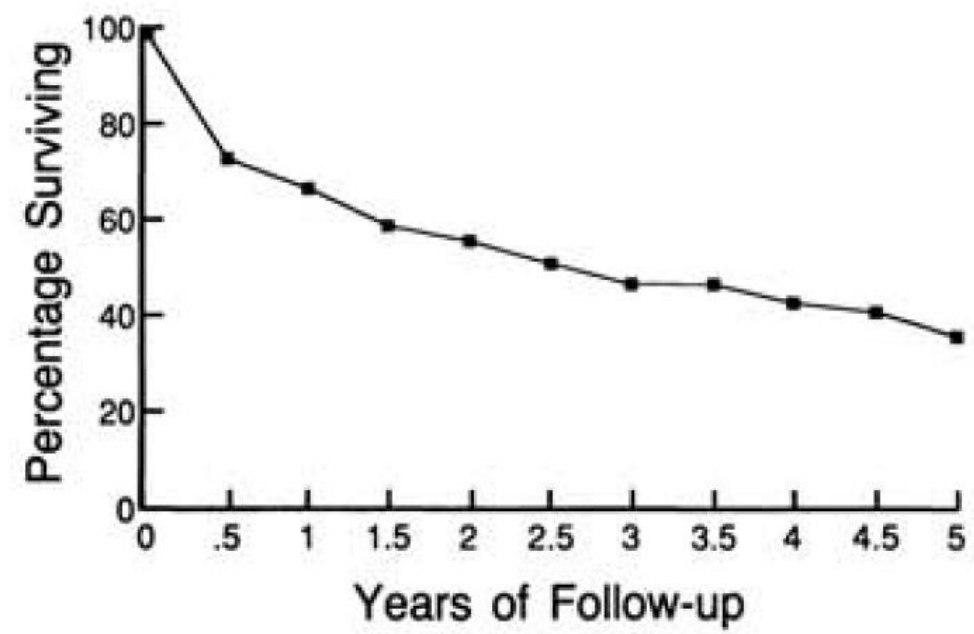


Figure 1. Estimated percentage of patients surviving over time from the baseline catheterization. Number of patients at risk are shown for 0 through 5 years. Median survival is estimated at 2.8 years. Estimated percentages of patients surviving at 1, 3, and 5 years are 68%, 48%, and 34%, respectively.



Tabla 8. Supervivencia observada y neta a 5 años de los principales tipos de cáncer de los pacientes diagnosticados en el periodo 2008-2013.

TIPO DE CÁNCER	HOMBRES		MUJERES	
	S. OBSERVADA	S. NETA	S. OBSERVADA	S. NETA
Cavidad oral y faringe	34,0	38,2	52,8	57,2
Esófago	11,8	13,1	15,0	15,7
Estómago	23,3	26,0	28,4	30,3
Colon	55,5	63,1	58,8	63,9
Recto	53,3	60,4	58,1	62,7
Hígado	16,4	17,9	15,5	16,2
Vesícula y vías biliares	15,4	21,8	14,0	18,8
Páncreas	6,7	7,2	9,6	10,0
Laringe	52,5	60,0	60,5	66,1
Bronquios y pulmón	11,6	12,7	16,8	17,6
Melanoma cutáneo	75,8	82,3	84,6	88,9
Mama			78,4	85,5
Cuello uterino			63,4	65,5
Cuerpo uterino			68,9	74,0
Ovario y anejos			38,9	40,9
Próstata	78,9	89,8		
Testículo	86,0	89,2		
Riñón	57,6	64,8	61,6	65,8
Vejiga urinaria	64,9	73,8	69,4	75,9
Encéfalo	20,5	20,8	24,0	24,2
Tiroides	80,9	86,1	89,6	93,1
Linfoma de Hodgkin	77,5	80,6	81,5	82,6
Linfomas no hodgkinianos	55,5	62,4	64,2	68,4
Mieloma múltiple	40,4	44,8	48,2	51,2
Leucemia linfoide crónica	68,3	77,7	74,1	80,7
Leucemia mieloide aguda	18,3	19,2	24,3	24,9
Todos excepto piel no melanoma	48,9	55,3	57,4	61,7

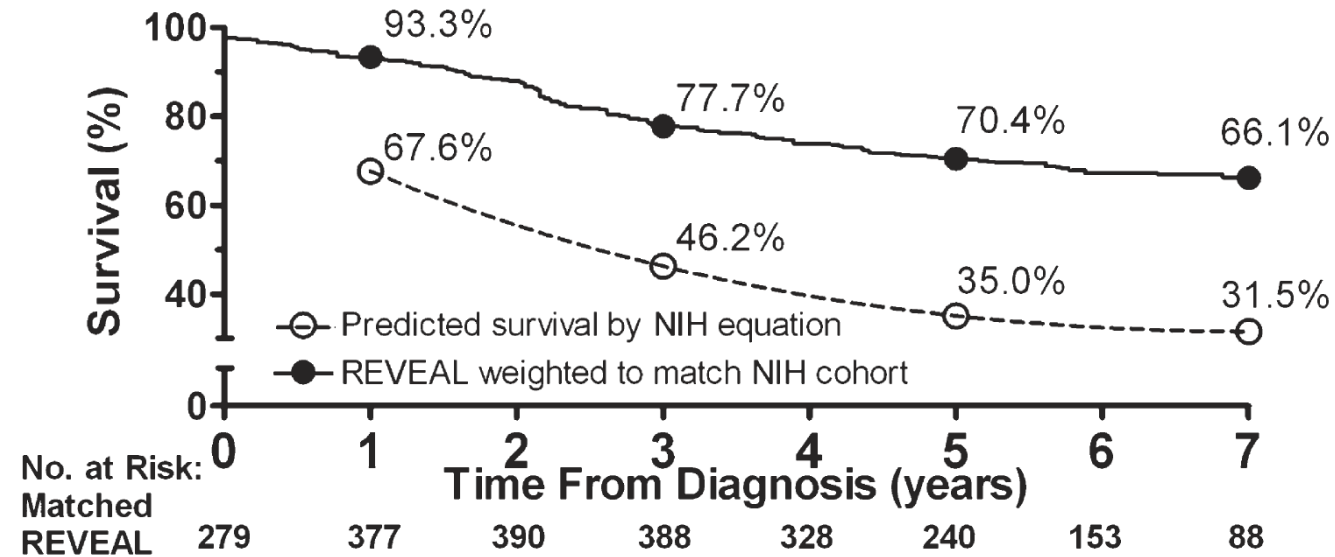


FIGURE 5. Seven-year survival from time of diagnostic RHC of REVEAL Registry cohort weighted to match age, sex, and mean pulmonary artery pressure distribution of NIH cohort. This cohort consisted of patients who met the NIH criteria (ie, had IPAH or FPAH and a pulmonary capillary wedge pressure of ≤ 12 mm Hg), and initiated an endothelin receptor antagonist, phosphodiesterase-5 inhibitor, or prostacyclin analogue within 6 months of diagnostic RHC. See Figure 1 and 4 legends for expansion of abbreviations.

