

## VIGILANCIA FARMACOLÓGICA EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL PULMONAR HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDOPÁTICA A PROPÓSITO DE UN CASO

---

### *Claudia E Guerrero*

Médica. Farmacóloga Clínica. Docente en Farmacología UNC, UNVM.IUCBC. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina  
ORCID: 0000-0002-5460-1325

### *Andrea F. Guerrero*

Médica. Neumonóloga. Docente en Farmacología UNC, UNVM, IUCBC. Sanatorio Allende. Córdoba. Argentina

### *Marcela Paz Sosa*

Médica Familiar. Docente en Farmacología UNC, UNVM.IUCBC. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina

All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-Non-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).



**Resumen:** La hipertensión pulmonar es un importante problema sanitario a nivel mundial. Todos los grupos de edad están afectados. Las estimaciones actuales indican una prevalencia de alrededor del 1% de la población global.

La HP es un trastorno fisiopatológico que puede encontrarse en numerosas entidades clínicas y puede asociarse a múltiples enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Debido a la complejidad del tratamiento es necesario un enfoque multidisciplinario, en el que el paciente participe activamente con el equipo médico.

Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) tratada inicialmente con un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) (Bosentan) y Tadalafilo y en quien la vigilancia farmacológica logra asociar un aumento significativo de transaminasas descrito como toxicidad producida por Bosentan. Esto determinó un cambio en el tratamiento, donde se reemplaza Bosentan por Macitentan evidenciándose la mejoría clínica de la paciente. Los procesos de FVG activa aporta datos relevantes frente a las nuevas alternativas terapéuticas.

**Palabras-clave:** Hipertensión pulmonar, Farmacovigilancia, Bosentan, Macitentan,

## ABREVIATURAS

**ARE:** Antagonista de receptores de endotelina

**BMP:** Proteína morfogénica ósea

**C6m:** Test de caminata de 6 minutos

**CCD:** Cateterismo cardiaco derecho

**CF-OMS:** Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud

**DLCO:** Test de difusión de monóxido de carbono

**DLCO / VA:** Test de difusión de monóxido de carbono corregido para la ventilación alveolar

**ECG:** Electrocardiograma

**ET:** Endotelina

**ET-1:** Endotelina 1

**ET<sub>A</sub>:** Receptor A de la endotelina 1

**ET<sub>B</sub>:** Receptor B de la endotelina 1

**FC:** Frecuencia cardíaca

**HP:** Hipertensión pulmonar

**HAP:** Hipertensión Arterial Pulmonar

**HAPI:** Hipertensión Arterial pulmonar Idiopática

**iPDEs:** inhibidores de la 5 fosfodiesterasa

**NT pro BNP:** Porción aminoterminal del péptido natriurético tipo B

**ON:** Óxido nítrico

**PAD:** Presión aurícula derecha

**PAPd:** Presión diastólica de la arteria pulmonar

**PAPm:** Presión media de la arteria pulmonar

**PAPs:** Presión sistólica de la art pulmonar

**PCP:** Presión de enclavamiento pulmonar

**PDVD:** Presión diastólica del ventrículo derecho

**PG:** Prostaglandina

**PMVD:** Presión media del ventrículo derecho

**PSVD:** Presión sistólica del ventrículo derecho

**RVP:** resistencia vascular pulmonar

**TAC de Tórax:** Tomografía Axial Computada de Tórax

**TEP: VD:** Ventrículo Derecho

**T-90:** Tiempo con saturación de oxígeno por debajo del 90%

**T 120:** Tiempo en que la FC está por encima de 120 latidos por min

**TAPSE:** Excursión sistólica del anillo Tricúspide

**VRT:** Velocidad pico de regurgitación tricuspídea

## INTRODUCCION

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad crónica, que se caracteriza por el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm,  $\geq 20$ mmHg) y que conduce a una progresiva sobrecarga con posterior disfunción del ventrículo derecho (VD), que en etapas finales lleva a la insuficiencia cardiaca derecha y sella su pronóstico ominoso.

Todos los grupos de edad están afectados. Las estimaciones actuales indican una prevalencia de la HP de alrededor del 1% de la población global, aunque los más afectados serían personas mayores de 65 años. (Zagolin B y col, 2015; Hoepfer MM y col, 2016; Guías ESC/ERS 2022).

La HP ofrece una clasificación en relación a la etiología con enfoques terapéuticos dirigidos, pero la condición de arterial idiopática (HAPI) es la que ha tenido un extraordinario avance en el desarrollo de nuevas propuestas terapéuticas.

