

Hipertensión arterial pulmonar desde la evaluación del riesgo al tratamiento combinado

Luis Efren Santos-Martínez^a Luis Antonio Moreno-Ruiz^b
 Carlos Cabrera-Ramírez^b Beatriz Carolina Mendoza-Pérez^c
 Héctor Galván-Oseguera^d José Antonio Magaña-Serrano^e
 Karina Lupercio-Mora^f Guillermo Saturno-Chiu^g

Pulmonary arterial hypertension from the risk assessment to combined treatment

This paper shows the importance of the guideline clinical practice as well as the centers for comprehensive care of pulmonary arterial hypertension. The current treatment of pulmonary arterial hypertension is analyzed according to its severity, stratified through the evaluation of the multiple parameters of risk and its mortality to 1 year. The prognosis of the disease is considered and the place of the combined treatment indicated in sequential manner or from the beginning.

Keywords

Risk Assessment
 Prognosis
 Drug Therapy
 Practice Guideline

Palabras clave

Medición de Riesgo
 Pronóstico
 Tratamiento Farmacológico
 Guía de Práctica Clínica

Recibido: 14/03/2019

Aceptado: 10/02/2020

El descubrimiento de fármacos con actividad vasodilatadora pulmonar específica y las nuevas vías de acción descubiertas y desarrolladas han traído progresos significativos en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Con estudios más estrictos para la selección de pacientes y para detectar el resultado final (eventos) se ha podido demostrar que el tratamiento de la HAP podría asociarse con beneficios a largo plazo.^{1,2,3}

Estos beneficios no solo han obedecido al uso de los medicamentos, sino también de las recomendaciones no farmacológicas, a mejores métodos de diagnóstico realizados con oportunidad y a guías de tratamientos actualizados y aplicados a la práctica clínica.

No obstante, a pesar de los avances en el conocimiento y el tratamiento de la HAP, esta permanece como una enfermedad incapacitante y fatal.⁴ Debido a esto, los esfuerzos en la investigación para limitar la historia natural y enlentecer la progresión de la enfermedad son primordiales. Nuevas formas de administración de fármacos, combinaciones de ellos y vías de acción, podrían mejorar aún más la terapéutica en estos pacientes,⁵ por tal motivo las opciones de tratamiento disponibles deben ser utilizadas de forma eficaz y oportuna en cada paciente.

El objetivo de este trabajo se centra en la estratificación de la severidad de la HAP a través de la evaluación de parámetros múltiples del riesgo para mortalidad a un año, a fin de optimizar su tratamiento; además del pronóstico y el lugar que tiene el tratamiento combinado indicado de forma secuencial o de inicio.

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Departamento de Hipertensión Pulmonar y Corazón Derecho. Ciudad de México, México

^bInstituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Departamento de Hospitalización. Ciudad de México, México

^cInstituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Departamento de Consulta Externa. Ciudad de México, México

^dInstituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Ciudad de México, México

^eInstituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, División de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Ciudad de México, México

^fInstituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, División de Educación en Salud. Ciudad de México, México

^gInstituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Dirección General. Ciudad de México, México

Comunicación con: Luis Efren Santos Martínez

Teléfono: sanlui@cardiologia.org.mx

Correo electrónico: 55 5627 6900, extensión 22015

En este trabajo se señala la importancia de las guías de actuación clínica, así como de los centros de atención integral de la hipertensión arterial pulmonar. Se analiza el tratamiento actual de la hipertensión arterial pulmonar de acuerdo a su severidad, estratificado a través de la

evaluación de parámetros múltiples de riesgo y su mortalidad a 1 año. Además, se considera el pronóstico de la enfermedad y el lugar que tiene el tratamiento combinado indicado en forma secuencial o desde un inicio.

Tratamiento actual de la HAP

En las guías de actuación,⁶ la estrategia para el tratamiento de los pacientes con HAP favorece la monoterapia, mientras que el tratamiento combinado secuencial o de inicio en caso de deterioro clínico, con monoterapia. De acuerdo con la evidencia escrita disponible y con la experiencia en el tratamiento de la entidad, su objetivo se ha modificado con base en el riesgo de mortalidad a un año, esto es, a lograr un estado de riesgo bajo^{6,7,8,9,10} (**cuadro I**).

El estudio y tratamiento integral del paciente con HAP es un concepto actual que incluye el estado físico, mental y el bienestar social. De esta manera, el esquema actual aún aceptado y ofrecido en guías de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)/Sociedad Europea Respiratoria (SER) es posible dividirlo en 3 pasos:⁶

Paso 1:^{6,7,8,9,10} El primer paso incluye la adopción de medidas generales: asegurarse que el paciente esté involucrado en su cuidado.¹¹ Se ha señalado que esto mejora su calidad de vida. Las modificaciones al estilo de vida y el apoyo psicosocial a través de la educación, asociaciones de pacientes y mayor involucramiento familiar y de amigos, también pueden ser benéficas para el paciente.¹¹

El paciente con HAP clínicamente estable y con tratamiento farmacéutico adecuado debe estar en programas de ejercicio, implementados de preferencia por especialistas en centros de HAP,⁶ esta medida puede mejorar su capacidad para realizar ejercicio y su calidad de vida.¹² La actividad física intensa, excesiva, o el ejercicio isométrico no se recomiendan, dado el riesgo de resultar en síncope.¹³ De no ser posible estar en un programa, se les debería alentar a ejercitarse en casa con ejercicio aeróbico de bajo nivel y limitado por síntomas.