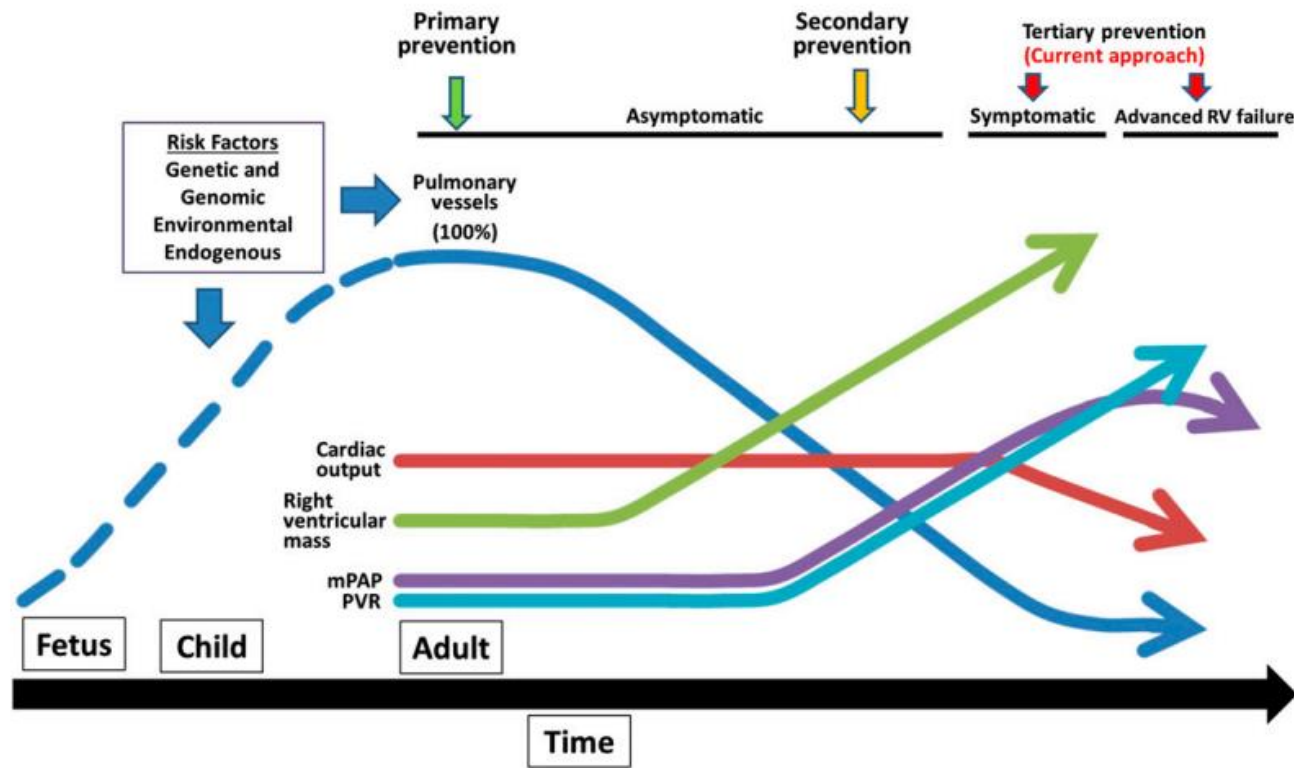


Figure 1. Due to the tremendous reserve of the pulmonary vasculature, resting pulmonary arterial hypertension (PAH) and symptoms occur long after the initial inciting events trigger pulmonary vascular dysfunction (PVD). Multiple known risk factors exist that can prompt the loss of normal pulmonary vessel function *in utero* and beyond. Risk factors are variable, including: (1) genetic (e.g., bone morphogenetic protein receptor type 2 [*BMPR2*] gene mutations and sickle cell lung disease); (2) environmental (e.g., dietary stimulants); and (3) endogenous (e.g., premature lung disease and portal hypertension). Resting pulmonary hypertension (PH) only occurs after an enormous proportion of the pulmonary vascular bed is lost, causing a rise in mean pulmonary artery pressure (mPAP) and pulmonary vascular resistance (PVR). By the time a diagnosis of PH is made, PVD is far advanced. Ultimately, advanced right ventricular (RV) failure will occur. Primary prevention efforts must focus upon the detection and prevention of PVD, before the onset of PH.

