

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Cardiología joven: temas de actualidad en salud cardiovascular

Abordaje de la hipertensión arterial pulmonar para el clínico: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento



Manuel Giráldez Suárez^{a,1}, Irene Martín de Miguel^{b,c,d,*,1}, Mercedes Rivas-Lasarte^{c,e} y María Álvarez Barredo^f

^a Departamento de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^d Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^e Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda; Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana (IDIPHISA), Madrid, España

^f Unidad de Cardiopatías Congénitas, Cardiopatías Familiares e Hipertensión Pulmonar, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de agosto de 2024

Aceptado el 2 de octubre de 2024

On-line el 18 de noviembre de 2024

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar

Remodelado vascular pulmonar

Cateterismo cardíaco derecho

Vasodilatadores pulmonares

Sotatercept

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara y grave en la que se produce un remodelado vascular pulmonar anómalo con aumento de las resistencias vasculares pulmonares, presiones pulmonares y poscarga del ventrículo derecho, produciendo insuficiencia cardíaca derecha por fracaso del ventrículo derecho, que es la causa principal de muerte. Avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad han permitido el desarrollo de nuevos compuestos moleculares dirigidos a revertir al menos parcialmente las alteraciones de la vasculatura pulmonar aportando mecanismos de acción y dianas terapéuticas adicionales a los fármacos vasodilatadores clásicos. Este trabajo presenta una revisión acerca de los mecanismos fisiopatológicos, el proceso diagnóstico de la HAP atendiendo a cómo integrar los diferentes elementos clínicos y pruebas complementarias para un diagnóstico precoz y correcto, y expone los tratamientos disponibles y en desarrollo con análisis del potencial papel de los últimos en los algoritmos terapéuticos actuales.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irenemartindemiguel@gmail.com (I. Martín de Miguel).

✉ [@IreneMartndeMi1](https://twitter.com/IreneMartndeMi1), [@m_rivaslasarte](https://twitter.com/m_rivaslasarte), [@AlvarezBarredo](https://twitter.com/AlvarezBarredo), [@ManuGiraldez96](https://twitter.com/ManuGiraldez96)

¹ Ambos autores han contribuido por igual y deben considerarse como primeros autores.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2024.10.001>

2605-1532/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Management of pulmonary arterial hypertension for the clinician: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach

ABSTRACT

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension
Pulmonary vascular remodeling
Right heart catheterization
Pulmonary vasodilators
Sotatercept

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and serious pathology in which abnormal pulmonary vascular remodeling occurs causing increased pulmonary vascular resistance, pulmonary pressures and right ventricular afterload, leading to right heart failure due to right ventricular failure, which is the main cause of death. Advances in the understanding of the pathophysiological mechanisms of the disease have allowed the development of new molecular compounds aimed at partially reversing the alterations in the pulmonary vasculature, providing additional mechanisms of action and therapeutic targets to the classic pulmonary vasodilator drugs. This work covers a review of the pathophysiological mechanisms, the diagnostic process of PAH, considering how to integrate the different clinical elements and diagnostic tests for an early and correct diagnosis, and presents the available and developing molecular compounds with an analysis of the potential role of the latter in current therapeutic algorithms.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es un síndrome complejo caracterizado por un remodelado vascular pulmonar obliterativo que produce un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que generan, en último término, una sobrecarga de presión del ventrículo derecho (VD). Sin tratamiento, el VD acaba claudicando, y la insuficiencia cardiaca es la causa habitual de muerte¹. El diagnóstico de certeza se realiza con un cateterismo derecho que determina una presión arterial pulmonar media > 20 mmHg. Si la presión capilar pulmonar es > 15 mmHg, la HP es de origen poscapilar. En cambio, si es inferior, hablaremos de HP precapilar. Será HP combinada cuando exista una presión capilar pulmonar elevada y las RVP excedan las 2 UW².

La clasificación actual distingue 5 grupos etiológicos (tablas 1 y 2). Aunque epidemiológicamente el tipo 2 (secundaria a cardiopatía izquierda) es el más frecuente (~80%), esta revisión se centrará en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (HP del grupo 1) por tener características fisiopatológicas, historia natural y respuesta a los tratamientos bien definidas.

Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar

En la HAP se produce un remodelado vascular obliterativo principalmente en las arterias musculares de mediano y pequeño calibre y, en menor medida (salvo en formas concretas como la enfermedad venooclusiva pulmonar), en capilares, vénulas y arteriolas. Entre las alteraciones producidas está la fibrosis intimal y formación de una neointima por proliferación descontrolada de células endoteliales, hipertrofia de la media por hiperplasia de células musculares lisas, proliferación de fibroblastos e infiltración de células inflamatorias

en la adventicia, neomuscularización de arteriolas, vasoconstricción, trombosis *in situ*, rarefacción capilar, y formación de lesiones plexiformes en estadios más avanzados¹. Finalmente, estas alteraciones repercuten sobre el VD, cuyo remodelado suele ser inicialmente adaptativo, con hipertrofia compensadora y contractilidad aumentada para mantener el volumen sistólico (adaptación homeométrica), pero con el tiempo será maladaptativo, con disminución de la contractilidad y dilatación (adaptación heterométrica) para mantener el volumen sistólico, que finalmente estará disminuido en estadios más avanzados. La disfunción endotelial, del músculo liso vascular y del sistema inflamatorio e inmunitario por diferentes factores genéticos, epigenéticos y ambientales juegan un papel determinante en la HAP, causando una secreción y función alterada de factores de crecimiento, citocinas, hormonas y canales iónicos³. Estos activan las vías de señalización de regulación de los factores de transcripción que, de forma directa y a través de mecanismos epigenéticos, activan genes proliferativos, proinflamatorios y metabólicos⁴.

A pesar del avance en el conocimiento fisiopatológico de la HAP, aún existen muchas incógnitas sobre las vías moleculares implicadas. Entre las más estudiadas se encuentra la de las proteínas morfogénicas del hueso y las activinas, cuyos receptores pertenecen a la superfamilia de los receptores de los factores de transformación de crecimiento- β , e incluyen al receptor tipo 2 de la proteína morfogénica del hueso³. Las mutaciones de este receptor representan entre el 70-80% de las formas heredables de HAP, además de haberse observado una expresión reducida en los pacientes sin mutaciones⁵. En la HAP, por tanto, existe una disminución de la señalización a través del receptor tipo 2 de la proteína morfogénica del hueso (antiproliferativo) con un predominio de la señalización a través de receptores proproliferativos de esta superfamilia, que promueven la expresión de genes que desregulan la proliferación, apoptosis o integridad endotelial. Otra de las

Tabla 1 – Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar y perfil hemodinámico asociado

	Hipertensión arterial pulmonar	HP asociada a cardiopatía izquierda	HP asociada a enfermedad pulmonar	HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares	HP por mecanismos multifactoriales o no conocidos
Tipo HP ^a	HP precapilar ^b	HP poscapilar HP combinada pre y poscapilar	HP precapilar ^b	HP precapilar ^b	HP precapilar o poscapilar
PAPm, mmHg	>20	>20	>20	>20	>20
PCP, mmHg	≤15	>15	≤15	≤15	≤15
RVP, UW	>2	HP poscapilar aislada ≤2 HP combinada >2	>2	>2	>2

HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media, PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

^a En las últimas guías europeas se ha definido, además, la HP de ejercicio precapilar: pendiente PAPm/gasto cardiaco entre reposo y ejercicio >3 mmHg/l/min.

^b Los pacientes con comorbilidades cardiológicas pueden asociar disfunción diastólica izquierda.

vías moleculares implicadas es la de los receptores de tiro-sina cinasa, entre los que se encuentra el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α y β cuya expresión y función y la de su ligando, el factor de crecimiento derivado de plaquetas α y β , así como del receptor del factor estimulante de colonias 1 y receptor c-kit están aumentados en la HAP, contribuyendo a la proliferación, fibrosis e inflamación. Por último, se han descrito alteraciones en canales de potasio, factores de transcripción, metabolismo mitocondrial, sistema inmunitario, angiogénesis, activación neurohormonal, estrés oxidativo o matriz extracelular^{3,4}.

Diagnóstico

Para el diagnóstico temprano de la HAP, es esencial mantener un alto nivel de sospecha clínica, que debe ser posteriormente confirmado mediante pruebas complementarias.

Anamnesis

El síntoma más temprano asociado a la HAP es la disnea de esfuerzo. Otros síntomas comunes pero que suelen presentarse más tardíamente incluyen la bendopnea, las palpitaciones y la hemoptisis. A medida que avanza la enfermedad, pueden aparecer síntomas de alarma relacionados con fallo del VD y con bajo gasto, como náuseas y distensión gástrica, aumento de peso y síncope⁶. Adicionalmente, existen síntomas raros debidos a la dilatación de la arteria pulmonar, tales como el dolor torácico por compresión de la arteria coronaria izquierda, la disfonía por compresión del nervio laríngeo recurrente (síndrome de Ortner), y las atelectasias e infecciones respiratorias secundarias a la compresión bronquial⁷.

Exploración física

En la exploración física destacan los signos típicos de insuficiencia cardiaca derecha, tanto retrógrados (distensión yugular, ascitis, edema periférico) como anterógrados (cianosis, frialdad de extremidades, enlentecimiento del relleno capilar)⁶. Una exploración física detallada puede ayudar a

identificar la causa subyacente de la HAP, ya que existen signos muy característicos de determinadas afecciones (como la cianosis diferencial, sugestiva de *ductus* arterioso persistente; o las telangiectasias, síndrome de Raynaud y enfermedad por reflujo esofágico, sugestivos de esclerodermia).