Los beneficios en la salud de un paciente que hace cambios en su estilo de vida de forma temprana de su enfermedad lo harían un mejor candidato para trasplante pulmonar si este fuese necesario. En particular, si el paciente es obeso podría ser rechazado para trasplante pulmonar,¹⁴ de ahí la importancia de plantear la pérdida de peso en etapas tempranas de la enfermedad.

Otras medidas incluyen:^{6,7,8,9,10} Evitar el embarazo, vacunación contra influenza y neumococo, oxigenoterapia en vuelos comerciales si la presión arterial de oxígeno es < 60 mm Hg y si el paciente está en clase funcional (CF) III o IV; en cirugía electiva se recomienda considerar la anestesia epidural en lugar de la general.

Paso 2:^{6,10} El segundo se refiere al tratamiento de soporte. El edema como consecuencia de falla del ventrículo derecho (VD) es común en pacientes con HAP,^{6,13} se debe tratar la sobrecarga hídrica inicialmente, en lo que se considera el tratamiento específico de la HAP. Los diuréticos pueden utilizarse en presencia de retención hídrica y falla del VD; además, se debería seguir una dieta restringida en sodio para prevenir mayor retención hídrica.^{6,13} Los antagonistas de la aldosterona podrían ser de beneficio, debido a su actividad diurética y a su posible participación en el remodelado y disfunción cardiopulmonar.¹⁴ No hay aún evidencia suficiente de su uso en ensayos clínicos controlados (ECC).^{6,13} La anticoagulación favorecerá al grupo I, mantener el INR (Índice Internacional Ajustado) entre 2 y 3. Aunque las guías SEC/SER recomiendan solo tratamiento anticoagulante en pacientes con HAP idiopática, hereditaria y la debida al uso de anorexígenos, el nivel de evidencia que lo apoya ha sido disminuida, dados los resultados controversiales acerca del beneficio de utilizar anticoagulantes en HAP.^{15,16} La digoxina deberá utilizarse en arritmias rápidas para favorecer frecuencias cardíacas bajas. Puede ocurrir deficiencia de hierro y habrá de considerarse la corrección de la anemia y del perfil de hierro,^{6,13} no se cuenta con datos en ECC acerca de este tópic. La concentración de vitamina D está reducida en pacientes con HAP,⁷ su reemplazo mejora el tamaño del VD y la capacidad de ejercicio en pacientes con deficiencia de vitamina D e hipertensión pulmonar;⁷ al respecto no hay ECC de este tópic.

Paso 3:^{6,10} Se refiere al tratamiento con vasodilatadores pulmonares específicos (12 fármacos aprobados para el tratamiento de la HAP), con diferentes rutas de administración, clase y nivel de evidencia; están agrupados en tres tipos de fármacos de acuerdo a la vía patogénica

afectada: La vía de la prostaciclina (PGI₂): prostanoides sintéticos y análogos (epoprostenol, beraprost, treprostinil e iloprost) y agonistas del receptor IP (selexipag); la vía de los antagonistas de los receptores de endotelina (ARE): (bosentan, ambrisentan, macitentan); la vía del óxido nítrico: inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IFD-5) (sildenafil, tadalafil, vardenafil), estimulador de la guanilato-ciclasa soluble ([sGC] riociguat); además de los bloqueadores de los canales del calcio, limitados a pacientes respondedores a maniobras de reto farmacológico en el cateterismo cardiaco derecho (CCD).

En este contexto del tratamiento habrá de considerarse que los pacientes con HAP actualmente vistos en la práctica clínica son más añosos y con más comorbilidades que los observados en épocas anteriores.^{6,7} La importancia del manejo en un centro experto no puede ser sobreestimado. La HAP es una enfermedad compleja que requiere de tratamiento integral y, por ende, de un equipo multidisciplinario, que incluya doctores especialistas en HAP, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales y grupos de apoyo.^{6,10}

El pronóstico de la HAP con tratamiento

Sin tratamiento, el pronóstico de la HAP es adverso para la función y la vida. En la década de 1990 la supervivencia sin tratamiento vasodilatador pulmonar específico se estimó en 2.8 años promedio;¹⁷ por años de seguimiento de 1 (68%, IC95%: 61 a 75%), 3 (48%, IC95%: 41 a 55%) y 5 (34%, IC95%: 24 a 44%), además se encontró limitada de acuerdo con la clase funcional. La mortalidad estuvo fuertemente asociada a parámetros hemodinámicos de la función del VD (presión arterial pulmonar media, presión de aurícula derecha media e índice cardiaco) y permitió construir una ecuación pronóstica.¹⁷ Esta ecuación fue validada en población mexicana y admitió estimar la mediana de supervivencia en 4.04 años (2.98 a 5.08 años).¹⁸

En la era de tratamiento con fármacos vasodilatadores pulmonares específicos, un metaanálisis del año 2010¹⁹ demostró reducción de la mortalidad en 44% ($p = 0.0016$) con monoterapia específica; otro del 2016²⁰ señaló que al comparar monoterapia frente al placebo hubo reducción de la mortalidad (OR: 0.50 [IC95%: 0.33 - 0.76], $p = 0.001$), mejoría de la caminata de 6 minutos (PC6M), CF, parámetros hemodinámicos y reducción de la incidencia de retiro del estudio debido a eventos adversos, lo que trajo la esperanza de mejoría en la supervivencia y calidad de vida en éstos pacientes con HAP.

