



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

La visión global de la persona enferma

PROTOCOLOS

Nuevos retos en hipertensión pulmonar

Coordinador

Norberto Ortego Centeno



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

La visión global de la persona enferma

PROTOSCOLOS

Nuevos retos en hipertensión pulmonar

Coordinador

Norberto Ortego Centeno

© 2019 Sociedad Española de Medicina Interna
Desarrollo editorial: Elsevier España, S.L.U.

Realización y diseño: Moa Comunicación.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

Elsevier y la Sociedad Española de Medicina Interna no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Esta publicación se distribuye con la ayuda de Actelion. Actelion no ha intervenido en el contenido de esta obra. Dicho contenido refleja las opiniones, criterios y conclusiones propios de los autores, los cuales pueden no coincidir con los de Actelion.

Depósito legal: B-5473-2019
Impreso en España

Índice de autores

Joan Albert Barberà

Consultor senior, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria,
Hospital Clínic de Barcelona

Isabel Blanco

Médico especialista senior, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria,
Hospital Clínic de Barcelona

José Luis Callejas Rubio

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina
Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Pilar Escribano Subías

Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar,
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid;
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III

Vicente Fonollosa Pla

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina
Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Francisco José García Hernández

Servicio de Medicina Interna,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Rocío García Orta

Unidad Provincial de Cardiopatías Congénitas de Granada,
hospitales San Cecilio y Virgen de las Nieves

Francisco Javier Guerra Ramos

Servicio de Neumología, Unidad de Hipertensión Pulmonar y Trasplante
Pulmonar, Complejo Hospitalario Universitario Insular Maternoinfantil,
Las Palmas de Gran Canaria

Alfredo Guillén-Del Castillo

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Paula Martínez Santos

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Eduardo Moreno Escobar

Unidad Provincial de Cardiopatías Congénitas de Granada, hospitales San Cecilio y Virgen de las Nieves

Norberto Ortego Centeno

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Juan José Ríos Blanco

Grupo Hipertensión Pulmonar
Hospital La Paz (GRUHPAZ)

Francisco Santos Luna

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba

Carmen Pilar Simeón-Aznar

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Índice de capítulos

I	Aspectos generales: definición, clasificación, epidemiología, genética, patobiología y diagnóstico	1
<hr/>		
II	Hipertensión pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar hereditaria, enfermedad venooclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar	27
<hr/>		
III	Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita del adulto. Cardiopatía izquierda	44
<hr/>		
IV	Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar o hipoxia	62
<hr/>		
V	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	78
<hr/>		

VI	Hipertensión arterial asociada a otros problemas médicos: portopulmonar, VIH, anemia hemolítica, sarcoidosis, esquistosomiasis	94
Francisco José García Hernández y Juan José Ríos Blanco		
<hr/>		
VII	Hipertensión arterial pulmonar en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas	112
Alfredo Guillén-Del-Castillo, Vicente Fonollosa Pla y Carmen Pilar Simeón-Aznar		
<hr/>		
VIII	Tratamiento actual de la hipertensión pulmonar	123
Paula Martínez Santos y Pilar Escribano Subías		
<hr/>		

CAPÍTULO 1

Aspectos generales: definición, clasificación, epidemiología, genética, patobiología y diagnóstico

José Luis Callejas Rubio, Norberto Ortego Centeno

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una entidad clínica producida por diferentes enfermedades. Se caracteriza por el desarrollo de cambios moleculares y anatómicos en la circulación pulmonar, que conlleva un aumento en las resistencias vasculares pulmonares (RVP), lo que provoca una insuficiencia cardíaca derecha y finalmente la muerte.

Definición

Uno de los principales avances del último simposio mundial de HP celebrado en Niza en 2018 ha sido el relacionado con el cambio en la definición hemodinámica de la HP¹. Desde el primer simposio mundial de HP celebrado en Ginebra en 1973, la HP se había definido como un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, calculada mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) y realizado en decúbito supino². Este punto de corte de 25 mmHg era reconocido por todos los expertos como arbitrario y empírico; sin embargo, la definición hemodinámica permaneció invariable a lo largo de estos años. A partir de los resultados de un estudio publicado con más de 1.000 personas sanas

a las que se les practicó un CCD, se concluyó que la PAPm normal es de $14 \pm 3,3$ mmHg, independientemente de la edad, el sexo y la raza. Si a este límite se le suman dos desviaciones estándar, se concluye que una PAPm > 20 mmHg estaría por encima del límite superior de la normalidad³. No obstante, los expertos opinan que este punto de corte de 20 mmHg, por sí solo, no sería suficiente para definir la enfermedad vascular, ya que puede estar elevado por otras causas, como un incremento del gasto cardíaco, o un aumento de la presión de enclavamiento pulmonar, por lo que deciden incluir una RVP ≥ 3 Unidades Wood (UW) en la definición de todas las formas de HP precapilar.

Las RVP se calculan mediante la fórmula: $RVP = (PAPm - PCP) / GC$, en la que PCP es la presión de enclavamiento pulmonar y GC, el gasto cardíaco.

La inclusión de las RVP en la definición de la HP precapilar es esencial, y permite destacar la importancia de este parámetro en la fisiopatología de la enfermedad, por un lado, y la necesidad de realizar el CCD, por otro, ya que no hay otra forma de determinarla⁴. Un valor arbitrario de las RVP > 3 UW permite discriminar una elevación de la PAPm debida a una enfermedad vascular pulmonar de aquellas debidas a un aumento de la PCP o del GC. Además, las RVP serían fundamentales para diferenciar entre la HP precapilar (grupo 1, 3, 4 y 5) de la poscapilar (grupo 2). De hecho, durante el último simposio de 2018, el *task force* en HP debido a patología del corazón izquierdo (grupo 2) recomendó incluir un punto de corte de RVP ≥ 3 UW para diferenciar a los pacientes con HP poscapilar aislada de aquellos con un componente precapilar, la llamada HP combinada pre y poscapilar¹.

La definición hemodinámica de HP quedaría, por tanto, como se indica en la tabla 1.

Otro aspecto que se debatió en Niza 2018 fue la inclusión en el concepto de HP de la HP de ejercicio. En el simposio de 2004, se definió la HP como una PAPm > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg con el esfuerzo físico; cuatro años más tarde, en 2008, el concepto de HP con el ejercicio fue eliminado de la definición, bajo el

argumento de la variabilidad que había en la respuesta al ejercicio entre distintas poblaciones estudiadas. Se sabe que los pacientes con HP presentan disnea progresiva de esfuerzo y que es necesaria la pérdida de más del 50% de la microcirculación pulmonar para que la presión pulmonar aumente⁵; también es conocido que el pronóstico de la enfermedad es mejor cuanto antes se inicie el tratamiento. Es por todo ello por lo que las pruebas de esfuerzo podrían ser de utilidad en el diagnóstico precoz, sobre todo en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollarla, como son los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente la esclerosis sistémica, y los familiares de pacientes con HP familiar. El panel de expertos concluyó que aunque la hemodinámica de esfuerzo podría detectar la enfermedad pulmonar vascular en estadios más precoces que en reposo, existen aún muchas dudas para reintroducirla en la definición, y que son necesarios

Tabla 1. Definición hemodinámica de la hipertensión pulmonar (Niza 2018)

Definición	Características	Grupos clínicos
HP precapilar	<ul style="list-style-type: none"> • PAPm > 20 mmHg • PCP ≤ 15 mmHg • RVP ≥ 3 UW 	1, 3, 4 y 5
HAP poscapilar aislada	<ul style="list-style-type: none"> • PAPm > 20 mmHg • PCP > 15 mmHg • RVP < 3 UW 	2 y 5
HP combinada pre y poscapilar	<ul style="list-style-type: none"> • PAP > 20 mmHg • PCP > 15 mmHg • RVP ≥ 3 UW 	2 y 5

HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

más estudios para valorar cambios atribuibles a la edad, o al elevado gasto cardíaco, y especialmente para distinguir entre cambios de la PCP en el esfuerzo entre pacientes con enfermedad vascular pulmonar y pacientes con enfermedad debida a patología del corazón izquierdo. De cualquier forma, algunas sociedades, como la alemana de cardiología, incluyen el concepto de HP de ejercicio y la definen como una PAPm > 30 mmHg con el ejercicio físico siempre y cuando las RVP sean > 3 UW⁶.

Clasificación

La propuesta general para la clasificación clínica de la HP es categorizar condiciones clínicas basadas en mecanismos fisiopatológicos similares y/o presentación clínica y/o características hemodinámicas y/o respuestas al tratamiento. En las guías europeas de 2015² se clasificó la HP en 5 grupos. En el último simposio mundial de HP de Niza de 2018¹ se mantienen los 5 grupos, pero con algunas modificaciones, con 3 objetivos principales (cuadro 1).

1. Identificar un grupo de pacientes con test de vasorreactividad positiva y respuesta a largo plazo al tratamiento con antagonistas del calcio.
2. Actualizar el grupo de HAP inducida por fármacos y toxinas en función de las nuevas evidencias.
3. Reclasificar el subgrupo de la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP), hemangiomas capilares (HCP)⁵, y la HP persistente del recién nacido.

El grupo de HAP inducida por fármacos y toxinas puede verse en la tabla 2.

En referencia al grupo 1.5 (cuadro 1), se recomienda la realización del test de vasorreactividad para la identificación de pacientes potencialmente tratables solo con antagonistas del calcio, en pacientes con HAP idiopática, hereditaria o inducida por fármacos. En

Cuadro 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar

Grupo 1. HAP

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Hereditaria
 - 1.2.1. Mutación en *BMPR2*
 - 1.2.2. Otras mutaciones
- 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
- 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 en respondedores a largo plazo a antagonistas del calcio
- 1.6. HAP con datos de enfermedad venooclusiva/hemangiomas capilar pulmonar
- 1.7. HP persistente del recién nacido

Grupo 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda

- 2.1. Debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada
- 2.2. Debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida
- 2.3. Valvulopatías
- 2.4. Patologías cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar

Grupo 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad pulmonar restrictiva
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Hipoxia sin enfermedad pulmonar
- 3.5. Enfermedades pulmonares del desarrollo

Cuadro 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar *(continuación)*

Grupo 4. HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares

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

Grupo 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial

- 5.1. Enfermedades hematológicas
- 5.2. Enfermedades sistémicas y metabólicas
- 5.3. Otras
- 5.4. Enfermedades cardíacas congénitas complejas

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar

el resto de pacientes con HAP y HP los resultados pueden ser erróneos y la respuesta a largo plazo con el tratamiento, excepcional, por lo que no debe realizarse. Se recomienda que el test se haga con óxido nítrico, aunque también puede usarse epoprostenol intravenoso (i.v.), adenosina i.v. o iloprost inhalado. Se define respuesta positiva al test cuando la PAPm desciende 10 o más mmHg y alcanza un valor absoluto inferior o igual a 40 mmHg siempre y cuando el gasto cardíaco se incremente o no varíe. Se define respondedor a largo plazo si el paciente se mantiene en clase funcional I-II de la NYHA sin deterioro de la hemodinámica, con el mismo o mejor test vasodilatador, después de 1 año de tratamiento solo con antagonistas del calcio.

Respecto al grupo 1.6, el de pacientes con datos de EVO y hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP), los datos clínicos que deben hacer sospechar se resumen en la tabla 3.

El grupo 4, el de HP y otras obstrucciones de arterias pulmonares, quedaría como se recoge en el cuadro 2.

Finalmente, respecto al grupo 5, que incluye la HP de causa desconocida/multifactorial, hay que destacar que del grupo 5.1 se excluye la esplenectomía, que se considera en la actualidad más como

Tabla 2. Fármacos y toxinas asociados con la hipertensión arterial pulmonar

Definitiva	Posible
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramina • Dexfenfluramina • Benfluorex • Metanfetaminas • Dasatinib • Aceite tóxico 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína • Fenilpropanolamina • L-triptófano • Hierba de San Juan • Anfetaminas • Interferón alfa y beta • Agentes alquilantes • Bosutinib • Antivirales directos frente virus hepatitis C • Leflunomida • Indirubina

Tabla 3. Signos sospechosos de EVO/HCP

Pruebas funcionales respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> • Marcado descenso de la DLCO (< 50%) • Hipoxemia grave
Hallazgos TCAR tórax	<ul style="list-style-type: none"> • Líneas septales • Vidrio deslustrado/nódulos centrolobulares • Adenopatías mediastínicas
Respuesta a tratamiento de la HAP	<ul style="list-style-type: none"> • Posible edema pulmonar
Genética	<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones en <i>EIF2AK4</i>
Exposición ocupacional	<ul style="list-style-type: none"> • Disolventes orgánicos (tricloroetileno)

DLCO: difusión de monóxido de carbono; EVO: enfermedad venooclusiva; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomas capilar pulmonar; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

un factor de riesgo que como una entidad que merezca una clasificación específica. Al igual que la esplenectomía, la disfunción tiroidea sería más un factor de riesgo que una entidad propia y se excluye de la clasificación (cuadro 3).

Epidemiología

La prevalencia observada se sitúa entre 2 y 25 casos/millón y la incidencia en 2-5 casos/millón habitantes/año, aunque probablemente esté infraestimada. La edad media de los pacientes en el registro

Cuadro 2. Clasificación del grupo 4, Niza 2018

Grupo 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares

- 4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- 4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares
 - 4.2.1. Sarcoma (grado intermedio o alto) o angiosarcoma
 - 4.2.2. Otros tumores malignos: carcinoma renal, carcinoma uterino, tumor testicular de células germinales, otros tumores
 - 4.2.3. Tumores no malignos: leiomioma uterino
 - 4.2.4. Arteritis sin enfermedad del tejido conectivo
 - 4.2.5. Estenosis congénita de las arterias pulmonares
 - 4.2.6. Parásitos: hidatidosis

Cuadro 3. Clasificación del grupo 5, Niza 2018

Grupo 5. HP de etiología desconocida/mecanismo multifactoriales

- 5.1. Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica crónica, síndromes mieloproliferativos
- 5.2. Enfermedades sistémicas y metabólicas: histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, enfermedad de Gaucher, sarcoidosis, neurofibromatosis, enfermedades por depósito de glucógeno
- 5.3. Otras: insuficiencia renal crónica con/sin hemodiálisis, mediastinitis fibrosante
- 5.4. Enfermedad cardíaca congénita compleja

REVEAL (USA) y COMPERA (Europa) fue de 54 y 68 años respectivamente⁷. Aunque los datos epidemiológicos comparativos sobre la prevalencia de los distintos grupos de HP son escasos, la enfermedad cardíaca izquierda (grupo 2) es con mucho la causa más común de HP.

Genética

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de las bases genéticas de los pacientes con HAP. Alrededor del 20-25% de los pacientes diagnosticados de HAP idiopática tienen alguna alteración genética que podría clasificarlos como una HAP hereditaria⁸. Los genes asociados a HAP pueden clasificarse respecto al nivel de evidencia de su relación causal con la enfermedad (tabla 4).

Las mutaciones del *BMPR2* son responsables de la HAP en aproximadamente el 75% de los casos de HAP familiar y en el 25% de los casos de HAP esporádica. Otras mutaciones como las de *ALK1* y *ENG*, que ocurren sobre todo en pacientes con HAP y síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria, se incluyen en el grupo de otras mutaciones. Las mutaciones en el gen *EIF2AK4* en pacientes con EVOP/HCP son especialmente útiles ya que, en caso de sospecha clínica y/o radiológica, la identificación de esta mutación permite confirmar el diagnóstico de EVO/HCP hereditaria sin la necesidad de realizar una biopsia pulmonar. Los pacientes con HAP idiopática, hereditaria o EVOP/HCP deben ser informados sobre la

Tabla 4. Clasificación de los genes implicados en el desarrollo de la HAP según el nivel de evidencia

Alto nivel de evidencia	Bajo nivel de evidencia
BMPR2; EIF2AK4; TBX4; ATP13A3; GDF2; SOX17; AQP1; ACVRL1; SMAD9; ENG; KCNK3; CAV1	SMAD4; SMAD1; KLF2; BMPR1B; KCNA5

posibilidad de realizar un estudio genético. Además del asesoramiento genético se recomienda que, a los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar HAP, como los portadores de la mutación *BMPR2*, se les ofrezca una prueba de detección clínica como es el ecocardiograma-Doppler.

Patobiología

Las manifestaciones clínicas de la HAP son el resultado de una reducción en el área de la sección transversal de las arterias pulmonares determinado por la combinación de diferentes mecanismos patogénicos entre los que se incluyen vasoconstricción, trombosis, inflamación y remodelación proliferativa y obstructiva de la pared de la arteria pulmonar⁹. Como todas las arterias, la pared de la arteria pulmonar está compuesta por una capa externa de tejido conectivo, matriz extracelular, células nerviosas y fibroblastos; una capa media formada por células musculares lisas vasculares (CML) o pericitos; y una capa interna de células endoteliales (CE), que están en contacto con la sangre circulante. Las CML proporcionan la integridad estructural y juegan un papel crucial en el control del diámetro del vaso en respuesta a diversos estímulos. La comunicación entre CE y CML es fundamental para la homeostasis dentro de la circulación pulmonar y puede regular el tono vascular y el diámetro del vaso. A nivel molecular, las vías patógenas que determinan el desarrollo de la HAP no se conocen completamente. Todas las terapias aprobadas para el tratamiento de la HAP se dirigen a una de tres vías relativamente bien caracterizadas: óxido nítrico, endotelina y prostaciclina. Sin embargo, una multitud de otras vías moleculares se han implicado en la patogenia de la HAP, y una predisposición genética combinada con factores de riesgo ambientales puede estar involucrada en las etapas iniciales de la enfermedad. Se están realizando esfuerzos intensivos de investigación para dilucidar los complejos mecanismos patogénicos que subyacen a esta enfermedad (tabla 5) e identificar así posibles dianas terapéuticas.

Tabla 5. Vías patogénicas y posibles dianas terapéuticas en hipertensión

Vía	Dianas terapéuticas
Rigidez vascular	Glutaminasa YAP/TAZ
Transición mesenquimal a endotelio	HMGA1, TGF- β , BMPR2
Remodelado vascular mediado por pericitos	FGF-2, IL-6, TGF- β
Señalización TGF- β	BMPR2, TNF- α , SMURF1, mR-140-5p
Inflamación e inmunidad	CD20, IL-1 β , IL-6, TNF- α
Potencial de membrana	KKCK3, Kv1.5
Señalización estrogénica	miR-29, metabolitos E2
Homeostasis del hierro	Suplementos de hierro

Diagnóstico

Se sustenta en la conjunción de síntomas y los resultados de diferentes pruebas complementarias que nos permitirán no solo confirmar el diagnóstico, sino también caracterizar su etiología y su gravedad^{2,4,10}.

Síntomas y signos

Los síntomas de la HP son muy inespecíficos e incluyen disnea, en principio de esfuerzo, dolor torácico y síncope, lo que hace que el diagnóstico se demore en muchos casos. Otros síntomas asociados a disfunción del ventrículo derecho (VD) son los edemas en miembros inferiores y la ascitis. También puede aparecer tos y hemoptisis (fundamentalmente en la EVOP). En los casos asociados a patologías

específicas (VIH, enfermedades del tejido conectivo, hipertensión portal, etc.) tendremos las manifestaciones típicas de cada una de ellas.

Los signos asociados más frecuentes son: palpación del latido cardíaco a nivel paraesternal izquierdo o subxifoideo (por la hipertrofia del VD), presencia de onda *a* (por la baja distensibilidad del VD) y de onda *v* (por la regurgitación tricúspide) en el yugulograma, refuerzo del segundo tono pulmonar, presencia de un tercer tono, soplo pansistólico de insuficiencia tricúspide y diastólico de regurgitación pulmonar. Los signos derivados de la disfunción avanzada del VD son la presencia de ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas.

Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) puede proporcionar datos indirectos de HP con signos de crecimiento de cavidades derechas: eje derecho, rotación horaria, onda *p* prominente, ondas *R* altas o depresión del ST en cavidades derechas. Un ECG normal no excluye el diagnóstico de HP.

Radiografía de tórax

Los hallazgos típicos son el aumento de tamaño de las arterias pulmonares centrales (> 15 mm en mujeres y > 16 mm en hombres), con/sin amputación de vasos periféricos. La dilatación del VD se observa en fases avanzadas con aumento del índice cardiorácico en la radiografía posteroanterior de tórax y obliteración del espacio claro retroesternal en la radiografía lateral. Tiene una alta sensibilidad (97%) y especificidad (99%) en la detección de HP, si bien una radiografía de tórax normal no la excluye, especialmente en estadios precoces. La radiografía de tórax también es útil en el diagnóstico de otras causas de HP, como el enfisema, la EPI, deformidades de la pared torácica, enfermedad cardíaca izquierda e hipertensión pulmonar tromboembólica^{11,12}.

Ecocardiograma-Doppler

La ecocardiografía transtorácica (ETT) constituye la herramienta fundamental para la detección y el cribado de la HP¹³. Los principales parámetros ecográficos empleados para valorar la probabilidad de HP son:

- Velocidad pico de regurgitación tricuspídea.
- Parámetros del VD: índice de excentricidad, relación diámetros basales entre ambos ventrículos.
- Parámetros relacionados con la arteria pulmonar: tiempo de aceleración en el tracto de salida del VD, velocidad de regurgitación pulmonar en diástole precoz, diámetro de la arteria pulmonar.
- Parámetros relacionados con el tamaño y la variabilidad respiratoria de la vena cava inferior.

La probabilidad de presentar HP en función de los hallazgos en la ETT se muestra en la tabla 6. Y se recogen, asimismo, otros

Tabla 6. Hallazgos ecográficos y probabilidad de hipertensión pulmonar

Velocidad pico de la regurgitación tricuspídea (m/s)	Presencia de otros signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar	Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar
≤ 2,8 o no medible	No	Baja
≤ 2,8 o no medible	Sí	Intermedia
2,9-3,4	No	
2,9-3,4	Sí	Alta
> 3,4	No requeridos	

signos ecocardiográficos que sugieren la presencia de HP en la tabla 7.

La presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPs) se calcula a partir de la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (RT) y la presión estimada en la aurícula derecha (PAD), por la fórmula de Bernoulli: $PAPs = 4 (RT)^2 + PAD$.

La PAD se calcula a partir del diámetro y los cambios en el flujo de la vena cava inferior (VCI) durante la inspiración. Un diámetro de VCI $< 2,1$ cm con colapso $> 50\%$ al final de la inspiración indica una PAD normal (3 mmHg; intervalo 0-5 mmHg), mientras que un diámetro de VCI $> 2,1$ cm con colapso $< 50\%$ en inspiración profunda o $< 20\%$ con inspiración superficial indica una PAD de 15 mmHg (intervalo; 10-20 mmHg).

En los casos en los que el diámetro de la VCI o el colapso no encajen con esta regla, se emplea un valor intermedio de 8 mmHg (intervalo, 5-10 mmHg). Una PAPs > 50 mmHg debe hacernos sospechar la presencia de HP. Además de las presiones, el ecocardiograma permite obtener diferentes parámetros relacionados con la funcionalidad del VD, que tienen además implicaciones pronósticas, entre los que destacan el índice de excentricidad, el índice Tei y el TAPSE.

El índice de excentricidad ventricular izquierdo es el cociente entre la distancia anteroposterior y la septolateral de la cavidad ventricular izquierda en la proyección de eje corto. Se considera normal un valor de 1, y un índice diastólico de excentricidad elevado (como consecuencia del desplazamiento del tabique interventricular hacia la izquierda por el aumento de presión del VD, con acortamiento de la distancia septolateral), tiene valor pronóstico.

El índice Tei se calcula a partir del tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV), el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y el tiempo de eyección (TE) del VD, mediante la siguiente fórmula: Índice Tei = $TRIV + TCIV/TE$.