Pruebas complementarias

Electrocardiograma

Puede observarse desviación derecha del eje, *P. pulmonale*, signos de hipertrofia ventricular derecha ($R/S > 1$ o $R > 0,5$ mm en V1), bloqueo de rama derecha y patrón de sobrecarga del VD (depresión del segmento ST e inversión de la onda T en precordiales derechas) (fig. 1)⁸.

Radiografía de tórax

Puede observarse dilatación de cavidades derechas (extensión hacia fuera de la silueta cardiaca en la proyección lateral y contacto del VD con más de un tercio de la longitud del esternón en la proyección posteroanterior) y de la arteria pulmonar, incluyendo aneurisma, así como la pérdida de vasos periféricos (fig. 2)⁹.

Ecocardiograma

Independientemente de la causa subyacente, la HAP conlleva una sobrecarga de presión y disfunción progresiva del VD, detectable mediante ecocardiografía¹⁰ (fig. 3). El diagnóstico definitivo se obtiene mediante cateterismo derecho, mientras que el ecocardiograma transtorácico solo estima la probabilidad de que exista hipertensión pulmonar. Los hallazgos característicos se resumen en la tabla 3.

Algoritmo diagnóstico

Debido a la inespecificidad inicial de los síntomas, es necesario un alto grado de sospecha clínica para lograr un diagnóstico temprano. En la figura 4 se muestra el algoritmo utilizado en la práctica clínica habitual para la detección de la HAP, que consta de 3 pasos: a) sospecha de HAP en función de anamnesis, exploración física y pruebas complementarias básicas; b) determinación de la probabilidad ecocardiográfica de la HP en aquellos pacientes con alto grado de sospecha clínica, y

Tabla 2 – Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar**Grupo 1. HAP**

- 1.1. Idiopática
 - 1.1.1. Respondedores a largo plazo a calcioantagonistas
- 1.2. Hereditaria^a
- 1.3. Asociada con fármacos y toxinas^{a, b}
- 1.4. Asociada con:
 - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por el VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
- 1.5. HAP con datos de enfermedad venooclusiva/hemangiomatosis capilar pulmonar
- 1.6. HP persistente del recién nacido

Grupo 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda

- 2.1. Debida a insuficiencia cardíaca
 - 2.1.1. Con fracción de eyección preservada
 - 2.1.2. Con fracción de eyección reducida o ligeramente reducida^c
 - 2.1.3. Cardiomiopatías con etiologías específicas (hipertrófica, amiloide, Fabry, Chagas)
- 2.2. Valvulopatías
 - 2.2.1. Valvulopatía aórtica
 - 2.2.2. Valvulopatía mitral
 - 2.2.3. Valvulopatía mixta
- 2.3. Enfermedades cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar

Grupo 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares o a hipoxia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfisema
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Combinado fibrosis pulmonar y enfisema
- 3.4. Otra patología parenquimatosa pulmonar (no incluido en grupo 5)
- 3.5. Patología restrictiva no parenquimatosa (síndromes hipoventilación, neumonectomía)
- 3.6. Hipoxia sin patología pulmonar (ej. altitud)
- 3.7. Enfermedades pulmonares del desarrollo

Grupo 4. HP asociada con obstrucciones de las arterias pulmonares

- 4.1. HP tromboembólica crónica
- 4.2. Otras obstrucciones de las arterias pulmonares^d

Grupo 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial

- 5.1. Enfermedades hematológicas^e
- 5.2. Enfermedades sistémicas^f
- 5.3. Enfermedades metabólicas^g
- 5.4. Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
- 5.5. Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar
- 5.6. Mediastinitis fibrosante
- 5.7. Cardiopatías congénitas complejas

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

^a Los pacientes con HAP hereditaria o inducida por fármacos y toxinas pueden ser respondedores a largo plazo a calcioantagonistas.

^b En la HAP inducida por fármacos y toxinas, estas se clasifican en 2 subgrupos en función de la evidencia científica: «asociación definitiva» y «asociación posible» (tabla 3).

^c Fracción de eyección ventricular izquierda reducida: $\leq 40\%$. Fracción de eyección ventricular izquierda ligeramente reducida: 41-49%.

^d Otras causas de obstrucción de las arterias bronquiales incluyen: sarcomas (de grado intermedio o alto, o angiosarcoma), otros tumores malignos (carcinoma renal, carcinoma uterino, tumor testicular de células germinales), tumores no malignos (leiomioma uterino), arteritis sin enfermedad del tejido conectivo, estenosis congénita de las arterias pulmonares e hidatidosis.

^e Incluyendo anemia hemolítica crónica hereditaria o adquirida, y síndromes mieloproliferativos crónicos.

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

^g Incluyendo enfermedades por depósito de glucógeno y enfermedad de Gaucher.

c) confirmación de la HAP mediante cateterismo derecho en aquellos pacientes con probabilidad ecocardiográfica de la HP intermedia o alta².

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con HAP es complejo y debe llevarlo a cabo por equipos expertos en unidades especializadas. El abordaje integral incluye medidas generales, tratamien-

tos farmacológicos de soporte y vasodilatadores pulmonares (VDp). Además, dependiendo del subgrupo etiológico y del estadio evolutivo de la enfermedad, se pueden requerir procedimientos intervencionistas o quirúrgicos.

Medidas generales

Actividad física. Se recomienda el entrenamiento físico supervisado en los pacientes estables y con tratamiento farmacológico óptimo, por su impacto positivo en la capacidad

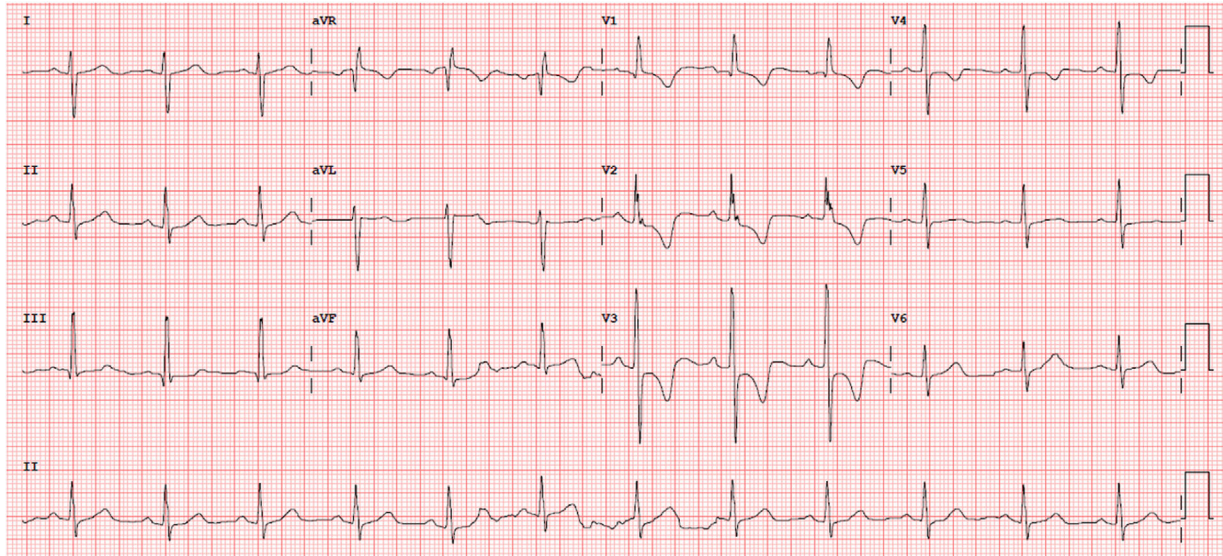


Figura 1 – ECG característico de hipertensión pulmonar. Eje desviado a la derecha, datos de hipertrofia ventricular derecha con onda R > 5 mm V1, onda R V1 + onda S V6 > 10 mm e infradesnivelación ST y onda T negativa V1-V4.

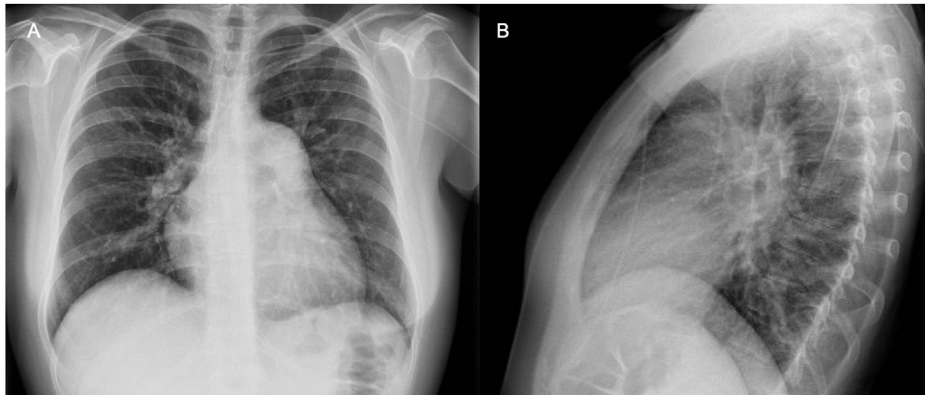


Figura 2 – Radiografía de tórax con hallazgos característicos de hipertensión pulmonar.

A) Proyección posteroanterior con dilatación de aurícula derecha (expansión del borde derecho de la silueta cardiaca hacia arriba y afuera) y dilatación de ambas arterias pulmonares. B) Proyección lateral con dilatación del ventrículo derecho (disminución del espacio retroesternal y contacto del ventrículo derecho con > 1/3 longitud del esternón).