Sin embargo, a pesar de los datos previamente acotados con la monoterapia, estos fármacos distan mucho aún de ser la respuesta para la curación de esta enfermedad, y aunque su supervivencia se ha modificado, la enfermedad continúa siendo progresiva, por lo que se han probado otras formas de manejo, vías de administración y la combinación de fármacos.

En otro metaanálisis²¹ se informó que el tratamiento combinado frente a la monoterapia se asoció con un descenso del riesgo en 38% para deterioro clínico combinado 0.62 (IC95%: 0.50-0.77), la reducción del riesgo se debió a disminución de eventos no fatales 0.56 (IC95%:

0.40-0.78), y no por baja de la mortalidad 0.79 (IC95%: 0.53 - 1.17), también se mostró mejoría en la PC6M, en la CF y en la hemodinámica. Estos resultados fueron similares a un segundo metaanálisis del mismo año.²²

Evaluación del riesgo en HAP

Una vez establecido el diagnóstico se requiere elegir la mejor opción de tratamiento en función de las metas y objetivos en HAP, así como de su escalamiento acorde a la respuesta del paciente, como ha sido indicado en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)/Sociedad Europea Respiratoria (SER).⁶

El tratamiento orientado por metas u objetivos en HAP es un concepto que ya es conocido desde hace algunos años, pero este enfoque ha evolucionado a uno basado en el riesgo de muerte estimado a un año.^{6,7,8,9,10} Estrategias previas en guías SEC/SER han utilizado en su evaluación con este objetivo un número diverso de variables;⁶ en la puntuación de riesgo del estudio REVEAL^{23,24} se incluyeron 12 a 14 variables (incluyeron una $n = 2716$ basal y al seguimiento 2529), en el registro suizo,²⁵ cuatro (incluyeron $n = 530$ basal y al seguimiento 383), en el registro alemán (COMPERA),²⁶ ocho (incluyeron $n = 1588$ basal y al seguimiento 1094) y en el registro francés,²⁷ cuatro (incluyeron $n = 1017$ basal y al seguimiento 1017).

Las recomendaciones de la SEC/SER acerca de las decisiones de tratamiento versan a que estas sean realizadas de forma comprensiva, de acuerdo con la evaluación de parámetros múltiples de riesgo^{6,7,8,9,10} (progresión de síntomas, síncope, clase funcional, prueba de caminata de 6 minutos, prueba de ejercicio cardiopulmonar, niveles en plasma de BNP/NT-pro-BNP, hallazgos ecocardiográficos y hemodinámicos) (**cuadro I**).

La CF es un predictor de resultados en HAP,^{8,28} y lograr una CF-I o CF-II es una meta importante del tratamiento.⁶ A pesar de esto, muchos pacientes en CF-II han continuado su evolución (historia natural) hacia la progresión de la enfermedad y la muerte temprana. Estos datos fueron informados en el registro francés,²⁷ en donde alrededor del 20% de los pacientes categorizados de forma basal en CF-II, murieron durante los 3 años de seguimiento.

La limitada utilidad de los indicadores de pronóstico individual, como la CF, ha permitido que otros indicadores sean aceptados para evaluar el riesgo de deterioro clínico o de fallecimiento, como lo es a través de parámetros múltiples.^{6,7,8,9,10} Basado en estas medidas, el estado de riesgo de cada paciente puede ser categorizado como bajo, intermedio o alto, correspondiendo a un estimado de mortalidad a un año de < 5%, 5-10% y > 10%, respectivamente^{6,7,8,9,10} (**cuadro I**).

La meta principal del tratamiento es mantener un estado de riesgo bajo (parámetros múltiples).^{6,7,8,9,10} La validación de esta meta de riesgo se realizó a través del análisis de supervivencia estimada en tres registros europeos (COMPERA,²⁶ suizo²⁵ y francés²⁷).