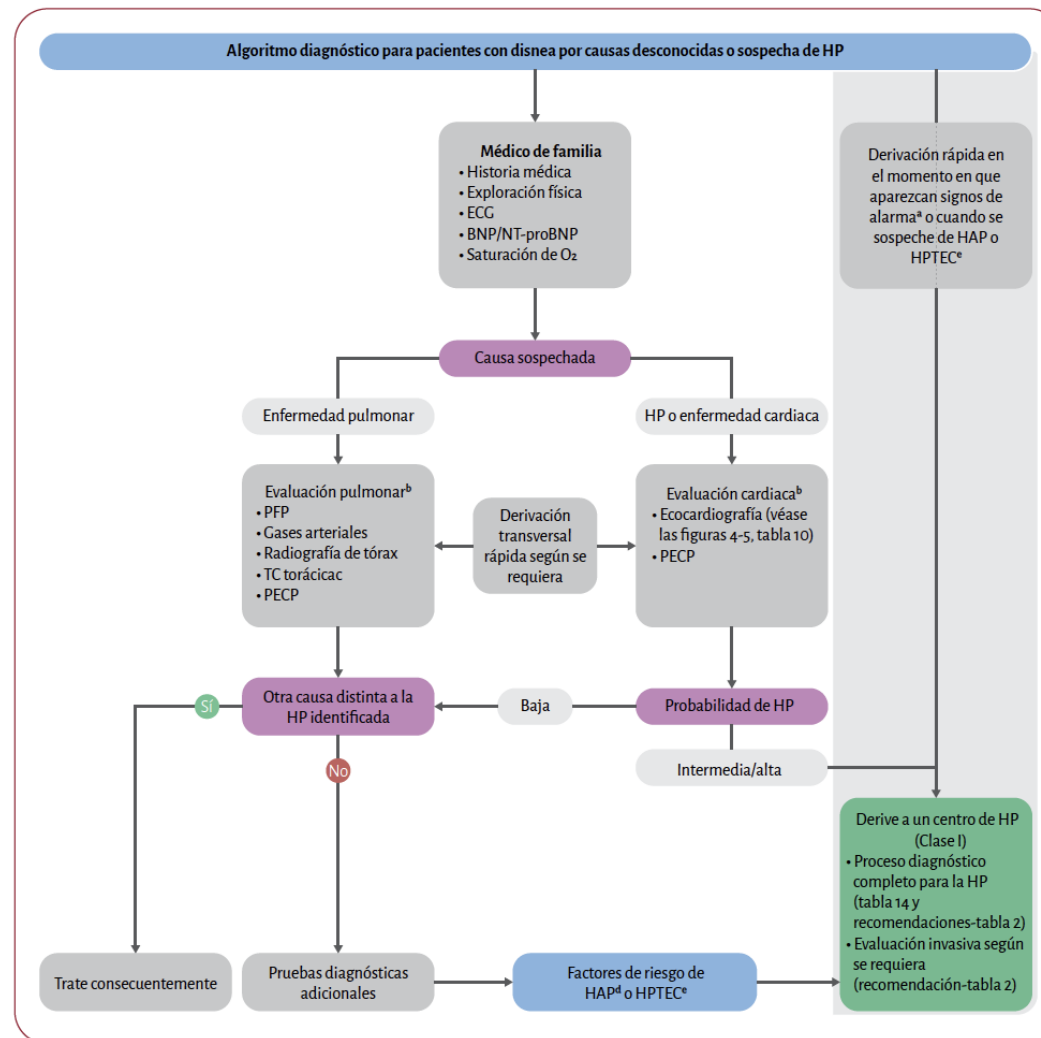


Figura 6. Algoritmo diagnóstico para pacientes con disnea por causas desconocidas o sospecha de hipertensión pulmonar. BNP: péptido natriurético de tipo B; ECG: electrocardiograma; EP: embolia pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PFP: pruebas de función pulmonar; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. ^aLos signos de alarma son la progresión rápida de los síntomas, capacidad de ejercicio marcadamente reducida, presíncope o síncope con esfuerzo poco intenso, signos de insuficiencia cardíaca derecha. ^bEvaluación pulmonar y cardíaca realizada por especialistas según la práctica del centro. ^cSegún indicación; TAC pulmonar recomendada si hay sospecha de HP. ^dIncluye enfermedad del tejido conectivo (especialmente esclerosis sistémica), hipertensión portal, infección por VIH e historia familiar de HAP. ^eHistoria de embolia pulmonar, dispositivos intravasculares permanentes, enfermedades inflamatorias intestinales, trombocitemia esencial, esplenectomía, terapia de sustitución hormonal con dosis altas y enfermedad maligna.



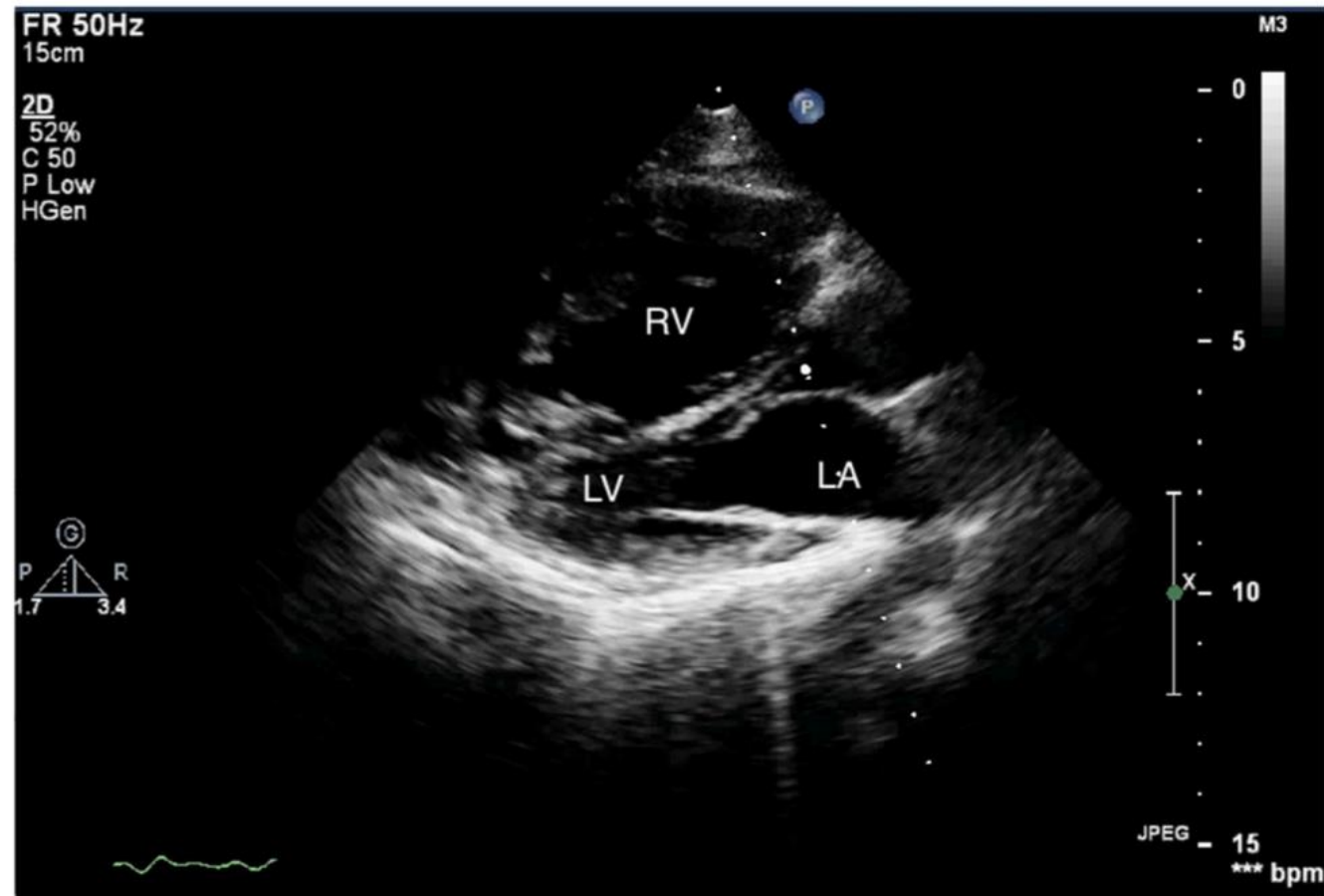


Figure 1. Enlarged right ventricle. Two-dimensional transthoracic echocardiography (2D-TTE), parasternal long-axis view (PLAX). RV: right ventricle, LV: left ventricle, LA: left atrium.