Se estima que la incidencia y la prevalencia de la HAP es de alrededor de ~6 y 48-55 casos por millón de adultos, respectivamente. (Leber L y col, 2021).

En la mayoría de los registros de HAP, la HAPI es el subtipo más común (50-60% de todos los casos) (Guía ESC/ERS 2022)

Las investigaciones sobre este tema se han enfocado en descubrir los mecanismos celulares y moleculares subyacentes al remodelado aberrante de la arteria pulmonar, identificar sus vías y así mediar una intervención. La fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar es compleja y multifactorial. El aspecto más importante es la disfunción endotelial que conduce a un desequilibrio de agentes vasoactivos (endotelina-1, óxido nítrico, prostaciclina, etc.), con predominio de la vasoconstricción; se reconoce una alteración en las señales que controlan fundamentalmente el equilibrio vasoconstrictor-vasodilatador a nivel del

endotelio, con un desbalance hacia la proliferación y vasoconstricción, en las que están involucradas 4 vías patogénicas: la del Óxido nítrico (ON), de la Prostaciclina (PG) y de la Endotelina (ET) (Humbert, NW y col; 2024) y la más recientemente estudiada vía de señalización del BMP (Martín de Miguel, I y col; 2023)

La endotelina-1 (ET-1), una neurohormona, es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, y también induce fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardiaca y remodelación, siendo además proinflamatoria.

El óxido nítrico inhalado (NOi) es una de las propuestas terapéuticas, ya que causa una reducción selectiva de la presión arterial alta de los vasos pulmonares sin disminuir la presión arterial en el resto del cuerpo

De esta alteración de mediadores inflamatorios surge que la vasoconstricción crónica genera cambios morfológicos en la pared de las arterias pulmonares, con remodelado de la misma.

Los síntomas se relacionan fundamentalmente con la disfunción del ventrículo derecho (VD) y típicamente se asocian con el ejercicio en la fase temprana de la enfermedad, siendo el más importante la presencia de disnea durante esfuerzos de intensidad progresivamente menor.

El diagnóstico de HAP idiopática, se basa en la evaluación hemodinámica mediante cateterismo cardiaco derecho, esto implica una RVP  $> 2$  unidades Wood y una PCP  $\leq 15$  mmHg. (Humbert M y col 2022). y si bien las pruebas diagnósticas escalonadas preceden al diagnóstico definitivo (Mocumbi, A y col, 2024) son los parámetros hemodinámicos los que representan un elemento central el diagnóstico final. La clasificación de la patología debe reflejar el contexto clínico y tener en consideración los resultados de todas las pruebas realizadas.

Se ha propuesto una metodología diagnóstica, que sigue un proceso de 3 pasos y se basa en una red de colaboración: (ESC/ERS 2022). Sospecha de los médicos de primera línea.

1. Detección mediante ecocardiografía.
2. Confirmación en centros de HP mediante cateterismo

En relación al tratamiento de la HAP se dispone de un algoritmo simplificado centrado en la evaluación del riesgo, las comorbilidades cardiopulmonares y los objetivos del tratamiento. (Santos-Martínez, 2022). Las normas de referencia actuales son el tratamiento combinado inicial y la escalada terapéutica en el seguimiento cuando sea apropiada. El tratamiento debe ser integral e incluyen medidas generales, tratamiento de apoyo y drogas específicas

Uno de estos grupos farmacéuticos corresponde a los antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE)

La endotelina-1 promueve la vasoconstricción y la proliferación al unirse a los receptores de las endotelinas A y B en las células de músculo liso de los vasos arteriales pulmonares. Los receptores de la endotelina B se expresan fundamentalmente en las células endoteliales pulmonares, y promueven vasodilatación por la producción acelerada de prostaciclina y óxido nítrico y el aclaramiento de la endotelina-1. No obstante, el bloqueo selectivo de los receptores de la endotelina A o el bloqueo no selectivo de los receptores de las endotelinas A y B han mostrado una eficacia similar en la HAP. Los antagonistas de los receptores de la endotelina tienen efectos teratogénicos y no deben emplearse durante el embarazo. (Clozel M y col, 2013)

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina ( $ER_A$ ) con afinidad por los receptores de endotelina A y B ( $ET_A$  y  $ET_B$ ). (Rubin LJ, 2012). El Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como

sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca. Entre sus RAMs se distinguen: aumento de las transaminasas, edemas y en ocasiones aumento de la bilirrubina, disminución dosis dependiente de la hemoglobina y el hematocrito