En el registro COMPERA²⁶ se evaluaron pacientes con diagnóstico nuevo de HAP, de acuerdo con una forma abreviada de su estado de riesgo y supervivencia propuesto por las guías SEC/SER. La mortalidad observada en las

Cuadro I Evaluación del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar^{6,10}

Factores pronósticos (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5 - 10%)	Riesgo alto (> 10%)
Evidencia clínica de falla del ventrículo derecho	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de Síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncope de repetición
Clase Funcional, OMS	I, II	III	IV
Caminata de 6 Minutos	> 440 m	165 - 440 m	< 165 m
Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar	VO ₂ Pico > 15 mL/min/kg (65% del predicho) VE/ VCO ₂ < 36	VO ₂ Pico 11 - 15 mL/min/kg (35 - 65% del predicho) VE/ VCO ₂ 36 - 44.9	VO ₂ Pico < 11 mL/min/kg (< 35% del predicho) VE/ VCO ₂ ≥ 45
Niveles Plasmáticos de BNP/pro-BNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50 - 300 ng/l, NT-proBNP 300 -1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1.400 ng/l
Hallazgos Ecocardiográficos	No derrame pericárdico Área de AD < 18 cm ²	Derrame pericárdico mínimo o ausente Área de AD 18 - 26 cm ²	Derrame pericárdico Área de AD > 26 cm ²
Parámetros Hemodinámicos	Presión AD < 8 mmHg, Índice cardiaco ≥ 2.5 l/min/m ² , SvO ₂ > 65%	Presión AD 8-14 mmHg, Índice cardiaco 2,0-2.4 l/min/m ² , SvO ₂ 60-65%	Presión AD > 14 mmHg, Índice cardiaco < 2.0 l/min/m ² , SvO ₂ < 60%

El objetivo del tratamiento es mantener o regresar al paciente de riesgo intermedio o alto, hasta riesgo bajo a través de maniobras terapéuticas

AD: Aurícula derecha; BNP: Péptido auricular natriurético; VE/VCO₂: Razón entre ventilación por minuto y producción de bióxido de carbono (CO₂) OMS: Organización Mundial de la Salud; VO₂: Consumo de oxígeno; SvO₂: Saturación venosa de oxígeno

cohortes de riesgo a un año posterior al diagnóstico fue: bajo (2.8%) intermedio (9.9%) y alto (21.2%).

En el registro Suizo²⁵ de HAP se evaluaron pacientes con diagnóstico reciente (primera vez) de HAP, quienes iniciaron tratamiento y tuvieron una evaluación de parámetros múltiples del riesgo previa al inicio del tratamiento y al seguimiento (mediana 4 meses).²⁵ Se les clasificó como de riesgo bajo, intermedio o alto, así como del beneficio en llegar o permanecer en la categoría de riesgo bajo. Al inicio, la supervivencia a uno, tres y cinco años en concordancia al nivel de riesgo fueron: bajo (99, 95 y 85%), intermedio (83, 67, y 52%) y alto (74, 51, y 35%), respectivamente. Hubo un comportamiento similar en el seguimiento. La ventaja de permanecer en la categoría de riesgo bajo de acuerdo con uno, tres y cinco años de supervivencia fue: 100, 98 y 89%; para los que tuvieron mejoría y llegaron a la categoría de riesgo bajo: 98, 96 y 96%; los que permanecieron en riesgo intermedio o alto: 90, 68 y 50%, y para aquellos que se deterioraron a riesgo intermedio o alto: 81, 60 y 43%, respectivamente.²⁵

El registro francés²⁷ demostró claramente que el paciente necesita tener el mayor número de parámetros como sea posible en la categoría de riesgo bajo, a fin de tener un mejor pronóstico a largo plazo. Los pacientes con HAP que tuvieron peores resultados durante el primer año de tratamiento fueron aquellos con uno o dos criterios de riesgo bajo, que aquellos que tuvieron tres o cuatro criterios.²⁷

El número de variables que los registros utilizaron en la definición de riesgo bajo fueron: puntuación REVEAL ≤ 6 y el porcentaje de mortalidad a 1 año, el cual se obtuvo de acuerdo con la categoría de riesgo bajo, intermedio y alto fue ≤ 2.6% - 7.0% - ≥ 10.7%, respectivamente. Registro suizo: puntuación promedio ≤ 1.5, y la mortalidad (1.0% - 7.0% - 26.0%); COMPERA puntuación promedio 1.5, mortalidad (2.8% - 9.9% - 21.2%) y el Registro francés 3 a 4, mortalidad (1.0% - [no disponible] - 13% - 30%), respectivamente.^{10,25,26,27}

No obstante, lograr la meta de mantener a un paciente en estado de riesgo bajo es alentador, el médico debe estar atento a los posibles cambios patológicos que se estén dando a nivel de la vasculatura pulmonar y del VD, ya que estos pueden estar ocurriendo sin que haya evidencia de deterioro clínico aparente.^{27,28} Van de Veerdonk *et al.*²⁹ evaluaron una cohorte de pacientes con progresión de la enfermedad, resultando en muerte o trasplante pulmonar después de ≥ 5 años de estabilidad clínica. En este estudio no se observaron cambios en la CF, capacidad de ejercicio y hemodinámica; sin embargo, hubo progresión de la enfermedad que fue precedida por cambios en la estructura y función del VD, lo que sugiere que un perfil clínico aparentemente estable podría enmascarar el desarrollo de la falla del VD.^{28,29} Este perfil de relativa estabilidad podría ser evidenciado por una enfermedad aguda o, incluso, una cirugía menor que obligara al médico a

plantearse la posibilidad de aumentar el régimen terapéutico.