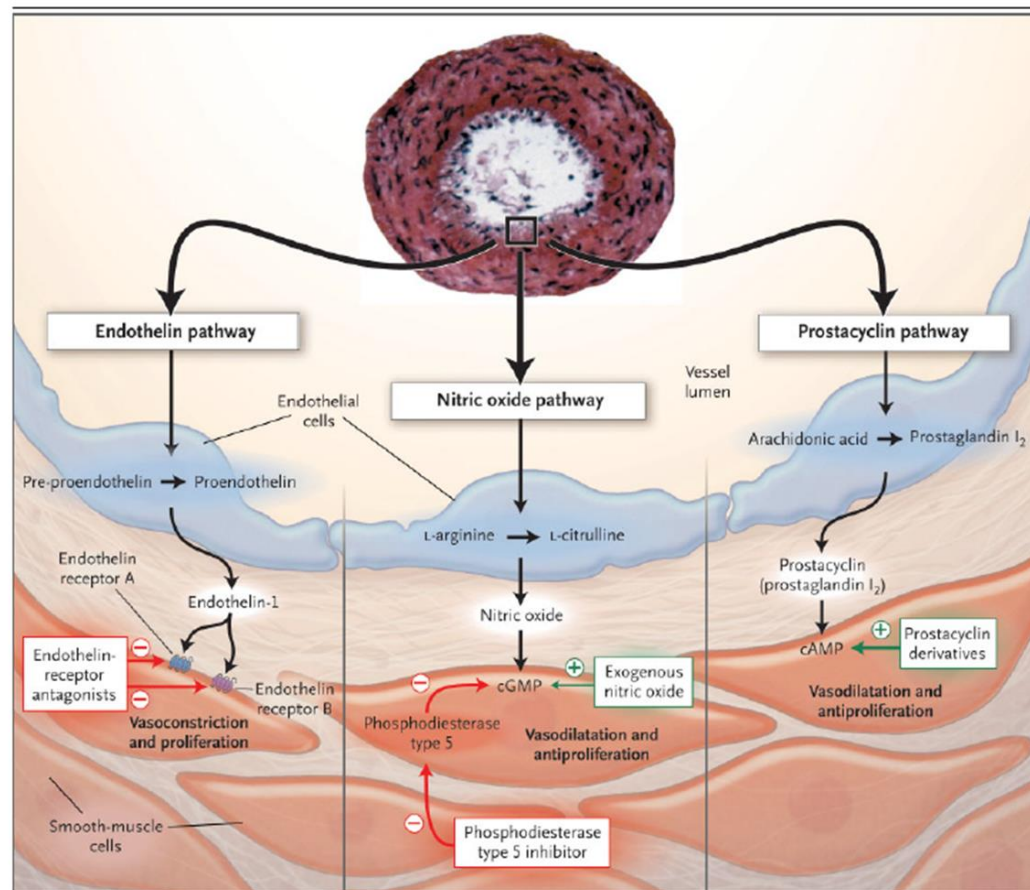


Figure 1. Targets for Current or Emerging Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension.

Three major pathways involved in abnormal proliferation and contraction of the smooth-muscle cells of the pulmonary artery in patients with pulmonary arterial hypertension are shown. These pathways correspond to important therapeutic targets in this condition and play a role in determining which of four classes of drugs — endothelin-receptor antagonists, nitric oxide, phosphodiesterase type 5 inhibitors, and prostacyclin derivatives — will be used. At the top of the figure, a transverse section of a small pulmonary artery (<500 μm in diameter) from a patient with severe pulmonary arterial hypertension shows intimal proliferation and marked medial hypertrophy. Dysfunctional pulmonary-artery endothelial cells (blue) have decreased production of prostacyclin and endogenous nitric oxide, with an increased production of endothelin-1 — a condition promoting vasoconstriction and proliferation of smooth-muscle cells in the pulmonary arteries (red). Current or emerging therapies interfere with specific targets in smooth-muscle cells in the pulmonary arteries. In addition to their actions on smooth-muscle cells, prostacyclin derivatives and nitric oxide have several other properties, including antiplatelet effects. Plus signs denote an increase in the intracellular concentration; minus signs blockage of a receptor, inhibition of an enzyme, or a decrease in the intracellular concentration; and cGMP cyclic guanosine monophosphate.