Macitentan: es un ARE dual oral que ha mostrado un aumento de la capacidad de ejercicio y una reducción de la variable compuesta de deterioro clínico en pacientes con HAP (Pulido T y col, 2013). Al parecer la asociación con toxicidad hepática no es tan frecuente, pero el 4,3% de los pacientes tratados con 10 mg Macitentan presentaron una reducción de la Hb a  $\leq 8$  g/dl. Otras RAMs descriptas son nasofaringitis, bronquitis, faringitis, gripe, infección urinaria; cefalea; hipotensión; congestión nasal-

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 57 años, hipotiroidea controlada con levotiroxina. Consulta por disnea clase funcional según la Organización Mundial de la Salud: II (CF-OMS: III) desde hace 6 meses asociado a un episodio de síncope con caída de su propia altura tres semanas atrás.

Ex físico cifoescoliosis. TA:110 /68 mmHg, P:79 kg, Talla:169 mts, Sat. $O_2$  97%aa FC: 90 /min

Se realizan: ECG, Holter y MAPA con resultados normales

En la figura 1 puede analizarse la Rx Tórax que muestra el cono de la pulmonar muy prominente; TAC de Tórax: dilatación de la art pulmonar rama principal 40,5 mm, rama derecha: 23 mm e Izquierda: 25mm, A partir de allí algoritmo de diagnóstico que finaliza en: Test de Marcha (C6m) de 6 min: recorrió 310 mts (el 62% del estimado). Disnea y fatiga según BORG 0/0 y 2/3 (T 120: 83% y caída de la saturación del 25% con T90 del 44%. (Gochicoa-Rangel, L y col 2015)

Espirometría: normal; DLCO: 60; DLCO / VA: 70; Doppler cardiaco: TAPSE: 19 mm; VRT: 2,86 m/s; PAPs: 32 mmHg. Cavidades de tamaño y morfología y función conservadas.

Laboratorio: química general. Lípidos, TSH, HIV, serología VHB y C, Gases en sangre, FR, ANA, anti DNA, C3 y C4, Ácido úrico, Hepatograma, Proteinograma, Estudios inmunológicos y NT pro BNP 185 pg/ml (VN: hasta 287 pg/ ml)

TAC de Tórax con contraste (Figura 2) y protocolo para TEP: negativo

Con diagnóstico presuntivo de hipertensión pulmonar se realiza: CCD y arteriografía pulmonar:

Informe de presiones: PAD: (4) mmHg; PSVD: 70 mmHg PDVD: 5 y PMVD: 10 mmHg; PAPs :71 mmHg PAPd: 25mmHg PAPm :40 mmHg; PCP (7) mmhg; Volumen Minuto: 6.58 L/min; Índice Cardíaco: 3.70 L/ min; RVP: 5 Wood.

Test de Vasorreactividad negativo; Arteriografía pulmonar dentro de límites normales.

Se concluye diagnóstico de HAP idiopática con estratificación de riesgo intermedio bajo (mortalidad al año entre 2 a 7 %).

Comienza el tratamiento con la combinación de Tadalafilo 20 mg /d asociado a Bosentan 62,6 mg /12 hs VO

Buena tolerancia inicial y buen control de laboratorio hepático. A las cuatro semanas de tratamiento, se decide subir la dosis de Bosentan a 125 / 12 hs VO. Quince días más tarde la paciente presenta náuseas, epigastralgias, dolores articulares sin fiebre; estos síntomas se asocian con aumento de las transaminasas (3 veces el valor basal), sin otros signos de daño hepático por lo que se decide discontinuar el tratamiento con Bosentan; y se aumenta la dosis de Tadalafilo a 40 mg /d sin cambios en la CF-OMS. Tres semanas después con transaminasas normales se rota a Macitentan 10 md / d. La paciente alcanza CF-

OMS 1, mejoría del test de marcha y DLCO sin alteraciones de la función hepática.

A la fecha CF-OMS 1; DLCO: 84%; DLCO / VA: 94%; NTPro BNP:188 pg/ ml; Marcha 330 mts (62% desaturación del 16 %) laboratorio normal por lo que la paciente permanece en riesgo de mortalidad al año bajo (menos de 5%).

## DISCUSIÓN

La disnea es un síntoma plurívoco que obliga al médico actuante a poner en marcha un extenso ejercicio clínico ya que debe tomar decisiones para poder arribar a un diagnóstico preciso y un tratamiento oportuno.