Tabla 3 – Características ecocardiográficas sugestivas de hipertensión pulmonar

Velocidad pico de regurgitación tricuspídea

Probabilidad baja

< 2,8 m/s

Probabilidad intermedia

2,9-3,4 m/s

Probabilidad alta

> 3,4 m/s

Otros parámetros indirectos sugestivos de hipertensión pulmonar

Ventrículos

- Relación diámetro basal o área VD/VI > 1
- Aplanamiento septal en sístole o diástole
- TAPSE/PAPS < 0,55 mm/mmHg

Arteria pulmonar

- Tiempo de aceleración pulmonar < 105 ms y/o notch sistólico
- Velocidad de regurgitación pulmonar protodiastólica > 2,2 m/s
- Diámetro de arteria pulmonar > 25 mm o mayor que diámetro raíz aórtica

Vena cava inferior/aurícula derecha

- Vena cava inferior > 21 mm con colapso inspiratorio reducido
- Área aurícula derecha > 18 cm²

PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

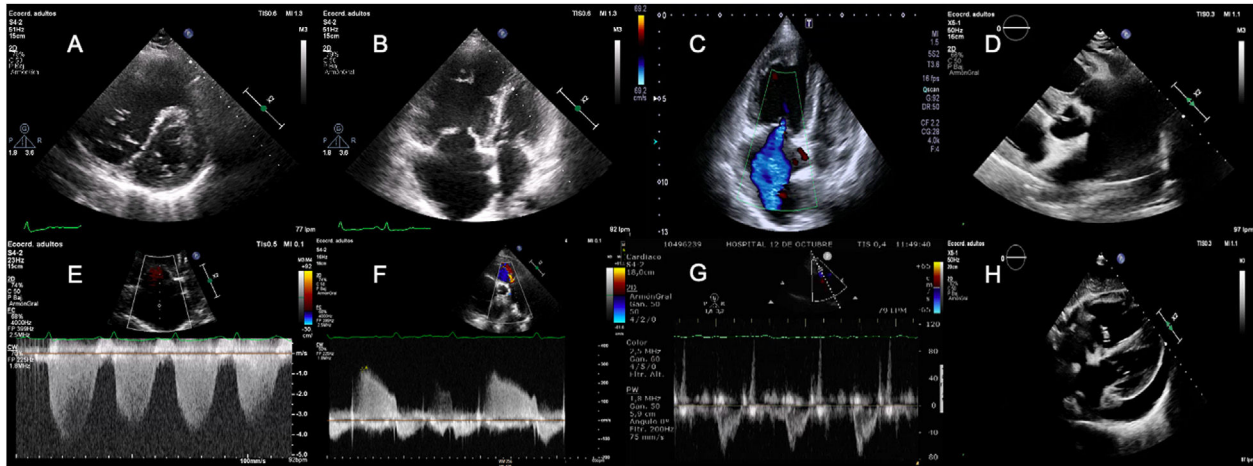


Figura 3 – Hallazgos ecocardiográficos observados en la hipertensión pulmonar.

A) Plano paraesternal eje corto con septo interventricular aplanado, ventrículo izquierdo en forma de D e índice de excentricidad ventrículo izquierdo $> 1,1$. **B)** Plano apical 4 cámaras con ventrículo derecho dilatado con cociente basal ventrículo derecho/ventrículo izquierdo > 1 , aurícula derecha dilatada ($> 18 \text{ cm}^2$). **C)** Plano apical 4 cámaras con insuficiencia tricuspídea severa por técnica Doppler color. **D)** Plano paraesternal eje corto de grandes vasos con dilatación aneurismática del tronco pulmonar. **E)** Plano apical 4 cámaras con velocidad de regurgitación tricuspídea $> 3,4 \text{ m/s}$ mediante técnica Doppler continuo. **F)** Plano paraesternal eje corto de grandes vasos con velocidad de regurgitación pulmonar protodiastólica $> 2,2 \text{ m/s}$ mediante técnica Doppler continuo. **G)** Plano paraesternal eje corto de grandes vasos con tiempo de aceleración del tracto de salida del ventrículo derecho $< 105 \text{ ms}$ y notch mesosistólico. **H)** Plano subcostal con derrame pericárdico severo circunferencial.

de ejercicio y calidad de vida (recomendación IA según últimas guías europeas)^{2,11}.

Anticoagulación. La anticoagulación podría considerarse en los pacientes con HAP idiopática en base a resultados de estudios observacionales¹², mientras que su uso podría ser potencialmente perjudicial en los pacientes con HAP asociada a conectivopatías, especialmente esclerodermia¹³. Dada la evidencia contradictoria y la falta de ensayos clínicos aleatorizados, actualmente no se recomienda de forma sistemática. Puede considerarse en los pacientes con aneurisma de la arteria pulmonar $> 50 \text{ mm}$, para prevenir trombosis *in situ*².

Diuréticos. La retención de fluido se asocia a peor pronóstico. Los fármacos más utilizados para alcanzar la euvolemia y evitar la congestión residual son los diuréticos de asa, tiazidas y antagonistas de receptores de mineralocorticoides, tanto aislados como en combinación (recomendación IC)². Mención especial a los últimos, de gran utilidad por contrarrestar la marcada activación del eje renina-angiotensina-aldosterona de los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha y que podrían presentar propiedades antifibróticas¹⁴.

Oxigenoterapia domiciliar crónica. A pesar del beneficio fisiopatológico teórico de la oxigenoterapia (produce vasodilatación pulmonar y disminución de las RVP), no existen datos que demuestren el beneficio a largo plazo. Por este motivo, se extrapola la evidencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, recomendándose en los pacientes con saturación de oxígeno $< 92\%$ o presión parcial de oxígeno $< 60 \text{ mmHg}$ en al menos 2 ocasiones (recomendación IC)². Por otro lado, existe

evidencia observacional que sugiere una reducción de la mortalidad en los pacientes con disminución grave de la capacidad de difusión del monóxido de carbono ($< 40\%$ del predicho)¹⁵.

Fármacos cardiovasculares. No existen datos acerca del beneficio del uso de inhibidores del receptor de la angiotensina-nepilisina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, bloqueadores beta ni inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, por lo que no se recomienda su utilización sistemática (recomendación IIIC)².

Anemia y estado del hierro. El déficit de hierro se asocia a un deterioro de la función miocárdica, exacerbación sintomática e incremento de mortalidad. Se define como una ferritina sérica < 100 o $100-299 \mu\text{g/l}$ si el índice de saturación de transferrina es $< 20\%$. Se recomienda la reposición intravenosa en los pacientes con ferropenia y anemia grave, definida como cifras de hemoglobina $< 7-8 \text{ g/dl}$ (nivel de recomendación IC). En ausencia de anemia, podría considerarse, pero con menor nivel de evidencia (IIb)².

Tratamiento vasodilatador pulmonar. El desarrollo durante las últimas décadas de fármacos específicos para el tratamiento de la HAP, ha cambiado de manera sustancial el abordaje y el pronóstico de esta enfermedad¹⁶. La combinación de los diferentes VDP con esquemas de tratamiento cada vez más agresivos han condicionado una importante mejoría en la capacidad de ejercicio, hemodinámica, calidad de vida, tiempo al empeoramiento clínico y supervivencia^{17,18}. En la **tabla 4** se recogen los fármacos VDP aprobados para su uso en Europa, su

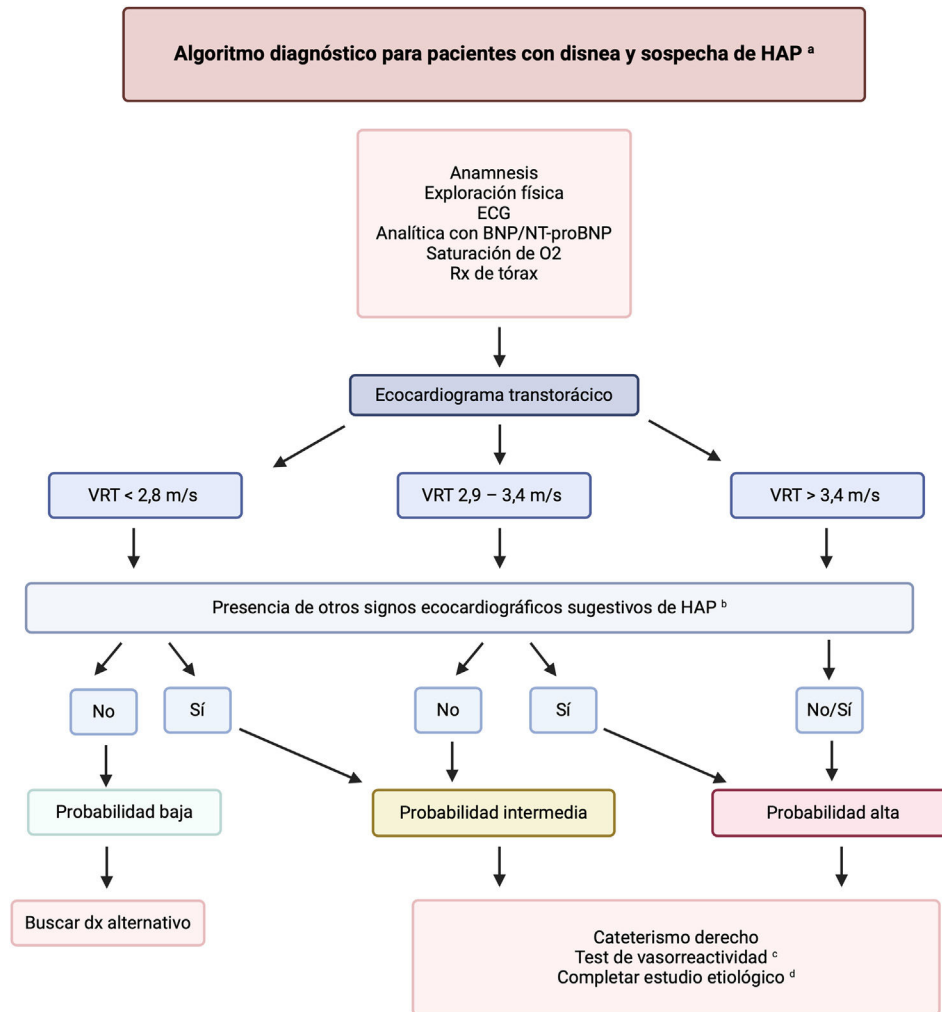


Figura 4 – Algoritmo diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar. Se muestran los 3 pasos en el diagnóstico de la HAP: sospecha diagnóstica, valoración ecocardiográfica de probabilidad de hipertensión pulmonar y confirmación mediante cateterismo derecho.