El valor normal es $0,28 \pm 0,04$, y un índice elevado ($\geq 0,83$) se asocia a un aumento de la mortalidad en los pacientes con HP.

Tabla 7. Otros datos ecocardiográficos sugerentes de hipertensión pulmonar

A. Ventrículos*	B. Arteria pulmonar*	C. Vena cava inferior y aurícula derecha*
Relación dimensión VD/VI basal > 1,0	Tiempo de aceleración del Doppler del tracto de salida del VD < 105 ms o muesca mesosistólica	Diámetro de la vena cava inferior > 21 mm con disminución del colapso inspiratorio (< 50% con inspiración profunda o < 20% con inspiración calmada)
Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI > 1,1 en sístole o diástole)	Velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole > 2,2 m/s	Área de la aurícula derecha (telesistólica) > 18 cm ²
	Diámetro anteroposterior > 25 mm	

*Deben estar presentes signos ecocardiográficos de al menos 2 categorías diferentes (A, B o C) de la lista para modificar el nivel de probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar.

El desplazamiento longitudinal del plano anular tricuspídeo del VD hacia el ápex cardíaco (*tricuspid annulus plane systolic excursion*: TAPSE) se calcula en modo M utilizando la proyección de cuatro cámaras apical. Un valor < 1,8 cm indica disfunción del VD y se ha demostrado que predice la supervivencia en la HP. Este método muestra una fuerte correlación con la fracción de eyección del VD por otras técnicas.

Se recomienda el cribado de HP con ETT en sujetos asintomáticos pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo:

- Pacientes con esclerosis sistémica. En el resto de enfermedades del tejido conectivo en las que se ha descrito HP, principalmente el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad mixta del tejido conectivo, solo se recomienda cribado en los pacientes sintomáticos [I, B].
- Familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HAP hereditaria [I, C].
- Pacientes con hipertensión portal candidatos a trasplante hepático.
- En el resto de los casos, la ETT se realizará en función de la sospecha clínica

Pruebas funcionales respiratorias

Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) y la gasometría arterial son muy útiles en la identificación de patologías de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar, y pueden ser muy útiles para establecer un diagnóstico diferencial. Los pacientes con HAP idiopática (HAPi) mantienen valores de presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$) generalmente bajos o normales (33 ± 4 mmHg), a diferencia de los pacientes con HP asociada a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada que cursan con valores normales de $p\text{CO}_2$ (40 ± 5 mmHg). Los valores elevados de $p\text{CO}_2$ (> 45 mmHg) y/o los valores elevados de bicarbonato (especialmente en pacientes con sobrepeso) deben hacer sospechar un síndrome de hipoventilación. Aunque la capacidad de difusión puede ser normal en la HAP, la mayoría de los pacientes tienen una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) disminuida. En el diagnóstico diferencial de una DLCO excesivamente baja en pacientes con HAP debe incluirse la EVOP, la HAP asociada a esclerodermia (sobre todo si el cociente CFV/DLCO es $> 1,6$) y la enfermedad pulmonar intersticial. En caso de sospecha clínica debe realizarse un estudio del síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño.

Test de ejercicio

Los hallazgos más típicos en los test de ejercicio cardiopulmonar son la disminución del consumo pico de oxígeno, la presencia de signos de reserva ventilatoria insuficiente, una disminución del umbral anaeróbico y una reducción de la presión de CO_2 al final de la inspiración sin una causa ventilatoria^{14,15}.

La ecocardiografía de ejercicio puede ayudar a detectar de forma no invasiva una elevación excesiva de la presión pulmonar durante dicho ejercicio, lo cual puede ser una razón para hacer un seguimiento más estrecho a los grupos de alto riesgo¹⁶. En pacientes con esclerosis sistémica puede ayudar al diagnóstico precoz cuando las pruebas de reposo son normales, y se ha publicado una magnífica correlación con el cateterismo de esfuerzo. Además de su valor diagnóstico potencial, la ecocardiografía del ejercicio puede tener significación pronóstica al evaluar el aumento de la presión arterial pulmonar y estimar la reserva contráctil ventricular correcta durante el ejercicio.

Gammagrafía de ventilación/perfusión

Aunque su utilidad se comentará de forma más detallada en el capítulo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) se usa comúnmente para su diagnóstico en todos los pacientes con HP de causa desconocida. Tiene una alta sensibilidad (90-100%) y especificidad (94-100%) para distinguir una HPTEC de una HAP idiopática. Aunque en algunos estudios la sensibilidad era superior al angio-TC para detectar HPTEC, actualmente parece que tanto la sensibilidad como la especificidad son superponibles.

Tomografía computarizada torácica

La tomografía computarizada (TC) es una técnica de imagen de gran utilidad en la evaluación de la HP, debido a su alta resolución espacial, buena capacidad de campo de visión y reconstrucción multiplanar^{11,12}. Los hallazgos más característicos son:

- Aumento de diámetro de la arteria pulmonar (un diámetro > 3 cm tiene una especificidad del 89% y un VPP del 97% en el diagnóstico de HP; si el punto de corte se incrementa a 3,2 cm la especificidad aumenta al 93% si bien la sensibilidad disminuye al 47%.
- Relación entre el diámetro de la arteria pulmonar y el de aorta ascendente en el mismo plano axial ≥ 1 .
- Relación diámetros arterias/bronquios segmentarios >1 en tres o cuatro lóbulos junto con la dilatación de la arteria pulmonar tiene una especificidad de casi el 100% en el diagnóstico de HP. El papel del angio-TC en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HPTEC se comentará en el capítulo correspondiente.

En los últimos años se está realizando la TC de doble energía o TC espectral, que proporcionan información de diferentes aspectos de la enfermedad, sobre todo morfológicos de la vasculatura y de la perfusión, principalmente útil en casos de HPTEC.

La TC de alta resolución proporciona imágenes detalladas del parénquima pulmonar y facilita el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis pulmonar, el patrón combinado fibrosis-enfisema y de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que puede ser idiopática o asociada a otras patologías, como histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis y otras enfermedades autoinmunes sistémicas. Es también muy útil para el diagnóstico de EVOP, siendo los hallazgos más característicos la presencia de opacidades en vidrio deslustrado de distribución centrolobular, el engrosamiento de los septos interlobulares y las adenopatías⁴.

Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética (RM) tiene muchas ventajas en la evaluación de la HP, incluida una buena resolución espacial, alta resolución temporal, amplio campo de visión, imágenes multiplanas y ca-

pacidades de caracterización de los diferentes tejidos¹⁷. Es muy útil en el diagnóstico, el estudio etiológico, la valoración hemodinámica, para establecer el pronóstico y en el seguimiento después del tratamiento. Existen diferentes secuencias en la RM, cada una de ellas con diferentes utilidades, que superan los objetivos de este protocolo. Los hallazgos más típicos son:

- Un diámetro de la arteria pulmonar > 3 cm, con relación entre arteria pulmonar y aorta ascendente > 1 .
- La presencia de hiperintensidad intraluminal en las imágenes en secuencia de sangre negra, debido a artefactos por flujo lento, indican con alta probabilidad una presión arterial pulmonar media > 70 mmHg y unas resistencias vasculares elevadas.
- En las imágenes de contraste de fase codificadas por velocidad, una velocidad baja en la arteria pulmonar principal, $< 11,7$ cm/s y un flujo retrógrado temprano sugieren HP, con una sensibilidad del 92,9% y una especificidad del 82,4%.

Los cambios cardíacos secundarios a la presencia de HP incluyen:

- Dilatación del VD con una relación con el izquierdo (VI) > 1 .
- Hipertrofia del VD con un engrosamiento de la pared > 4 mm.
- Relación de la masa del VD/VI $> 0,6$, la cual tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 71% en el diagnóstico de HP.
- Desplazamiento del tabique interventricular, normalmente convexo hacia la derecha, se aplanan o se inclinan hacia el VI durante la sístole, habiendo una correlación entre la medida de la curvatura paradójica del tabique interventricular y la gravedad de la HP.
- Disminución de la fracción de eyección del VD.
- Realce tardío con gadolinio en el tabique, a nivel de la inserción del VD, debido a la sobrecarga de presión que resulta en la deformación estructural de la tensión mecánica.

La RM es muy superior a la ecocardiografía para la cuantificación de los volúmenes y de la función ventricular del VD, dada su forma y morfología complejas, y particularmente en pacientes con mala ventana acústica, como obesos, deformidades de la pared torácica o enfermos con EPOC. Para la valoración de la función del VD se utiliza:

- El TAPSE (desplazamiento del plano anular tricúspide lateral, entre la diástole final y la sístole final); normal si es > 15 mm.
- El índice de excentricidad (IE), que se calcula dividiendo el diámetro anteroposterior intracavitario del VI por el diámetro septo-lateral, con un valor normal de 1.
- La relación entre la circulación pulmonar y la sistémica (Q_p/Q_s), que se puede medir utilizando secuencias codificadas por velocidad de contraste de fase, indicando una relación < 1 : una derivación de derecha a izquierda. La RM permite estimar la PAPm y las RVP mediante el uso de ecuaciones de regresión.

Finalmente, la RM permite estimar factores pronósticos y estratificar el riesgo, así como valorar durante el seguimiento la respuesta al tratamiento.

Cateterismo cardíaco derecho de reposo y de esfuerzo

El CCD es necesario para confirmar el diagnóstico de HP, realizar pruebas de vasorreactividad en pacientes seleccionados, evaluar el grado de deterioro hemodinámico y establecer el pronóstico¹⁸. En centros con dilatada experiencia, el CCD tiene una baja morbimortalidad a pesar de ser una prueba invasiva. El CCD permite medir parámetros diagnósticos (PAPm, PEP y RVP), pronósticos (índice cardíaco, presión en aurícula derecha, saturación venosa de oxígeno) y calcular gradientes que permiten clasificar la HP como precapilar, poscapilar o pre y poscapilar. En aquellos casos en que la PEP no se pueda medir, no sea fiable o el resultado sea de difícil interpretación por las características del enfermo, se recomienda la rea-

lización de un cateterismo izquierdo para medir la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI); se considera normal una PTDVI < 15 mmHg.

Como comentamos anteriormente, las pruebas de vasorreactividad pulmonar para identificar a los pacientes candidatos a tratamiento con altas dosis de antagonistas del calcio solo están recomendadas para pacientes con HAP idiopática, hereditaria o inducida por fármacos. La prueba estándar de vasorreactividad se realiza con óxido nítrico (NO) inhalado a 10-20 partes por millón, pero se puede emplear opcionalmente epoprostenol intravenoso, adenosina intravenosa o iloprost inhalado. Una respuesta aguda positiva se define como una reducción de la PAPm ≥ 10 mmHg con un valor absoluto de PAPm ≤ 40 mmHg y un gasto cardíaco invariable o aumentado. Solo un 10% de los pacientes con HAPi cumple estos criterios.

Algoritmo diagnóstico

La figura 1 muestra el algoritmo diagnóstico de la HP. Ante la sospecha clínica de HP, la prueba inicial que hay que realizar es un ecocardiograma transtorácico y valorar la probabilidad con los criterios antes descritos. Si la probabilidad es baja se deben considerar diagnósticos alternativos. Si la probabilidad es intermedia o alta el siguiente paso es descartar una patología cardíaca (grupo 2) o respiratoria (grupo 3). En caso negativo, la siguiente prueba sería una gammagrafía V/Q para valorar una posible HPTEC. Si existen defectos de perfusión se completará el estudio de probable HPTEC. El diagnóstico hemodinámico con CCD se realizará en una unidad experta en HP. Si se confirma HAP, se completará el estudio para la identificación del subtipo.

En Niza 2018 se presentó un nuevo algoritmo diagnóstico que se divide en dos partes: una, el estudio que se debe realizar fuera de centros expertos (fig. 1), incluyendo las recomendaciones para pacientes que deben remitirse a un centro de expertos; y dos, el estudio que debe realizarse en el centro de expertos (fig. 2).

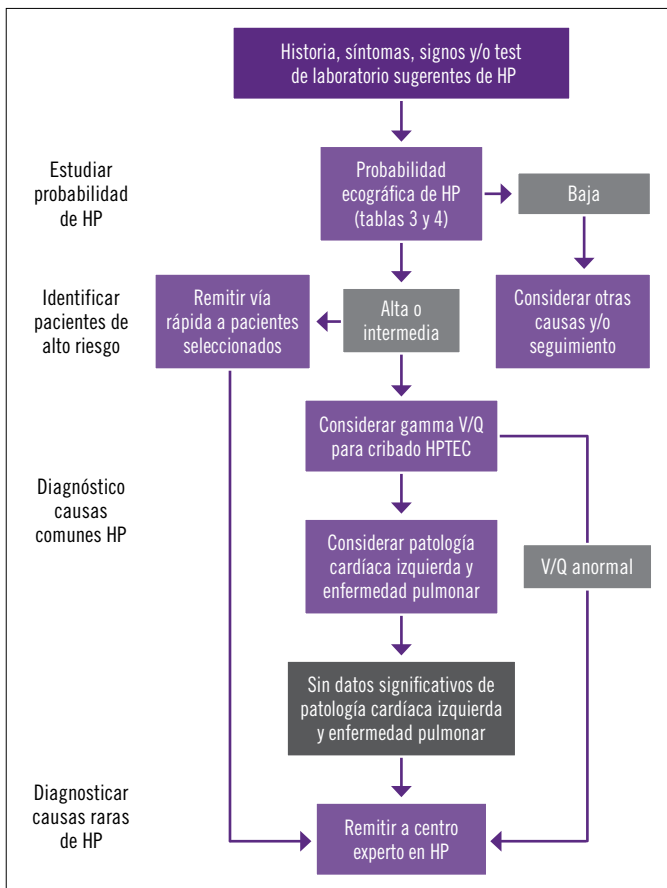


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de HP fuera de centro de expertos.

Gamma V/Q: gammagrafía de ventilación/perfusión; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

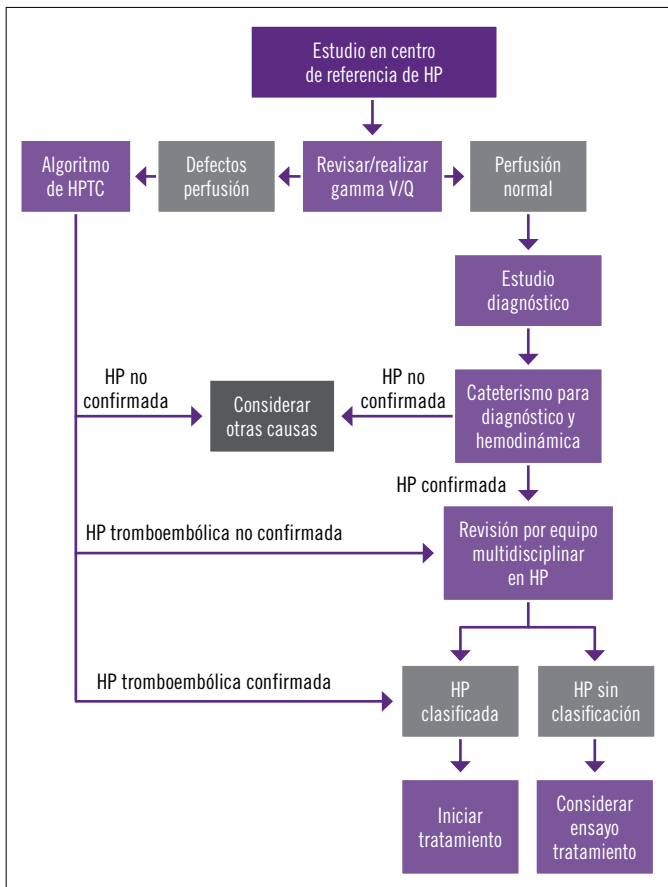


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de HP en centros de referencia.

Gamma V/Q: gammagrafía de ventilación/perfusión; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Recomendaciones prácticas en población de alto riesgo

En el último simposio de Niza de 2018 se hicieron las siguientes recomendaciones en pacientes de alto riesgo de HP¹⁰:

1. Esclerosis sistémica:

- Para pacientes con DLCO < 80% debería realizarse un cribado anual, que incluya algoritmo DETECT, las recomendaciones de las guías europeas de 2015 para la realización de ecocardiograma transtorácica, el cociente CFV/DLCO > 1,6 en ausencia de enfermedad pulmonar intersticial y la elevación por encima de 2 veces los niveles de la normalidad del NT-proBNP. Si cualquiera de estos cribados es positivo debería realizarse un CCD.
- Si la DLCO > 80%, el cribado debe hacerse con ecocardiograma.

2. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): cribado de HAP en pacientes con VIH, con síntomas o con más de un factor de riesgo para HAP asociada a VIH (sexo femenino, adictos a drogas por vía intravenosa, uso de cocaína, coinfección por el virus de la hepatitis C, procedencia de países de alta prevalencia, presencia de proteínas Nef (*negative regulatory factor*) o TAT (transactivador de la transcripción).

3. Hereditaria:

- Consejo genético para todos los pacientes con HAP familiar, por anorexígenos e idiopática, y a la primera generación de asintomáticos con mutaciones genéticas conocidas.
- Evaluación de HAP con ecocardiograma y test de ejercicio cardiopulmonar en sujetos con mutaciones positivas.
- Crear bases de datos y biobancos nacionales para el genotipado.

4. Telangiectasia hereditaria hemorrágica (THH). En pacientes sintomáticos y en aquellos con insuficiencia cardíaca o malformaciones arteriovenosas hepáticas, con historia familiar de HTT, debería realizarse un estudio genético y un ecocardiograma. Si el ecocardiograma es positivo o sugerente de HP, debería realizarse un CCD para distinguir la etiología de la HP.

- 5. Hipertensión portopulmonar:** se recomienda cribado con ecocardiograma de todos los pacientes con hipertensión portal. Si existe un jet tricuspídeo superior a 3,4 m/s, un aumento de tamaño del VD o una disfunción ventricular derecha, se recomienda evaluación con CCD y remitir a un centro con experiencia en HP.

Bibliografía

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
2. Galìè 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.
3. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34:888-94.
4. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:205-15.
5. Lau EMT, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:143-55.
6. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:11-19.
7. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev.* 2012 Mar 1;21(123):8-18.
8. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
9. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1).

10. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
11. Goerne H, Batra K, Rajiah P. Imaging of pulmonary hypertension: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8:279-96.
12. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med.* 2017;12:61-73.
13. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, et al; The British Society of Echocardiography Education Committee. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2018;5:11-24.
14. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, et al. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2018;27.
15. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J.* 2017;50.
16. Callejas-Rubio JL, Moreno-Escobar E, de la Fuente PM, Pérez LL, Fernández RR, Sánchez-Cano D, et al. Prevalence of exercise pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2008;35:1812-6.
17. Dellegrottaglie S, Ostenfeld E, Sanz J, Scatteia A, Perrone-Filardi P, Bossone E. Imaging the Right Heart-Pulmonary Circulation Unit: The Role of MRI and Computed Tomography. *Heart Fail Clin.* 2018;14:377-91.
18. D'Alto M, Di Marco GM, D'Andrea A, Argiento P, Romeo E, Ferrara F, et al. Invasive and Noninvasive Evaluation for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension: How to Use and How to Combine Them. *Heart Fail Clin.* 2018;14:353-60.

CAPÍTULO 2

Hipertensión pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar hereditaria, enfermedad venooclusiva y hemangiomas capilar pulmonar

Francisco Javier Guerra Ramos

Servicio de Neumología, Unidad de Hipertensión Pulmonar y Trasplante Pulmonar, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción

La clasificación clínica actual de la hipertensión pulmonar (HP) se estableció tras el segundo simposio mundial llevado a cabo en Evian en 1998. Su objetivo era aunar las diferentes formas de HP que compartieran los mismos hallazgos patológicos, características hemodinámicas similares y un protocolo diagnóstico-terapéutico parecido.

Fue posteriormente, en la reunión de Venecia de 2003, cuando se cambió el término de HP primaria por el de HP idiopática, que es el que se ha mantenido hasta hoy. Asimismo, la HP familiar pasó a denominarse HP hereditaria a partir de la reunión de Dana Point en 2008. En la actual clasificación, la HP idiopática, la HP hereditaria, la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y la hemangiomas capilar pulmonar (HCP) están encuadradas dentro del grupo 1 (Hipertensión Arterial Pulmonar [HAP]¹, véase cap. 1).

La característica fundamental que presentan las entidades que componen el grupo 1 es la ausencia de un factor inicial reconocible como causa de la enfermedad; además, todas ellas comparten el mismo esquema diagnóstico-terapéutico.

Durante estas dos últimas décadas, la HP ha adquirido dimensiones globales tanto por el interés científico como por el conocimiento adquirido, y se han alcanzado avances significativos en la patogénesis y en el tratamiento de la enfermedad.

Hipertensión pulmonar idiopática

Dentro del grupo 1, y como principal factor distintivo, la hipertensión pulmonar idiopática (HPI) estaría definida por la ausencia de un factor de riesgo subyacente o asociado. Se caracteriza por ser una enfermedad progresiva en la que se produce una obstrucción de las arterias pulmonares de pequeño calibre como consecuencia de una disfunción endotelial y el remodelado vascular asociado. El carácter progresivo de la enfermedad, como resultado de lo que se acaba de describir, conduciría a la disfunción ventricular derecha y, finalmente, a la muerte si no se lleva a cabo ninguna intervención terapéutica.

Epidemiología

La HPI es el subtipo más frecuente de la HAP en nuestro medio, se calcula que el 30-50% de todos los pacientes. Por ejemplo, supone el 46,2% en el registro estadounidense REVEAL², el 39,2% en el registro francés³ y, en España, según los datos del registro español REHAP, representa un 30% de todos los casos. La prevalencia estimada de HPI en España es de 5,6 casos por millón de habitantes⁴.

Aunque, clásicamente, la HPI era diagnosticada en torno a los 30 años de edad⁵, los datos actuales reflejan una tendencia a diagnosticar la enfermedad más tardíamente, con una edad media sobre los 50 años²⁻⁴.

Con respecto al sexo, el femenino se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la enfermedad y, según los distintos registros, supone entre un 62-80% de todos los casos. La afección en el sexo masculino es un factor independiente que se asocia a una peor supervivencia^{4,6,7}.

Debido a los avances en la farmacoterapia, se ha producido también una mejoría evidente en la supervivencia, que pasa de una me-

dia de un 48% a los 3 años de los registros clásicos⁵ a supervivencias del 58-77% de los registros francés y español más actuales^{3,4}.

Fisiopatología

La característica principal que define los cambios fisiopatológicos de la HAP es el remodelado vascular pulmonar, fenómeno que ocurre sobre todo en las arteriolas de pequeño y mediano calibre (< 500 μm) y que aparece de forma progresiva, secuencial y en distintos grados. Los cambios patológicos incluyen: hipertrofia de la media, muscularización de las pequeñas arteriolas pulmonares, engrosamiento de la íntima y formación de unas lesiones vasculares complejas denominadas lesiones plexiformes. Este proceso de remodelado vascular afecta a las tres capas de la pared de los vasos sanguíneos (íntima, media y adventicia) y son consecuencia de hipertrofia celular, hiperplasia de células musculares lisas, inflamación, apoptosis, migración de distintas estirpes celulares y acumulación de matriz extracelular.

La hipertrofia de la media se produce por una proliferación de células musculares lisas y ocurre, principalmente, en las arteriolas precapilares. El engrosamiento de la íntima es consecuencia de la proliferación y el reclutamiento de fibroblastos, miofibroblastos y otras células del tejido conectivo. Este depósito de colágeno puede llevar a la obstrucción completa de los vasos sanguíneos⁸.

Pero el hallazgo patológico que define esta enfermedad es la lesión plexiforme que, sin ser específica, sí que es muy característica de la HPI y otras formas de HAP⁹. Se trata de un engrosamiento focal de la íntima de las arteriolas pulmonares de pequeño tamaño, seguido de una dilatación aneurismática del vaso. Se observa una luz obstruida por una proliferación exagerada de células endoteliales que configuran unos canales sinusoidales sobre un fondo rico en fibroblastos⁸ (figs. 1 y 2).