Es probable que los cambios patológicos de la vasculatura pulmonar en todos los pacientes con HAP sean continuos y, en concordancia con lo expresado, el término estable podría no ser correcto, aun para pacientes en la categoría de riesgo bajo. Por lo que la evaluación del riesgo debe ser tan frecuente como sea necesaria (y no solo en presencia de deterioro o complicación) con la finalidad de asegurar que cualquier cambio en el estado de riesgo o en los parámetros individuales sea detectado oportunamente. En todo paciente que tenga cambios del estado de riesgo bajo a intermedio o alto, habrá de considerarse la posibilidad de deterioro de la enfermedad y el médico tendría que plantearse la posibilidad de tener que escalar el tratamiento.

Tratamiento combinado en la HAP

La estrategia del tratamiento para cada paciente con HAP debería de ser guiada por su nivel de riesgo, esto aparentemente incrementaría los beneficios del tratamiento combinado dadas las diversas vías patológicas involucradas.³⁰

La evidencia actual acerca del tratamiento combinado es a favor de ser la estándar o efectiva,^{1,2,3} y esta estrategia ahora forma una parte integral de las guías SEC/SER.^{6,10} A fin de asegurar un mejor resultado para los pacientes, es importante considerar cómo el tratamiento combinado puede ser optimizado en la práctica clínica, en términos del riesgo/beneficio a favor del paciente. Cuál combinación utilizar y cuándo iniciarla requiere conocer la información que favorece a algunos de los fármacos dada su efectividad.

Usualmente, el tratamiento combinado ha incluido dos fármacos^{6,10,30} de forma secuencial o inicial, sin embargo,

por primera vez en un ensayo clínico aleatorizado a largo plazo (GRIPHON),² se demostró que la combinación triple era también efectiva.

Las posibles combinaciones que con frecuencia han sido utilizadas incluyen un fármaco de los grupos ARE e IFD-5 o ARE y sGC; un fármaco IFD-5 puede ser parte también del tratamiento dual o triple, específicamente en presencia de HAP severa. Los diversos fármacos utilizados como monoterapia o tratamiento combinado de las diversas vías de acción se muestran en los cuadros II, III, IV y V.

Tratamiento combinado dual: vía del óxido nítrico y de la endotelina

En pacientes con HAP el tratamiento combinado dual con un ARE y un IFD-5 han demostrado mejorar los resultados a largo plazo.^{1,2,3} En el estudio AMBITION (ambrisentan + tadalafil) el riesgo de eventos de falla clínica se redujo en 50% en pacientes vírgenes a tratamiento y de nuevo diagnóstico, así como en 63% (HR: 0.372, IC95%: 0.217 a 0.639, $p=0.0002$) del riesgo de hospitalización por HAP en pacientes tratados con la combinación inicial frente a monoterapia.³¹ En el estudio SERAPHIN (macitentan) del 64% de los pacientes que estaban recibiendo tratamiento para la HAP al inicio, el 96% estuvieron recibiendo un IFD-5.³² En pacientes que estaban recibiendo tratamiento de respaldo, la adición de macitentan redujo significativamente el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad en 38%, comparado con el placebo.¹ Además, la evaluación de pacientes con diagnóstico nuevo que incluyó a aquellos con y sin tratamiento de respaldo, mostró una reducción del riesgo a 57% con macitentan frente a placebo.³³

Dados estos claros beneficios del tratamiento combinado dual a las vías de la ARE-óxido nítrico, se ha aceptado que

Cuadro II Ensayos clínicos aleatorizados con monoterapia o tratamiento combinado con antagonistas del receptor de endotelina⁶

Fármaco	Estudio	Año	Tratamiento base	Resultados
Ambrisentan	ARIES-1	2006	No	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría
	ARIES-2	2006	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
Bosentan	Study-351	2007	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
	BREATHE-1	2013	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
	EARLY	2009	No/sildenafil (16%)	PC6M: No mejoría TEC: Mejoría RVP: Mejoría
	BREATHE-5	2012	No	PC6M: Mejoría RVP: Mejoría
	COMPASS-2	2012	Sildenafil	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría NT-proBNP: Mejoría
Macitentan	SERAPHIN	2014	No/iloprost	TEC: Mejoría

NT-proBNP: Fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B; PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos; TEC: Tiempo a empeoramiento clínico; RVP: Resistencia vascular pulmonar

los pacientes que están en riesgo bajo o intermedio al momento del diagnóstico deberían recibir tratamiento combinado dual en forma inicial o secuencial (**cuadros II y III**).

Algunos pacientes podrían ser candidatos a tratamiento con monoterapia, por ejemplo, aquellos que están en clasificación de riesgo bajo, si el uso de un fármaco ARE o IFD-5 no es tolerado o está contraindicado, como sucede con el uso de un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble e IFD-5. Sin embargo, aun con este modo de tratamiento, si un paciente muestra respuesta adecuada a la monoterapia inicial, el paciente deberá ser monitorizado estrechamente, y se deberá iniciar tratamiento combinado tan pronto como este sea requerido.