^aImplica descartar HP del grupo 2 (ecocardiograma transtorácico), grupo 3 (pruebas de función respiratoria, tomografía computerizada pulmonar) y grupo 4 (gammagrafía de ventilación pulmonar).

^bAl menos 2 signos pertenecientes a 2 categorías diferentes (tabla 3).

^cSi sospecha de hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas.

^dSolicitar serología de virus de inmunodeficiencia humana y virus hepatotropos, perfil de autoinmunidad, ecografía abdominal y estudio genético; valorar estimación cociente flujo pulmonar (Qp)/flujo sistémico (Qs) si sospecha de cardiopatía congénita. HAP: hipertensión arterial pulmonar; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; O₂: oxígeno; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

Fuente: Figura creada con BioRender.com.

vía de administración, posología y principales efectos adversos.

Los primeros ensayos clínicos con fármacos VDp realizados en los pacientes con nuevo diagnóstico de HAP se basaban en un solo fármaco, eran de corta duración, con una población relativamente pequeña y enfocados a valorar cambios en la capacidad funcional, medida habitualmente mediante la prueba de marcha de 6 min (PM6M)¹⁹⁻²¹. Sin embargo, en la última década, los ensayos clínicos han evolucionado hacia diseños más ambiciosos, con poblaciones mayores y distintos esquemas de terapias combinadas (secuenciales inicialmente y más recientemente combinados de inicio)^{18,22-24}. Además,

emplean objetivos primarios más robustos, basados en el deterioro clínico y la supervivencia a medio/largo plazo²⁵⁻²⁷. La tabla 5 recoge los principales ensayos clínicos con fármacos VDp aprobados en Europa.

Antagonistas de los canales del calcio. Los antagonistas de los canales del calcio están indicados en los pacientes con respuesta positiva a la prueba vasodilatadora realizada durante el cateterismo cardiaco derecho. Existe evidencia de su beneficio en la HAP idiopática, hereditaria e inducida por drogas/toxinas. Los fármacos utilizados son el amlodipino, diltiazem, nifedipino o felodipino. Se administran en

Tabla 4 – Vasodilatadores pulmonares

Fármaco	Vía de administración	Posología	Efectos secundarios
Bloqueadores de los canales de calcio			
Amlodipino	Oral	Inicio 5 mg/cada 24 h Objetivo 15-30 mg/cada 24 h	
Diltiazem	Oral	Inicio 60 mg/cada 12 h Objetivo 120-360 mg/cada 12 h	Cefalea, mareo, hipotensión arterial, edemas, bradicardia
Felodipino	Oral	Inicio: 5 mg/cada 24 h Objetivo: 15-30 mg/cada 24 h	
Nifedipino	Oral	Inicio: 10 mg/cada 8 h Objetivo: 20-60 mg/cada 8-12 h	
Vía del óxido nítrico			
<i>Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (iPDE-5)</i>			
Sildenafil	Oral	20-80 mg/cada 8 h	Cefalea, eritema facial, priapismo, epistaxis, dispepsia. Contraindicados con nitratos o riociguat
Tadalafilo	Oral	40 mg/cada 24 h	
<i>Estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GCs)</i>			
Riociguat	Oral	Inicio: 1 mg/cada 8 h Objetivo: 2,5 mg/cada 8 h	Cefalea, dispepsia, mareo, hipotensión. Contraindicado con nitratos o con iPDE5
Vía de la endotelina: antagonistas de los receptores de endotelina (ARE)			
Bosentán	ARE A y B Oral	Inicio: 62,5 mg/cada 12 h Objetivo: 125 mg/cada 12 h	Elevación transaminasas, congestión nasal
Ambrisentán	ARE A Oral	Inicio: 5 mg/cada 24 h Objetivo: 10 mg/cada 24 h	Edema periférico, elevación transaminasas, congestión nasal
Macitentan	ARE A y B Oral	10 mg/cada 24 h	Anemia, congestión nasal
Vía de las prostacilinas			
<i>Agonistas de los receptores IP</i>			
Selexipag	Oral	Inicio: 200 µg/cada 12 h Objetivo: 1.600 µg/cada 12 h	Trombocitopenia, eritema facial, cefalea, dolor mandibular, náuseas/vómitos, diarrea Epoprostenol problemas relacionados con bomba de infusión intravenosa continua Treprostinil subcutáneo dolor local
<i>Prostanoides</i>			
Epoprostenol	Intravenoso	Inicio: 2 ng/kg/min Objetivo: 20-40 ng/kg/min	
Treprostinil	Intravenoso, subcutáneo	Dosis inicial: 4 ng/kg/min Objetivo: 40-80 ng/kg/min	
Iloprost	Inhalado	Inicio: 2,5 µg/inh/cada 4 h Objetivo: 5 µg/inh/cada 4 h	

IP: receptor I de la prostaciclina.

monoterapia por vía oral. Se deben iniciar a dosis bajas con incremento progresivo vigilando posibles efectos adversos: hipotensión, edema periférico y bradicardia.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con respuesta aguda positiva la mantiene a largo plazo, por lo que debe evaluarse la respuesta clínica y hemodinámica a los 3-6 meses de alcanzar la dosis objetivo. Se considerará respondedor cuando mantiene una situación de bajo riesgo con valores hemodinámicos normalizados o casi (idealmente presión arterial pulmonar media ≤ 30 mmHg y RVP ≤ 4 UW)²⁸. Si la respuesta no es satisfactoria, o los pacientes respondedores a largo plazo pierden la respuesta, deben añadirse fármacos VDP específicos sin retirar el antagonista de los canales del calcio, ya que esto puede condicionar un deterioro clínico².

Vasodilatadores pulmonares específicos. Los vasodilatadores pulmonares están indicados en los pacientes con HAP y test de vasorreactividad negativo o en los pacientes con test de vasorreactividad positivo y falta de respuesta a largo plazo al tratamiento con antagonistas de los canales del calcio. Los fármacos aprobados se clasifican en 3 grupos en función de la vía fisiopatológica sobre la que actúan (fig. 5)¹.

Vía del óxido nítrico. Los pacientes con HAP presentan una disminución de la producción y biodisponibilidad del óxido nítrico en el endotelio vascular pulmonar. El óxido nítrico estimula a la guanilato ciclasa soluble, que a su vez cataliza la formación de guanósín monofosfato cíclico, que induce relajación del músculo liso vascular. El óxido nítrico es, además,

Tabla 5 – Principales ensayos clínicos con vasodilatadores pulmonares en hipertensión arterial pulmonar

Estudio	Molécula	Sujetos (n)	Duración	Objetivo primario	Resultado	Comentario
Epoprostenol ¹⁹	Epoprostenol i.v.	81	12 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	PM6M ↑32 m grupo de epoprostenol iv + terapia convencional (348 ± 17 m sem 12 frente a 316 ± 18 m basal) y ↓15 m grupo de terapia convencional (257 ± 24 m sem 12 frente a 272 ± 23 m basal); p < 0,003
BREATHE-1 ³⁵	Bosentán	213	16 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	PM6M ↑36 m grupo bosentán y ↓8 m grupo placebo (diferencia media 44 m [IC 95%: 21-67; p < 0,001])
EARLY ³⁶	Bosentán	185	6 meses	Cambio en las RVP y cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	Mejoría RVP grupo bosentán frente a placebo (-22,6% [IC 95%: -33,5; -10,0; p < 0,001]); ↑ PM6M bosentán frente a placebo (19,1 m [IC 95%: 3,6-41,8; p = 0,0758])
ARIES-1 ³⁴	Ambrisentán	202	12 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	Mejoría grupos ambrisentán frente a placebo: ↑31 m (IC 95%: 3-59; p = 0,008) ambrisentán 5 mg y 51 m (IC 95%: 27-76; p < 0,001) ambrisentán 10 mg
ARIES-2 ³⁴	Ambrisentán	192	12 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	Mejoría grupos ambrisentán frente a placebo: 32 m (IC 95%: 2-63; p = 0,022) ambrisentán 2,5 mg y 59 m (IC 95%: 30-89; p < 0,001) ambrisentán 5 mg
SUPER-1 ²⁹	Sildenafil	277	12 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	↑PM6M en grupos tratamiento sildenafil frente a placebo: 45 m dosis 20 mg (IC 99%: 21-70; p < 0,001); 46 m dosis 40 mg (IC 99%: 20-72; p < 0,001); 50 m dosis 80 mg (IC 99%: 23-77; p < 0,001)
PACES ³⁰	Sildenafil	267	16 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	PM6M ↑29,8 m en grupo sildenafil y 1 m en grupo placebo: diferencia media 28,8 m (IC 95%: 13,9-43,8 m; p < 0,001)
PHIRST ³¹	Tadalafilo	405	16 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	↑PM6M en grupo tadalafilo 10, 20, 40 mg (no 2,5 mg) frente a placebo. Solo dosis 40 mg alcanzó significación estadística (p < 0,01): efecto medio tratamiento 33 m (IC 95%: 15-50 m)
PATENT-1 ³²	Riociguat	443	12 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	PM6M ↑30 m en el grupo riociguat 2,5 mg y ↓6 m en grupo placebo: diferencia media 36 m (IC 95%: 20-52; p < 0,001)
REPLACE ³³	Riociguat	226	24 sem	Mejoría: no empeoramiento clínico + mejoría ≥ 2 de: PM6M, CF OMS, NT-proBNP	Positivo	El objetivo primario se consigue en 45 (41%) de los 111 pacientes en grupo riociguat y en 23 (20%) de los 113 pacientes grupo IPDES; OR: 2,78 (IC 95%: 1,53-5,06; p = 0,0007)
AIR ³⁸	Iloprost inh	203	12 sem	Combinado: ↑ ≥ 10% PM6M + ↑ CF NYHA + no deterioro clínico o muerte	Positivo	Efecto positivo del tratamiento a favor de iloprost frente a placebo; OR: 3,97 (IC 95%: 1,47-10,75; p = 0,007)
STEP ³⁹	Iloprost inh	67	12 sem	PM6M, CF NYHA, parámetros hemodinámicos y tiempo hasta el deterioro clínico	Positivo	↑PM6M en grupo iloprost frente a placebo: efecto medio tratamiento 26 m (p = 0,051). CF ↑34 frente al 6% (p = 0,002). Iloprost retrasa tiempo a deterioro clínico (p = 0,0219). ↑hemodinámica PAPm (-8 mmHg; p < 0,001) y RVP (-254 dyn · s · cm ⁻⁵ ; p < 0,001)