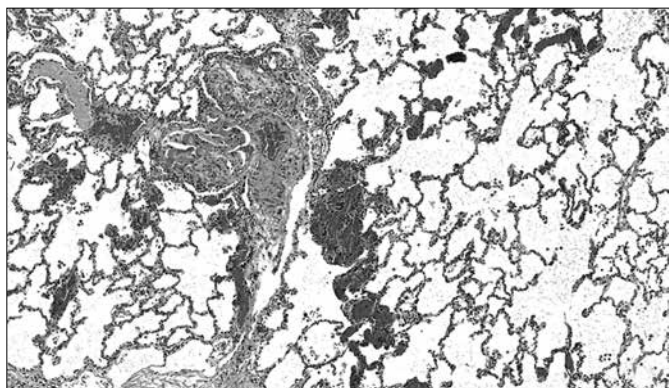
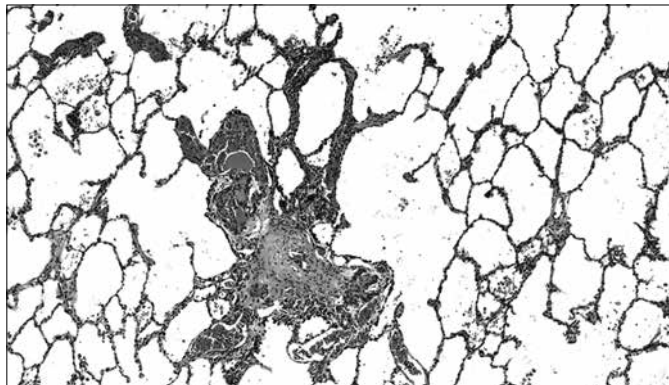
El origen de esta compleja lesión vascular es controvertido. Se han postulado diferentes teorías que implican mecanismos inflamatorios, disfunción endotelial y proliferación celular aberrante relacionada

con mutaciones genéticas como si de un origen cancerígeno se tratara¹⁰. Estudios recientes sugieren que esta lesión es consecuencia de fenómenos anastomóticos entre la circulación sistémica (microvasos bronquiales) y las arterias y las venas pulmonares¹¹. Todos estos mecanismos propuestos han llevado al desarrollo de diferentes hipótesis de dianas terapéuticas que han conducido al importante avance en el tratamiento durante los últimos años.

La inflamación desempeña un importante papel en la HAP. Estudios histológicos han demostrado la presencia de una infiltración perivascular compuesta por macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y T y mastocitos; además, concentraciones elevadas en suero de diferentes citocinas, como la IL-1 β , IL-6, IL-8, o el factor de necrosis tumoral α , entre otros. Asimismo, se ha propuesto la coexistencia de fenómenos autoinmunitarios que podrían contribuir en la patogénesis de la HPI al detectarse anticuerpos antinucleares, antiendoteliales y antifibroblastos circulantes en el suero de estos pacientes. El papel de la autoinmunidad es hoy día desconocido en cuanto a su protagonismo como factor causal o consecuencia de la enfermedad.

La disfunción endotelial es otro elemento primordial en el desarrollo y la progresión de la HPI. Aunque no se conoce la causa que genera el daño endotelial inicial (fuerzas traumáticas de cizallamiento sobre la pared vascular, radicales de oxígeno, toxinas, inflamación o factores genéticos), la consecuencia es la liberación descontrolada de mediadores por parte de la célula endotelial que, a su vez, son responsables de la hipertrofia e hiperplasia muscular, de la vasoconstricción y, en definitiva, del remodelado vascular pulmonar. Esta disfunción también se expresa mediante un desequilibrio entre la proliferación y la apoptosis celular endotelial.

Por otro lado, se han observado fenómenos tromboticos locales asociados o no a estados de hipercoagulabilidad que podrían estar relacionados con el inicio o la perpetuación de la enfermedad. Recientes investigaciones están aportando nuevas perspectivas al incluir: el papel de las cinasas no receptoras, el potencial de los canales iónicos en el control del tono vascular pulmonar y el proceso



Figuras 1 y 2. Lesión plexiforme en necropsia de paciente de 17 años con hipertensión pulmonar idiopática de debut durante la 24 semana de gestación. Se observa también la hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas y fenómenos trombóticos intravasculares. Imagen cortesía de Dra. M. Carmen Camacho. Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

de remodelado vascular, la disrupción en la actividad de los reguladores de la expresión genética, el proceso epigenético resultante de la activación aberrante de las proteínas remodeladoras de la cromatina, micros y no codificadores ARN y las graves perturbaciones metabólicas que afectan a la transcripción, a los procesos postranscripcionales y a las vías de señalización¹¹.

Genética

Se ha identificado una base genética en pacientes con HPI esporádica relacionada fundamentalmente con mutaciones del gen del receptor tipo 2 de la proteína morfogenética del hueso (BMPR-2). Sin embargo, su penetrancia es baja (14% en varones y 42% en mujeres). El gen del BMPR-2 codifica un receptor que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformador β (TGF- β) y está relacionado con la regulación del crecimiento y la apoptosis de las células musculares lisas y células endoteliales pulmonares. Estas mutaciones en el gen del BMPR-2 son la causa más común en la HPH, ya que se identifican en más del 90% de los casos con una historia familiar; además, se detectan entre un 3,5 y un 40% en pacientes sin historia familiar de HAP¹².

Características clínicas y diagnóstico diferencial

La HPI se diagnostica por exclusión tras haberse descartado otras causas subyacentes responsables del aumento de la presión pulmonar. Sus síntomas son inespecíficos y no se diferencian de los de otros tipos de HP. Esta inespecificidad de síntomas, tales como la disnea de esfuerzo, es la principal razón por la que, en muchas ocasiones, el diagnóstico se retrasa. Los signos clínicos pueden ser una clave para orientarnos hacia una forma específica de la enfermedad; por ejemplo, la presencia de acropaquias nos podría evidenciar la existencia de una enfermedad cardíaca congénita, cirrosis hepática, enfermedad venooclusiva o un proceso patológico respiratorio de base.

El reto fundamental en el diagnóstico de estos pacientes es identificar la enfermedad lo antes posible, ya que, como se ha podido

observar en los registros, el actuar terapéuticamente en fases tempranas sería beneficioso para evitar la progresión hacia fallo cardíaco derecho, que suele ser la causa final de muerte.

En los casos esporádicos, se debe incluir siempre un estudio de posibles antecedentes familiares de la enfermedad e identificar la presencia de los genes involucrados en el desarrollo de HAP.

El proceso diagnóstico debe ser sistemático, exhaustivo y riguroso con el fin de descartar otras causas (tratables o no) antes de etiquetar, definitivamente, a un paciente con HPI. Además, ese procedimiento diagnóstico nos permitirá establecer una categoría de riesgo según los parámetros clínicos y hemodinámicos; a partir de ese riesgo, se puede diseñar una estrategia terapéutica más o menos intensiva. Por regla general, se considera que los pacientes en alto riesgo son aquellos con clase funcional avanzada (III o IV), importante afección hemodinámica, baja capacidad de ejercicio y con disfunción ventricular manifestada en signos y síntomas de fallo cardíaco derecho. Por el contrario, se considera que los pacientes con clase funcional I y II, buena capacidad de ejercicio y función ventricular conservada están en bajo riesgo¹³.

Hipertensión pulmonar hereditaria

El estudio de las diferentes formas de la HP durante los años ha llevado a conocer el papel que desempeñan determinados defectos genéticos en el desarrollo de la enfermedad. Este hecho se hace evidente en la hipertensión pulmonar hereditaria (HPH), en la que la transmisión se hace mediante una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta¹⁴, predominantemente en el sexo femenino. Todo ello, junto con la considerable heterogeneidad genética, hace que su estudio sea muy complejo y suponga un auténtico reto científico.

Hoy en día son varios los genes detectados cuyas mutaciones son responsables de una predisposición a padecer la enfermedad. Uno de los primeros identificados fue el gen del BMPR-2 localizado en el cromosoma 2. A partir de ahí, se han ido descubriendo otras mu-

taciones en genes, de los que destacan el ACVRL1 o ALK1 (del inglés, *activin A receptor type II-like kinase 1*) y el ENG (endogлина), relacionados con la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH). Ambos genes forman parte de la vía de señalización del TGF- β , y las mutaciones en el ACVRL1 son las más relacionadas con HPH en comparación con las del ENG. Otros genes son los pertenecientes al grupo SMAD, también dentro de la vía del TGF- β , con muy pocos casos conocidos (la reciente identificación de mutaciones en el SMAD9 ha confirmado su participación en esta enfermedad)¹⁵; el CAV1 (*caveolin 1*), cuya función está relacionada con el mantenimiento y la regulación del tono vascular; el KCNK3, relacionado con una canal de potasio no voltaje dependiente, cuya mutación podría derivar en vasoconstricción y remodelado arterial pulmonar, y el TBX4, cuyas mutaciones se relacionan con HP y alteraciones en el desarrollo en población pediátrica¹⁶. En total, hasta veintiún genes podrían estar involucrados con mayor o menor frecuencia en la HP. Los nuevos métodos de secuenciación podrían contribuir a expandir el conocimiento en términos de consejo genético, diagnóstico temprano, incidencia de mutaciones, protocolo clínico y terapéutico, así como el pronóstico de la enfermedad¹⁷.

La HPH y la HPI tienen, habitualmente, un curso clínico similar, aunque existen algunas sutiles pero importantes diferencias. Los portadores de mutaciones en el gen del BMPR-2 suelen diagnosticarse a edades más tempranas y tienen unos parámetros hemodinámicos peores. Además, parece que la respuesta a los vasodilatadores es peor y suelen ser menos respondedores al tratamiento con antagonistas del calcio. Los pacientes con HPH portadores de defectos del gen ACVRL1 y sin THH suelen presentar antes la enfermedad y con un curso rápidamente progresivo. Por otro lado, los portadores de mutaciones del TBX4 suelen tener un curso más benigno^{16,18}.

El estudio genético en la HAP, aun no siendo una práctica habitual hasta ahora, supone un avance en el diagnóstico y sería apropiado realizarlo en todos los pacientes con HPH y en los pacientes con HPI y pediátricos. A partir de este estudio, se podría ofrecer consejo ge-

nético a los familiares y ampliar el estudio con el fin de identificar portadores sanos, aunque sea imposible conocer cuáles de estos pueden desarrollar la enfermedad debido a la baja penetrancia en su transmisión. El consejo genético que se debería dar a los familiares será individualizado según los casos e incluirá información sobre los importantes riesgos que supone ser portador de una mutación en términos de poder desarrollar la enfermedad en un futuro y de poder transmitir esa mutación y, por tanto, el riesgo de desarrollar enfermedad a su descendencia¹⁶. El riesgo de desarrollar HPH en los portadores en quienes se haya detectado mutaciones predisponentes se estima en un 14% en varones y 42% en mujeres¹².

Las guías actuales recomiendan un cribado anual mediante ecocardiografía a los portadores de esas mutaciones y a familiares de primer grado de pacientes con HPH¹⁹. En el 6º Simposio Mundial de HP celebrado en 2018 se recomendó ampliar este cribado a todos los portadores asintomáticos de mutaciones genéticas que predisponen al desarrollo de HAP, así como ofrecer consejo genético a todos los pacientes con HPI e HPH y a los familiares de primer grado de aquellos pacientes portadores de mutaciones genéticas conocidas²⁰.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

La EVOP es una enfermedad muy rara que, aunque comparte similitudes con la HPI, tiene características que la definen de forma separada.

Epidemiología

Es difícil conocer la incidencia y la prevalencia real de la EVOP debido a su incorrecta caracterización (muchos casos se dan por HPI) y la falta de estudios descriptivos amplios, aunque su prevalencia podría estar en torno al 0,3-1,4 casos por millón. Suele diagnosticarse en edades medias de la vida a pesar de que puede ser detectada tanto en el neonato como en el anciano. No se constata una preferencia por el sexo femenino, como ocurre en la HPI²¹.

Su difícil caracterización es, en parte, debida a que se suele asociar a otras condiciones, como enfermedades del tejido conec-

tivo, sarcoidosis, histiocitosis X, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplante de médula ósea, fibrosis pulmonar idiopática o tumores. Por otro lado, se ha asociado con la exposición a agentes quimioterápicos y a disolventes orgánicos como el tricloroetileno²². Es dudosa su asociación con el consumo de tabaco.

Patología

La lesión característica en la EVOP es la oclusión de la luz de las pequeñas venas y vénulas pulmonares debido a la hipertrofia del músculo liso y al depósito de colágeno. De este modo, se produce una arterialización de los vasos pulmonares que se acompaña de trombosis intravascular y remodelado fibroso de la íntima con recanalización. Se observa, además, engrosamiento septal interlobular, aumento de tamaño de ganglios linfáticos pulmonares y edema pulmonar. A diferencia de la HAP, no se observan lesiones plexiformes y las lesiones afectan, principalmente, al componente poscapilar. Es habitual encontrar fenómenos de hemorragia alveolar²¹.

Genética

Hay una forma esporádica y otra hereditaria de la EVOP que, a diferencia de la HPH, sigue un patrón de herencia autosómica recesiva. Se ha descubierto que mutaciones bialélicas del gen EIF2AK4 (del inglés, *eukaryotic translation initiation factor 2 α kinase 4*) están relacionadas con el desarrollo de EVOP. Este gen regula la angiogénesis y se encuentra en células musculares lisas de los vasos, macrófagos e intersticio pulmonares²³.

Características clínicas y diagnóstico

La EVOP comparte síntomas y signos clínicos con la HPI. La disnea de esfuerzo es el síntoma principal, por lo que, clínicamente, la hace indistinguible de otras formas de HAP en las que también se puede observar signos como los crepitantes o las acropaquias; ambos signos siempre se han asociado más a EVOP que a HPI.

El proceso diagnóstico es similar al de la HPI, pero hay que destacar las pruebas de imagen, en las que la presencia de líneas B de Kerley y el edema pulmonar son más frecuentes en la radiografía de tórax. La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) nos ofrece unos hallazgos característicos de EVOP: nódulos centrolobulillares, opacidades en *ground-glass*, engrosamiento septal interlobulillar y aumento de tamaño (> 1 cm) de ganglios linfáticos mediastínicos. La presencia de dos o más de estos hallazgos en un paciente con HAP es altamente sugestivo de EVOP¹⁹. La espirometría suele ser normal, con una difusión más marcadamente reducida que en la HAP. Aunque no se hace de rutina en el diagnóstico de HAP, el lavado broncoalveolar de estos pacientes puede mostrar un mayor porcentaje de macrófagos cargados de hemosiderina. La biopsia transbronquial o pulmonar abierta no se aconseja en pacientes con datos de HP avanzada o con síntomas de disfunción ventricular derecha.

En cuanto al estudio hemodinámico, tampoco se encuentran diferencias con la HAP debido a que la presión capilar pulmonar en estos pacientes suele estar baja, ya que refleja la presión de venas pulmonares grandes y no la de las pequeñas o las vénulas que son las afectadas en esta enfermedad²¹. No se recomienda la prueba vasodilatadora por el riesgo de desarrollar edema pulmonar¹⁹.

La identificación de mutaciones bialélicas del gen *EIF2AK4* confirmarían el diagnóstico sin necesidad de biopsia pulmonar²⁴.

Pronóstico y opciones terapéuticas

El pronóstico de la EVOP es malo, con una supervivencia media incluso peor que la HAP (aproximadamente, 2 años). El tratamiento vasodilatador pulmonar no es bien tolerado en general, debido al desarrollo de edema pulmonar en muchas ocasiones. Sin embargo, se han observado respuestas clínicas en algunos casos. El tratamiento específico para la HAP debe usarse con mucha precaución en estos pacientes: requiere monitorización estricta, uso de diuréticos a altas dosis, etc., y siempre debe servir de puente para el tratamiento definitivo, que es el trasplante pulmonar. Se propone no esperar

Tabla 1. Características diferenciales entre HPI, EVOP y HCP

	HPI	EVOP	HCP
Epidemiología	Sexo: mujeres ++ Edad: 50 años	Sexo: hombres y mujeres Edad: cualquiera	Sexo: hombres y mujeres Edad: cualquiera, aunque más jóvenes
Patología	Lesión plexiforme	Oclusión vénulas	Proliferación capilar
Genética	Mutaciones BMPR2	Mutaciones EIF2AK4	Mutaciones EIF2AK4
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Síncope • Hemoptisis y acropaquias raras 	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea importante • Síncope • Hemoptisis rara y acropaquias frecuentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Disnea importante • Síncope • Hemoptisis y acropaquias frecuentes

a que la enfermedad avance e incluirlos en lista de espera para el trasplante desde el diagnóstico.

El tratamiento convencional con suplemento de oxígeno, diuréticos a altas dosis o anticoagulación (si no hay historia previa de hemoptisis) se debe plantear mientras se esté a la espera de trasplante pulmonar. No hay evidencia de que el tratamiento inmunosupresor produzca un beneficio, a excepción de aquellos pacientes con enfermedad del tejido conectivo asociada²¹. La vía del factor derivado de plaquetas como opción terapéutica tampoco ha arrojado evidencias satisfactorias²⁵.

	HPI	EVOP	HCP
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Signos de HAP • Derrame pericárdico • TACAR sin hallazgos en septos o ganglios • Macrófagos con hemosiderina raros 	<ul style="list-style-type: none"> • Signos de HAP • Derrame pericárdico raro • TACAR significativo • Macrófagos con hemosiderina 	<ul style="list-style-type: none"> • Signos de HAP • Derrame pericárdico raro • TACAR significativo • Macrófagos con hemosiderina
Curso clínico	Progresivo, más lento	Más rápida progresión	Más rápida progresión
Tratamiento	Respuesta a tratamiento específico variable	Trasplante pulmonar Mala respuesta a tratamiento específico	Trasplante pulmonar Mala respuesta a tratamiento específico

EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HPI: hipertensión pulmonar idiopática.

Hemangiomatosis capilar pulmonar

La HCP es una entidad bien definida desde el punto de vista patológico, con un mal pronóstico.

Epidemiología

Aunque tampoco se conoce su incidencia exacta, se considera una enfermedad rara que afecta en la misma proporción a ambos sexos. Si bien puede detectarse a cualquier edad, suele diagnosticarse a edades más tempranas que la HPI o la EVOP.

En ocasiones, viene asociada a otros procesos, como la arteritis de Takayasu, el síndrome de Kartagener, la esclerodermia o el lupus eritematoso sistémico. No se ha relacionado con exposiciones externas²¹.

Patología

El hallazgo más común es la proliferación atípica de los capilares pulmonares, que alcanzan un grosor de varias capas, lo que lo diferencia de procesos congestivos o atelectasias. Este crecimiento puede adoptar forma nodular y, ocasionalmente, se observa infiltración de estos capilares en el interior de los bronquios, en los septos interlobulillares y en las propias paredes de arterias y venas pulmonares de pequeño tamaño. Esto último lo distingue de otras condiciones, como la EVOP.

Genética

Al igual que la EVOP, existe una forma familiar que sugiere una transmisión autosómica recesiva y una forma esporádica. Las mutaciones del gen EIF2AK4 son las que se identifican con más frecuencia en las formas familiares, pero también se encuentran en formas esporádicas²⁶.

Características clínicas y diagnóstico

No existen características clínicas distintivas que permitan establecer el diagnóstico de HCP frente a HPI o EVOP, pero la presencia de hemoptisis o hemotórax puede evidenciarlo.

Los hallazgos radiológicos son similares a los encontrados en la EVOP, por lo que el estudio con TACAR es esencial en su diagnóstico. Ocasionalmente, se puede observar infiltrados reticulonodulares o micronodulares que no son hallazgos característicos de la EVOP. La espirometría suele ser normal, con disminución de la difusión y presencia de hipoxemia. También podríamos encontrar en el lavado broncoalveolar macrófagos cargados de hemosiderina. Los hallazgos hemodinámicos son superponibles a los encontrados en la HPI o la EVOP.

Como en el caso de la EVOP, la identificación de mutaciones bialélicas del gen *EIF2AK4* confirmarían el diagnóstico sin necesidad de biopsia pulmonar²⁴.

Pronóstico y opciones terapéuticas

Su pronóstico es malo, aunque no está bien definido, con mala respuesta al tratamiento específico y riesgo de desarrollar edema pulmonar con el tratamiento vasodilatador, por lo que el trasplante pulmonar es también la principal opción terapéutica en estos pacientes²¹.

Resumen

El grupo I de la HAP engloba a una serie de entidades con características clínicas, diagnósticas y terapéuticas similares, pero con datos epidemiológicos, genéticos y patológicos definidos que permiten diferenciar unos frente a otros (tabla 1). El gran esfuerzo científico llevado a cabo durante los últimos 20 años ha permitido conocer distintas vías fisiopatológicas que han permitido introducir nuevos tratamientos que han mejorado el devastador pronóstico de estas enfermedades. La investigación en los años venideros debería centrarse en descubrir el proceso causal responsable de los cambios fisiopatológicos origen del desarrollo y de la evolución del cuadro clínico, de forma que permita descubrir tratamientos que reviertan este proceso o las mutaciones genéticas que pudieran estar detrás del cambio patológico inicial.

Bibliografía

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
2. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137:376-87.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.

4. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, López-Guarch CJ, Román A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012;40:596-603.
5. D'Alonzo 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. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115:343-9.
6. 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;122:156-63.
7. 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;141:354-62.
8. Guignabert C, Dorfmüller P. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34:551-9.
9. Wagenvoort CA. The pathology of primary pulmonary hypertension. *J Pathol*. 1970;101(4):Pi.
10. Guignabert C, Tu L, Le Hires M, Ricard N, Sattler C, Seferian A, et al. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2013;22:543-51.
11. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
12. Girerd B, Lau E, Montani D, Humbert M. Genetics of pulmonary hypertension in the clinic. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:386-91.
13. Lau EMT, Giannoulatos E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:603-14.
14. Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:194-7.
15. Graf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun*. 2018;9:1416.
16. Girerd B, Weatherald J, Montani D, Humbert M. Heritable pulmonary hypertension: from bench to bedside. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145).
17. García-Rivas G, Jerjes-Sánchez C, Rodríguez D, García-Peláez J, Trevino V. A systematic review of genetic mutations in pulmonary arterial hypertension. *BMC Med Genet*. 2017;18:82.

18. Ma L, Chung WK. The role of genetics in pulmonary arterial hypertension. *J Pathol.* 2017;241:273-80.
19. 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal.* 2016;37:67-119.
20. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
21. Chaisson NF, Dodson MW, Elliott CG. Pulmonary Capillary Hemangiomatosis and Pulmonary Venocclusive Disease. *Clin Chest Med.* 2016;37:523-34.
22. Montani D, Lau EM, Descatha A, Jais X, Savale L, Andujar P, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *The European Respiratory Journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology.* 2015;46:1721-31.
23. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2014;46:65-9.
24. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
25. Frost AE, Barst RJ, Hoeper MM, Chang HJ, Frantz RP, Fukumoto Y, et al. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1366-75.
26. Ma L, Bao R. Pulmonary capillary hemangiomatosis: a focus on the EIF2AK4 mutation in onset and pathogenesis. *Appl Clin Genet.* 2015;8:181-8.

CAPÍTULO 3

Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita del adulto. Cardiopatía izquierda

Eduardo Moreno Escobar y Rocío García Orta
Unidad Provincial de Cardiopatías Congénitas de Granada,
hospitales San Cecilio y Virgen de las Nieves.

HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍA CONGÉNITA DEL ADULTO

Introducción

La población de pacientes con cardiopatía congénita (CC) que alcanza la edad adulta es cada vez mayor. A pesar de la mejora de los tratamientos quirúrgicos, una proporción considerable de pacientes desarrollará hipertensión arterial pulmonar (HAP), lo que conlleva un efecto negativo en su calidad de vida y pronóstico. Dada la diversidad de tipos de cardiopatía subyacente y de reparación previa, este grupo de hipertensión pulmonar es muy heterogéneo: en él pueden estar implicados distintos mecanismos fisiopatológicos, y a veces, en un paciente concreto, más de uno. Es necesario un conocimiento completo del contexto clínico y del mecanismo implicado en el desarrollo de HAP para su tratamiento adecuado.

Epidemiología

Es difícil conocer la prevalencia exacta de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita del adulto (HAP-CC). Se estima que está presente en el 10% de los pacientes adultos con

CC. En el registro europeo European Heart Survey, el 28% de los pacientes con cortocircuitos pre y postricuspidéos desarrollaron HAP, y, de ellos, el 43% padecían el síndrome de Eisenmenger (SE). En los últimos años la incidencia de SE está en descenso, mientras que la forma posoperatoria va aumentando. En los registros nacionales de HAP, la HAP-CC es la segunda HAP más frecuente debida a enfermedad subyacente, por detrás de las conectivopatías¹.

Fisiopatología

La aparición de HAP en los pacientes con CC se debe a la presencia de un cortocircuito izquierda-derecha. Los cortocircuitos pretricuspidéos, como la comunicación interauricular (CIA) y el drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA), producen sobrecarga de volumen. Los cortocircuitos postricuspidéos, como la comunicación interventricular (CIV), el ductus arterioso persistente (DAP) y el canal auriculoventricular completo (CAVC), producen sobrecarga de volumen y presión, por lo que estos últimos desarrollan HAP con más frecuencia y a edades más tempranas. El aumento de flujo y presión en la circulación pulmonar induce liberación de mediadores vasoactivos y expresión anómala de factores vasculares endoteliales, lo cual provoca remodelado del vaso y aumento progresivo de las resistencias vasculares. Cuando estas resistencias vasculares pulmonares (RVP) superan las resistencias sistémicas (RVS), el cortocircuito pasa a ser bidireccional o derecha-izquierda, con la consiguiente aparición de cianosis. Esta situación se conoce como síndrome de Eisenmenger. La corrección de un cortocircuito a edades tempranas normalmente consigue una normalización de las presiones y resistencias pulmonares. A medida que la corrección es más tardía, la reversibilidad puede ser incompleta o nula, por lo que en este punto es contraproducente el cierre del cortocircuito. Establecer si un paciente está en ese punto de irreversibilidad requiere un estudio completo en un centro con experiencia en el tratamiento de pacientes con HAP y CC antes de decidir el cierre del cortocircuito.

Clasificación

En la última clasificación de HP (Niza, 2018), la HAP-CC se engloba mayoritariamente dentro del grupo 1. También se incluyeron otros tipos de HP secundaria a lesiones congénitas obstructivas en aurícula o ventrículo izquierdos, que se incluyen en el grupo 2, así como HP segmentaria secundaria a múltiples colaterales aortopulmonares, incluida en el grupo 1.

En lo referente a HAP-CC (grupo 1), existen dos maneras de clasificarla: una de tipo clínico y otra anatomopatológica². La clasificación clínica establece cuatro grupos:

- Síndrome de Eisenmenger. Situación final de *shunts* grandes sistémicos-pulmonares con aumento progresivo de RVP e inversión del *shunt* y cianosis.
- Cortocircuito sistémico-pulmonar, corregible o no. Engloba pacientes con *shunt* abierto izquierda-derecha y RVP ligera o moderadamente elevadas.
- Defecto cardíaco congénito coincidente. Pacientes con RVP muy elevadas y pequeños defectos cardíacos que no las justifican. Se considera como HAP idiopática (HAPi) y se maneja de forma similar a ella.
- Postoperatoria. Defectos corregidos con HAP persistente o progresiva tras el cierre o recurrente durante años tras la cirugía. Este es el grupo de peor pronóstico.

La clasificación anatomopatológica permite clasificar mejor a un paciente concreto en función del tipo y localización del defecto, su tamaño, dirección del cortocircuito y estado de la reparación. Se sabe que los defectos grandes posttricuspidéos desarrollan con más frecuencia HAP (DAP: 8%; CIV: 11%; CAVC: 41%) que los pretricuspidéos y, dentro de estos, la CIA seno venoso tiene más riesgo que la *ostium secundum* (26% frente al 9%). El tamaño anatómico del defecto se considera pequeño si es < 2 cm en caso de la CIA y < 1 cm para la CIV, aunque es más relevante la mag-

Tabla 1. Clasificación anatomopatológica de los *shunts* sistémico-pulmonares asociados con hipertensión arterial pulmonar

1. Tipo

- 1.1 *Shunts* pretricuspídeos simples
 - 1.1.1. Comunicación interauricular (CIA)
 - 1.1.2. Drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial
- 1.2 *Shunts* posttricuspídeos simples
 - 1.2.1. Comunicación interventricular (CIV)
 - 1.2.2. Ductus arterioso persistente
- 1.3 *Shunts* combinados
- 1.4 Cardiopatía congénita compleja
 - 1.4.1. Canal auriculoventricular completo
 - 1.4.2. *Truncus* arterioso
 - 1.4.3. Fisiología de ventrículo único con flujo pulmonar no obstruido
 - 1.4.4. Transposición grandes arterias con CIV sin estenosis pulmonar

2. Dimensión

- 2.1. Hemodinámica (especificar Qp:Qs)
 - 2.1.1. Restrictivo (gradiente de presión a través del defecto)
 - 2.1.2. No restrictivo
- 2.2. Anatómica
 - 2.2.1. Pequeño-moderado: CIA \leq 2 cm y CIV \leq 1 cm
 - 2.2.2. Grande: CIA $>$ 2 cm y CIV $>$ 1 cm

3. Dirección del *shunt*

- 3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar
- 3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico
- 3.3. Bidireccional

4. Anomalías cardíacas y extracardíacas asociadas

5. Estado de reparación

- 5.1. No operado
- 5.2. Cirugía paliativa: especificar tipo de operación y edad
- 5.3. Cirugía reparadora: especificar tipo de operación y edad

nitud del cortocircuito hemodinámico que se mide por el cociente entre gasto cardíaco pulmonar (Qp) y sistémico (Qs), conocido por Qp:Qs. Se considera significativo, en cortocircuito pretricuspidé, si este tiene un valor $\geq 1,8-2$ con importante dilatación de cavidades derechas, y en postricuspidé si Qp:Qs $\geq 1,5$ con dilatación de cavidades izquierdas. La dirección del cortocircuito, los procedimientos quirúrgicos o percutáneos previos y el estado final de reparación son también datos que se deben tener en cuenta en la evaluación (tabla 1).

Diagnóstico

En la HAP-CC, además del diagnóstico de HAP, es necesario realizar un estudio pormenorizado de la cardiopatía subyacente. Como en otras formas de HAP, la historia clínica, el examen físico, el ECG y la ecocardiografía son las pruebas más usadas de primera línea, pero es muy frecuente también el uso otras técnicas de imagen como TAC y RMN. El cateterismo siempre es necesario para el diagnóstico definitivo de HAP y para la comprensión completa de su fisiopatología, excepto en pacientes con SE. En el SE por cortocircuito postricuspidé, la presencia de cortocircuito bidireccional o derecha-izquierda en el ecocardiograma es diagnóstico y, por tanto, no es necesario el cateterismo. En cambio, en *shunt* pretricuspidé este tipo de cortocircuito invertido o bidireccional puede ser por aumento de RVP (SE) o por elevación de la presión telediastólica de un ventrículo derecho restrictivo, por lo que sí sería necesario el cateterismo cardíaco para el diagnóstico del SE. El cateterismo cardíaco de un paciente HAP-CC tiene mayor complejidad, por eso debe realizarse en una unidad con experiencia en CC. Tiene algunas particularidades; por ejemplo, el cálculo del gasto cardíaco en presencia de *shunt* no debe realizarse por termodilución, sino por el principio de Fick, idealmente con medición directa del consumo de oxígeno³. La ergoespirometría, la gammagrafía, los biomarcadores y las pruebas funcionales respiratorias también son necesarios en situaciones específicas.

Situaciones específicas

Síndrome de Eisenmenger

El SE se define como una comunicación intra o extracardíaca congénita no corregida que desarrolla HAP con inversión del cortocircuito o *shunt* bidireccional y cianosis en ausencia de flujo pulmonar restrictivo. Desde el punto de vista hemodinámico, se define como una RVP indexada (RVPi) $> 8 \text{ UW/m}^2$ o una relación de RVP/RVS ≥ 1 .

Las manifestaciones clínicas vienen marcadas por la hipoxemia y cianosis central. La capacidad de esfuerzo está especialmente reducida y se produce una progresiva afección multisistémica que incluye alteración de coagulación, disfunción renal, osteoartropatía hipertrófica e insuficiencia cardíaca con repercusión sobre la calidad y esperanza de vida.

A pesar de que el pronóstico del SE es mejor que otras formas de HAP, presentan una supervivencia acortada. La supervivencia media es 55% a 50 años, y es peor en lesiones complejas. La falta de prescripción de vasodilatadores pulmonares en esta población tiene un alto impacto negativo con mortalidad del 40-60% a 10 años⁴.

La eritrocitosis secundaria es un mecanismo adaptativo apropiado a la hipoxemia crónica. Puede causar síntomas por hiperviscosidad, pero es excepcional con hematócitos $< 65\%$ e incluso pueden no estar con cifras $> 70\%$. La práctica tradicional de flebotomías periódicas ya no se recomienda, puesto que reduce el aporte de oxígeno a los tejidos, induce déficit de hierro, reduce capacidad de esfuerzo y aumenta el riesgo de infarto cerebral. Solo se recomienda ante síntomas claros de hiperviscosidad si se han descartado previamente otras causas (deshidratación, hipovolemia o déficit de hierro) y no más de dos por año. El déficit de hierro es frecuente y es necesario corregirlo cuando la ferritina es $< 15 \mu\text{g/l}$ o la saturación de transferrina es $< 15\%$, ya que aumenta la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida.

Los pacientes con SE tienen mayor riesgo de hemorragias y, al mismo tiempo, de trombosis. Por ello, la anticoagulación crónica solo debería considerarse cuando exista otra indicación más allá de la enfermedad vascular pulmonar, como fibrilación auricular o trombosis

in situ (por ejemplo, en arterias pulmonares aneurismáticas). Asimismo, presentan mayor riesgo de colelitiasis por aumento de cifras de bilirrubina no conjugada secundario al catabolismo aumentado de la hemoglobina. La anestesia y la cirugía no cardíaca son de muy alto riesgo en el SE y deberían evitarse siempre que sea posible; de realizarse, deberían llevarse a cabo en un centro con experiencia que cuente con unidad de cardiopatías congénitas del adulto.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita del adulto y cortocircuito izquierda-derecha

La mayoría de estos pacientes que se presentan en la edad adulta padecen defectos pretricuspidéos, ya que los posttricuspidéos que no se cierran suelen desarrollar SE a edades tempranas. El cierre de los defectos pretricuspidéos sigue siendo beneficioso en la edad adulta siempre que se descarte una enfermedad vascular pulmonar avanzada. Ante una HP moderada o grave, un cateterismo cardíaco siempre es necesario antes de plantear el cierre, para diferenciar el componente de hiperflujo y de enfermedad vascular pulmonar. En las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, se recomienda el cierre de defectos solo cuando no hay enfermedad vascular pulmonar o si esta es leve ($RVPi < 4 \text{ UW/m}^2$). Si es $> 8 \text{ UW/m}^2$, el cierre está contraindicado. Si $RVPi$ tiene un valor entre $4\text{-}8 \text{ UW/m}^2$, se debe realizar una evaluación más completa y valorar una prueba de vasoreactividad o prueba de oclusión antes de decidir el cierre. La prueba vasodilatadora en este contexto se realizará con óxido nítrico y oxígeno al 100%. No hay consenso sobre los valores de estas pruebas agudas para considerar a un paciente como «reversible» y proceder con seguridad al cierre, y se desconocen las implicaciones a largo plazo^{2,6}. Se han publicado *case-reports* de pacientes pretratados con vasodilatadores pulmonares para reducir las RVP y convertirlos en «operables», aunque hasta ahora no hay evidencia suficiente para recomendar esta estrategia de forma generalizada. El cierre en caso de enfermedad vascular irreversible tendrá importante impacto negativo clínico y pronóstico (fig. 1).

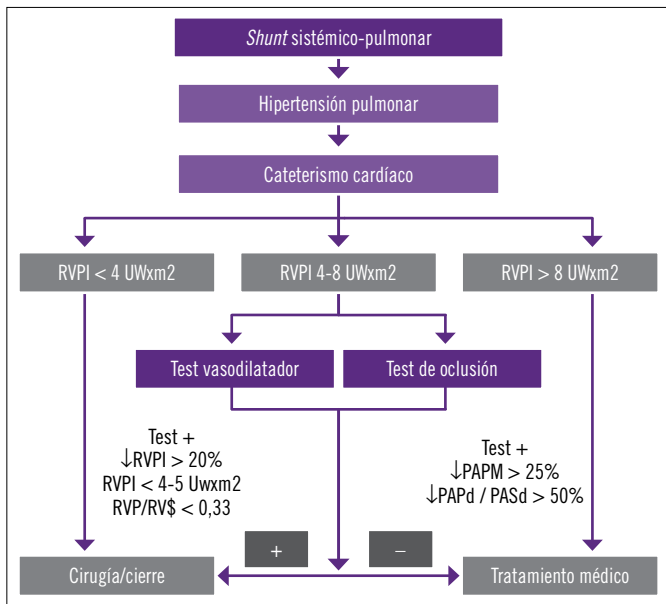


Figura 1. Abordaje de *shunt* sistémico-pulmonar con hipertensión pulmonar.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita del adulto posoperatoria

Tras el cierre de un defecto, sobre todo si es tardío, la HP puede persistir o incluso desarrollarse años después. El pronóstico de esta forma de HAP-CC es similar al de los pacientes con HAPi y peor al SE, ya que la adaptación del ventrículo derecho es peor y la disminución del gasto cardíaco no puede ser compensada por el cortocircuito derecha-izquierda. Los pacientes con cortocircuitos reparados deben ser valorados para descartar de forma temprana la presencia de HAP e identificar aquellos con mayor riesgo de desarrollarla para una monitorización más estrecha.

Pronóstico

El pronóstico de la HAP-CC está determinado principalmente por la complejidad de la cardiopatía subyacente y por la función del ventrículo derecho. Datos del Registro Español de HAP (REHAP) muestran una supervivencia global del 91%, 78% y 67% a 1, 5 y 10 años respectivamente, y es peor en la posoperatoria que en el SE y en la HPA con defecto coincidente¹.

Se han estudiado diferentes variables de riesgo en HAP-CC y han resultado factores independientes pronósticos: clase funcional, complejidad de la cardiopatía, localización del cortocircuito, biomarcadores como NT-pro-BNP, hemoptisis, síncope o arritmias auriculares y presión de aurícula derecha.

Tratamiento

Medidas generales

Las recomendaciones generales para los pacientes con HAP-CC son similares a las de otras formas de HAP⁶. Se suprime el ejercicio intenso, pero se recomienda la actividad física, así como los programas de rehabilitación cardíaca. Está indicada la vacunación contra la gripe y neumococo y la profilaxis de endocarditis en el SE y en aquellos con *shunt* no cerrado. Es muy importante evitar la deshidratación, sobre todo en casos de SE. El embarazo está desaconsejado, y la prescripción de oxígeno, solo en pacientes sin SE con presión arterial de oxígeno < 60 mmHg. Si el paciente presenta arritmias auriculares, es muy importante intentar recuperar el ritmo sinusal usando antiarrítmicos con cautela (alto riesgo de proarritmicidad) y valorando cuidadosamente las opciones de estudio electrofisiológico y ablación en unidades con experiencia en este tipo de pacientes. Se deben evitar los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos y, en caso de disfunción ventricular derecha, usar con precaución los betabloqueadores. Si hay signos de insuficiencia cardíaca derecha, se usarán diuréticos, incluida la espirolactona. No se recomienda la anticoagulación, ya que no ha mostrado beneficios en HAP no idiopática, ni la prueba de vasorreactividad para pronosticar la respuesta a antagonistas del calcio en HAP-CC.

Vasodilatadores pulmonares

Son la parte fundamental del tratamiento, a pesar de que son escasos los estudios específicos con HAP-CC. La mayor evidencia procede de los estudios pivotaes de los vasodilatadores de pulmonares que incluyen un pequeño porcentaje de HAP posoperatoria por sus similitudes con la HAPi. Sin embargo, hay una evidencia creciente procedente de estudios observacionales y algunos aleatorizados que apoyan el beneficio en HAP-CC^{3,5,6}.

Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE)

El bosentán es el fármaco que tiene más estudios y evidencia en HAP-CC. El BREATHE-5 fue el primer ensayo aleatorizado que demostró el beneficio en casos de SE con y sin síndrome de Down, e incluyó 54 pacientes, con seguimiento extendido a 40 semanas, con mejoría de capacidad de esfuerzo (+53 m en prueba de 6 minutos), clase funcional y hemodinámica. Estudios posteriores han mostrado efecto beneficioso prolongado. Es el único que tiene indicación clase I con nivel de evidencia A en HAP-CC en las guías de práctica clínica².

No hay datos con ambrisentán, ya que no fueron incluidos en el estudio aleatorizado ARIES. En cuanto al macitentán, la evidencia procede del estudio pivotal SERAPHIN, que incluyó 62 pacientes (8% del total) con CC, pero solo HAP-posoperatoria, con mejoría de clase funcional y morbimortalidad. Recientemente se han comunicado los resultados preliminares del ensayo MAESTRO, para testar el uso de macitentán en el SE, que no ha mostrado beneficio en la prueba de 6 minutos, pero sí tendencia a mejoría hemodinámica.

Vía del óxido nítrico

Con los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (FDE-5) hay menos evidencia que con los ARE. El principal ensayo con sildenafil en HAP (SUPER-1) solo incluyó 18 pacientes con CC y todos con *shunt* cerrado. Se han publicado estudios no controlados que han observado mejorías de la prueba de 6 minutos, hemodinámica y clase funcio-

nal; entre ellos, el más numeroso es el de Zhang et al., que incluyó 83 pacientes con SE. La información disponible con tadalafilo es similar con 48 pacientes con CC «mixtos» incluidos en el estudio pivotal PHIRST y algún estudio abierto no controlado con resultados favorables.

La información disponible con riociguat procede del subanálisis del PATENT-1, con 35 pacientes con *shunt* cerrado y mejoría a 12 semanas de clase funcional, prueba de 6 minutos, parámetros hemodinámicos y PBNP.

Vía de la prostaciclina

El uso de prostaciclina por vía sistémica está más limitado en estos pacientes, por riesgo de embolias paradójicas y endocarditis, sobre todo por vía intravenosa y en SE. La experiencia con epoprostenol procede de pequeños estudios abiertos, algunos de ellos previos a la disponibilidad de tratamiento oral.

El Teprostiniil Study es el estudio que ha incluido más pacientes con CC con una prostaciclina sistémica, teprostinil subcutáneo: 470 pacientes, 109 de ellos con *shunt* cerrado. Se observó el mismo beneficio que en el grupo total de pacientes (HAPi y asociada a conectivopatía).

Hay muy poca evidencia con iloprost.

El selexipag es un nuevo agonista no prostanoide de los receptores IP2 y, por su administración vía oral, es una alternativa atractiva que puede mejorar el bajo uso de la vía de la prostaciclina en esta población. La evidencia actual procede del subgrupo de 110 pacientes con *shunt* cerrado del ensayo pivotal GRIPHON, con mejoría global del objetivo combinado de muerte y complicaciones relacionadas con HAP. Su uso está pendiente de explorar en otros tipos, como en el SE.

Terapia combinada

Hay muy poca evidencia del uso de tratamiento combinado en HAP-CC. Estudios observacionales en pacientes con HAP-CC y deterioro

Tabla 2. Monitorización y pronóstico en pacientes con síndrome de Eisenmenger

Mejor pronóstico	Criterio	Peor pronóstico
<i>Shunt</i> postricuspídeo	Nivel shunt	<i>Shunt</i> pretricuspídeo
Simple	Complejidad	Complejo
Saturación O ₂ 85-90%	Cianosis	Saturación O ₂ < 85%
Índice transferrina > 20%	Déficit de hierro	Índice transferrina < 20%
NYHA I, II	Clase funcional	NYHA III, IV
No	Síncope	Sí
Lenta	Progresión síntomas	Rápida
No	Fallo derecho	Sí
> 350 m	Test 6 minutos	< 300 m
< 30 pmol/l	BNP	> 30 pmol/l
TAPSE ≥ 15 mm Área AD < 25 cm ² No derrame pericárdico	Ecocardiografía	TAPSE < 15 mm Área AD > 25 cm ² Sí derrame pericárdico
Presión AD < 8 mmHg Índice cardíaco ≥ 2,5	Hemodinámica	Presión AD > 8 mmHg Índice cardíaco < 2,5

clínico bajo monoterapia han mostrado mejoría funcional y hemodinámica al añadir un segundo fármaco⁶. A pesar de la escasa evidencia, el uso de doble tratamiento es cada vez más frecuente dadas las recomendaciones actuales de mayor agresividad en el tratamiento para conseguir los objetivos terapéuticos. Los objetivos de tratamiento en pacientes con HAP-CC son los mismos que para otras formas de HAP,

aunque algunos autores han propuesto algoritmo terapéutico y objetivos de tratamiento específicos para los pacientes con SE⁶ (tabla 2).

Mensajes clave

La HAP-CC es un grupo heterogéneo de pacientes en el que el conocimiento de la cardiopatía y fisiopatologías subyacentes es fundamental para su tratamiento. Los pacientes con *shunts* cerrados deben ser monitorizados por el riesgo de aparición de HP. En adultos con *shunt* abierto e HP, la decisión de cierre debe ser tomada con cautela y tras un estudio pormenorizado. Los pacientes con SE deben ser manejados de forma proactiva con el uso de vasodilatadores pulmonares.

HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA

Introducción

La hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (HP-CI) constituye el grupo 2 de la clasificación de la HP. Abarca cuatro tipos, según la enfermedad causal¹:

- HP debida a insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida (IC-FEr).
- HP secundaria a IC con FE preservada (IC-FEp).
- HP debida a valvulopatía izquierda.
- HP debida obstrucción de salida de ventrículo izquierdo.

La prevalencia de la HP en IC no es bien conocida, dada la heterogeneidad de los estudios en cuando a contexto clínico, métodos diagnósticos y criterios hemodinámicos empleados^{7,8}. Se ha comprobado que la aparición de HP y disfunción de ventrículo derecho está asociada con un mal pronóstico. La prevalencia de HP en IC-FEr en pacientes remitidos para cateterismo es del 73%, y en situación de descompensación, del 75%. Estas cifras son incluso superiores en IC-FEp,

con valores de hasta el 83%. En población mayor de 65 años, la IC-FEp es la causa más frecuente de HP, sobre todo en presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, fibrilación auricular y obesidad). En lesiones valvulares izquierdas, se estima que la HP está presente en > 40% de estenosis mitrales, 30-50% de insuficiencias mitrales y 30-30% de lesiones aórticas⁹.