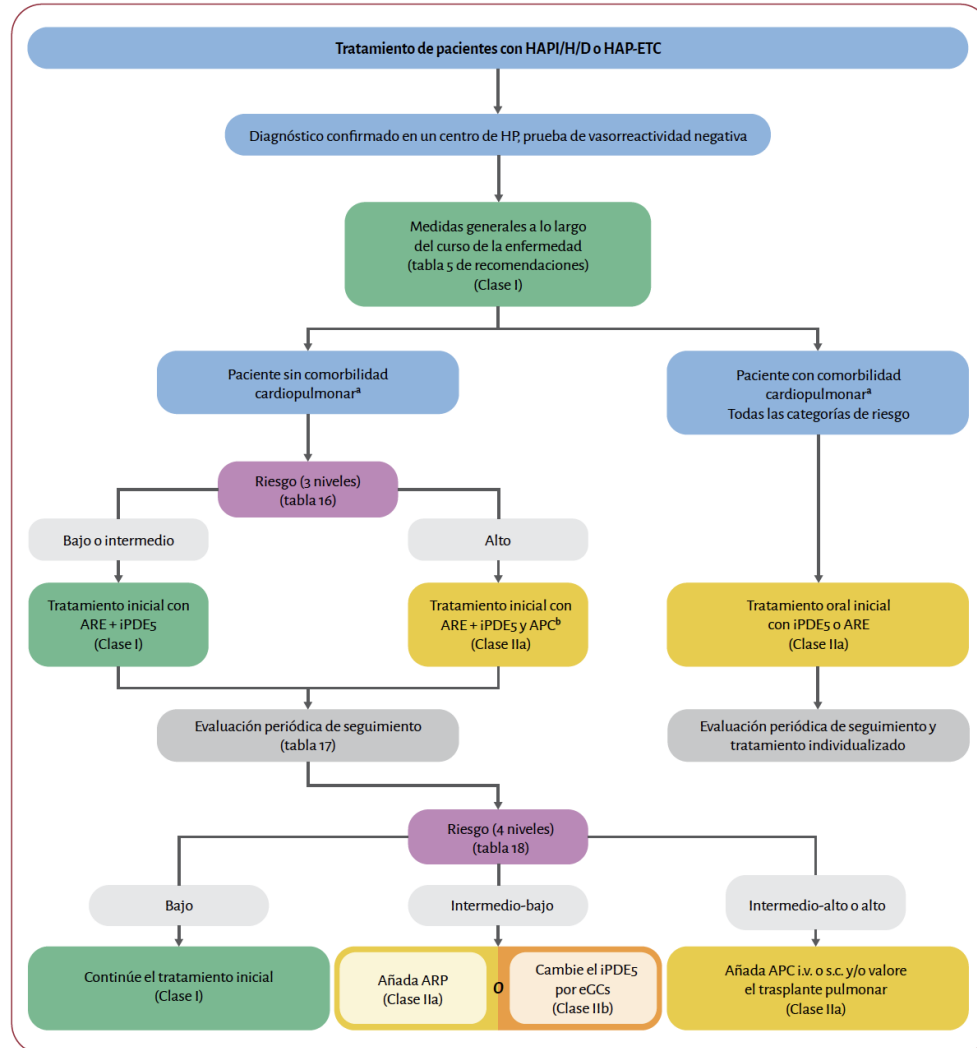


Figura 9. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o a enfermedad del tejido conectivo. APC: análogo de la prostaciclina; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; ARP: agonistas de los receptores de la prostaciclina; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; eCCs: estimuladores de guanilato ciclasa soluble; HAP-ETC: hipertensión arterial asociada a enfermedad del tejido conectivo; HAPI/H/D: hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas; HP: hipertensión pulmonar; i.v.: intravenoso; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; s.c.: subcutáneo. ^aLas comorbilidades cardiopulmonares son entidades asociadas a un riesgo aumentado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, entre ellas se incluye obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad coronaria; las comorbilidades cardiopulmonares pueden incluir signos de enfermedad pulmonar parenquimatosa leve y a menudo se asocian con una DLCO baja (< 45% del valor previsto). ^bEpoprostenol i.v. o treprostinil i.v./s.c.



Recomendaciones - tabla 9. Recomendaciones sobre el inicio del tratamiento farmacológico oral combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas sin comorbilidad cardiopulmonar

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con ambrisentán y tadalafilo ^{166,420,423}	I	B
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentán y tadalafilo ^{421,430}	I	B
Se debe considerar el tratamiento combinado inicial con otros ARE e iPDE5 ⁴³⁰	IIa	B
No se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentán, tadalafilo y selexipag ⁴²¹	III	B

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.



Recomendaciones - tabla 10. Recomendaciones sobre la secuencia de tratamiento farmacológico combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones sobre la secuencia de tratamiento combinado		
Se recomienda que la intensificación del tratamiento esté basada en la evaluación del riesgo y en la estrategia general de tratamiento (figura 9)	I	C
Evidencia generada por estudios con criterio de valoración principal compuesto de morbilidad/mortalidad		
La adición de macitentan a un iPDE5 o análogos de la prostaciclina orales o inhalados está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad ^{167,168,437}	I	B
La adición de selexipag a un ARE ^c y/o iPDE5 está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad ^{418,419}	I	B
La adición de treprostinil oral a la monoterapia con un ARE o iPDE5/riociguat está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad ^{412,413,415}	I	B
La adición de bosentan a sildenafil no está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad ^{419a}	III	B
Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fueron los cambios en la PM6M		
La adición de sildenafil a epoprostenol está recomendada para mejorar la capacidad de ejercicio ^{392,438}	I	B
Se debe considerar la adición de treprostinil inhalado a la monoterapia con sildenafil o bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio ^{411,439}	IIa	B
Se debe considerar la adición de riociguat a bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio ^{395,440}	IIa	B

Se puede considerar la adición de tadalafil a bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio ³⁹³	IIb	C
Se puede considerar la adición de iloprost inhalado a bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio ^{441,442}	IIb	B
Se puede considerar la adición de ambrisentan a sildenafil para mejorar la capacidad de ejercicio ⁴⁴³	IIb	C
Se puede considerar la adición de bosentan a sildenafil para mejorar la capacidad de ejercicio ^{419,444}	IIb	C
Se puede considerar la adición de sildenafil a bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio ⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶	IIb	C
Se puede considerar otras combinaciones secuenciales dobles o triples con el fin de mejorar la capacidad de ejercicio y/o aliviar los síntomas de HP	IIb	C
Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fue la seguridad del tratamiento combinado		
No se recomienda la combinación de riociguat con iPDE5 ^{d,389}	III	B

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; HP: hipertensión pulmonar; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos.

^aClase de recomendación.

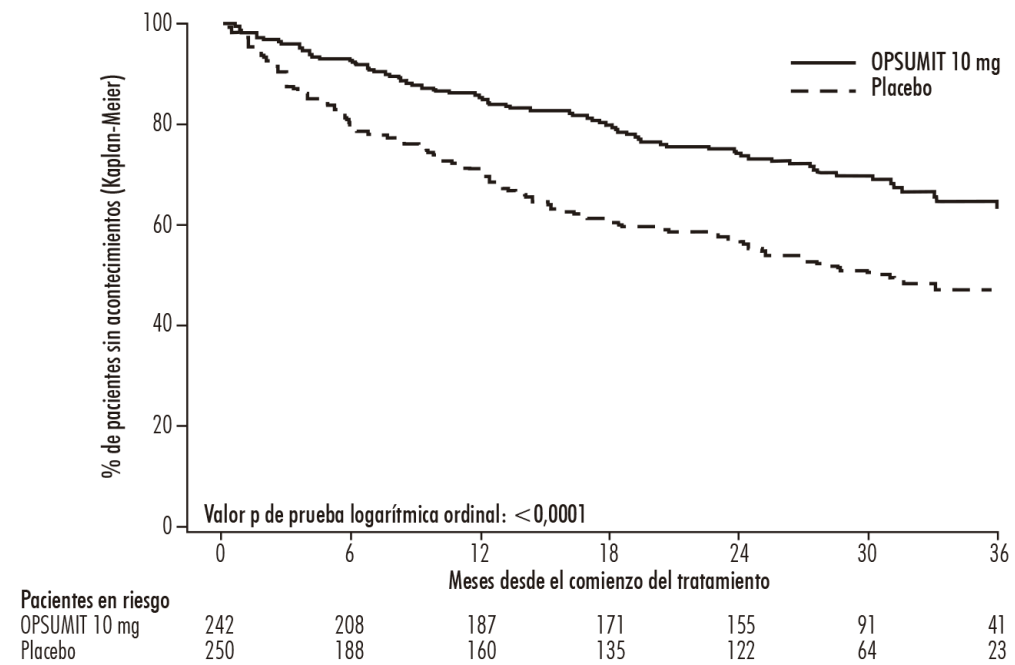
^bNivel de evidencia.