Tabla 5 – (continuación)

Estudio	Molécula	Sujetos (n)	Duración	Objetivo primario	Resultado	Comentario
Treprostinil sc ²⁰	Treprostinil s.c.	470	12 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	PM6M ↑10 m grupo treprostinil frente a 0 m en grupo placebo: diferencia media entre grupos 16 m (IC 95%: 4,4-27,6; p=0,006)
TRIUMPH ²³	Treprostinil inh	235	12 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	PM6M ↑21,6 m en grupo treprostinil, 3 m en grupo placebo: diferencia media 20 m (IC 95%: 8-32,8 m; p[eCMH]=0,0004; p[WRS]=0,0016)
FREEDOM-M ³⁹	Treprostinil oral	349	12 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Positivo	Efecto positivo tratamiento treprostinil frente a placebo: efecto medio del tratamiento 23 m (IC 95%: 4-41 m; p=0,0125)
FREEDOM-C ²⁴	Treprostinil oral	350	16 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Negativo	↑PM6M no alcanzó significación estadística: efecto medio tratamiento 11 m (IC 95%: -2-22; p=0,089)
FREEDOM-C2 ²¹	Treprostinil oral	310	16 sem	Cambio distancia recorrida PM6M	Negativo	↑PM6M no alcanzó significación estadística: efecto medio tratamiento 10 m (p=0,07)
SERAPHIN ³⁷	Macitentan	742	Duración media: 85,3 sem (placebo), 99,5 sem (macitentan 3 mg), 103,9 sem (macitentan 10 mg)	Tiempo inicio tratamiento hasta 1.º evento clínico: muerte, septostomía auricular, trasplante pulmonar, inicio prostaciclina iv/sc, progresión HAP	Positivo	Macitentan reduce significativamente riesgo evento morbimortalidad: - Macitentan 3 mg frente a placebo HR: 0,70 (IC 97,5%: 0,52-0,96; p=0,01) - Macitentan 10 mg frente a placebo HR: 0,55 (IC 97,5%: 0,39-0,76; p<0,001)
AMBITION ¹⁸	Ambrisentan Tadalafil	500	Duración media estudio 517 días (550 días grupo tratamiento combinado, 484 días grupo monoterapia, p=0,03)	Tiempo inicio tratamiento hasta 1.º deterioro clínico: muerte, hospitalización empeoramiento HAP, progresión enfermedad, o respuesta clínica insatisfactoria	Positivo	La combinación inicial de ambrisentan + tadalafil disminuye el riesgo de sufrir un evento de deterioro clínico frente a al tratamiento en monoterapia con ambrisentan o tadalafil: HR: 0,50 (IC 95%: 0,35-0,72; p<0,001)
COMPASS-2 ²²	Bosentan Sildenafil	334	Seguimiento 39,7 ± 22,6 meses para el grupo placebo y 38,0 ± 21,9 meses para el grupo bosentan	Tiempo desde inicio del tratamiento hasta primer evento de morbimortalidad	Negativo	Bosentan+ sildenafil no superior a monoterapia sildenafil para retrasar 1.º evento morbimortalidad: evento morbimortalidad 51,4% placebo y 42,8% bosentan (HR: 0,83; IC 97,31%: 0,58-1,19; p=0,2508)
GRIPHON ²⁵	Selexipag	1156	Duración media del estudio 63,7 sem (placebo) y 70,7 sem (selexipag)	Tiempo inicio tratamiento hasta 1.º evento combinado muerte o complicación HAP	Positivo	Selexipag ↓ significativamente riesgo de sufrir evento morbimortalidad frente a placebo: HR: 0,60 (IC 99%: 0,46-0,78; p<0,001)
TRITON ²⁶	Tadalafil Macitentan Selexipag	247	26 sem	Cambio en las RVP	Negativo	Triple terapia combinada inicio (tadalafil+macitentan+selexipag) y doble terapia combinada de inicio (tadalafil+macitentan) ↓RVP (54 y 52%, respectivamente), sin diferencias significativas entre grupos (efecto tratamiento: 0,96; IC 95%: 0,86-1,07; p=0,42).

CF: clase funcional; eCMH: Cochran-Mantel-Haenszel ampliado; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; inh: inhalado; iv: intravenoso; NT-ProBNP: fracción aminoterminal del propeptido natriurético cerebral tipo B; NYHA: New York Heart Association; OR: odds ratio; PAPm: presión arterial pulmonar media; PM6M: prueba de marcha de 6 min; RVP: resistencias vasculares pulmonares; sc: subcutáneo; sem: semana; WRS: suma de rangos de Wilcoxon.

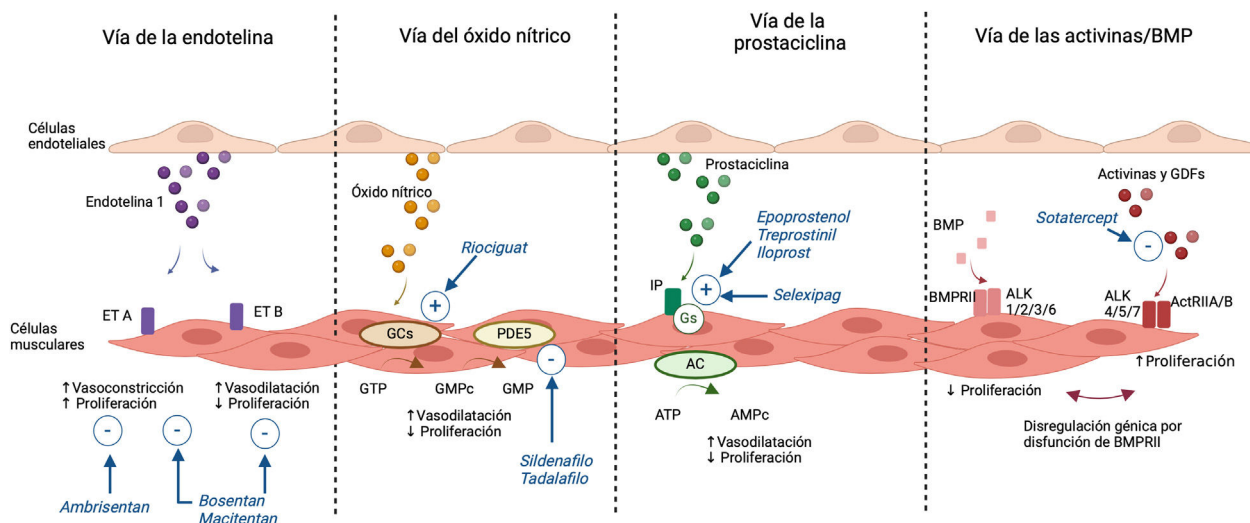


Figura 5 – Vías implicadas en la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar y mecanismo de acción de los fármacos. AC: adenilato ciclasa; ActRIIA/B: receptor de activina tipo IIA/B; ALK: cinasa similar a los receptores de activina; AT: adenosín trifosfato; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; BMP: proteína morfogénica del hueso; BMPRII: receptor tipo 2 de la proteína morfogénica del hueso; ET A: receptor de endotelina A; ET B: receptor de la endotelina B; GCs: estimulante de la guanilato ciclasa; GDFs: factores de diferenciación del crecimiento; GMP: guanosín monofosfato; GMPc: guanosín monofosfato cíclico; GTP: guanosín trifosfato; PDE5: fosfodiesterasa 5.

Fuente: Figura creada con BioRender.com.

inhibidor de la proliferación celular en el músculo liso y de la activación plaquetaria.