Definición y fisiopatología

El aumento de las presiones de llenado en ventrículo izquierdo se transmite de forma pasiva-retrógrada y ocasiona hipertensión venosa pulmonar. Esta situación se conoce como HP poscapilar y se define como PAPm \geq 25 mmHg y presión capilar pulmonar (PCPm) > 15 mmHg. La elevación crónica de las presiones venosas con el tiempo induce disfunción endotelial y vasoconstricción, provocando un aumento de las RVP (> 3 UW). Con el tiempo, puede provocarse remodelado patológico de las arteriolas pulmonares. Esta situación se ha descrito como «reactiva», «desproporcionada» o «mixta», y ocasiona un aumento de presión pulmonar desproporcionado al incremento de las presiones de llenado de cavidades izquierdas. Durante mucho tiempo, se ha utilizado el gradiente transpulmonar > 12 (GTP = PAPm – PCPm) para describir esta situación. Sin embargo, este gradiente es muy dependiente de condiciones de volumen y de gasto cardíaco, por lo que en las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología se propone el gradiente de presión diastólica (GPD = PAP diastólica – PCPm) como medida de discriminación más precisa¹. Así, la HP poscapilar aislada se define como aquella que presenta GPD < 7 mmHg y/o RVP \leq 3 UW; y la HP combinada pre y poscapilar, aquella con GPD \geq 7 y/o RVP > 3 (tabla 3).

Evaluación diagnóstica

El síntoma principal, como en otras formas de HP, será la disnea de esfuerzo; la ortopnea y la disnea paroxística nocturna son manifestaciones que nos orientarán a la posibilidad de corazón izquierdo como causa. Nos harán sospechar HP-CI la historia previa de car-

Tabla 3. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar en cardiopatía izquierda

HP poscapilar	PAPm \geq 25 mmHg; PCP $>$ 15 mmHg
HP poscapilar aislada	GDP $<$ 7 mmHg; RVP \leq 3 UW
HP combinada: pre y poscapilar	GDP \geq 7 mmHg; RVP $>$ 3 UW

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

diopatía isquémica, enfermedad valvular o IC y factores como edad avanzada, sexo femenino, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión arterial, fibrilación auricular o trastornos respiratorios durante el sueño. Las técnicas diagnósticas empleadas en el estudio no difieren de otras formas de HP y la ecocardiografía es la técnica de primera línea, por la gran cantidad de información que ofrece en este contexto. El cateterismo cardíaco es la técnica de elección diagnóstica y puede ser necesario para discriminar una HP tipo 1 del tipo 2 en casos difíciles y para pacientes en IC en valoración para trasplante o dispositivos mecánicos de apoyo circulatorio. La valoración hemodinámica está influenciada por las condiciones de carga de volumen y gasto cardíaco, por lo que, si el estudio no es concluyente, puede ser útil la repetición de las medidas hemodinámicas tras sobrecarga de suero salino o ejercicio, aunque no estas maniobras no están totalmente estandarizadas. En caso de resistencias elevadas, la prueba de reversibilidad con vasodilatadores está indicada en los candidatos a trasplante cardíaco y dispositivos de asistencia, y no se recomienda en otras situaciones.

Abordaje

No hay tratamiento específico que haya demostrado beneficio en HP-CI en morbimortalidad^{1,7,8}. Se recomienda un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y la corrección de trastornos

concomitantes frecuentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los trastornos respiratorios durante el sueño. En caso de HP por IC, lo primordial es la optimización del tratamiento farmacológico. Con dosis de diuréticos adecuadas y ajuste de la dosis de fármacos de IC, pueden conseguirse reducciones importantes de las presiones de llenado y, como consecuencia, de la HP. La evaluación hemodinámica debe realizarse con estado volémico óptimo y no está establecido el papel de la prueba de vasorreactividad, salvo en candidatos para trasplante o dispositivos de asistencia mecánica². En caso de HP asociada a lesiones valvulares izquierdas u obstrucciones a la salida de VI, el tratamiento consiste en su corrección. La HP incrementa el riesgo quirúrgico de la cirugía valvular, pero no es una contraindicación a pesar de ser grave y no está indicado estudio hemodinámico de reversibilidad para indicar o no la cirugía⁹.

En los últimos años se ha evaluado el potencial beneficio de los tratamientos específicos de HAP en la HP-CI, con resultados globalmente decepcionantes⁷.

El primero fue el epoprostenol, que mostró resultados hemodinámicos positivos, pero sin beneficio clínico (e, incluso, con tendencia a mayor mortalidad). Los primeros estudios con bosentán se realizaron en IC (REACH, ENABLE), con falta de beneficio e incremento de efectos adversos. Más tarde se han publicado distintos ensayos no controlados con poblaciones heterogéneas de IC, con y sin HP, con sildenafil (el más estudiado), riociguat y macitentan, algunos de ellos con mejoría hemodinámica y otros pendientes de resultado. En el único estudio controlado con placebo con *end-point* clínico, el sildenafil no mostró mejoría funcional. Hoy día hay ensayos en marcha, pero, mientras tanto, y siguiendo las recomendaciones de las guías, no hay indicación de fármacos vasodilatadores pulmonares en HP del grupo II fuera de protocolos de investigación².

También se han comunicado experiencias no controladas con vasodilatadores pulmonares en HP asociada a enfermedad valvular corregida o no, sobre todo con sildenafil, con beneficio hemodi-

námico agudo. Pero recientemente se ha publicado el único ensayo aleatorizado doble ciego para testar el sildenafil, ensayo SIO-VAC¹⁰: estudio multicéntrico español, con 200 pacientes con HP residual tras corrección de lesión valvular; a 6 meses, hubo mayor incidencia de *end-point* combinado de mortalidad total, ingreso hospitalario y empeoramiento clínico (33% sildenafil frente a 15%); por tanto, el sildenafil y probablemente otros vasodilatadores pulmonares deben evitarse en estos pacientes con HP y enfermedad valvular.

Mensajes clave

En pacientes con cardiopatía izquierda, la HP es consecuencia de elevación de presiones de llenado por miocardiopatía o enfermedad valvular. Esta HP pasiva o poscapilar condiciona con el tiempo remodelado vascular y desarrollo de HP pre y poscapilar; por ello, a menudo es difícil clarificar el componente predominante. En mayores de 65 años, la IC con FE_p es la causa más frecuente de HP, sobre todo en presencia de HTA, diabetes, fibrilación auricular y obesidad. La aparición de HP en cardiopatía izquierda tiene un importante impacto en los síntomas y en el pronóstico de los pacientes. El eje central del tratamiento es la optimización del tratamiento farmacológico en la IC y la adecuada indicación quirúrgica en presencia de valvulopatía izquierda. En la actualidad, no hay evidencia sólida que respalde el uso de vasodilatadores específicos pulmonares en este escenario.

Bibliografía

1. Alonso-González R, López-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, Ruiz JM, González IO, Cubero JS, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: an insight from the REHAP National Registry. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:717-23.
2. Galisè 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. *European Heart Journal*. 2016;37:67-119.

3. Opotowsky AR. Clinical evaluation and management of pulmonary hypertension in the adult with congenital heart disease. *Circulation*. 2015;131:200-10.
4. Diller GP, Korten MA, Bauer U, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *European Heart Journal*. 2016;37:1449-55.
5. Fathallah M, Krasuski R. A Multifaceted Approach to Pulmonary Hypertension in Adults With Congenital Heart Disease. *Progress Cardiovascular Disease*. 2018;S0033-0620:30149.
6. Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult with congenital heart disease. *Heart*. 2018;0:1-7.
7. Berthelot E, Bailly MT, El Hatimi S, Robard I, Rezgui H, Bouchachi A. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2017;110:420-31.
8. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Pathophysiology, Pathobiology and Emerging Clinical Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69:1718-34.
9. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary Hypertension in Valvular Disease. A comprehensive Review on Pathophysiology to Therapy from the HAVEC Group. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2015;8:83-99.
10. Bermejo J, Yoti R, García-Orta R, Sánchez-Fernández PL, Castaño M, Segovia-Chero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *European Heart Journal*. 2018;39:1255-64.

CAPÍTULO 4

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar o hipoxia

Isabel Blanco* y Joan Albert Barberà**

* Médico especialista senior, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic de Barcelona.

** Consultor senior, Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una de las complicaciones más relevantes de las enfermedades respiratorias crónicas (ERC), sobre todo en la historia natural de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). Es bien conocido que su presencia se asocia a una supervivencia menor^{1,2} y a una mayor utilización de recursos sanitarios³ (fig. 1).

La prevalencia de HP en la EPOC no es insignificante, se estima en torno al 18% en el amplio espectro clínico de la enfermedad⁴. En los pacientes con enfermedad avanzada, la prevalencia puede ser del 50% o superior⁴. Suele ser de intensidad leve-moderada y avanza lentamente. En algunos casos podría no estar presente en reposo, pero desarrollarse durante el esfuerzo; de hecho, los pacientes con HP inducida por el esfuerzo son más propensos a presentar HP en reposo a largo plazo⁵. Un reducido subgrupo de pacientes puede presentar HP desproporcionada, con presión arterial pulmonar (PAP) elevada, superior a la gravedad de la alteración del flujo aéreo.

En la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la prevalencia de HP oscila entre el 32% y el 46%^{2,6-8}. La HP es más frecuente en los pacientes con peor función pulmonar, aunque otros factores como la edad, la duración de la enfermedad, la necesidad de oxigenoterapia y la disminución de la tolerancia al esfuerzo también se asocian con

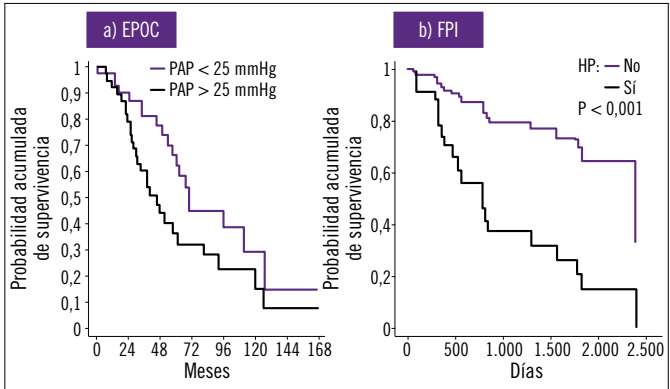


Figura 1. Pronóstico de la hipertensión pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

(a) Curva de supervivencia Kaplan-Meier de 84 pacientes con EPOC antes de iniciar tratamiento con oxígeno continuo domiciliario (adaptado de Oswald-Mammosser et al.³³). b) Curva de supervivencia Kaplan-Meier de 79 pacientes con FPI agrupados en función de la presencia de hipertensión pulmonar (presión arterial pulmonar media > 25 mmHg) (adaptado de Lettieri et al.²). La supervivencia en ambos grupos fue francamente menor en los pacientes que tenían HP asociada.

la presencia de HP en la FPI. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se asocia con una mayor prevalencia de HP⁹.

La clasificación hemodinámica de la HP asociada a ERC (grupo 3), de acuerdo con las últimas guías clínicas europeas publicadas¹⁰, es la siguiente:

- ERC sin HP: presión arterial pulmonar media (PAPm) < 25 mmHg.
- ERC con HP: PAPm 25-34 mmHg (HP-ERC).
- ERC con HP grave: PAPm \geq 35 mmHg, o bien PAPm \geq 25 mmHg con bajo índice cardíaco (< 2 l/min/m²) (HP grave-ERC).

Implicaciones clínicas y herramientas diagnósticas

El diagnóstico de HP asociada a las ERC puede no ser fácil, sobre todo en su forma más leve. Los síntomas debidos a HP, tales como disnea o fatiga, son difíciles de diferenciar del propio cuadro clínico de la enfermedad de base. Por otra parte, la identificación de algunos signos clínicos puede verse enmascarada por la existencia de hiperinsuflación, por las grandes oscilaciones en la presión intratorácica o bien por la existencia de ruidos respiratorios sobreañadidos (roncus o estertores). De este modo, los hallazgos típicos tales como el clic de eyección o el aumento del componente pulmonar del segundo tono, o el soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea, no son comunes. La principal sospecha de HP se basa en la presencia de disnea desproporcionada al grado de alteración espirométrica.

Las exploraciones complementarias, tales como la radiografía de tórax o el ECG, tienen baja sensibilidad en la detección de HP¹¹. Las pruebas de función pulmonar son necesarias para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar subyacente, pero no hay patrones específicos de deterioro de la función pulmonar asociado al desarrollo de HP. Los pacientes con HP grave suelen presentar valores de DLCO (capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono) gravemente reducidos.

La ecocardiografía es un elemento clave en el diagnóstico de cualquier paciente con sospecha de HP, pues se trata de una exploración no invasiva y de fácil acceso. La ecocardiografía permite la evaluación de la hipertrofia o dilatación del ventrículo derecho, y permite la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica. Sin embargo, la ecocardiografía presenta dificultades técnicas debido a la hiperinsuflación del tórax. La dilatación de ambas cavidades derechas, ventrículo y aurícula, así como una reducida cavidad ventricular izquierda, y eventualmente la inversión de la curvatura normal del septo, son signos típicos de HP. La regurgitación tricuspídea puede no estar presente¹², lo que limita la posibilidad de estimar esta PAP. La ecocardiografía debe realizarse cuando se considere

que la HP puede tener una contribución significativa a las manifestaciones clínicas del paciente, como es el caso de la existencia de: a) disociación entre la intensidad de los síntomas y el grado de alteración funcional; b) disparidad entre la reducción de la DLCO y el grado de alteración funcional, y c) la sospecha de HP desproporcionada con base en la exploración física y los exámenes complementarios (Rx de tórax, ECG).

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho es el examen que confirma el diagnóstico de HP. Dicho procedimiento permite medir directamente la PAP, el gasto cardíaco y la resistencia vascular pulmonar (RVP). Sin embargo, debido a su carácter invasivo, a pesar de ser un procedimiento seguro en manos expertas, no se recomienda de rutina en la evaluación de pacientes con ERC. No obstante, el cateterismo cardíaco derecho puede estar indicado en determinadas circunstancias: a) pacientes con HP grave por ecocardiografía (PAP sistólica > 50 mmHg); b) pacientes con frecuentes episodios de insuficiencia ventricular derecha, y c) en la evaluación preoperatoria de los candidatos a trasplante de pulmón o a cirugía de reducción de volumen pulmonar.

En los pacientes con HP asociada a ERC, debe valorarse siempre el estado del parénquima pulmonar mediante tomografía computarizada (TC) de alta resolución, dado que en ocasiones la alteración espirométrica no guarda relación con la gravedad de la desestructuración parenquimatosa. En los pacientes con ERC que plateen dudas sobre la relevancia clínica de la HP, puede realizarse una prueba de esfuerzo incremental, con el fin de determinar si la limitación de la tolerancia al esfuerzo viene determinada por la alteración ventilatoria o cardiocirculatoria¹³.

Dado que algunos pacientes con ERC, HP grave y alteración ventilatoria moderada pueden plantear dudas acerca de si la HP es secundaria a la enfermedad respiratoria o coexisten la enfermedad respiratoria con HAP (hipertensión arterial pulmonar) idiopática, en la tabla 1 se muestran distintos aspectos que se deben considerar en el diagnóstico diferencial entre HP del grupo 1 y grupo 3.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre hipertensión pulmonar de grupos 1 y 3

A favor de grupo 1 (HAP)	Parámetros	A favor de grupo 3 (HP debida a ERC)
Comorbilidades: ETC, VIH, mutación BMPR2, SAHS	Diagnóstico/comorbilidades	CFPE Enfisema grave
Normal o alteración leve FEV ₁ > 60% ref. (EPOC) FVC > 70% pre. (FPI)	Espirometría	Alteración moderada-grave FEV ₁ < 60% ref. (EPOC) FVC < 70% ref. (FPI)
Gravemente reducida	DLCO	Reducción leve-moderada, acorde a cambios obstructivos/restrictivos
Ausencia o alteraciones leves vía aérea o parénquima pulmonar	TCAR	Cambios característicos en vía aérea o parénquima pulmonar
HP grave Disminución gasto cardíaco	Perfil hemodinámico	HP leve-moderada Gasto cardíaco normal
Limitación cardiocirculatoria: <ul style="list-style-type: none"> • Reserva ventilatoria conservada • Disminución pulso O₂ • Pendiente CO/VO₂ baja • SO₂ venosa mezclada baja • Sin cambio o disminución PaCO₂ 	Respuesta al esfuerzo	Limitación ventilatoria: <ul style="list-style-type: none"> • Reserva ventilatoria disminuida • Pulso O₂ normal • Pendiente CO/VO₂ normal • SO₂ venosa mezclada conservada • Aumento PaCO₂ durante esfuerzo

CFPE: combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; CO: gasto cardíaco; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; ETC: enfermedad del tejido conectivo; FEV₁: flujo espiratorio el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; SAHS: síndrome de apneas obstructivas del sueño; SO₂: saturación venosa mixta; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VO₂: consumo de oxígeno.

Implicaciones terapéuticas

Los mecanismos patogénicos de la HP en las ERC son complejos y los medios terapéuticos de que disponemos tienen una eficacia limitada.

Oxigenoterapia

En los pacientes con ERC, la presencia de hipoxemia contribuye enormemente al desarrollo de HP. Por lo tanto, la corrección de la hipoxia alveolar aparece como la intervención más lógica para reducir la HP. De hecho, la administración de oxígeno (oxigenoterapia continua domiciliaria, OCD) ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con ERC e hipoxemia. Sin embargo, la OCD tiene escasa repercusión sobre la hemodinámica pulmonar y no revierte las lesiones anatomopatológicas de la circulación pulmonar.

Vasodilatadores específicos empleados en hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento farmacológico actual de la HAP actúa sobre tres vías de señalización que participan en la biopatología de la enfermedad (prostaciclina-AMPC, endotelina-1 y óxido nítrico-GMPC). Actualmente, se dispone de cuatro clases de fármacos que ejercen efecto en estas vías: los prostanoides, los antagonistas de los receptores de endotelina-1, los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5) y los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (sGCS). Estos fármacos han demostrado causar efectos beneficiosos en pacientes con HAP en términos de supervivencia, síntomas, tolerancia al ejercicio y hemodinámica pulmonar.

Como se ha señalado anteriormente, algunas de estas vías que regulan la síntesis y liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio están alteradas en los pacientes con EPOC o FPI e HP. Asimismo, el dato de que la HP en la EPOC podría originarse a partir del daño endotelial producido por productos contenidos en el humo del tabaco o por mediadores inflamatorios, en lugar de hacerlo por la vasoconstricción inducida por la hipoxia, abre un nuevo enfoque para su tratamiento. Por lo tanto, es concebible que medica-

mentos capaces de corregir el desequilibrio endotelial entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores podría ser beneficioso para el tratamiento de la HP asociada a ERC^{14,15}.

Sin embargo, la información científica disponible sobre el uso de fármacos específicos para la HAP en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC es escasa, y existen muy pocos estudios aleatorizados tan-

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados de terapia específica de la hipertensión arterial pulmonar en el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Autor	Fármaco	Diseño del estudio	N	Diagnóstico de la HP
Stolz ²⁰	Bosentán	Doble ciego, controlado con placebo	30	Ecocardio
Valerio ³⁴	Bosentán	EC aleatorizado (abierto)	32	KT
Rao ³⁵	Sildenafil	EC aleatorizado	33	KT
Blanco ³²	Sildenafil frente a placebo + Reh.	EC aleatorizado	60	KT o ecocardio
Goudie ³⁶	Tadalafilo	EC aleatorizado	120	Ecocardio
Vitolo ¹⁸	Sildenafil	EC aleatorizado (2:1)	28	KT

BNP: péptido natriurético auricular; EC: ensayo clínico; GC: gasto cardíaco; KT: cateterismo derecho; NR: no constatado; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; PAPm: presión arterial pulmonar media; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; QoL: cuestionario de calidad de vida; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVPI: resistencia vascular pulmonar indexada.

to en la EPOC como en la FPI. Los estudios más destacados, que incluyen a más de veinte pacientes, se muestran en las tablas 2 y 3.

El uso de vasodilatadores específicos mejora la hemodinámica pulmonar en pacientes con EPOC e HP, tal y como se demuestra en dos metanálisis diferentes^{16,17}. Sin embargo, en la EPOC, este efecto hemodinámico beneficioso no se traduce en mejoría de la tole-

Dosis (mg)	Tiempo (meses)	Objetivo principal	Objetivos secundarios	Deterioro PaO ₂ (mmHg)
125 mg/12 h	3	Sin mejoría PM6M	Empeoramiento QoL	Sí
125 mg/12 h	18	No definido	Mejoría PAPm, RVP, BODE índice, PM6M	NR
20 mg/8 h	3	Mejoría PM6M	Mejoría PAPs	NR
20 mg/8 h	3	Sin mejoría tiempo y resistencia	Sin mejoría PM6M, VO ₂ máx, qoL	No
10 mg/día	3	Sin mejoría PM6M	Mejoría PAPs. Sin cambios en QoL, BNP y SatO ₂	¿?
20 mg/8 h	4	Mejoría RVP	Mejoría GC, BODE, QoL	No

Tabla 3. Ensayos clínicos de terapia específica de la hipertensión arterial pulmonar en el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la fibrosis pulmonar idiopática

Autor	Fármaco	Diseño del estudio	N	Diagnóstico de la HP
Han ³⁷	Sildenafil	EC aleatorizado	119	Ecocardio
Corte ³⁰	Bosentán	EC aleatorizado (2:1)	60	KT
Raghu ³⁸	Ambrisentán	EC aleatorizado (2:1)	68	KT
Nathan ²⁴	Riociguat	EC aleatorizado	147	KT

BNP: péptido natriurético auricular; EC: ensayo clínico; GC: gasto cardíaco; KT: cateterismo derecho; NR: no constatado; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; PAPm: presión arterial pulmonar media; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; QoL: cuestionario de calidad de vida; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVPI: resistencia vascular pulmonar indexada.

rancia al esfuerzo ni de la calidad de vida. Solo en un estudio en pacientes con EPOC e HP grave se demostró mejoría de síntomas con sildenafil¹⁸. Por otro lado, en la EPOC, el tratamiento con agentes vasodilatadores puede empeorar el intercambio de gases debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, lo que aumenta el desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión (V/Q) en la EPOC¹⁹. El efecto sobre el intercambio de gases a largo plazo es heterogéneo. Si bien en algunos estudios se demostró deterioro gasométrico con el bosentán y el sildenafil, en otros no se observa-

Dosis (mg)	Tiempo (meses)	Objetivo principal	Objetivos secundarios	Deterioro PaO ₂ (mmHg)
20 mg/8 h	3	En pacientes con disfunción derecha, menor disminución PM6M	En pacientes con disfunción derecha, mejoría QoL	NR
125 mg/12 h	4	Mejoría RVPi	Sin mejoría de CF ni síntomas	NR
10 mg/día	Según episodios	Progresión enfermedad intersticial	Mayor número de hospitalizaciones en el brazo de ambrisentán	NR
2,5 mg/8 h	6	Sin mejoría PM6M	Mejoría PAPm, GC y RVP	NR

ron cambios con el uso del sildenafil o el tadalafilo^{18,20,21}, y rara vez implicó la retirada del tratamiento²².

Al igual que en la EPOC, existen muy pocos estudios que hayan evaluado la eficacia de vasodilatadores específicos de HAP en pacientes con EPID e HP asociada (tabla 3). De todos modos, disponemos de información de que en la HP asociada a las EPID el empleo de algunos vasodilatadores específicos puede causar efectos indeseables. Los ensayos ARTEMIS y RISE-IIP fueron terminados precozmente, puesto que en análisis intermedios se puso de mani-

fiesto que los pacientes con FPI tratados con el ambrisentán (ARTEMIS) presentaron progresión de la enfermedad, principalmente hospitalizaciones por episodios respiratorios²³, y los pacientes con neumonías intersticiales idiopáticas (NII) tratados con riociguat (RISE-IIP), mayor mortalidad y más efectos adversos²⁴. Por ello, el ambrisentán y el riociguat están contraindicados en el tratamiento de las NII. Sin embargo, a diferencia de la EPOC, la administración aguda y a largo plazo de vasodilatadores específicos de HAP no produce alteraciones del intercambio gaseoso^{17,25,26,27}. En cuanto a la eficacia, estudios no controlados han demostrado mejoría hemodinámica en pacientes con EPID tratados con riociguat y treprostinil^{28,29}, aunque ensayos clínicos con bosentán y ambrisentán^{23,30} no demostraron mejoría hemodinámica. En términos de tolerancia al esfuerzo, un metanálisis reciente no ha demostrado mejoría de la distancia caminada en la prueba de marcha de los 6 minutos (PM6M) con tratamiento específico de HAP en la HP asociada a la EPID¹⁷. Estudios abiertos con sildenafil, riociguat y treprostinil no han demostrado mejoría de la PM6M; sin embargo, el estudio observacional más grande, con más de 150 pacientes con EPID grave e HP, sí que mejoró la tolerancia al esfuerzo (PM6M)³¹.