En general el diagnóstico de esta patología suele ser tardío debido a la inespecificidad del síntoma guion. No obstante, se destaca la utilidad de una herramienta de bajo costo como la Radiografía de Tórax, donde se jerarquizan sus hallazgos Es importante destacar que para desarrollar una estrategia diagnóstica se debe abordar cada caso en forma multidisciplinaria para poder establecer el riesgo de mortalidad de la HAP y adecuar las decisiones terapéuticas analizando costo / beneficios-

El caso clínico que nos ocupa, corresponde a una paciente con diagnóstico de HAPI que se categoriza con riesgo bajo a intermedio, utilizando el modelos simplificado de 4 niveles (tiene en cuenta la combinación de solo 3 variables: C6m, grado de disnea y VNP), por lo que se inicia el tratamiento con dos drogas ARE + iPDEs.

El seguimiento estrecho de la evolución de la patología como las acciones en FVG sobre las drogas utilizadas, permite detectar la necesidad de cambios por falta de eficacia o RAMS como ocurrió con esta paciente.

La HAP es una enfermedad crónica con un pronóstico ominoso y una sobrevivida de 2 a 3 años previo al descubrimiento de las vías fisiopatológicas que hoy guían el desarrollo de nuevos drogas- Estos fármacos al interferir

con señales que controlan fundamentalmente el equilibrio vasoconstrictor-vasodilatador a nivel del endotelio, han cambiado la calidad de vida y sobrevidas de estos enfermos.

Bosentan es metabolizado por el CYP2C9 y CYP3A4. La elevación de los valores de transaminasas hepáticas, es dosis-dependiente, cuando ocurren estos cambios se producen generalmente durante las primeras 26 primeras semanas del tratamiento. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, están probablemente también implicados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis que puede provocar daño hepático grave. Las aminotransferasas deben monitorizarse antes de iniciar el tratamiento y después a intervalos mensuales. Así como también 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.

En el caso de aparición de síntomas clínicos asociados de lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, aletargamiento inusual o fatiga, o síndrome pseudogripal deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la reintroducción (ver ficha técnica de Bosentan)

Macitentan, (ver ficha técnica de Macitentan) es una droga desarrollada mediante la modificación de la estructura de Bosentan para aumentar la eficacia y la seguridad; es un antagonista potente de los receptores de la endotelina  $ET_A$  y  $ET_B$ , activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo para  $ET_A$ . El estudio SERAPHIN (Bichara, VM & Bevacqua, RJ. 2019), mostró una reducción del riesgo de un evento de morbilidad o mortalidad en un 45% durante el tiempo de tratamiento en comparación con el placebo. El efecto positivo en el criterio de

valoración primario se observó si el paciente ya estaba en tratamiento por HAP.

Se puede administrar en monoterapia o en combinación para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como disnea CF-OMS clase funcional (CF) II/ III. Entre sus RAMs también figuran la elevación de las transaminasas, y en caso de daño hepático debe suspenderse la aplicación del tratamiento.

Las drogas para el tratamiento de la HAP también han experimentado un camino evolutivo en particular durante su etapa de uso clínico ya que a través de acciones de FVG se han podido delimitar mejor los usos de cada una de ellas y desarrollar nuevas drogas más seguras y eficaces.

Hay nuevas fronteras de investigación en curso para esta patología, en particular la relacionada a la vía de señalización de BMP con muy prometedores resultados de nuevas drogas como Sotatercept, que seguramente nos brindarán nuevas herramientas para tratar pacientes adultos en clase funcional (CF) II o III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (AEMPS: ficha técnica Sotatercept; Marius M y col; 2023; Humbert, M; 2021)

## CONCLUSION

La HP es una patología con pronóstico sombrío por lo que la farmacovigilancia activa busca asegurar que la relación beneficio-riesgo en el tratamiento sea favorable para el paciente.



Figura 1: Rx de Tórax: (PA): Índice cardio torácico conservado. Distribución normal del flujo vascular pulmonar. Imagen radioopaca con bordes regulares, superpuesta al hilio izquierdo con signos de convergencia hilar. Diagnóstico diferencial entre una alteración sólida mediastinal o engrosamiento de la arteria pulmonar. Senos costodiafrágicos libres. Destaca el marcado aumento del cono de la arteria pulmonar