Tratamiento combinado: vía de la PGI₂

La PGI₂ sintética, el epoprostenol intravenoso (IV), fue el primer tratamiento aprobado para la HAP y aún se le considera como el tratamiento estándar de oro.^{6,10} Está indicado en pacientes en CF-IV y es el único tratamiento con recomendación clase I y nivel de evidencia A (el mayor nivel de evidencia disponible de acuerdo con las guías SEC/SER),^{6,10} aunque ya se cuenta con fármacos de la vía de la PGI₂ con otras rutas de administración (subcutánea ([SC], inhalada y oral), que son recomendadas para el tratamiento de pacientes en CF-II y CF-III.^{6,10} El perfil de seguridad sistémica de la terapia oral de la vía de la PGI₂ es

similar a las otras rutas, IV, SC e inhaladas; con estas otras rutas de administración se eliminó el problema de la infección relacionada a catéter central de la vía IV.³⁴

En los estudios FREEDOM-C³⁵ y FREEDOM-C2³⁶ no se obtuvo mejoría significativa en la capacidad de ejercicio (punto final primario) con el tratamiento con treprostinil oral frente a placebo entre pacientes que recibían tratamiento ARE y/o IFD-5 de respaldo (**cuadro IV**).

El tratamiento con selexipag ha sido el único tratamiento oral de la vía de la PGI₂ que ha demostrado mejorar resultados a largo plazo (GRIPHON).² En este estudio, el selexipag redujo el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad en 40%.² Este resultado fue consistente en los pacientes sin importar su CF y el tratamiento de la HAP al inicio del estudio;² en la PC6M a la semana 26 se tuvo un efecto modesto en los metros caminados (+ 12 m, $p = 0.003$). Con estudios más estrictos es más difícil obtener diferencias mayores. Los datos de GRIPHON apoyan el uso de selexipag para retardar la progresión de la enfermedad en pacientes con HAP, incluyendo a aquellos en CF-II y aquellos en tratamiento dual de respaldo con ARE y IFD-5. Este estudio mostró, por primera vez, las bondades de la triple combinación en pacientes con HAP (**cuadro IV**).

En la clínica, la decisión sobre cuándo iniciar tratamiento combinado triple debería ser guiada por la evaluación de parámetros de riesgo múltiples. Si un paciente en tratamiento combinado dual con un ARE y un IFD-5/sGC falla para lograr o mantener un estado de riesgo

Cuadro III Ensayos clínicos aleatorizados con monoterapia o tratamiento combinado con estimuladores de la guanilato ciclasa soluble e inhibidores de la fosfodiesterasa 5⁶

Fármaco	Estudio	Año	Tratamiento base	Resultados
Riociguat	PATENT	2009	No/bosentán prostanoides	PC6M: Mejoría Hemodinámica: Mejoría
	PATENT plus	2007	Sildenafil	Suspendido por eventos adversos
Sildenafil	SUPER-1	2012	No	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría
	Sastry	2013	No	PE: Mejoría
	Singh	2013	No	PC6M: Mejoría
	PACES	2005	Epoprostenol	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría Hemodinámica: Mejoría
	Iversen	2012	Bosentán	PC6M: No mejoría
	Pfizer A1481243		Bosentán	PC6M: No mejoría
Tadalafil	PHIRST	2004	No/bosentán (54%)	PC6M: Mejoría (c/bosentán) TEC: Mejoría
Vardenafil	EVALUATION	2011	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría

PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos; PE: Prueba de esfuerzo; TEC: Tiempo a empeoramiento clínico; RVP: Resistencia vascular pulmonar

Cuadro IV Ensayos clínicos aleatorizados con monoterapia o tratamiento combinado con análogos de la prostaciclina y agonistas del receptor de prostaciclina⁶

Fármaco	Estudio	Año	Tratamiento base	Resultados
Beraprost	ALPHABET	2013	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: No mejoría
	Barst	2013	No	TEC: No mejoría
Epoprostenol	Rubin	2014	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: Mejoría
	Barst	2003	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: Mejoría Supervivencia: Aumento
	Badesch	2011	No	PC6M: Mejoría
Iloprost inhalado	AIR	2013	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: Mejoría
	STEP	2012	Bosentán	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
	COMBI	2013	Bosentán	Suspendido por ausencia de mejoría en PC6M
Treprostinil	SC-Pivotal Study	1987	No	PC6M: Mejoría Hemodinámica: mejoría
	Inhala TRIUMPH	2012	Bosentán	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría
	PO-Freedom M	2013	No	PC6M: Mejoría TEC: No mejoría
	PO-Freedom C1	2003	ARE/ PDE-5i	PC6M: No mejoría TEC: No mejoría
	PO-Freedom C2	2007	ARE/ PDE-5i	PC6M: No mejoría TEC: No mejoría
Selexipag	Phase-2	2005	ARE/ PDE-5i	PC6M: No mejoría RVP: Mejoría
	GRIPHON	2008	ARE/ PDE-5i	TEC: Mejoría

PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos; PE: Prueba de esfuerzo; TEC: Tiempo a empeoramiento clínico; RVP: Resistencia vascular pulmonar

bajo, este debería tener un tratamiento con un fármaco de la vía PGI₂ sin retardo. El tratamiento combinado triple oral secuencial podría ser considerado para ciertos pacientes con un perfil de riesgo bajo,^{6,10} en aquellos que tienen características fenotípicas adicionales o comorbilidades que indican un pronóstico pobre, como en la enfermedad del tejido conectivo.^{24,37}

El tratamiento con prostanoides parenterales podría ser requerido en vez del tratamiento oral con fármacos de la vía de la PGI₂ ante el deterioro significativo de sus parámetros hemodinámicos. La selección del tratamiento ideal debe ser hecha con base individual, y dependerá del juicio del médico. Es claro que todos los pacientes de riesgo bajo e intermedio deben ser monitoreados cuidadosamente, y la decisión de iniciar el prostanoides parenteral debería ser tomada antes que ellos se deterioren a una categoría de riesgo alto.