En definitiva, el riociguat y el ambrisentán están contraindicados en la HP asociada a NII (FPI y NINE). En cuanto a la aproximación terapéutica de los pacientes con HP asociada a ERC (fig. 2), el primer paso es efectuar el diagnóstico diferencial entre HP del grupo 1 o grupo 3 (tabla 1). Si se concluye que el paciente presenta HAP y la enfermedad respiratoria es una comorbilidad sin un papel relevante en la HP, se tratará al paciente de acuerdo con las pautas de tratamiento de la HAP. Por el contrario, si consideramos que el paciente presenta HP del grupo 3, el primer aspecto que se debe tener en cuenta es la gravedad de la alteración hemodinámica. Si la HP es de grado moderado (PAPm < 35 mmHg), no emplearemos fármacos específicos de HAP porque hoy día no hay ninguna evidencia que avale sólidamente su eficacia y pueden causar efectos indeseables clínicamente relevantes. Sin embargo, si el paciente presenta

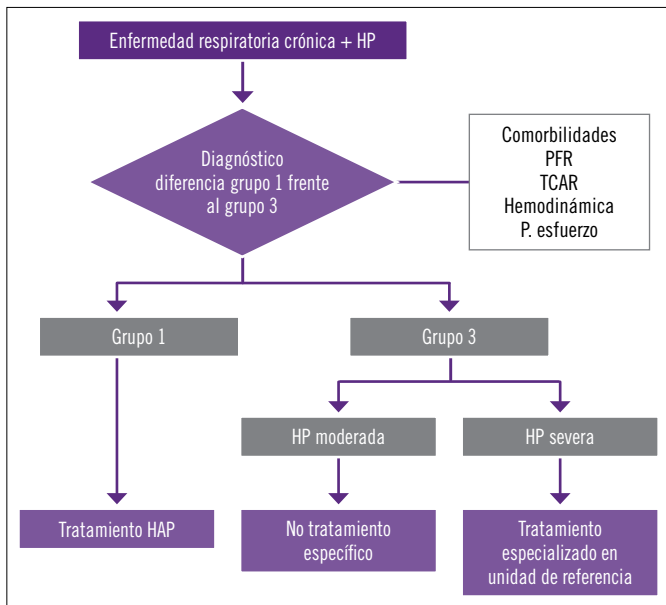


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades crónicas. HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; PFR: pruebas de función respiratoria; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

HP grave (PAPm \geq 35 mmHg), se aconseja derivar al paciente a una unidad experta en HP y enfermedad respiratoria para un tratamiento individualizado. En estos pacientes sería deseable que se efectuaran ensayos clínicos controlados a fin de evaluar con rigor la eficacia y la seguridad de los vasodilatadores específicos de HAP.

Aparte del tratamiento con agentes vasodilatadores, en los pacientes con HP asociada a ERC debe valorarse siempre la alternativa del trasplante pulmonar, así como la rehabilitación respiratoria, que ha demostrado incrementar la tolerancia al esfuerzo³².

Bibliografía

1. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981;36:752-8.
2. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129:746-52.
3. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:158-64.
4. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodríguez-Roisin R, Ríos J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1313-20. doi: 10.2147/COPD.S78180.
5. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducoloné A, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:219-24.
6. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggarr R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008;102:1305-10.
7. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007;30:715-21.
8. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggarr R, Lynch JP 3rd, Ardehali A, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2007;101:2153-9.
9. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35:105-11.
10. 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903-75.
11. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, Dickele MC, Grange D, Weitzenblum E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis*. 1987;71:419-29.

12. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasiernski T, Miskiewicz Z, Zielinski J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J*. 1989;2:856-60.
13. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest*. 2012;142:1166-74.
14. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1996;347:436-40.
15. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodríguez-Roisin R, et al. Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Sildenafil in Patients with COPD and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:270-8.
16. Chen X, Tang S, Liu K, Li Q, Hong H, Zeng X, et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015;7:309-19.
17. Prins KW, Duval S, Markowitz J, Pritzker M, Thenappan T. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Circ*. 2017;7:145-55.
18. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, Libertucci D, Oggionni T, Rottoli P, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:166-74.
19. Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs*. 2009;69:1153-71.
20. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:619-28.
21. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD*. 2012;9:268-75.
22. Calcaianu G, Canuet M, Schuller A, Enache I, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Drug Therapy in COPD Patients with Severe Pulmonary Hypertension and Mild-to-Moderate Airflow Limitation. *Respiration*. 2016;91:9-17.
23. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158:641-9.

24. Nathan SD, Behr J, Cottin V, Collard HR, Hoepfer MM, Martínez FJ, et al. RISE-IIP: Riociguat for the Treatment of Pulmonary Hypertension Associated With Idiopathic Interstitial Pneumonia (abstr). *Eur Respir J*. 2017;50:OA1985.
25. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wolibruck B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:600-7.
26. Blanco I, Ribas J, Xaubet A, Gómez FP, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol*. 2011;110:638-45.
27. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:895-900.
28. Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H, Günther A, Weimann G, Gebert I, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J*. 2013;41:853-60.
29. Saggat R, Khanna D, Vaidya A, Derhovanessian A, Maranian P, Duffy E, et al. Changes in right heart haemodynamics and echocardiographic function in an advanced phenotype of pulmonary hypertension and right heart dysfunction associated with pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2014;69:123-9.
30. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:208-17.
31. Hoepfer MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One*. 2015;10:e0141911.
32. Blanco I, Santos S, Gea J, Güell R, Torres F, Gimeno-Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J*. 2013;42:982-92.
33. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moer G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107:1193-8.
34. Valerio G, Bracciale P, Grazia DA. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2009;3:15-21.
35. Rao RS, Singh S, Sharma BB, Agarwal VV, Singh V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2011;53:81-5.

36. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:293-300.
37. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest.* 2013;143:1699-708.
38. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J.* 2015;46:1370-7

CAPÍTULO 5

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Francisco Santos Luna

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

Introducción

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es un trastorno de la circulación pulmonar debido a la obstrucción y remodelado de las arterias pulmonares tras uno o más episodios tromboembólicos no resueltos. Se incluye en el grupo 4.1 de la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (HP) de Niza de 2018.

La HPTEC se define en función de una serie de criterios clínicos, hemodinámicos y hallazgos de técnicas de imagen¹:

- Hipertensión pulmonar precapilar (presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg, presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg) evaluada mediante cateterismo cardíaco derecho.
- Material trombótico organizado que ocluye las arterias pulmonares elásticas, hasta nivel de las ramas subsegmentarias.
- Al menos, un defecto segmentario de perfusión pulmonar confirmado por técnicas de imagen (gammagrafía, angio-TC o angiografía pulmonar).
- Un grado de afección variable de las arterias pulmonares de pequeño calibre.
- Un período previo de al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto.

Los grupos de trabajo del 6º Simposio Internacional de Hipertensión Pulmonar celebrado en Niza, cuyos resultados se han publica-

do recientemente², establecen un cambio en el criterio hemodinámico que define la hipertensión pulmonar precapilar, de manera que esta incluye a los pacientes con presión arterial pulmonar media mayor de 20 mmHg, resistencia vascular pulmonar mayor de 3 UW y presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg.

El concepto de enfermedad tromboembólica crónica (ETEC) incluye tanto a los pacientes con HPTEC como a aquellos que, sin desarrollar HP, permanecen sintomáticos tras la tromboembolia pulmonar (TEP) aguda, como consecuencia del desequilibrio en la relación ventilación/perfusión por aumento de la ventilación de espacio muerto.

Incidencia

La incidencia de la HPTEC es imprecisa. Los registros internacionales indican una incidencia anual que oscila entre 0,1-9,1% de los pacientes que sufren una TEP aguda. Un metaanálisis reciente sugiere una incidencia menor (0,56%) si se incluyen todos los pacientes con TEP sintomática; 3,22% si se incluyen solo quienes sobreviven a los 6 meses de la TEP, y 2,79% si se analizan solo los supervivientes sin comorbilidades mayores³. Diversos factores han mostrado ser predictivos del riesgo de HPTEC. Entre ellos, la recurrencia de la TEP aguda, la falta de causa conocida de esta, la persistencia de síntomas más allá de 2 semanas del episodio agudo, la ausencia de tratamiento trombolítico y la disfunción del ventrículo derecho o HP en el momento de la TEP aguda³.

Patología

La HPTEC se pone en marcha tras una TEP aguda, ya sea sintomática o silente, única o recurrente. En un subgrupo de pacientes no se llevará a cabo la resolución de la TEP mediante los mecanismos normales de la fibrinólisis, sino que se pondrán en marcha una serie de alteraciones fisiopatológicas que ocasionarán un grado variable de obstrucción persistente de las arterias pulmonares elásticas mayores de 500 μ de diámetro. La obstrucción es debida a la formación de bandas y redes intravasculares íntimamente adheridas al endotelio, junto a proliferación fibrosa irregular de la pared arterial⁴.

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos que llevan a que una TEP aguda derive en una lesión vascular crónica no están bien tipificados. Se han sugerido varios⁴:

- Angiogénesis inefectiva que impide que líneas celulares endoteliales penetren en el trombo liderando su reperfusión.
- Atenuación de la migración de los leucocitos debida a deficiencia en la formación y liberación de factores quimiotácticos.
- Cambios inflamatorios en la pared vascular que interfieren con la normal resolución del trombo.
- Trombos infectados por *Staphylococcus aureus* que altera la regulación mediada por el factor de crecimiento TGF- β .
- Anomalías en la fibrinogénesis, con producción de tipos de fibrinógeno anómalo con fallo en su adherencia.
- Estados de hipercoagulabilidad.

Todas estas alteraciones se ven favorecidas por la presencia de diversas condiciones subyacentes, como grupos sanguíneos diferentes al O, infecciones cardiovasculares (p. ej., cables de marcapasos o cortocircuitos arteriovenosos infectados), enfermedades inflamatorias crónicas (intestinal, reumática, osteomielitis), neoplasias malignas o anomalías tiroideas.

El desarrollo de una arteriopatía secundaria, que afecta a las arteriolas pulmonares periféricas, no solo es el responsable del empeoramiento clínico progresivo, sino también de la respuesta inadecuada al tratamiento de elección, la tromboendarterectomía⁴. Los mecanismos que llevan a esta arteriopatía se relacionan con el estrés generado por los cambios de presión sobre las paredes arteriolas, como consecuencia del hiperflujo desde ramas obstruidas hasta otras no afectadas. Esto ocasiona vasoconstricción y liberación de mediadores que liderarán la proliferación endotelial que lleva al remodelado de las arteriolas precapilares, similar al que se desarrolla en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). El incremento del gra-

diente de presión entre las arterias pulmonares obstruidas y ramas de la circulación bronquial ocasionará la apertura de anastomosis entre ambas circulaciones, no solo a la altura de arteriolas, sino también de capilares y vénulas, lo que añade un componente poscapilar a la HPTEC⁴. La arteriopatía periférica es responsable del incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que terminará ocasionando primero la sobrecarga y después la claudicación del ventrículo derecho, que llevará al fallecimiento del paciente si no se instaura un tratamiento adecuado.

Presentación clínica

La presentación clínica está dominada por la disnea progresiva a esfuerzos, presente en más del 99% de los pacientes. Más inconstantes son los edemas y la fatiga. El dolor torácico anginoso y el síncope se presentan en fases avanzadas de la enfermedad. Los síntomas son inespecíficos y similares a los que se presentan en otras formas de HP y en muchas enfermedades respiratorias y cardíacas crónicas. Si añadimos que la TEP aguda inicial pasa desapercibida hasta en el 62% de los casos, se explica un retraso en el diagnóstico y el tratamiento que sobrepasa el año y medio desde el inicio de los síntomas.

Los signos físicos también son superponibles a los presentes en otras formas de HP, e incluyen refuerzo del segundo ruido pulmonar, soplo de regurgitación tricuspídea, ritmo de galope ventricular e impulso palpable del ventrículo derecho. Conforme el fallo cardíaco derecho progresa, el paciente mostrará ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas. La hipoxemia, normalmente en intervalo moderado, es un hallazgo constante.

Algunos pacientes entran en el proceso diagnóstico ante la presencia de síntomas y signos físicos de HP. En otros, la enfermedad se sospecha a partir de antecedentes y de la existencia de factores de riesgo⁵.

El electrocardiograma suele mostrar signos de crecimiento y sobrecarga de cavidades derechas. Las pruebas de función respiratoria no se alteran; como mucho, muestran una reducción discreta de la capacidad vital (VC) y de la capacidad pulmonar total (TLC). La al-

teración funcional más constante es un descenso de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y de la presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO_2), así como elevación del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno [D(A-a)O_2], que traducen un estado de hiperventilación inefectiva por aumento del espacio muerto⁵. La radiografía de tórax es poco expresiva en los periodos iniciales. En fases más avanzadas, muestra crecimiento de cavidades cardíacas derechas.

Diagnóstico

La falta de especificidad de los datos clínicos, la ausencia o levedad de los síntomas en fases iniciales de la enfermedad y el hecho de que la TEP aguda pueda pasar desapercibida en un importante número de casos hacen que el diagnóstico de la HPTEC requiera un elevado índice de sospecha.

El diagnóstico de la HPTEC se centrará en tres aspectos fundamentales: la constatación de la existencia de HP por ecocardiografía, la demostración de lesiones arteriales pulmonares obstructivas mediante técnicas de imagen y la confirmación diagnóstica y valoración hemodinámica mediante cateterismo cardíaco derecho.

Ecocardiografía

En pacientes con historia sugestiva de HPTEC, al igual que en todos en quienes se sospeche HP, las guías clínicas actuales recomiendan la realización de una ecocardiografía como técnica de rastreo⁶. El estudio valorará tanto datos funcionales como anatómicos. Entre los primeros, se incluyen: la estimación de la presión sistólica pulmonar (en función de la velocidad pico del reflujo tricúspide), la presión de la aurícula derecha (evaluada por el grado de colapso inspiratorio de la vena cava inferior), el gradiente de presiones auriculoventriculares y el acortamiento del tiempo de aceleración pulmonar. Los signos anatómicos de HP incluyen: crecimiento de cavidades derechas, hipertrofia de ventrículo derecho, aplanamiento y movimiento paradójico del septo interventricular⁶.

Los hallazgos pueden estar ausentes en estadios precoces, por lo que la enfermedad puede ser infradiagnosticada en un 10-30% de los pacientes⁵. En los casos en los que los datos clínicos sugieran HPTEC pero la ecocardiografía no lo confirme (baja probabilidad de HP), se puede plantear la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Este aporta datos similares en pacientes con enfermedad tromboembólica crónica no hipertensiva. Los hallazgos más consistentes son los que expresan limitación cardíaca e ineficiencia ventilatoria pese a hiperventilación⁵. Actualmente, no existen estudios que avalen el valor de la prueba con esta indicación⁶.

Cuando los hallazgos ecocardiográficos son indeterminados o muestran una probabilidad alta, debemos profundizar en el estudio mediante una técnica de imagen.

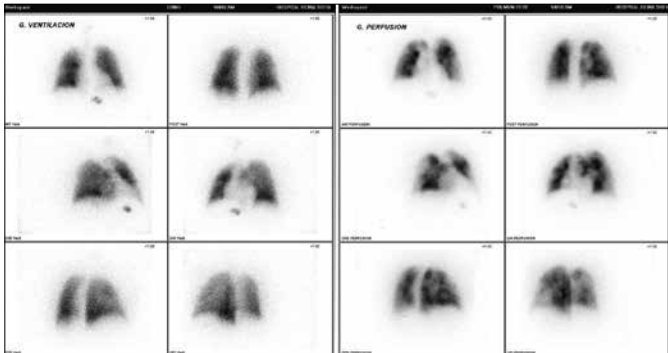


Figura 1. Gammagrafía pulmonar de ventilación y de perfusión.

Gammagrafía pulmonar de ventilación (izquierda) tras inhalación de partículas de Tc 99m. PART: distribución homogénea del radiotrazador en ambos pulmones, sin evidencia de áreas o segmentos hipoventilados.

Gammagrafía pulmonar de perfusión (derecha) tras inyección i.v. de 4,5 mCi de macroagregados de albúmina con Tc 99m. MAA: defectos de perfusión de base periférica y distribución subsegmentaria.

Técnicas de imagen

Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión

La gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión (V/Q) es el procedimiento de elección para descartar la HPTEC^{5,6}. Una V/Q normal descarta la enfermedad con una sensibilidad del 90-100%, una especificidad del 94-100% y un valor predictivo negativo superior al 98%⁶. Estos datos avalan la superioridad de la V/Q frente a otras técnicas de imagen, como la angiografía convencional, con menor rentabilidad diagnóstica. Pese a ello y a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, la V/Q suele ser infrutilizada por los clínicos. El hallazgo característico en la HPTEC es la existencia de uno o más defectos de perfusión en cuña, junto a un patrón normal en el estudio de ventilación^{5,6} (fig. 1).

Tomografía computarizada con adquisición de contraste intravenoso (angio-TC)

Por su elevada sensibilidad y especificidad, es la técnica de elección para el diagnóstico de la TEP. Sin embargo, su papel en la HPTEC no está tan bien definido^{5,6}.

Las anomalías vasculares de la angio-TC, en presencia de HPTEC, incluyen: aumento de diámetro de las arterias pulmonares centrales, estrechamiento de las ramas periféricas y trombos excéntricos adheridos a las paredes arteriales que ocasionan un grado variable de obstrucción (muy distintos a los trombos frescos, de disposición central, que definen el TEP agudo). Aunque no es un dato específico, ni constante, puede detectarse dilatación de las arterias bronquiales. La atenuación en mosaico del parénquima pulmonar expresa la alternancia de zonas hipoperfundidas con otras normales y es útil para discriminar entre TEP aguda y HPTEC⁵.

Aunque la angio-TC puede revelar con mayor detalle las características de las lesiones vasculares obstructivas (engrosamientos, bandas y redes fibrosas), su sensibilidad (51-94%) es inferior a la gammagrafía, lo que la invalida como técnica de rastreo en la HPTEC^{5,6}.

Angiografía pulmonar

La angiografía selectiva de las arterias pulmonares mediante cateterismo venoso es considerada actualmente la técnica ideal para determinar el grado de afección y la localización de las lesiones anatómicas como paso previo a la cirugía de la HPTEC, por lo que suele ser realizada en centros de referencia donde se valoran las opciones de tratamiento médico-quirúrgico-instrumental. La técnica de sustracción digital mejora el contraste vascular, y el uso de dos proyecciones define mejor la naturaleza y la localización de las lesiones obstructivas. Los hallazgos incluyen: estenosis arteriales, dilataciones postestenóticas, oclusiones en fondo de saco, bandas y redes intraluminales y áreas de hipoperfusión periférica de carácter segmentario o subsegmentario (fig. 2).



Figura 2. Arteriografía pulmonar.

Arteriografía pulmonar derecha: múltiples defectos de repleción en arterias segmentarias del lóbulo inferior y alguna subsegmentaria del lóbulo superior.

Otras técnicas de imagen

Los avances actuales en la tecnología permiten combinar el análisis morfológico y funcional de los pulmones. Así, la angiotomografía computarizada mediante energía dual proporciona planos del volumen sanguíneo pulmonar que se correlacionan con la perfusión pulmonar con elevada sensibilidad y especificidad.

La resonancia magnética (RM) proporciona una evaluación anatómica y funcional de la circulación pulmonar y del corazón. Las técnicas 3D y 4D con contraste mejorado aumentan el rendimiento de la exploración. El alto coste, tanto en equipamiento como en tiempo, y la falta de disponibilidad generalizada hacen que hoy día la RM no se incluya en el algoritmo diagnóstico de la HPTEC, por lo que su utilización depende en gran medida de la práctica local⁵.

El valor actual de la tomografía por emisión de positrones (PET) se reduce al diagnóstico diferencial entre lesiones trombóticas (que no muestran realce de contraste) y sarcomas vasculares o arteritis de Takayasu (que presentan un elevado incremento de la actividad metabólica endoluminal o en la pared arterial)⁵.

Cateterismo cardíaco derecho

El cateterismo cardíaco derecho (CCD) es el único método validado para confirmar el diagnóstico de HP, en cualquiera de sus formas. Todo paciente en el que la ecocardiografía y las técnicas de imagen sugieran HPTEC deberá ser derivado a un centro experto mediante CCD. Si la logística del centro lo permite, es conveniente que la angiografía pulmonar y el CCD se realicen de forma simultánea, para evitar la repetición de técnicas invasivas. El CCD no solo confirma el diagnóstico de HPTEC, sino que evalúa la gravedad de las alteraciones hemodinámicas, que son factores predictivos del riesgo y de los resultados tras la tromboendarterectomía. La constatación de HP precapilar en pacientes con obstrucción por material trombótico organizado confirma definitivamente la HPTEC.

La figura 3 muestra el algoritmo diagnóstico propuesto para la HPTEC.

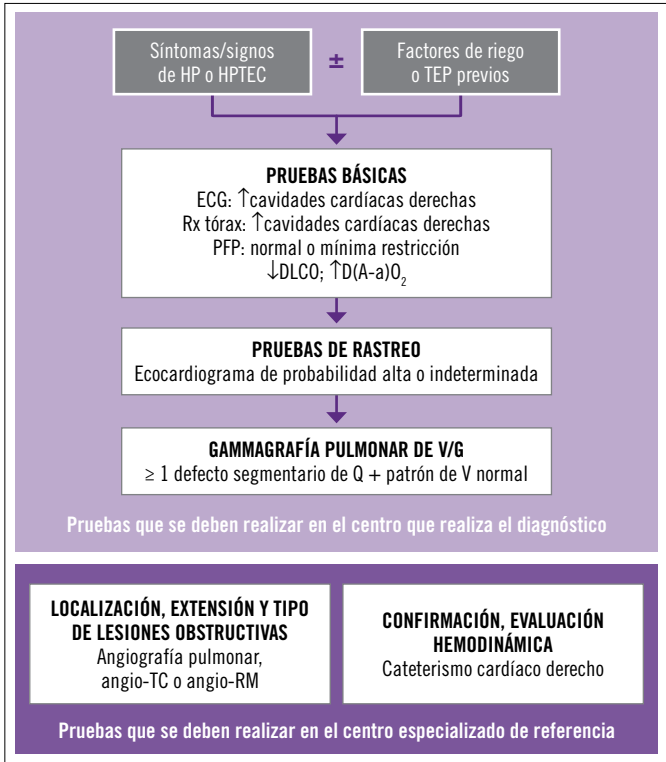


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

angio-RM: angiografía mediante resonancia magnética; angio-TC: angiografía mediante tomografía computarizada; D(A-a)O₂: diferencia alvéolo-arterial de oxígeno; DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; ECG: electrocardiograma; gammagrafía de V/Q: gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PFP: pruebas de función pulmonar; Q: perfusión pulmonar; Rx tórax: radiografía de tórax; TEP: tromboembolia pulmonar; V: ventilación.

Tratamiento

El tratamiento de la HPTEC se sustenta sobre tres pilares: el tratamiento quirúrgico, el tratamiento farmacológico y las técnicas intervencionistas.

Tromboendarterectomía pulmonar

Las guías europeas para el protocolo diagnóstico-terapéutico de la HP recomiendan la tromboendarterectomía de las arterias pulmonares (EAP) para todos los pacientes con HPTEC que muestren lesiones vasculares accesibles y reúnan criterios de operabilidad⁶. La proporción de casos que se consideran inoperables oscila entre el 10-50%.