^cLos ARE empleados en el estudio GRIPHON fueron bosentan y ambrisentan.

^dEl estudio PATENT PLUS investigó la combinación de sildenafil y riociguat; no obstante, la combinación de riociguat con cualquier iPDE5 está contraindicada.



Figura 1. Resultados de Kaplan-Meier del primer evento de morbilidad-mortalidad en SERAPHIN



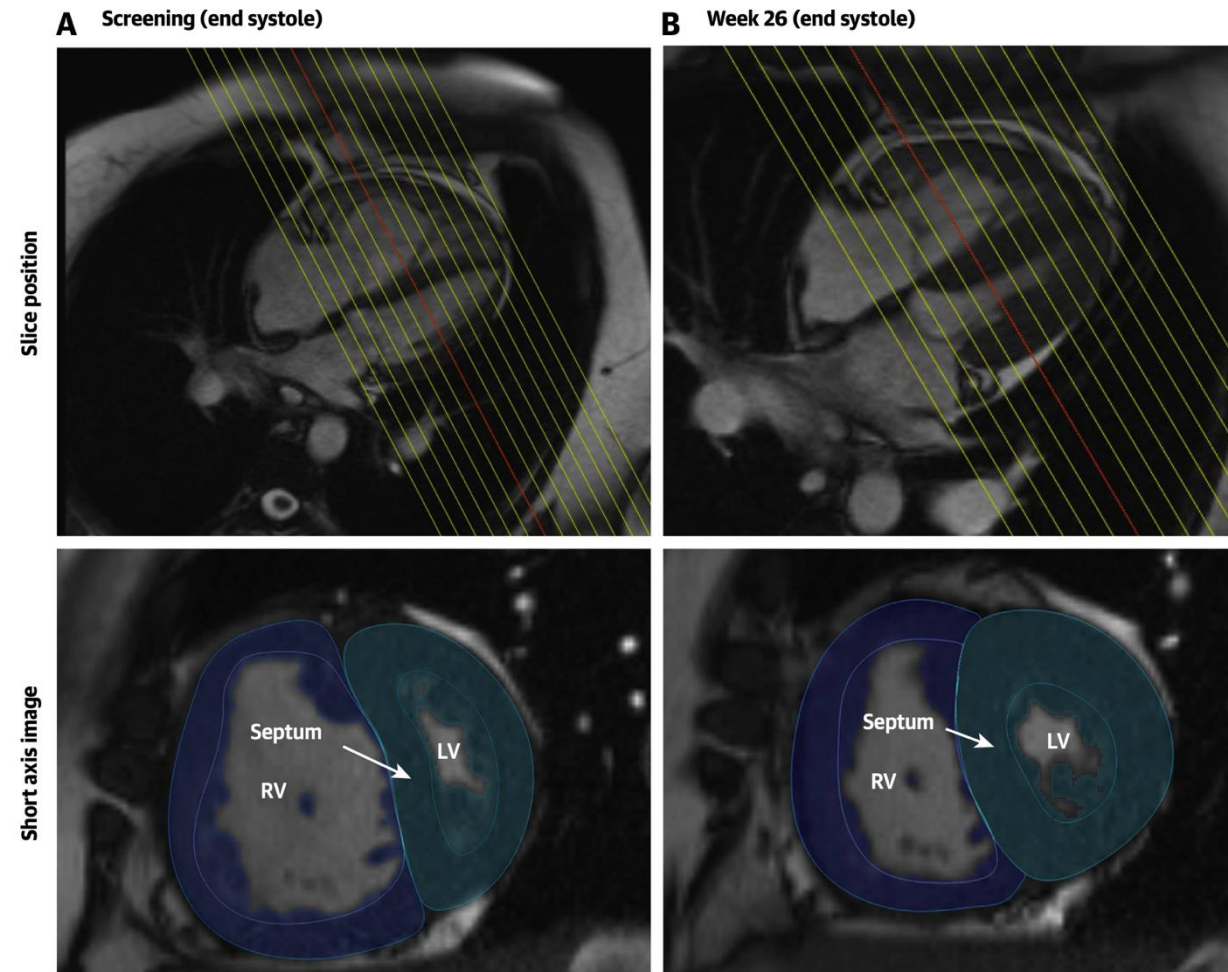
**Table 1.** Clinical characteristics of the study cohort at baseline at first ERA/PDE-5i measurement

	Bosentan-sildenafil	Ambrisentan-sildenafil	Macitentan-sildenafil	Bosentan-tadalafil	Ambrisentan-tadalafil	Macitentan-tadalafil
Total number	39	19	33	7	21	6
Demography						
Age, years	56±16	61±19	65±13	56±19	63±13	64±21
Height, cm	166±10	165±9	169±9	166±11	168±6	172±7
Weight, kg	74±22	75±17	81±19	73±16	77±17	72±9
Female sex	29 (74.4%)	15 (78.9%)	19 (57.6%)	5 (71.4%)	12 (57.1%)	4 (66.7%)
Body mass index	27.0±7.5	27.4±5.6	28.1±5.8	26.5±5.5	27.1±4.5	24.7±3.1
Medication						
Daily ERA dose, mg/kg	240±35	8±3	10±0	250±0	9±3	10±0
Daily PDE-5i dose, mg/kg	178±89	147±90	73±26	43±8	37±10	27±10
Diagnosis						
IPAH	20	9	17	3	12	1
HPAH	5	2	1	1	0	0
CHD-associated PAH	5	1	5	2	0	0
CTD-associated PAH	4	5	4	0	9	4
Atypical PAH	5	2	6	1	0	1
Hemodynamics						
Mean PAP (RHC), mm Hg	53±15	49±16	41±14	44±14	45±15	36±11
Cardiac output, L/min	4.9±1.5	4.7±1.4	4.8±1.7	4.5±1.2	4.8±1.9	5.1±1.1
PVR, dynes × s × cm ⁻⁵	693±287	649±400	503±317	501±339	669±401	411±335
Systolic PAP (Echo), mm Hg	64±20	59±23	48±19	60±29	43±14	40±15
Exercise capacity						
Six-minute walking distance, m	399±120	371±110	392±115	408±113	397±97	395±100
Laboratory						
NT-proBNP, ng/mL	2,023±3,304	2,756±6,813	594±782	1,287±1,247	2,073±5,892	5,019±9,516
PDE-5i concentration, MoM	0.44±0.42	1.30±0.97	1.16±0.87	0.89±0.53	1.67±0.63	1.59±0.99
ERA concentration, MoM	3.54±3.24	1.81±0.82	not assessable	2.18±1.23	1.53±0.84	not assessable

Values are presented as mean ± standard deviation or *n* (%). CHD, congenital heart disease; CTD, connective tissue disease; Echo, echocardiography; ERA, endothelin receptor antagonist; HPAH, heritable pulmonary arterial hypertension; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; MoM, multiple of the expected mean; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; PAH, pulmonary arterial hypertension; PAP, pulmonary arterial pressure; PDE-5i, phosphodiesterase type 5 inhibitor; PVR, pulmonary vascular resistance; RHC, right heart catheterization.