Como la HAP es una enfermedad progresiva, hay razones para tratar las tres vías patogénicas de inmediato

una vez hecho el diagnóstico con tratamiento combinado triple inicial; la finalidad es la de retrasar el remodelado de la vasculatura pulmonar, el cual ocurre aun en estadios tempranos de la enfermedad.³⁸ Al presente, los beneficios del tratamiento combinado triple oral inicial comparado con el tratamiento combinado oral dual son desconocidos.

Tratamiento combinado incluyendo un prostanoides parenteral

Los prostanoides parenterales parecen tener mayor uso en centros expertos de HAP que en otras unidades.³⁹ Los prostanoides IV deberían ser incluidos en tratamientos combinados para pacientes incidentes de alto riesgo.^{6,10} La evidencia proviene de un estudio retrospectivo sobre la mejoría observada en la PC6M y la hemodinámica con el tratamiento inicial con epoprostenol, bosentan y sildenafil.

El 89% de los pacientes mejoraron de CF-III/CF-IV a CF-I/CF-II. Estos efectos benéficos se mantuvieron a largo plazo (1-3 años) y la supervivencia fue del 100% después de 3 años.⁴⁰

Para un paciente prevalente que ya está recibiendo tratamiento combinado triple oral no hay consideraciones definitivas en guías SEC/SER acerca de cuándo debería ser iniciado un prostanoides parenteral. Se podría considerar su uso cuando no haya mejoría con el tratamiento combinado triple oral, o en quienes se falla para mantener un estado de bajo riesgo con tratamiento combinado dual con ARE e IFD-5/sGC (**cuadro V**).

El monitoreo cuidadoso de todos los pacientes es necesario para asegurar el inicio del tratamiento parenteral con base en sus necesidades.^{41,42} Habrán de tomarse en cuenta las consideraciones del paciente acerca de utilizar un prostanoides parenteral IV o SC.¹¹

En el sexto Simposio sobre Hipertensión Pulmonar¹⁰ (Niza, Francia, 2018) y de la experiencia en ECC a manera de comentario se ha propuesto lo siguiente:

1. En pacientes con HAP vírgenes a tratamiento, la monoterapia frente al no tratamiento mejora la capacidad de ejercicio, hemodinámica y el resultado final (eventos).
2. En pacientes con HAP vírgenes a tratamiento y casos incidentes (diagnóstico nuevo) el tratamiento combinado inicial frente a monoterapia mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y el resultado final (eventos).
3. En casos prevalentes de HAP, el tratamiento combinado secuencial mejora la capacidad de ejercicio, hemodinámica y el resultado final (eventos), en comparación con su tratamiento de respaldo previo.

Tolerancia del tratamiento combinado

Se habrá de considerar la posibilidad de un mayor número de efectos secundarios con tratamientos combinados frente a monoterapia, dados los diferentes modos de acción de los fármacos específicos vasodilatadores pulmonares.³⁰ Los eventos adversos están todos ellos relacionados al efecto vasodilatador: hipotensión arterial, edema y cefalea. El tratamiento combinado puede tener efectos secundarios aditivos y, por ende, un mayor número de eventos adversos. En el estudio AMBITION³ el edema y cefalea ocurrieron con mayor frecuencia entre los que tomaron la combinación de ambrisentan y tadalafil, en comparación con quienes los tomaron como monoterapia, aunque la tolerancia fue similar entre el tratamiento combinado frente a la monoterapia. En el estudio GRIPHON² (selexipag) los eventos adversos se incrementaron conforme al número de fármacos que se usaron. Estos efectos secundarios se vieron minimizados con el uso de tratamiento combinado secuencial frente al inicial, posiblemente debido a la mejor adaptación del paciente a los efectos vasodilatadores del primer medicamento antes de añadir un segundo fármaco, como se demostró en el estudio SERAPHIN,¹ donde el macitentan fue tolerado en un 64% a pesar de que los pacientes estaban recibiendo un primer medicamento.