La evaluación de candidatos a EAP deberá ser realizada por un equipo multidisciplinario integrado por cardiólogos, neumólogos y cirujanos^{6,7}, al que pueden sumarse radiólogos, anestelistas e intensivistas. Este equipo deberá dar respuesta a tres preguntas: ¿es adecuada la cirugía para el grado de afección clínica?, ¿son las lesiones accesibles?, ¿son los riesgos potenciales asumibles? Desde un punto de vista hemodinámico, los pacientes a quienes se realiza EAP muestran valores preoperatorios de RVP entre 700-1.110 dyn/s/cm⁵. Estos valores implican una importante limitación funcional y un mal pronóstico en ausencia del tratamiento quirúrgico. En pacientes con menor grado de afección, la indicación habrá de ser individualizada y tendrá en consideración circunstancias particulares como la afección extensa limitada a un solo pulmón, el estilo de vida y las expectativas del paciente (p. ej., atletas profesionales) o la residencia en zonas de gran altitud⁷.

El equipo quirúrgico deberá valorar en qué grado contribuyen al incremento de la presión pulmonar la obstrucción tromboembólica central, potencialmente eliminable, y la enfermedad microvascular distal. Hasta el momento, esta apreciación es imprecisa y se basa en la estimación de la proporcionalidad entre el grado de obstrucción valorado por las técnicas de imagen y el nivel de la RVP medida en el estudio hemodinámico⁷.

Por último, habrá que considerar la existencia de comorbilidades que puedan poner en peligro la supervivencia perioperatoria, como enfermedad coronaria no subsidiaria de revascularización, enfermedad pulmonar crónica avanzada, insuficiencia renal o hepática y estados de hipercoagulabilidad⁷.

La EAP se realiza mediante esternotomía media y bajo *bypass* cardiopulmonar e hipotermia profundada, con periodos de parada cardiocirculatoria de un máximo de 20 minutos, con el fin de evitar el flujo sanguíneo colateral a través de las arterias bronquiales. Tras la incisión en su origen de una de las arterias pulmonares principales, se procede a identificar el plano de clivaje entre la capa media y la íntima y a la disección roma de esta junto al material trombótico adherido, que se prolongará hasta las ramas subsegmentarias si fuera necesario. Una vez retirado todo el material trombótico, se procede al cierre vascular y a reanudar la circulación, para pasar a repetir el procedimiento en el lado contralateral⁸.

Si la EAP se realiza con éxito, se aprecia una reducción drástica e inmediata de la RVP (hasta un tercio de su valor inicial) y la reversión progresiva del remodelado ventricular, con mejoría de la fracción de eyección de ambos ventrículos. La situación funcional revierte a la normalidad y mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida⁹.

Los resultados de la EAP dependen fundamentalmente de dos factores. En primer lugar, de la localización de las lesiones obstructivas: los resultados son mejores cuando están afectadas las ramas proximales a las arterias subsegmentarias (tipos 1 y 2 de la clasificación de Jamieson)⁹. El segundo factor está ligado a la experiencia del equipo médico-quirúrgico-intensivista. La mortalidad intrahospitalaria del procedimiento está en torno al 4,5% y se reduce conforme aumenta la experiencia de los equipos (hasta el 2,2% comunicada por los grupos más expertos). Las complicaciones específicas de la EAP son el edema de reperfusión (que llega a afectar, en mayor o menor grado, a más del 40% de los casos) y la persistencia de

la HP (que afecta al 11-35% de los pacientes). Otras complicaciones comunes a la cirugía cardiorádica son: arritmias, derrame pericárdico, hemorragias, atelectasias, complicaciones neurológicas y disfunción diafragmática⁷.

Tratamiento médico

Desde que se confirma el diagnóstico de HPTEC, la primera medida terapéutica que se debe instaurar es el tratamiento anticoagulante, que se mantendrá de por vida, con antagonistas de la vitamina K. Aunque no ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados, esta medida terapéutica está hoy día fuera de discusión⁶. Otras medidas incluyen el uso de diuréticos (cuando esté indicado) y de oxígeno (en caso de hipoxemia).

La similitud entre las alteraciones que presentan los vasos pulmonares de pequeño calibre en la HPTEC y en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha sido la base racional para el tratamiento con fármacos específicos en la HPTEC⁶. Diversos estudios han sugerido la eficacia de fármacos específicos para la HAP cuando fueron utilizados en la HPTEC. La mayoría fueron estudios no controlados o con un número reducido de pacientes.

Hasta ahora, solo cuatro ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo han valorado la eficacia del tratamiento farmacológico en la HPTEC: un estudio con sildenafil, otro con bosentán (BENEFIT), un estudio con riociguat (CHEST) y otro con macitentan (MERIT). Las características y los resultados más relevantes de cada uno se muestran en la tabla 1.

Las indicaciones del tratamiento farmacológico de la HPTEC se limitan a aquellos casos estimados como no candidatos a cirugía mediante EAP por un equipo experto o por más de uno, si se contempla una segunda opinión acerca de la indicación quirúrgica, así como los pacientes con enfermedad persistente o recidivante tras la EAP. No hay evidencia de que el uso de medicamentos específicos antes de la EAP mejore los resultados, por lo que el tratamiento médico no debe retrasar la cirugía (cuando está indicada).

Tabla 1. Estudios aleatorizados controlados de tratamientos medicamentosos específicos en HPTEC

	SILDENAFILO	BENEFIF	CHEST	MERIT-1
Número de pacientes	19	157	261	80
Tratamiento activo	Sildenafil	Bosentán	Riociguat	Macitentán
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Duración del estudio (semanas)	12	16	16	24
Población n (%):	10 (52,6%)	96 (70,1%)	189 (72,4%)	80 (100%)
inoperables	9 (47,4%)	41 (29,9%)	72 (27,6%)	
Tratamiento de base (no/sí)	19/0	157/0	261/0	31/49
Objetivo principal	Cambio en la PM6M	Cambios en la RVP y en la PM6M	Cambio en la PM6M	Cambio en la RVP (% del valor basal)
Efecto sobre PM6M (metros)	+18 (-24-59) p = n/s	+2 (-23-7) p = n/s	+46 (25-67) p < 0,001	+34 (3-65) p < 0,05
Efecto sobre RVP (Dyn/s/cm ⁻⁵)	-6 p < 0,05	-24% (-32--16%) p < 0,001	-246 (-333--190) p < 0,001	0,84 (0,7-0,99) p < 0,05
Efecto sobre PAPm (mmHg)	-2 (-12-0) p n/s	-3 (-5-0) p n/s	-5 (-7--3) p < 0,001	-2 (-6--2) p n/s

n/s: estadísticamente no significativo; PAPm: presión arterial pulmonar media; PM6M: prueba de marcha de los 6 minutos; RVP: resistencia vascular pulmonar.

En función de los resultados del estudio CHEST, el riociguat es, hasta ahora, el único fármaco específico aprobado en Europa y en Estados Unidos para el tratamiento de la HPTEC inoperable o persistente-recidivante, con recomendación de clase I⁶. Según las guías europeas de práctica clínica, el resto de fármacos específicos para la HAP podrían ser valorados para el tratamiento de pacientes sintomáticos considerados inoperables, aunque con un menor grado de recomendación (clase IIb) y fuera de ficha técnica⁶.

El tratamiento médico consigue supervivencias en pacientes con HPTEC que alcanzan el 97-100% en torno a los 4 años.

Angioplastia pulmonar con balón

La angioplastia pulmonar con balón (APB) es una técnica instrumental que está cobrando relevancia en los últimos 5 años, sobre todo en grupos japoneses. Se propone como alternativa a la EAP en pacientes con HPTEC sintomáticos considerados malos candidatos al tratamiento quirúrgico, ya sea por comorbilidades o por predominio de la enfermedad vascular distal. Una segunda indicación sería el tratamiento combinado por persistencia o recurrencia de la HPTEC tras la EAP o por diferente afección en ambos pulmones: es subsidiaria de EAP la afección de ramas arteriales principales en un pulmón, y accesible a la angioplastia la afección de arteriolas distales en otro¹⁰.

La técnica consiste en realizar un cateterismo hasta llegar a las arterias pulmonares. Se realiza angiografía para valorar las lesiones; a continuación, se pasa una guía metálica a través de una arteria segmentaria obstruida y, a través de ella, un catéter balón que se inflará para lograr la apertura o dilatación del vaso. El procedimiento se repite en tres o cinco segmentos afectados en cada sesión. Se suelen requerir una media de cuatro sesiones en tiempos distintos para un tratamiento completo⁹. Las complicaciones más frecuentes son el edema de reperfusión y la perforación vascular¹¹.

Bibliografía

1. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. *Eur Respir Rev.* 2015;24:246-52.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
3. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49:1601792.
4. Lang IM, Dorfmueller P, Noordegraaf AV. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:S215-S221.
5. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160108.
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. *Eur Respir J.* 2015;46:903-75.
7. Martín Suárez S, González Vargas T, Pacini D, Di Bartolomeo R, Galiè N. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: caracterización, endarterectomía pulmonar y nuevas opciones terapéuticas. *Cir Cardio.* 2018;25:93-101.
8. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, Poch D, Ang L, Behnamfar O, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1468-86.
9. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160111.
10. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160119.
11. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, Patel P, Poch D, Kim NH. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intervent Cardiol Clin.* 2018;7:103-17.

CAPÍTULO 6

Hipertensión arterial asociada a otros problemas médicos: portopulmonar, VIH, anemia hemolítica, sarcoidosis, esquistosomiasis

Francisco José García Hernández* y Juan José Ríos Blanco**

* Servicio de Medicina Interna, Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

** Servicio de Medicina Interna, Grupo Hipertensión Pulmonar, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Hipertensión portopulmonar

El término de hipertensión portopulmonar (HTPoP) se refiere a la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que se asocia a hipertensión portal (HTP). Es una complicación bien reconocida de la enfermedad hepática crónica. El síndrome hepatopulmonar (SHP) es un proceso diferente, caracterizado por insuficiencia respiratoria hipoxémica por incremento del cortocircuito intrapulmonar, con el que puede confundirse.

Epidemiología

La prevalencia de la HTPoP varía de acuerdo con la población estudiada y la definición hemodinámica utilizada, y oscila entre el 2 y el 6% de pacientes con cirrosis. Respecto a la carga total de pacientes con HAP, los que padecen HTPoP representan el 4,9% de los pacientes incluidos en el registro nacional americano de HAP, el 6% del español y el 10,4% del francés^{1,2}. En la cohorte del hospital Virgen del Rocío suponen el 6,8% de la serie total de pacientes.

La HTPoP puede desarrollarse con independencia de la gravedad de la enfermedad hepática, aunque su prevalencia sería mayor en pacientes con enfermedad hepática avanzada evaluados para trasplante hepático (TH) con tasas que varían entre el 3,5 y el 16,1%. La hepatopatía alcohólica es la causa más prevalente de HTP y, por tanto, también de HTPoP. En cuanto al riesgo relativo, parece que el riesgo de desarrollar HTPoP es mayor entre mujeres y entre pacientes con hepatopatía autoinmune, y menor entre pacientes con hepatitis C¹⁻³.

Patogenia

Se desconoce la causa de la HTPoP, aunque se han propuesto varias teorías. Como en la HAP idiopática (HAPi), es posible que exista un desequilibrio entre mediadores vasoconstrictores y vasodilatadores, o factores pro y antiangiogénicos. En pacientes con HTP, algunas sustancias procedentes del aparato digestivo, y normalmente aclaradas por el metabolismo hepático, podrían alcanzar la circulación pulmonar a través de colaterales portosistémicas y ejercerían efectos nocivos sobre el endotelio vascular pulmonar. Además, la cirrosis y la HTP pueden activar directa o indirectamente varios tipos celulares para inducir y liberar mediadores vasoactivos. La disfunción endotelial, asociada con factores genéticos o epigenéticos mal caracterizados, puede conducir al desarrollo de remodelado de las pequeñas arterias pulmonares. Entre las sustancias candidatas, se hallan: serotonina, interleucina-1, endotelina-1, glucagón, secretina, tromboxano B₂ y péptido intestinal vasoactivo. Se han detectado concentraciones plasmáticas aumentadas de estos mediadores en pacientes con HTP.

La mitad de pacientes con cirrosis sufre un síndrome circulatorio hiperkinético, caracterizado por un gasto cardíaco (GC) aumentado con resistencia vascular sistémica baja. Estaría condicionado por aumento del tono simpático, del retorno venoso (a través de anastomosis portocava) y de mediadores proinflamatorios. Este GC aumentado puede determinar disfunción endotelial por estrés de cizallamiento.

También podrían participar mecanismos inflamatorios. Se detectan niveles elevados de citocinas e interferón gamma en pacientes

con hepatopatía crónica. La translocación bacteriana desde el intestino, promovida por aumento de la proliferación bacteriana en la luz y permeabilidad aumentada de la pared, facilita la endotoxemia en cirróticos. La endotoxina alcanza la circulación sistémica gracias a la anastomosis portocava y la actividad fagocítica alterada de las células de Kupffer. Así, el pulmón recibe sangre no filtrada por el hígado y se convierte en el primer filtro, lo que provoca toxicidad endotelial pulmonar directa. Este fenómeno causa aumento de la actividad fagocítica pulmonar y reclutamiento de macrófagos al espacio intravascular, normalmente ausentes. La migración del sistema fagocítico desde el hígado hasta el pulmón tiene consecuencias sobre la circulación pulmonar, pues perpetúa un proceso inflamatorio local que contribuye a la disfunción endotelial y al desarrollo de una vasculopatía pulmonar^{1,2}.

La baja frecuencia de HTPoP entre pacientes con HTP sugiere una predisposición genética, pobremente caracterizada hasta ahora.

Patología y presentación clínica

Los hallazgos histopatológicos son indistinguibles de la HAPi.

La mayoría de pacientes con diagnóstico de HTPoP tiene datos claros de HTP y HAP, aunque algunos expresan síntomas solo de uno u otro problema. Las manifestaciones de HTP suelen preceder a las de HAP, con un intervalo entre ambos diagnósticos de entre 2 y 15 años. Con relativa frecuencia, los pacientes con HTPoP se encuentran asintomáticos y se diagnostican durante el estudio pre-TH^{1,2,4}.

Evaluación diagnóstica

El algoritmo diagnóstico es común para todos los pacientes con hipertensión pulmonar (HP). Se puede aprovechar la realización del cateterismo cardíaco derecho (CCD) para medir la presión venosa hepática enclavada como confirmación de la existencia de HTP^{1,2,4,5}. El diagnóstico se confirma con la detección de HP precapilar, cuando existe HTP o no se puede identificar otra causa alternativa de HAP.

La HTP se asocia con frecuencia a una circulación hiperdinámica, resultante del incremento del gasto cardíaco y/o la volemia. Los pacientes con este patrón de HP se caracterizan por una resistencia vascular pulmonar (RVP) baja, y reflejan un aumento pasivo de la presión arterial pulmonar (PAP) (síndrome hepatopulmonar). El valor umbral de 3 UW probablemente sea excesivo y puede excluir el diagnóstico en pacientes con HTPoP en fase inicial. Una RVP > 2 UW en el contexto de un síndrome circulatorio hiperdinámico puede reflejar un remodelado vascular pulmonar precoz. Así, estos pacientes deberían monitorizarse estrechamente².

Se recomienda realizar un estudio de cribado diagnóstico mediante ecocardiograma a todos los pacientes con HTP. Si se encuentra un jet de insuficiencia tricuspídea > 3,4 m/sg (equivalente a una PAP sistólica estimada > 50 mmHg), dilatación de cámaras derechas o disfunción del ventrículo derecho, se recomienda completar la evaluación diagnóstica con la realización de un CCD⁶.

Tratamiento

La mayoría de opciones terapéuticas se han extrapolado de estudios realizados en pacientes con otras formas de HAP (sobre todo HAPi y asociada a colagenosis o cardiopatía congénita). Su impacto sobre pacientes con HTPoP aún está bajo investigación.

Es esencial realizar una evaluación basal de la gravedad de la HTPoP, dado que la respuesta al tratamiento se valorará según el cambio producido a partir de la situación basal (evaluación hemodinámica, capacidad de esfuerzo, clase funcional).

Medidas generales

- No se recomienda el tratamiento anticoagulante, sobre todo en pacientes con insuficiencia hepática grave, trombocitopenia y/o varices esofágicas no controladas.
- Dado que la sobrecarga hidrosalina es frecuente, ante la combinación de insuficiencia cardíaca derecha y disfunción hepática, la mayoría de pacientes requerirán diuréticos.

- Se recomienda oxigenoterapia continua si $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg.
- El tratamiento betabloqueador para la prevención de las varices esofágicas puede asociarse con empeoramiento significativo de la capacidad de esfuerzo, por su acción inotropa negativa y aumento de la RVP (se recomienda sustituirlo por ligadura de las varices).
- Los TIPS (*shunts* portosistémicos intrahepáticos transyugulares) están desaconsejados en el tratamiento de la HTPoP; este procedimiento puede aumentar la precarga del ventrículo derecho (VD) y precipitar una situación de insuficiencia cardíaca derecha^{1,2,4}.

Tratamiento avanzado

El tratamiento de pacientes con HTPoP con fármacos específicos para la HAP se basa en los resultados de su empleo en la HAPi, ya que los pacientes con hepatopatía crónica se excluyeron de los ensayos clínicos. Los datos derivados de estudios retrospectivos y observacionales son alentadores aunque, hasta el momento, no son suficientes para recomendar ningún tratamiento específico.

En general, los pacientes son candidatos a tratamiento avanzado si se encuentran en clase funcional II-IV. No es necesario realizar prueba de vasorreactividad porque el tratamiento vasodilatador puro no determina beneficios y puede causar hipotensión arterial significativa por vasodilatación sistémica y disminución del llenado del VD en unos pacientes que son especialmente susceptibles, dada la baja resistencia vascular sistémica habitual.

- **Antagonistas de los receptores de endotelina (ARE).** Varios estudios retrospectivos sugieren que el bosentán es eficaz y bien tolerado en la HTPoP. No se apreciaron elevaciones intensas de transaminasas en esos estudios, pero no se aconseja utilizarlos en pacientes con elevación basal superior al triple del límite normal. Se debe vigilar estrechamente la cifra de transaminasas a lo largo de todo el seguimiento y, además, hay que estar alerta para detectar una potencial retención hidrosalina inducida por el tratamiento. Existen pocos datos sobre el perfil farmacocinético de los ARE en

cirróticos, y podría ser que en pacientes con cirrosis más avanzada se alterara la farmacocinética del bosentán.

Algunos estudios encuentran una eficacia similar para el ambrisentán, con la ventaja potencial de producir menor hepatotoxicidad y la ausencia de interacciones medicamentosas^{1,2,4}.

Recientemente se han dado a conocer los resultados del estudio PÓRTICO, un ensayo clínico a 12 semanas con macitentán en pacientes con HTPoP (datos aún no publicados al escribir estas líneas). Se comprobó una reducción significativa de la RVP y la PAP media (PAPm) y un aumento significativo del índice cardíaco frente a placebo, sin diferencias significativas en el test de la marcha de 6 minutos, la clase funcional ni en los efectos hepatotóxicos.

- **IPD-5 y GCS.** Pequeños estudios retrospectivos han comunicado que el sildenafil mejoró la capacidad funcional y los valores hemodinámicos sin problemas de seguridad. La mayoría de tales estudios incluyeron a pacientes en espera de TH. No hay estudios con tadalafilo. Estos fármacos tienen la ventaja de no ser hepatotóxicos^{1,2,4}. Los datos sobre la eficacia de riociguat, estimulador de la guanilato ciclasa, son escasos. En el ensayo clínico PATENT-1, a 12 semanas, se incluyeron 13 pacientes con HTPoP; en un análisis *post hoc*, se comprobó mejoría de la distancia media recorrida en la prueba de la marcha con mejoría o estabilidad de la clase funcional, mejoría que se mantuvo durante los 2 años siguientes en el estudio abierto de extensión PATENT-2, con buena tolerancia⁷.
- **Prostanoides.** Pequeños estudios retrospectivos comunicaron efectos favorables del tratamiento con epoprostenol sobre el estado funcional y las variables hemodinámicas. Dada la necesidad de un catéter venoso central permanente y los riesgos asociados a este, se reserva para pacientes con mayor deterioro o como puente al TH con necesidad de rápida mejoría hemodinámica. Otros prostanoides más estables (iloprost inhalado o treprostinil subcutáneo) se han utilizado, pero los estudios publicados incluyen a un número demasiado pequeño de pacientes para extraer conclu-

siones. No hay experiencia con el agonista de los receptores de prostaciclina selexipag^{1,2,4}.

- **Efectos de los fármacos específicos de HP en la HTP.** Se ha sugerido que estos tratamientos podrían influir sobre la HTP por su potencial acción de vasodilatación esplácnica, aunque no hay datos claros. Se recomienda estar atentos a la posible aparición de signos de HTP descompensada, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad hepática más avanzada.

El impacto de los fármacos específicos de la HAP sobre la supervivencia de pacientes con HTPoP no se ha establecido claramente.

Trasplante hepático

Al contrario que el SHP, la HTPoP no es indicación de TH. Los pacientes con HTPoP y deterioro hemodinámico grave no son candidatos a TH por riesgo perioperatorio de muerte inaceptablemente alto (100% si PAPm > 50 mmHg y 50% si PAPm > 35 mmHg en un metanálisis de Krowka et al.⁸). Estos pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca derecha grave durante la cirugía o justo después debido a importantes cambios hemodinámicos provocados tanto por el clampaje de la vena cava como por la reperusión del injerto, que provoca un incremento de la precarga del VD. También se han observado casos de empeoramiento de la HTPoP más tardío, 4 a 6 meses tras el TH, lo que puede requerir reajuste del tratamiento. Durante los primeros 6 meses post-TH se han descrito casos raros de diagnóstico *de novo* de HTPoP.

Pasados los 6 primeros meses post-TH, asociados con riesgo aumentado de empeoramiento de la HTPoP, suele observarse estabilización, mejora o normalización de la hemodinámica pulmonar, con la posibilidad de reducir o incluso interrumpir el tratamiento específico.

Se debe iniciar tratamiento específico en todos los pacientes candidatos a TH con una PAPm > 35 mmHg, con el objetivo de reducir la PAPm y la RVP y mejorar la función del VD, como puente al TH. La meta sería alcanzar una PAPm < 35 mmHg, o un valor

entre 35-50 mmHg con buena función del VD y RVP < 4 UW. La mortalidad en lista de espera de TH es mayor para pacientes con HTPoP, y se asocia a la gravedad de ambos procesos. Por ello, se debería prescindir de, o modular, la puntuación MELD (usada para pronosticar la supervivencia entre pacientes con hepatopatía crónica) para reducir el tiempo en lista de espera y el riesgo de empeoramiento hemodinámico durante este periodo^{1,2,9}.

Supervivencia

Los datos de supervivencia son muy heterogéneos entre las distintas series. Fue similar a la de pacientes con HAPi en el registro de Francia, pero peor en los registros de Estados Unidos, España y Reino Unido, y lo mismo ocurre en la serie del hospital Virgen del Rocío. En el registro nacional del Reino Unido, la mediana de supervivencia fue de 3,75 años; la tasa de supervivencia a 1, 2, 3 y 5 años fue del 85%, 73%, 60% y 35%, respectivamente. Probablemente, los datos de supervivencia estén condicionados tanto por la intensidad de las alteraciones hemodinámicas como por la gravedad de la enfermedad hepática subyacente^{1,2,10,11}.

Hipertensión pulmonar asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Se estima que 34 millones de personas están infectadas en todo el mundo por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El advenimiento del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) ha permitido una reducción drástica de la mortalidad, fundamentalmente condicionada por la disminución de complicaciones infecciosas¹². Sin embargo, las complicaciones cardiovasculares, y, entre ellas, la hipertensión arterial pulmonar (HAP), continúan siendo importantes causas de morbimortalidad. La HAP asociada a la infección VIH se ha situado dentro del grupo 1 de la clasificación de la enfermedad¹³ y se ha mantenido en este grupo en la última reunión mundial celebrada en Niza en febrero de 2018⁵.