Los fármacos de la vía del óxido nítrico se clasifican según su mecanismo de acción en inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (iPDE-5) o estimulantes de la guanilato ciclasa soluble. Sildenafil y tadalafil son inhibidores competitivos reversibles de la PDE-5, responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico²⁹⁻³¹. Riociguat es un estimulante de la guanilato ciclasa soluble, que la estabiliza en configuración activa en situaciones de baja disponibilidad o ausencia de óxido nítrico^{32,33}.

Vía de la endotelina. La endotelina-1, producida fundamentalmente en las células del endotelio vascular, es un potente vasoconstrictor y estimulador de la proliferación celular, que ejerce sus efectos sobre los receptores ETA y ETB. Los niveles pulmonares y circulantes de endotelina 1 están aumentados en los pacientes con HAP. La vía de la endotelina 1 puede bloquearse con los fármacos antagonistas de los receptores de la endotelina selectivos (ambrisentán)³⁴ o no selectivos (bosentan y macitentan)³⁵⁻³⁷.

Vía de las prostaciclina. Las prostaciclina endógenas se sintetizan en las células endoteliales, se unen preferencialmente al receptor I de la prostaciclina activando el adenosín monofosfato cíclico. Tienen un efecto vasodilatador, antitrombótico, antiinflamatorio y antiproliferativo sobre la pared de los vasos. Los pacientes con HAP tienen niveles reducidos debido a la menor expresión de prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares. Las terapias que actúan a través de esta vía son los análogos de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost y treprostinil)^{19,20,30,38-40} y el agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina (selexipag)²⁵.

Nuevos fármacos antirremodelado

Con el avance en el conocimiento de las vías moleculares implicadas en la HAP se han desarrollado nuevos compuestos moleculares dirigidos directamente contra estas, para revertir, al menos parcialmente, el remodelado vascular pulmonar anómalo. Se están desarrollando compuestos dirigidos contra los distintos mecanismos patogénicos en diferente situación de desarrollo^{3,4}.

Sotatercept. Representa el fármaco antirremodelado con un desarrollo más avanzado. Actúa en las vías de las activinas/proteínas morfogénicas del hueso que están mediadas a través de la superfamilia de los receptores de factores de transformación de crecimiento- β . Los ligandos proteínas morfogénicas del hueso se unen al receptor tipo 2 de la proteína morfogénica del hueso (receptor de factores de transformación de crecimiento- β tipo 2) que heterodimeriza con la cinasa similar a los receptores de activina 1/2/3/6 (receptor de factores de transformación de crecimiento- β tipo 1) activándose una cascada de señalización de genes anti-proliferativos. Las activinas y los factores de diferenciación del crecimiento se unen al heterodímero de la cinasa similar a los receptores de activina ALK 4/5/7 y al receptor de activina tipo IIA/B (receptor de factores de transformación de crecimiento- β tipo 2) activando genes proproliferativos. En la HAP existe un predominio de las vías proproliferativas. El sotatercept es una proteína de fusión compuesta por el dominio extracelular del receptor de activina tipo IIA unido al dominio Fc de la IgG1 humana que actúa atrapando ligandos proproliferativos (activinas y factores de diferenciación del crecimiento), restaurando parcialmente el equilibrio entre las vías anti y proproliferativas⁴ (fig. 5). Se administra subcutáneamente cada 21 días. En modelos preclínicos ha demostrado revertir el remodelado vascular

pulmonar y ventricular derecho y disminuir la inflamación. En el ensayo clínico fase 2 PULSAR de los pacientes con HAP en clase funcional II/III altamente tratados (35% doble terapia, 56% triple, 37% infusión de prostaciclina) se alcanzó el objetivo primario de reducción de las RVP y los objetivos secundarios de empeoramiento clínico, mejoría de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo b (NT-proBNP) y la PM6M⁴¹, los cuales se mantuvieron en la fase abierta del ensayo a 18-24 meses⁴². Cabe destacar que la mejoría de las RVP se produjo a expensas de una reducción de presiones pulmonares, sin modificación del gasto cardiaco ni de la presión capilar pulmonar, sugiriendo un efecto directo sobre el remodelado vascular. El ensayo clínico fase 3 STELLAR incluyó a una población de HAP de largo tiempo de evolución (media de tiempo desde diagnóstico 9 años) altamente tratados (61% triple terapia, 40% infusión de prostaciclina). Se alcanzó el objetivo primario de aumento de la distancia de la PM6M, así como 8/9 objetivos secundarios clínicos, hemodinámicos, funcionales y analíticos, incluyendo una reducción clínicamente muy relevante del 84% del tiempo hasta la muerte o empeoramiento clínico y que ocurrió muy precozmente (~10 semanas) y se mantuvo en el tiempo⁴³. Además, un análisis *post hoc* del efecto hemodinámico y de función cardiaca derecha, mostró una mejoría significativa de presiones pulmonares, sin cambios en el gasto cardiaco, mejorando la compliancia (rigidez) y elastancia (poscarga) arterial pulmonar, el acoplamiento del VD-arteria pulmonar y las dimensiones y función del VD⁴⁴. Actualmente está en desarrollo la fase abierta de ambos ensayos clínicos, el estudio SOTERIA (NCT04796337) que pretende evaluar la tolerabilidad, eficacia y seguridad largo plazo. El sotatercept es un fármaco bien tolerado, con pocos efectos adversos graves. Entre los más frecuentes están la poliglobulia, por su efecto eritropoyético, la trombocitopenia idiosincrásica, los sangrados, en su mayoría leves, y las telangiectasias. El sotatercept se aprobó para el tratamiento de la HAP en EE. UU. (03.2024) y acaba de serlo en Europa (08.2024); se espera que se apruebe por la Agencia Española del Medicamento próximamente.

Inhibidores de los receptores de tirosina cinasa. El primer inhibidor de los receptores de tirosina cinasa que se desarrolló para la HAP fue el imatinib oral. En el ensayo clínico fase 3 IMPRES imatinib mostró una mejoría en la distancia de la PM6M, así como hemodinámica⁴⁵. Sin embargo, la mala tolerancia y el desarrollo de efectos adversos frecuentes y graves incluyendo hematoma subdural en 8 pacientes anticoagulados dio lugar a que no se permitiera su uso en HAP⁴⁶. Para evitar los efectos adversos sistémicos se desarrolló una formulación inhalada que fue investigada en un ensayo clínico fase 2b/3 (IMPAHCT, NCT05036135), con resultados neutros que llevaron a su finalización.

El seralutinib es un potente inhibidor de varios receptores de tirosina cinasa diseñado específicamente para el tratamiento de la HAP de administración inhalada. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico fase 2 donde se evaluaba su eficacia y seguridad frente a placebo en los pacientes con HAP en clase funcional II/III y RVP > 5 UW y que incluyó una población con gravedad hemodinámica (RVP medias 8,4 UW) pero buena situación clínica global (68% clase funcional II; NT-proBNP medio 188 ng/l; mediana de distan-

cia PM6M 409 m), observando una reducción estadísticamente significativa del objetivo primario de las RVP (1,2 UW) a expensas de descenso de presiones pulmonares sin modificación de gasto cardiaco, mayor en los pacientes con peor clase funcional y mayor gravedad hemodinámica. El fármaco fue bien tolerado, y el efecto adverso más frecuente fue la tos⁴⁷.

Otros. Además del sotatercept, en la vía de señalización de las proteínas morfogénicas del hueso/activinas se están desarrollando otros compuestos moleculares. Actualmente está en marcha un ensayo clínico fase 2 con el compuesto KER-012, una proteína de fusión con estructura similar a la del sotatercept que atrapa activinas y, por tanto, disminuye las vías de señalización proproliferativas de los receptores del factor de transformación de crecimiento- β (NCT05975905). Otra potencial diana terapéutica es el BMP9, ligando del receptor tipo 2 de la proteína morfogénica del hueso, cuya función es compleja y con evidencia preclínica contradictoria, sugiriéndose que si su receptor es *wildtype* el BMP9 activa vías de señalización antiproliferativas, pero si está mutado es proproliferativo⁴⁸.

Algoritmo terapéutico

En el momento de iniciar el tratamiento VDp hay que realizar una estratificación de riesgo multiparamétrica para evaluar si el paciente se encuentra en riesgo bajo, intermedio o alto (fig. 6), además de tener en cuenta otros aspectos como la comorbilidad o el acceso al tratamiento². En los pacientes sin comorbilidad cardiopulmonar en riesgo bajo o intermedio al diagnóstico se recomienda doble terapia oral de inicio con iPDE-5+antagonistas de los receptores de la endotelina (recomendación I según últimas guías europeas) tras los resultados del ensayo AMBITION donde se demostró la superioridad de la doble terapia oral de inicio frente a monoterapia⁴⁸. No se recomienda la triple terapia oral de inicio tras los resultados del ensayo TRITON, que no mostró un beneficio adicional a la doble terapia²⁶. En los pacientes en alto riesgo al diagnóstico se recomienda triple terapia de inicio con iPDE-5+antagonista de receptor de endotelina más análogo de la prostaciclina sc/iv, acorde a evidencia de vida real por ser la combinación más potente (recomendación IIa)^{2,17,19,20,49}. En los pacientes en riesgo intermedio al diagnóstico, pero con gravedad hemodinámica puede plantearse triple terapia de inicio¹⁷. Tras el comienzo del tratamiento y en el seguimiento deberá realizarse una reevaluación periódica del riesgo con clasificación en 4 estratos (riesgo bajo, intermedio/bajo, intermedio/alto y alto; fig. 6) para establecer la necesidad de escalar el tratamiento si el paciente no está en bajo riesgo (salvo excepciones)^{2,50}. En riesgo intermedio/bajo con doble terapia oral se añadirá selexipag (recomendación IIa) de acuerdo con los resultados del ensayo GRIPHON, donde se observó beneficio de este compuesto añadido al tratamiento con iPDE-5 o antagonistas de los receptores de la endotelina; alternativamente se cambiará el iPDE-5 por riociguat (recomendación IIa) por los resultados del ensayo abierto REPLACE, donde se observó una mejoría clínica con este cambio^{25,33}. Si el paciente está en riesgo intermedio-alto o alto con tratamiento oral habrá que añadir análogo de la prostaciclina sc/iv o iniciar evaluación para trasplante pulmonar (recomendación IIa)². Actualmente, con la aparición del inhibidor de la señalización