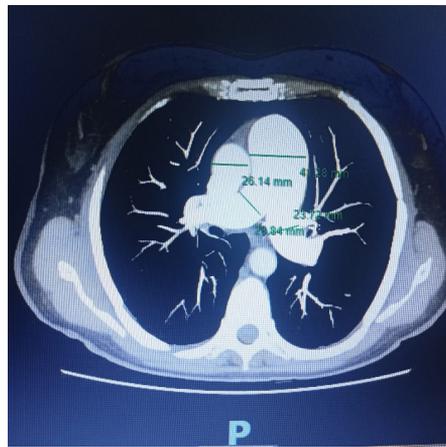


Figura 2: TAC de Tórax: con contraste yodado mediante bomba de perfusión angiográfica, utilizando adquisición volumétrica multicorte y reconstrucción en planos axial, sagital y coronal, con sistema de alta resolución en inspiración y espiración. No se visualizan signos de tromboembolismo central o periférico. Importante aumento del diámetro de la rama principal de la arteria pulmonar que en su rama principal tiene un diámetro transversal de 40,5mm. La medición en igual sentido de la rama derecha, arroja como resultado una dilatación de 23 mm y del lado izquierdo, una dilatación de 25,6 mm. Aumento del tamaño de las cavidades derechas con desplazamiento leve del tabique interventricular hacia la izquierda. Sin alteraciones parenquimatosas. No signos de derrame

## REFERENCIAS

1. Zagolin B y col (2015) Hipertensión pulmonar: importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico. Rev. Med. Clin. Condes - 2015; 26(3) 344-356 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.10.015>
2. Hooper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, SliwaHahnle K, et al. (2016). A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 4:306–322.
3. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC/ERS 2022 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar y Comité de Guías de la SEC. Comments on the 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Vol. 76. Núm. 5.pág 294-300. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.10.015>

4. Leber L, Beaudet A, Muller A. (2021). Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*;11:2045894020977300
5. Humbert, M; Morrell, NW; Archer, SL, et al. (2024). Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.*, 43, pp. 13S-24S. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.029>
6. Martín de Miguel, I; Cruz-Utrilla, A; Oliver, E y Escribano-Subias, P. (2023) Nuevos mecanismos moleculares implicados en el tratamiento médico de la hipertensión arterial pulmonar *International Journal of Molecular Sciences* 24(4): 4147 Doi: 10.3390/ijms24044147
7. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MMB, et al. (2022). ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
8. Mocumbi, A; Humbert, M; Saxena, A; Jing, Z-Ch, Sliwa, K; Thienemann, F; Archer, SL & Stewart, S *Nat Rev Dis Primers*. (2024). Pulmonary hypertension, <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00486-7>
9. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **61**, 2200879 (2023). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
10. Santos-Martínez LE. (2022) Hipertensión pulmonar. Definiendo la estructura y la función departamental a partir del riesgo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*; 60(1):67-74
11. Clozel M, Maresta A, Humbert M. (2013) Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*; 218:199–227
12. Rubin LJ. (2012). Endothelin receptor antagonists for the treatment of pulmonary artery hypertension. *Life Sci.*15;91(13-14):517-21
13. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. (2013). Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*;369:809–818
14. Gochicoa-Rangel, L; Mora-Romero, U; Guerrero-Zúñiga, S; Silva-Cerón, M; Cid-Juárez, M; Velázquez-Uncal, M; Durán-Cuéllar, A; Salas-Escamilla, I; Mejía-Alfaro, R; Torre-Bouscoulet, L (2015) Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos *Neumol Cir Torax* Vol. 74 - Núm. 2:127-136)
15. Ficha técnica de Bosentan . [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78848/78848\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78848/78848_ft.pdf)
16. Ficha técnica de Macitentan . <http://www.ema.europa.eu>.
17. Bichara, VM & Bevacqua, RJ. (2019). Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con macitentan, antagonista dual del receptor de endotelina. *Insuficiencia cardíaca*, 14(3), 119-128. [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1852-38622019000400006&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622019000400006&lng=es&tlng=es).
18. Ficha técnica de Sotatercept . <https://cima.aemps.es>
19. Marius M. Hoeper, David B. Badesch, Ardeschir Ghofrani, J. Simon R. Gibbs, Mardi Gombert-Maitland, Vallerie V. McLaughlin, Ioana R. Preston, Rogerio Souza, Aaron B. Waxman, Ekkehard Grünig, Grzegorz Kopeć, Gisela Meyer, et al., for the STELLAR Trial Investigators. (2023). *NEJM*. DOI: 10.1056/NEJMoa221355
20. Humbert, M (2021), Sotatercept para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar- *N Engl J Med* 384: 1204 – 1215-- Vol. 384 núm. 13. DOI: 10.1056/NEJMoa2024277