Conclusiones

La hipertensión arterial pulmonar continúa siendo una enfermedad con una alta morbilidad y mortalidad, por lo que

Cuadro V Ensayos clínicos controlados con terapia combinada^{6,41,42}

Fármaco	Estudio	Año	Tratamiento base	Resultados
Epoprostenol vs epoprostenol + bosentán	BREATHE-2	2013	No	PC6M: No mejoría RVP: No mejoría
Ambrisentan ó tadalafil vs. ambrisentan + tadalafil	AMBITION	2001	No	PC6M: Mejoría TEC: Mejoría
Ambrisentan + Inhibidor de la IFD-5	ATHENA - 1	2017	Sildenafil o Tadalafil	PC6M: Mejoría RVP, PAP-m, IC: Mejoría NT-proBNP: Mejoría
Bosentán + Iloprost Inhalado inicial	NCT01712997	2017	Bosentán ó Iloprost monoterapia	En el grupo combinado: PC6M: Mejoría PAP-m: Mejoría IC: Mejoría Clase Funcional: Mejoría

IC: Índice cardiaco; IFD-5: Inhibidor de la fosfodiesterasa 5; NT-proBNP: Fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B; PAP-m: Presión arterial pulmonar media; PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos; PE: Prueba de esfuerzo; TEC: Tiempo a empeoramiento clínico; RVP: Resistencia vascular pulmonar

su tratamiento se hace cada vez más complejo. La evaluación de parámetros de riesgo múltiples para mortalidad a un año, de acuerdo con la evidencia científica, parece ser una aproximación sensata para establecer el tratamiento.

El tratamiento combinado a largo plazo ha demostrado tener un lugar novedoso en el tratamiento. Aunque se acompaña de mayores efectos secundarios, la tolerancia es similar al compararlos con el tratamiento con monoterapia.

Es de importancia ajustarse a los lineamientos de las guías de práctica clínica de la enfermedad y optar por su tratamiento multidisciplinario en centros de atención para la hipertensión arterial pulmonar.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Issac M, Dingemans J, Sidharta PN. Pharmacokinetics of Macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension and comparison with healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(8):997-1004.
2. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-33.
3. Galiè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834-44.
4. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL registry. *Chest.* 2015;148(4):1043-1054.
5. Simonneau G, Hoeper MM, McLaughlin V, Rubin L, Galiè N. Future perspectives in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):381-89.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(2):1-62.
7. Gaine S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170095. DOI: 10.1183/16000617.0095-2017.
8. Raina A, Humbert M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016;25(1):390-98.
9. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Chen-Jing Z, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801889. DOI: 10.1183/13993003.01889-2018.
10. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2):pii: 1700889. DOI: 10.1183/13993003.00889-2017.
11. Graarup J, Ferrari P, Howard LS. Patient engagement and self-management in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):399-407.
12. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2012;40(1):84-92.
13. Dodson MW, Brown LM, Elliott CG. Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Fail Clin.* 2018;14(3):255-69.
14. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014- an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(1):1-15.
15. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA). *Circulation.* 2014;129(1):57-65.
16. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2015;132(25):2403-11.
17. D'Alonso GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
18. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Beltrán M, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation.* 1994;89(4):1733-44.
19. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near dead to multiple trial meta-analyses. *Eur Heart J.* 2010;31(17):2080-86.
20. Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX, et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2016;150(2):353-66.
21. Fox BD, Shtraichnan O, Langleben D, Shimony A, Kramer MR. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016;32(12):1520-30.
22. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):291-305.
23. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141(2):354-62.
24. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, Frost AE, Badesch DB, Benton WW, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(3):356-61.
25. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4175-4181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx257.
26. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017;50(2):pii:1700740. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017.
27. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic,

- familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156-63.
28. Waxman AB, Farber HW. Using clinical trial end points to risk stratify patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015;132(22):2152-61.
 29. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2015;147:1063-71.
 30. Burks M, Stickel S, Galiè N. Pulmonary arterial hypertension: Combination therapy in practice. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(4):249-57.
 31. Vachiéry JL, Galiè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hooper MM, et al. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension-related hospitalization in the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant*. 2018;22:pii: S1053-2498 (18)31742-X. DOI: 10.1016/j.healun.2018.11.006.
 32. Kholdani CA, Fares WH, Trow TK. Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10(1):665-73.
 33. Simonneau G, Channick R, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1711-20.
 34. O'Connell C, Amar D, Boucly A, Savale L, Jaïs X, Chaumais MC, et al. Comparative safety and tolerability of prostacyclins in pulmonary hypertension. *Drug Saf*. 2016;39(4):287-94.
 35. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, 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(6):1383-90.
 36. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, 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(3):952-58.
 37. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(1):152-64.
 38. Austin ED, Kawut SM, Gladwin MT, Abman SH. Pulmonary hypertension: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):S178-S85.
 39. Hay BR, Pugh ME, Robbins IM, Hemnes AR. Parenteral prostanoid use at a tertiary referral center: a retrospective cohort study. *Chest*. 2016;149(3):660-66.
 40. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1691-97.
 41. Han X, Zhang Y, Dong L, Fang L, Chai Y, Niu M, et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost. *Respir Care*. 2017;62(4):489-96.
 42. Shapiro S, Torres F, Feldman J, Keogh A, Allard M, Blair C, et al. Clinical and hemodynamic improvements after adding ambrisentan to background PDE5i therapy in patients with pulmonary arterial hypertension exhibiting a suboptimal therapeutic response (ATHENA-1). *Respir Med*. 2017;126:84-92.

Cómo citar este artículo: Santos-Martínez LE, Moreno-Ruiz LA, Cabrera-Ramírez C, Mendoza-Pérez BC, Galván-Oseguera H, Magaña-Serrano JA, Lupercio-Mora K, Saturno-Chiu G. Hipertensión arterial pulmonar desde la evaluación del riesgo al tratamiento combinado. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(5):314-23.