Estratificación del riesgo al diagnóstico (3 estratos)				
Factores pronósticos (Mortalidad estimada 1-a)	Riesgo bajo < 5%	Riesgo intermedio 5 - 20%	Riesgo alto > 20%	
Signos insuficiencia cardiaca	Ausentes	Ausentes	Presentes	
Progresión síntomas y signos	No	Lenta	Rápida	
Síncope	No	Ocasional (ejercicio intenso, ortostático en estables)	Repetido (de esfuerzo leve)	
Clase funcional OMS	I, II	III	IV	
Test marcha 6 minutos	> 440 metros	165 – 440 metros	< 165 metros	
Prueba esfuerzo cardiopulmonar	VO2 pico >15 ml/min/kg (> 65% predicho) VE/VCO2 > 36	VO2 pico 11-15 ml/min/kg (35- 65% predicho) VE/VCO2 36-44	VO2 pico < 11 ml/min/kg (< 35% predicho) VE/VCO2 > 44	
BNP o Nt-proBNP	BNP < 50 NT-proBNP < 300	BNP 50-800 NT-proBNP 300-1100	BNP > 800 NT-proBNP > 1100	
Ecocardiograma	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	
Resonancia magnética cardiaca	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%	
Estratificación del riesgo en el seguimiento (4 estratos)				
Factores pronósticos	Riesgo bajo	Riesgo intermedio-bajo	Riesgo intermedio-alto	Riesgo alto
Puntos otorgados	1	2	3	4
Clase funcional OMS	I, II	-	III	IV
Test marcha 6 minutos	> 440 metros	320 – 440 metros	165 – 319 metros	< 165 metros
BNP o Nt-proBNP	BNP < 50 NT-proBNP < 300	BNP 50-199 NT-proBNP 300-649	BNP 200-800 NT-proBNP 650-1100	BNP > 800 NT-proBNP > 1100

Figura 6 – Estratificación del riesgo en hipertensión arterial pulmonar, adaptado de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de práctica clínica de 2022. BNP: péptido natriurético de tipo B; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; IC: índice cardiaco; iSV: índice volumen sistólico; iVTSVD: índice de volumen telesistólico ventricular derecho; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; OMS: Organización Mundial de la Salud; PAD: presión auricular derecha; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; SvO₂: saturación de oxígeno venosa mixta; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VE/VCO₂: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VO₂: consumo de oxígeno.

de las activinas, sotatercept, se abre una cuarta vía terapéutica con un fármaco antirremodelado. Aunque todavía existen incógnitas respecto al posicionamiento exacto del fármaco, se podrá plantear en el seguimiento de los pacientes con HAP que se encuentren fuera del bajo riesgo añadido a cualquier combinación de fármacos VDP⁵¹.

Recientemente, en los registros de la HAP se ha observado un cambio epidemiológico con diagnóstico más tardío

(~6.^a década) y con asociación frecuente de comorbilidades que impacta el pronóstico y tratamiento. No existe consenso acerca de cómo definir y cuantificar la comorbilidad cardiopulmonar; como comorbilidad cardiovascular se incluyen enfermedades que predisponen a la disfunción diastólica ventricular izquierda (hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica...), y como pulmonar enfermedades parenquimatosas pulmona-

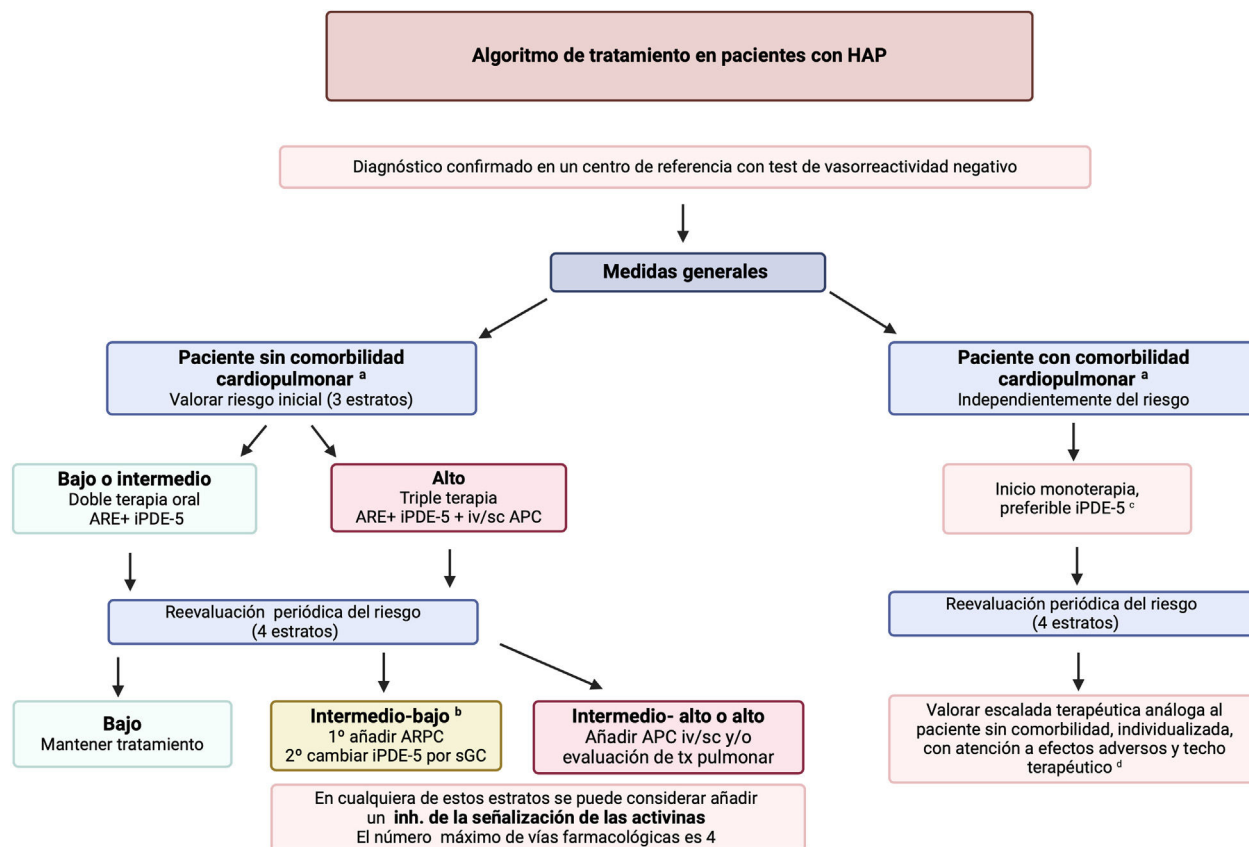


Figura 7 – Algoritmo terapéutico en la hipertensión arterial pulmonar. Para valoración del riesgo inicial (3 estratos) y en el seguimiento (4 estratos) ver figura 6.

^aNo existe consenso acerca de cómo definir y cuantificar la comorbilidad cardiopulmonar.

^bEn las últimas guías europeas existe un nivel de recomendación IIa añadir a la doble terapia oral un ARPC (*selexipag*), y IIb para sustituir iPDE-5 por sGC (*riociguat*).

^cEn algunos casos en alto riesgo al diagnóstico puede plantearse un tratamiento más agresivo, p. ej., doble terapia oral iPDE-5+ARE en entorno hospitalario. ^dEn los pacientes con comorbilidad cardiopulmonar la evidencia del tratamiento según situación de riesgo es más limitada.

APC: agonista de la prostaciclina (*epoprostenol i.v.*; *treprostinil s.c.*); ARE: antagonista del receptor de la endotelina (*ambrisentán*, *bosentán*, *macitentan*); ARPC: agonista del receptor de la prostaciclina (*selexipag*); iPDE-5: inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (*sildenafil*, *tadalafil*); HAP: hipertensión arterial pulmonar; sGC: estimulante de la guanilato ciclasa (*riociguat*).

Fuente: Figura creada con BioRender.com.

res, que suelen asociar capacidad de difusión de monóxido de carbono reducida < 45% del predicho. En los pacientes comórbidos la tolerancia y el cumplimiento terapéutico son peores, desarrollan más efectos adversos y la evidencia científica es limitada por haber sido frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos⁵². Existe más experiencia con iPDE-5, que parecen ser los fármacos con mejor tolerancia y perfil de seguridad, siendo los antagonistas de los receptores de la endotelina los de más riesgo de retención hídrica en presencia de disfunción diastólica izquierda. En los pacientes con comorbilidad pulmonar, el tratamiento VDP puede empeorar la oxigenación por empeoramiento de la relación ventilación/perfusión⁵³. Por ello, en los pacientes con HAP con comorbilidad se recomienda en la mayoría monoterapia oral de inicio (recomendación IIa), preferiblemente con iPDE-5, aunque en casos de alto riesgo

puede plantearse un tratamiento inicial más agresivo (p. ej., doble terapia oral secuencial) en un entorno hospitalario, para controlar la tolerancia². Aunque la evaluación en el seguimiento en 4 estratos de riesgo es más limitada por la falta de evidencia del tratamiento, puede servir de orientación para plantear una escalada secuencial de tratamiento individualizada si el paciente está en una situación subóptima de riesgo, siempre teniendo en cuenta los efectos adversos, el techo terapéutico y que en este grupo alcanzar el riesgo bajo puede no ser un objetivo realista⁵⁴. Por último, resulta clave tener un control óptimo de las comorbilidades y la situación de volemia con ajuste de diuréticos antes del inicio del tratamiento VDP para minimizar el riesgo de efectos adversos^{2,51}. En la figura 7 se presenta el algoritmo terapéutico al diagnóstico y en el seguimiento.