FIGURE 4 Example of RV (and LV) Changes in 1 Patient at Screening (End Systole) and Week 26 (End Systole)



Images from a 49-year-old female who received initial combination therapy with macitentan and a phosphodiesterase-type 5 inhibitor at **(A)** screening (end systole) and **(B)** week 26 (end systole). Changes over time: right ventricular (RV) size reduced (**purple line**), left ventricular (LV) size increased (**green line**), septal bowing shift from left to right, reflecting pressure changes (**white arrows**). Slice position indicated by **red line** in the **top panels**.



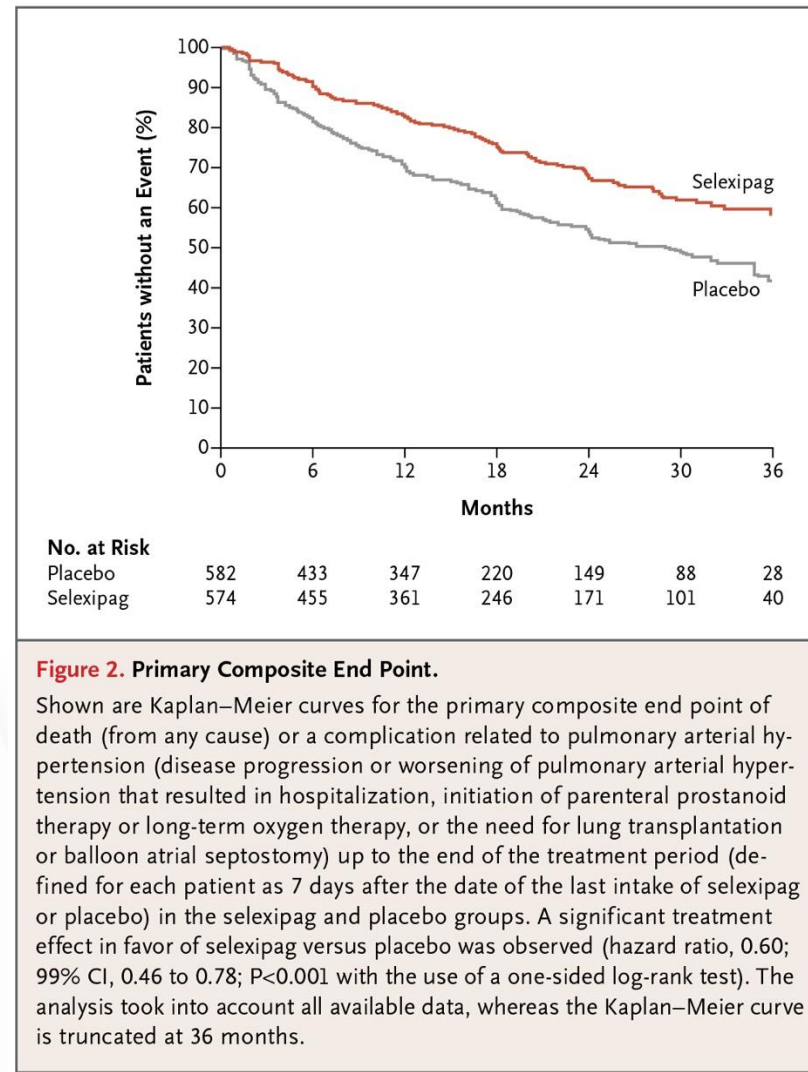
TABLE 1

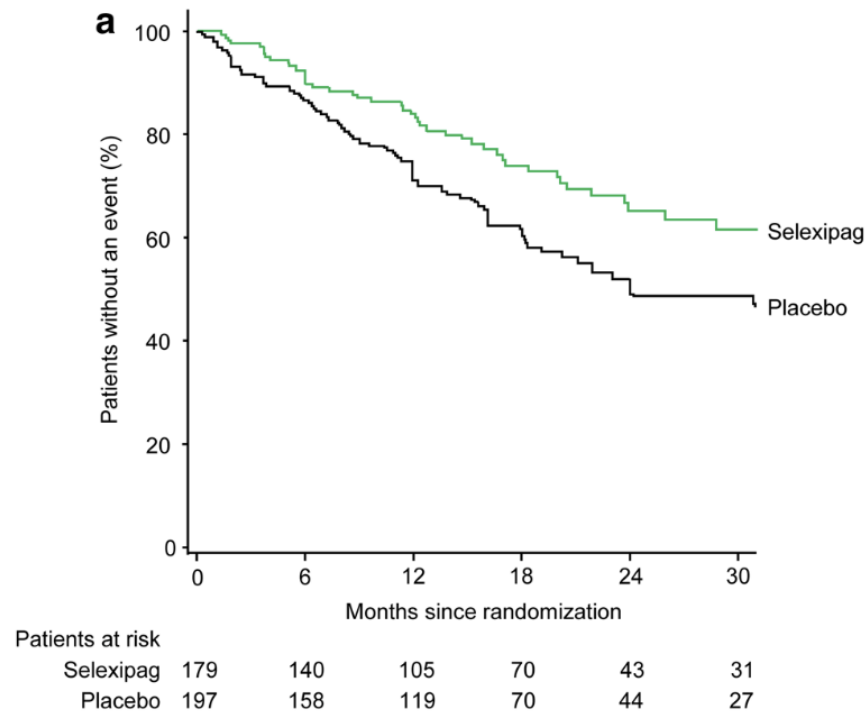
Haemodynamic parameters, 6-min walk distance (6MWD), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations, World Health Organization functional class (FC) and low-risk criteria

	Baseline	Week 16 [#]	Change from baseline to week 16 [#]	
			Mean (95% CI)	p-value
Subjects n	46	46		
Pulmonary vascular resistance Wood units	11.7±4.7	6.5±3.6	0.53 (0.47 to 0.59) [§] 47% reduction from baseline	<0.0001
Mean pulmonary arterial pressure mmHg	50.0±12.3	42.2±14.7	-7.83 (-11.71 to -3.94)	0.0002
mRAP mmHg	8.1±4.7	7.8±5.3	-0.28 (-1.94 to 1.37)	0.7321
Cardiac index L·min ⁻¹ ·m ⁻²	2.2±0.6	3.1±0.8	0.91 (0.71 to 1.11)	<0.0001
Total pulmonary resistance Wood units	13.9±5.3	8.5±4.3	-5.4 (-6.5 to -4.3)	<0.0001
Mixed venous oxygen saturation* %	63.0±7.1	68.2±7.2	5.53 (2.80 to 8.27)	0.0003
6MWD m	352.2±134.9	388.1±142.1	35.8 (15.8 to 55.9)	0.0008
NT-proBNP [§] ng·L ⁻¹	1456.8 (646.6 to 2119.5) ^f	404.2 (147.5 to 873.7) ^f	0.32 (0.23 to 0.44) [§] 68% reduction from baseline	<0.0001
FC: patients n (%)	FC I: 0 (0)	FC I: 9 (19.6)	Improved: 29 (63.0)	NA
	FC II: 10 (21.7)	FC II: 23 (50.0)	Worsened: 0 (0)	
	FC III: 36 (78.3)	FC III: 14 (30.4)	No change: 17 (37.0)	

Number of low-risk criteria: patients n (%) ^{##}				
Low-risk criteria: invasive and non-invasive variables defined as FC I/II, 6MWD >440 m, mRAP <8 mmHg, and cardiac index >2.5 L·min ⁻¹ ·m ⁻² [7]	0 criteria: 11 (23.9)	0 criteria: 5 (10.9)	Increased: 34 (73.9)	NA
	1 criterion: 20 (43.5)	1 criterion: 8 (17.4)	Decreased: 8 (17.4)	
	2 criteria: 7 (15.2)	2 criteria: 9 (19.6)	No change: 4 (8.7)	
	3 criteria: 5 (10.9)	3 criteria: 16 (34.8)		
	4 criteria: 3 (6.5)	4 criteria: 8 (17.4)		
Low-risk criteria: non-invasive variables defined as FC I/II, 6MWD >440 m, and NT-proBNP <300 ng·L ⁻¹ [7]	0 criteria: 29 (63.0)	0 criteria: 10 (21.7)	Increased: 30 (65.2)	NA
	1 criterion: 7 (15.2)	1 criterion: 8 (17.4)	Decreased: 2 (4.3)	
	2 criteria: 9 (19.6)	2 criteria: 21 (45.7)	No change: 14 (30.4)	
	3 criteria: 1 (2.2)	3 criteria: 7 (15.2)		

Data are presented as mean±sp, unless otherwise stated. [#]: at week 16, missing data were imputed: two patients for pulmonary vascular resistance (baseline value carried forward); two patients for mean pulmonary arterial pressure, mean right atrial pressure (mRAP), cardiac index, total pulmonary resistance and FC (baseline value carried forward); five patients for mixed venous oxygen saturation (baseline value carried forward for four patients; for one patient who died the day after week 16, the value imputed at week 16 was calculated from baseline using the worst evolution between baseline and week 16 in the analysed population); three patients for 6MWD (baseline value carried forward for two patients; for one patient who died the day after week 16, the value imputed at week 16 was calculated from baseline using the worst evolution between baseline and week 16 in the analysed population); six patients for NT-proBNP (last observation carried forward); for risk assessment, missing parameters were considered "not low risk". [§]: change expressed as the ratio of week 16 *versus* baseline (geometric mean and 95% confidence interval). *: n=29 at baseline, n=33 at week 16, n=29 for change from baseline. [§]: n=43. ^f: median (interquartile range); ^{##}: percentages may not add to 100% due to rounding. NA: not applicable.





◀ **Fig. 1** Effect of selexipag on the primary composite endpoint of morbidity/mortality up to the end of treatment in patients receiving double combination therapy (with an ERA and PDE-5i) at baseline **a** overall, **b** with WHO FC II symptoms at baseline, and **c** with WHO FC III symptoms at baseline. Kaplan–Meier curves for the primary composite endpoint of morbidity/mortality up to the end of treatment (defined for each patient as 7 days after the date of the last intake of selexipag or placebo) in the selexipag and placebo groups. The hazard ratio (95% confidence interval) for selexipag vs. placebo was 0.63 (0.44–0.90) in the overall group, 0.36 (0.14–0.91) in patients with WHO FC II symptoms, and 0.74 (0.50–1.10) in patients with WHO FC III symptoms. Following adjustment for baseline 6MWD, the hazard ratio (95% confidence interval) was 0.37 (0.15–0.95) in patients with WHO FC II symptoms and 0.67 (0.45–1.01) in patients with WHO FC III symptoms. The analysis considered all available data; the Kaplan–Meier curve is truncated at 30 months because less than 10% of patients are at risk from this time-point onward. 6MWD 6-min walk distance, *ERA* endothelin receptor antagonist, *PDE-5i* phosphodiesterase-5 inhibitor, *WHO FC* World Health Organization functional class



BACKGROUND: Early initiation of pulmonary arterial hypertension (PAH) therapies is associated with improved long-term outcomes, yet data on the early use of prostacyclin pathway agents are limited. In these post hoc analyses of the Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension (GRIPHON) study, the largest randomized controlled trial for PAH to date, the prognostic value of time from diagnosis and its impact on treatment response were examined.

RESEARCH QUESTION: How does time from diagnosis impact morbidity/mortality events and response to selexipag treatment in patients with PAH?

STUDY DESIGN AND METHODS: The GRIPHON study randomly assigned 1,156 patients with PAH to selexipag or placebo treatment. Patients were categorized post hoc into a time from diagnosis of ≤ 6 months and > 6 months at randomization. Hazard ratios (selexipag vs placebo) were calculated for the primary end point of morbidity/mortality by time from diagnosis using Cox proportional hazard models.

RESULTS: Time from diagnosis was ≤ 6 months in 34.9% and > 6 months in 65.1% of patients. Time from diagnosis was prognostic of morbidity/mortality, with newly diagnosed patients having a poorer long-term outcome than patients diagnosed for longer. Compared with placebo, selexipag reduced the risk of morbidity/mortality in patients with a time from diagnosis of ≤ 6 months and > 6 months, with a more pronounced effect in newly diagnosed patients (hazard ratio, 0.45 [95% CI, 0.33-0.63] and 0.74 [95% CI, 0.57-0.96], respectively; $P = .0219$ for interaction).

INTERPRETATION: In the GRIPHON study, newly diagnosed PAH patients had a worse prognosis than patients with a longer time from diagnosis. The benefit of selexipag treatment on disease progression was more pronounced in patients treated earlier than in patients treated later.

TRIAL REGISTRY: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); No.: NCT01106014; URL: www.clinicaltrials.gov

CHEST 2021; 160(1):277-286

KEY WORDS: pulmonary arterial hypertension; selexipag; time from diagnosis