Discusión y direcciones futuras

El desarrollo de los nuevos fármacos antirremodelado supone un cambio de paradigma en el tratamiento de la HAP. Los fármacos utilizados hasta la fecha presentan un efecto predominante VDp y por ello la mejoría hemodinámica de disminución de las RVP y de poscarga VD se produce a expensas principalmente de un aumento del gasto cardiaco con poco descenso de las presiones pulmonares. En contraposición, los nuevos fármacos antirremodelado, producen una mejoría hemodinámica por disminución de las presiones pulmonares sin aumentar el gasto cardiaco, lo que se interpreta como un efecto directo antiproliferativo, sin efecto VDp. El sotatercept constituye actualmente una cuarta vía de tratamiento para los pacientes con HAP que proporciona un beneficio adicional a simplemente la estabilización o el entlentecimiento de la enfermedad: pretende revertir, al menos parcialmente, el remodelado vascular pulmonar patológico. Se espera un amplio uso del fármaco y que esto impacte significativamente en la supervivencia de la HAP, una enfermedad que actualmente continúa siendo grave, con pronóstico sombrío, e incurable⁵¹. Sin embargo, existen aún diferentes cuestiones por resolver en torno a este compuesto. En primer lugar, el posicionamiento definitivo del mismo pues, aunque potencialmente puede utilizarse con cualquier combinación de fármacos vasodilatadores, hay que recordar que los pacientes incluidos en los ensayos PULSAR y STELLAR presentaban un largo tiempo de evolución de la enfermedad y estaban altamente tratados⁴¹⁻⁴³. Por ello existen actualmente otros ensayos clínicos en curso para aportar evidencia en contextos clínicos concretos de la HAP: HYPERION (NCT04811092) en la HAP de reciente diagnóstico, ZENITH (NCT04896008) en HAP en techo terapéutico como terapia de rescate, CADENCE (NCT04945460) en la HP poscapilar combinada con RVP > 4 UW. Todo ello, además de la experiencia a largo plazo en la fase abierta de los ensayos y en vida real, aportará más evidencia para poder concretar el posicionamiento definitivo del fármaco en el algoritmo terapéutico, además de su seguridad a largo plazo. Existen otros elementos relevantes como es su precio de comercialización que puede ser determinante según el país y su sistema nacional de salud, así como otras características como la vía de administración y su preparación, subcutánea y en entorno hospitalario/supervisado. Adicionalmente, el fármaco está contraindicado en los pacientes con hemoglobina por encima del límite superior de la normalidad por su efecto eritropoyético. Por ello, el desarrollo de nuevos fármacos con mecanismo de acción también en la vía de las activinas/proteínas morfogénicas del hueso pueden representar alternativas o tratamiento adicional al sotatercept. Además, queda por conocer si la vía inhalada mediante el inhibidor del receptor de tirosina cinasa seralutinib se consolidará como otro nuevo tratamiento antirremodelado, si podrá añadirse al arsenal terapéutico de la HAP y aportará sinergia con sotatercept, planteando más de 4 vías de tratamiento. Queda también por esclarecer la eficacia de estos compuestos en los pacientes comórbidos. Por último, a más largo plazo es esperable que la genética y epigenética jueguen un papel en el desarrollo de tratamientos más individualizados³⁻⁵.

Adicionalmente al reto terapéutico se plantea un reto de pruebas diagnósticas y pronósticas que evalúen directamente el efecto de los nuevos fármacos antirremodelado, de hecho, no existe una definición acerca de qué significa «remodelado reverso» o «modificación de la enfermedad», y con las pruebas actuales observamos datos indirectos hemodinámicos, clínicos, de imagen, analíticos o funcionales, y la realización de biopsias presenta un riesgo prohibitivo.

Conclusiones

La HAP constituye una enfermedad rara, grave y sin tratamiento curativo. A lo largo de las últimas décadas se ha producido un cambio sustancial en la atención terapéutica, con un abordaje más agresivo y con tratamientos combinados desde el inicio para frenar la progresión de la enfermedad. Actualmente nos encontramos en una era de cambio de paradigma en el tratamiento de esta enfermedad, acercándonos al tratamiento de su origen fisiopatológico, con el objetivo de revertir el daño en la vasculatura pulmonar y cambiar su curso. Resulta clave continuar avanzando en el conocimiento de las complejas vías de señalización y las interacciones entre las mismas que determinan las alteraciones fisiopatológicas de la HAP para poder comprender qué combinación de compuestos moleculares podrá revertirlas y con ello modificar la historia natural de la HAP.

Financiación

I. Martín de Miguel es receptora de un Contrato Río Hortega del ISCIII (CM23/00235). M. Rivas-Lasarte es receptora de un Contrato Juan Rodés del ISCIII (JR20/00003).

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

No se ha utilizado inteligencia artificial.

Contribución de los autores

Todos los autores han participado en la concepción y en el diseño del manuscrito, en la redacción de su borrador, en la revisión del contenido intelectual y en la aprobación definitiva de la versión presentada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:2361-2376.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis

- and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022;43:3618–3731.
3. Humbert M, Sitbon O, Guignabert C, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension: Recent progress and a look to the future. *Lancet Respir Med*. 2023;11:804–819.
 4. Martin de Miguel I, Cruz-Utrilla A, Oliver E, Escribano-Subias P. Novel Molecular Mechanisms Involved in the Medical Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023;24.
 5. Aldred MA, Morrell NW, Guignabert C. New Mutations and Pathogenesis of Pulmonary Hypertension: Progress and Puzzles in Disease Pathogenesis. *Circ Res*. 2022;130:1365–1381.
 6. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216–223.
 7. Velázquez Martín M, Montero Cabezas JM, Huertas S, et al. Clinical relevance of adding intravascular ultrasound to coronary angiography for the diagnosis of extrinsic left main coronary artery compression by a pulmonary artery aneurysm in pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98:691–700.
 8. Henkens IR, Mouchaers KT, Vonk-Noordegraaf A, et al. Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H2150–H2157.
 9. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med*. 2017;12:61–73.
 10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685–713, quiz 786–688.
 11. Dong C, Li Y. Exercise Rehabilitation Training in Patients With Pulmonary Hypertension: A Review. *Heart Lung Circ*. 2022;31:1341–1348.
 12. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPEN). *Circulation*. 2014;129:57–65.
 13. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015;132:2403–2411.
 14. Mamazhakypov A, Lother A. Therapeutic targeting of mineralocorticoid receptors in pulmonary hypertension: Insights from basic research. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1118516.
 15. Farber HW, Badesch DB, Benza RL, et al. Use of supplemental oxygen in patients with pulmonary arterial hypertension in REVEAL. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:948–955.
 16. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596–603.
 17. Boucly A, Savale L, Jaïs X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:842–854.
 18. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834–844.
 19. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296–301.
 20. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800–804.
 21. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): A randomized controlled trial. *Chest*. 2013;144:952–958.
 22. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:405–413.
 23. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1915–1922.
 24. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): A randomized controlled trial. *Chest*. 2012;142:1383–1390.
 25. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522–2533.
 26. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1393–1403.
 27. Sitbon O, Gombert-Maitland M, Granton J, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019:53.
 28. Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, et al. Positive Vasoreactivity Testing in Pulmonary Arterial Hypertension: Therapeutic Consequences, Treatment Patterns, and Outcomes in the Modern Management Era. *Circulation*. 2024;149:1549–1564.
 29. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148–2157.
 30. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:521–530.
 31. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894–2903.
 32. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330–340.
 33. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:573–584.
 34. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter,

- efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-3019.
35. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
 36. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-2100.
 37. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809-818.
 38. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-329.
 39. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-1263.
 40. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: A randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127:624-633.
 41. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384:1204-1215.
 42. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. *Eur Respir J*. 2023:61.
 43. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388:1478-1490.
 44. Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: Analysis of the STELLAR trial. *Eur Respir J*. 2023:62.
 45. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: Results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013;127:1128-1138.
 46. Frost AE, Barst RJ, Hoeper MM, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:1366-1375.
 47. Frantz RP, McLaughlin VV, Sahay S, et al. Seralutinib in adults with pulmonary arterial hypertension (TORREY): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12:523-534.
 48. Tu L, Desroches-Castan A, Mallet C, et al. Selective BMP-9 Inhibition Partially Protects Against Experimental Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2019;124:846-855.
 49. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, et al. Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2020;157:376-383.
 50. García-Ortega A, Lázaro M, Utande R, Cuenca V. Insights into the management of pulmonary arterial hypertension patients in Spain. *REC: CardioClinics*. 2023;58:260-271.
 51. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2024.
 52. Rosenkranz S, Pausch C, Coghlan JG, et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42:102-114.
 53. McLaughlin VV, Vachiery JL, Oudiz RJ, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:1286-1295.
 54. Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, et al. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:205-214.