Epidemiología

La HAP asociada a la infección por el VIH es poco frecuente (en torno al 0,5% de los pacientes infectados), lo que supone una prevalencia muy superior a la población general no infectada. Esta cifra descrita en la era pre-TARGA no se ha modificado con trabajos realizados posteriormente¹⁴, en los que se ha comunicado una prevalencia del 0,46%, lo que apunta al poco impacto que el TARGA supone en la prevención de la aparición de la HAP en los pacientes infectados por el VIH. En España se ha descrito una prevalencia del 10% en estudios donde el diagnóstico se realizó solo mediante ecocardiografía¹⁵, y que deben ser validados en otros en los que el diagnóstico se establezca por cateterismo cardíaco derecho. Las características de los pacientes infectados descritos en las publicaciones médicas son: varón joven, adicto a drogas por vía parenteral, con coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) en un porcentaje relevante y con una cifra de CD4 en torno a 250 cel/ μ l. Es posible que la mayor proporción de adictos a drogas por vía parenteral y la frecuente coinfección por el VHC condicione una mayor prevalencia de la enfermedad en nuestro entorno¹⁶.

Patogenia de la hipertensión arterial pulmonar asociada al VIH

La histopatología de la HAP asociada al VIH parece ser similar a la de los pacientes no infectados. No se ha demostrado la presencia de partículas ni de material genético del virus en las lesiones vasculares de estos pacientes, por lo que el virus parece actuar de forma indirecta a través de la inflamación y la disfunción endotelial. Es posible que existan factores dependientes del virus, en un contexto de predisposición genética del huésped, y que, además, factores ambientales condicionen el desarrollo de HAP en estos pacientes (fig. 1).

- Entre los factores dependientes del virus destacan diversas proteínas virales: la proteína NEF (*negative factor*), que condicionaría una proliferación de células endoteliales resistentes a la apoptosis

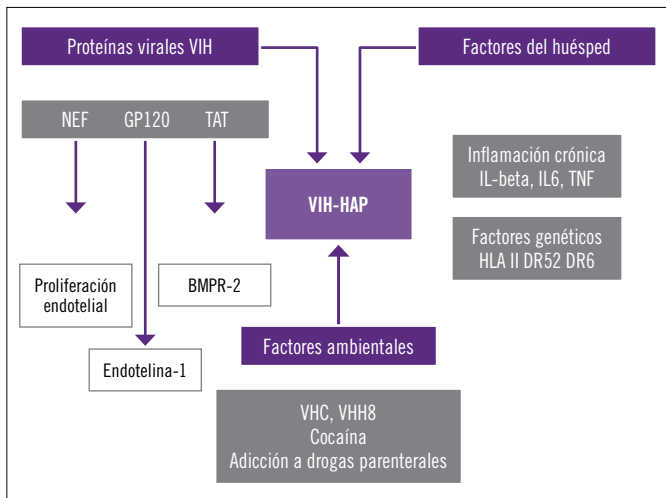


Figura 1. Factores responsables de la patología de hipertensión pulmonar en paciente con infección VIH.

VHC: virus de la hepatitis C; VHH8: virus herpes 8; IL: interleucina;
TNF: factor de necrosis tumoral.

y que contribuiría así a la vasculopatía pulmonar; la gp120, que estimula la producción de endotelina-1, que contribuye a la vasoconstricción y proliferación celular, y la TAT (factor transactivador del VIH), que inhibe la expresión del receptor tipo 2 de la proteína morfogénica ósea (BMPR2), lo que contribuye a la proliferación de células endoteliales.

- Entre los factores dependientes del huésped la producción de IL-1-beta, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa ante la infección vírica contribuyen a la patogénesis de la HAP. Por otra parte, se ha demostrado un incremento de la frecuencia de HLA clase II DR52 y DR6 respecto a los pacientes con infección por VIH sin HAP¹⁷.

- Entre los factores ambientales queda por definir el verdadero papel de la coinfección por el VHC o el virus herpes, así como el papel del consumo de cocaína sobre el remodelado de la vascularización pulmonar¹⁸.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la HAP en los pacientes con infección por el VIH no difiere sustancialmente de la que presentan los pacientes con HAPi, si bien en el paciente infectado existen con frecuencia otras comorbilidades que pueden enmascarar el diagnóstico. La disnea progresiva supone el síntoma más frecuente, presente en el 85% de los pacientes, seguida de la tos no productiva, la astenia y el síncope o presíncope. Sin embargo, el intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es inferior al de los pacientes con HAPi (6 meses frente a 2,5 años)¹⁹.

Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico no difiere sustancialmente del establecido en la HAPi. La realización del cateterismo cardíaco derecho es esencial para confirmar el diagnóstico y considerar el inicio de un tratamiento. Además, en este grupo de pacientes el ecocardiograma puede estimar la presión pulmonar arterial sistólica de forma incorrecta hasta en un 19,7% de los casos²⁰. La prevalencia descrita de la enfermedad no parece aconsejar la realización sistemática de cribado con ecocardiografía a los pacientes con infección VIH asintomáticos; sin embargo, debe realizarse una detallada búsqueda de síntomas y signos sugestivos de HAP en estos pacientes, puesto que en ocasiones las manifestaciones clínicas pueden quedar enmascaradas por las comorbilidades que acompañan a la infección VIH.

No se recomienda la realización sistemática de la prueba de vasodilatación en el cateterismo, dado que este grupo de pacientes no son respondedores y, por tanto, no son subsidiarios de tratamiento con antagonistas de los canales del calcio.

Pronóstico

La presencia de HAP confiere mal pronóstico a los pacientes con infección por el VIH, con una supervivencia media a los 3 años del 84% y solo del 28% en los pacientes con HAP grave²¹. En otro estudio clásico pre-TARGA, la supervivencia media de los pacientes con VIH e HPA fue significativamente menor que la de los pacientes con VIH sin HAP (1,3 frente a 2,6 años)²¹. Asimismo, los pacientes con HAP asociada a infección por VIH tienen peor pronóstico que quienes tienen HAPi o asociada a otras entidades. Se han identificado como factores independientes relacionados con mayor supervivencia un índice cardíaco > de 2,8 l/min/m² y un recuento de linfocitos CD4 > 200 células/ml.

Tratamiento

Terapia antirretroviral de gran actividad

No queda claro cuál es el verdadero papel del tratamiento antirretroviral en los pacientes con HP e infección por el VIH. Algún estudio apunta que los pacientes diagnosticados de HP después de 1995 han mejorado la supervivencia y aquellos con cifras de CD4 más altas tienen menor incidencia de HP. Sin embargo, un estudio que comparó el tratamiento antirretroviral frente a tratamiento TARGA junto a tratamiento específico vasodilatador demostró que los pacientes que recibieron únicamente TARGA, si bien tuvieron mejoría en la prueba de la marcha, no tuvieron mejoría alguna en la situación hemodinámica¹⁹. Es posible que la TARGA (mediante la reducción de la carga viral y la inflamación en este grupo de pacientes) contribuya a una disminución de la enfermedad y sus complicaciones, pero, hoy por hoy, debe considerarse un tratamiento complementario al tratamiento vasodilatador específico para la HAP.

Tratamiento de soporte y medidas generales

Los pacientes con HAP asociada a VIH se benefician de las medidas generales aplicables a la mayoría de pacientes con HAP del grupo 1, salvo por las siguientes peculiaridades: a) no se recomienda la anti-

coagulación en este grupo de pacientes por el mayor riesgo de hemorragia y las posibles interacciones entre fármacos, y b) estos pacientes no responden a la prueba vasodilatadora, por lo que no deben recibir tratamiento con antagonistas de los canales del calcio¹³.

Tratamiento vasodilatador

No existen recomendaciones específicas en las guías sobre el tratamiento para la HAP asociada a VIH, y para estos pacientes se siguen los criterios establecidos para los pacientes con HAP del grupo 1.

La información de que disponemos sobre la eficacia de los tratamientos en este grupo de pacientes se basa en ensayos donde se incluyen pacientes con diversas etiologías del grupo 1, estudios no aleatorizados y sin grupo control o series de un número limitado de casos. Se han utilizado con diversa eficacia tratamientos con antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa, prostanoideos y, más recientemente, agonistas selectivos del receptor de prostaciclina (selexipag). Además, el tratamiento combinado de inicio podría ofrecer buenos resultados en este grupo de pacientes, y, dado el peor pronóstico de la HAP asociada al VIH frente a la idiopática, su utilización está aumentando en la práctica clínica habitual²².

Una de las peculiaridades de este grupo de pacientes es la posibilidad de interacciones medicamentosas entre algunos fármacos vasodilatadores y los antirretrovirales, sobre todo los inhibidores de la proteasa (tabla 1).

Hipertensión pulmonar asociada a esquistosomiasis

La hipertensión pulmonar asociada a esquistosomiasis es una de las causas más prevalentes de HP en todo el mundo, sobre todo en algunos países en desarrollo donde la infección es endémica. Desde la reunión mundial de Niza del año 2013 se incluye en el grupo 1 de la clasificación. Si bien los hallazgos histopatológicos son muy similares a los de la HAPi, en su patogenia se han involucrado tanto fenómenos obstructivos en relación con embolia por los huevos

Tabla 1. Principales interacciones medicamentosas entre fármacos vasodilatadores en HAP y antirretrovirales²³

Fármacos HP	Ruta metabolismo	Efecto
Bosentán	CYP3A4 y CYP2C9	Incremento de concentración de bosentán con LPV/r. Usar bosentán en dosis reducida solo cuando LPV/r ha alcanzado dosis estable. Usar dosis estándar de LPV/r.
Ambrisentán	CYP3A, CYP2C19 y glucoronosiltransferasas	Puede incrementar dosis de ambrisentán. Con IP, iniciar ambrisentán a dosis bajas y titular.
Sildenafil	CYP3A4	Sildenafil ABC se incrementa once veces en los tratamientos potenciados con ritonavir. Si IP, iniciar sildenafil a 10 mg/día y titular.
Epoprostenol	Hidrólisis no enzimática	Interacciones poco probables con IP e ITINN. Usar dosis estándares.

ABC: área bajo la curva; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; LPV/r: lopinavir/ritonavir.

del parásito como mecanismos inflamatorios con disfunción endotelial, y un componente portopulmonar en relación con la afección hepática que produce el parásito.

La presentación clínica es similar a la de la HAPi, aunque es característica una mayor dilatación de las arterias pulmonares. En

general, los pacientes presentan un mejor pronóstico condicionado por un mejor perfil hemodinámico. Se recomienda el mismo tratamiento que en el resto de entidades del grupo 1, aunque la evidencia disponible es menor. Por otra parte, aunque el efecto del tratamiento antiparasitario es controvertido, se recomienda su utilización en aquellos pacientes con HP, incluso sin evidencia de enfermedad activa²⁴.

Hipertensión pulmonar asociada a anemia hemolítica

La HP asociada a anemia hemolítica presenta características diferentes a las del grupo 1. En la histopatología se aprecia una ausencia de lesiones plexiformes, en el estudio hemodinámico presentan menores resistencias vasculares pulmonares y un mayor índice cardíaco, y no responden a los tratamientos específicos de la HAP. Todo ello condujo a su traslado desde el grupo 1 de la clasificación al grupo 5, en el que se incluyen enfermedades con HP de mecanismo no aclarado o multifactorial. El tratamiento de la HP de este grupo de entidades debe centrarse en el tratamiento de la enfermedad de base¹³.

Hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis

Se ha descrito la HP en un intervalo variable del 6 al 74% de los pacientes con sarcoidosis. Su patogenia es compleja y, si bien parece más habitual en los pacientes con fibrosis pulmonar, un tercio de los pacientes con HP y sarcoidosis no presentan datos radiológicos de fibrosis pulmonar en el momento del diagnóstico. La inflamación granulomatosa de la vascularización pulmonar, la compresión vascular extrínseca, la disfunción endotelial e incluso la presencia de enfermedad venooclusiva parecen factores cooperadores en la patogenia de la enfermedad. Tampoco es desdeñable el papel que la miocardiopatía sarcoidea (presente en el 25% de las series de autopsias) puede desempeñar en el desarrollo de la HP²⁵. Por todos estos aspectos, la sarcoidosis asociada a HP resulta difícil de clasificar. Desde la clasificación de Niza de 2013 se

incluía en el grupo 5 (HP de mecanismo no aclarado o multifactorial) y la reciente clasificación propuesta en la reunión mundial de Niza en 2018 ha decidido finalmente mantenerla en el grupo 5 dada su etiología multifactorial⁵. Los resultados del tratamiento específico vasodilatador son controvertidos, probablemente por la diferente patogenia de la enfermedad, donde la fibrosis y otros factores pueden condicionar un empeoramiento clínico, un aumento de la hipoxemia o incluso edema pulmonar. Asimismo, el tratamiento inmunosupresor tampoco parece tener un papel relevante en la HP asociada a sarcoidosis.

Bibliografía

1. Rubin LJ. Portopulmonary Hypertension. En: Mandel J, Finlay G (eds.). *Uptodate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2017.
2. Savale L, Watherald J, Sitbon O. Portopulmonary Hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:651-61.
3. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease Study Group. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 2008;48:196-203.
4. Galè 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. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46:1855-6.
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
6. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
7. Cartin-Ceba R, Halank M, Ghofrani HA, Humbert M, Mattson J, Fritsch A, et al. Riociguat treatment for portopulmonary hypertension: a subgroup analysis from the PATENT-1/-2 studies. *Pulm Circ*. 2018;8:1-4.
8. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:443-50.

9. Savale L, Sattler C, Coilly A, Conti F, Renard S, Francoz C et al. Long-Term Outcome in Liver Transplantation Candidates With Portopulmonary Hypertension. *Hepatology*. 2017;65:1683-92.
10. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest*. 2012;141:906-15.
11. Sithamparanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, Coghlan G, Condliffe R, Dimopoulos K, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *JHLT*. 2017;36:770-9.
12. Quinn TC. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences. *AIDS*. 2008;22:S7-12.
13. Galiè N, Humbert M, Vachieri JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
14. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:108-13.
15. Quezada M, Martín-Carbonero L, Soriano V, Vispo E, Valencia E, Moreno V, et al. Prevalence and risk factors associated with pulmonary hypertension in HIV-infected patients on regular follow-up. *AIDS*. 2012;26:1387-92.
16. Soto-Abánades CI, Alcolea-Batres S, Ríos-Blanco JJ. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: situación actual. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:461-70.
17. Morse JH, Barst RJ, Itescu S, Flaster ER, Sinha G, Zhang Y, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4 Pt 1):1299-301.
18. Correale M, Palmiotti GA, Lo Storto MM, Montrone D, Foschino Barbaro MP, Di Biase M, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: From bedside to the future. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:515-28.
19. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS*. 2010;24:67-75.
20. Selby VN, Scherzer R, Barnett CF, MacGregor JS, Morelli J, Donovan C, et al. Doppler echocardiography does not accurately estimate pulmonary artery systolic pressure in HIV-infected patients. *AIDS*. 2012;26:1967-9.
21. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS*. 2008;22(3):S35-40.

22. Jarrett H, Barnett C. HIV-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(6):566-71.
23. Pham PA, Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):235-9.
24. Gavilanes F, Fernandes CJC, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(5):408-14.
25. Shino MY, Lynch Iii JP, Fishbein MC, MacGraw C, Oyama J, Belperio JA, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(3):362-71.

CAPÍTULO 7

Hipertensión arterial pulmonar en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Alfredo Guillén-Del-Castillo, Vicente Fonollosa-Pla
y Carmen Pilar Simeón-Aznar

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina
Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación frecuente que se presenta en el 3-13% de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas¹. Dentro de las enfermedades de tejido conectivo (ETC), la esclerodermia o esclerosis sistémica (ES) es la más representativa, por su alta prevalencia.

La información que se desprende de los registros multicéntricos de HAP, tanto del registro americano REVEAL como del registro español REHAP, indica que las ETC representan aproximadamente el 50% de los casos del grupo de HAP. Entre las ETC, hasta en el 60-75% de los pacientes están asociadas a ES; en el 8-18%, al lupus eritematoso sistémico (LES); en el 10%, a la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), y en el 3%, a la artritis reumatoide. La frecuencia en el síndrome de Sjögren o las miopatías inflamatorias es mucho menor, y habitualmente solo han sido publicados estudios que estiman la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) mediante el ecocardiograma.

Dado que la ETC que más con frecuencia desarrolla esta complicación es por excelencia la ES, los enfermos con ES suponen el grupo de ETC predominante en la mayor parte de los estudios descriptivos y ensayos clínicos.

Aunque la HAP asociada a ETC se clasifica dentro del grupo I de la OMS, al igual que la HAP idiopática, hay que tener en cuenta que el pronóstico es inferior en el primer grupo de pacientes: la supervivencia a 5 años es del 44%, en comparación con el 64% de los pacientes con HAP idiopática.

Esclerodermia

Las complicaciones pulmonares más relevantes en la ES son la enfermedad pulmonar intersticial y la HAP, y suponen las primeras causas de muerte atribuibles a la enfermedad. La prevalencia de la HAP en la ES está en torno al 10%².

Se postula que la patogenia de la HAP por esclerodermia (HAP-ES) se inicia por un daño endotelial que provoca un desequilibrio de mediadores a favor de un incremento de las moléculas vasoconstrictoras y proliferativas (endotelina 1 y tromboxano A₂) y un descenso de sustancias vasodilatadoras y antiproliferativas (óxido nítrico y prostaglandinas). Dichas alteraciones desencadenan una arteriopatía obliterativa de las arteriolas intrapulmonares, caracterizada por una proliferación endoluminal de la íntima, hiperplasia de la media y fibrosis de la adventicia. Estos cambios condicionan el aumento de las resistencias vasculares pulmonares y de la presión arterial pulmonar, con un aumento de la poscarga del ventrículo derecho y, progresivamente, un descenso del gasto cardíaco, finalizando en la claudicación del ventrículo derecho por falta de acoplamiento y adaptación al incremento sucesivo de la presión arterial pulmonar (PAP).

Manifestaciones clínicas y subtipos de hipertensión pulmonar en la esclerodermia

La forma de presentación de la HAP-ES puede ser muy variada; la característica más frecuente es el desarrollo de una disnea progresiva reciente sin otra causa que la justifique, seguido por dolor torácico, clínica anginoso, síncope o insuficiencia cardíaca derecha en fases más avanzadas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que

la sintomatología de la HAP puede pasar desapercibida por la falta de acondicionamiento físico en aquellos enfermos de ES con una limitación funcional previa por afección articular o de otros órganos.

En la exploración física puede evidenciarse un refuerzo del segundo ruido en el foco pulmonar, galope ventricular derecho con un cuarto tono y, en fases avanzadas, signos de insuficiencia cardíaca derecha.

Debido a la afección multisistémica de la ES, estos enfermos pueden presentar diferentes tipos de hipertensión pulmonar, según los mecanismos patogénicos subyacentes³:

- HP del grupo 1 o HAP: por vasculopatía pulmonar similar a la HAP idiopática.
- HP del grupo 2 o poscapilar: asociada a cardiopatías izquierdas.
- HP del grupo 3: asociada a hipoxia secundaria a enfermedad pulmonar intersticial significativa, considerando un patrón extenso de fibrosis en el TC torácico de alta resolución, o bien acompañado de una capacidad vital forzada inferior al 60% del valor esperado.
- HP del grupo 4 o tromboembólica crónica.

Hay que tener en cuenta que los pacientes con HAP-ES pueden mostrar hallazgos radiológicos sugestivos de enfermedad venoclusiva pulmonar (EVOP); sin embargo, la frecuencia de esta entidad sigue siendo baja. Paralelamente, estudios histológicos en pacientes con HAP-ES muestran focos de EVOP, lo que podría explicar que algunos pacientes presenten una peor respuesta al tratamiento vasodilatador específico.

Aunque en el momento del diagnóstico de la HAP los pacientes con ES muestran mejores datos hemodinámicos en el cateterismo cardíaco derecho (CCD) que los pacientes con HAP idiopática, la supervivencia a largo plazo es inferior. Esto puede ser explicado por la mayor prevalencia de afección del ventrículo derecho secundaria a fibrosis tisular, que provoca una menor respuesta adaptativa y, como consecuencia, una claudicación temprana de su función.

El derrame pericárdico es tres veces más frecuente en la HAP-ES que en la HAP idiopática, y se considera un signo de mal pronóstico.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de HAP-ES son: el subtipo cutáneo limitado o sin induración cutánea de la enfermedad (aunque no de forma exclusiva); la presencia de telangiectasias cutáneas; enfermedad de más de 10 años de evolución; una mayor gravedad y duración del fenómeno de Raynaud; la disminución del número de capilares en la capilaroscopia; el descenso aislado de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO); un cociente entre capacidad vital forzada (CVF) y DLCO superior a 1,6-1,8; la positividad para determinados anticuerpos (anticentrómero, anti-U1-RNP, anti-U3-RNP o fibrilarina, anti-ARN polimerasa III y anti-Th/To), y la determinación de valores elevados del NT-pro-BNP en suero (tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar en la esclerodermia

- Subtipo cutáneo limitado
 - Telangiectasias cutáneas
 - Evolución de la enfermedad > 10 años
 - Fenómeno de Raynaud grave y de curso clínico prolongado
 - Pérdida capilar en la capilaroscopia
 - Descenso de la DLCO < 60%
 - Cociente CVF/DLCO > 1,6-1,8
 - Anticuerpos anticentrómero, anti-U1-RNP, anti-U3-RNP o fibrilarina, anti-ARN polimerasa III y anti-Th/To
 - Valores elevados de NT-pro-BNP
-

CVF: capacidad vital forzada; DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; NT-pro-BNP: péptido N-terminal del péptido natriurético cerebral.

Cribado, diagnóstico y seguimiento

El alto riesgo de HP en los pacientes con ES, junto con el mal pronóstico asociado de esta complicación, justifica la implementación de un programa de cribado. Existen múltiples programas para un diagnóstico temprano, y se deben realizar al menos una vez al año en todos los subtipos clínicos de ES.

Se recomienda la realización anual de un ecocardiograma Doppler en reposo, pruebas de función respiratoria con DLCO y la determinación de NT-pro-BNP incluso en pacientes con ES asintomáticos⁴.

Por otra parte, diferentes manifestaciones nos deben alertar sobre el inicio de una HP ante un paciente con ES (tabla 2). La presencia de una disnea progresiva no explicada por otras causas, el descenso de la DLCO o, en el caso de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, mostrar un incremento del cociente CVF/DLCO $> 1,8$ o $1,6$ indicativo de un descenso de la difusión no paralelo al descenso de la CVF por enfermedad intersticial, pueden ser alteraciones incipientes que traduzcan una afección vascular pulmonar. De hecho, el descenso de la DLCO puede preceder en años el desarrollo de la HP en la ES. El ecocardiograma Doppler aporta amplia información de una posible afección valvular, disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo que pudieran justificar una HP poscapilar, y permite estimar la PAPs o la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) siempre que exista un cierto grado de insuficiencia tricuspídea. En todos los pacientes con ES, incluso en casos asintomáticos, un valor de VRT $\geq 2,8$ m/s, una PAPs > 36 mmHg o la presencia de otros signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar (como la dilatación de cavidades derechas, una excursión sistólica del plano anular tricuspídeo disminuida < 18 mm, etc.) deben hacer sospechar la presencia de una HP. En el análisis, el péptido N-terminal del péptido natriurético cerebral puede utilizarse como biomarcador de esta complicación y se correlaciona con la disfunción miocárdica, sirviendo de valor pronóstico y durante el seguimiento clínico.

Tabla 2. Síntomas y signos de alerta de hipertensión pulmonar en la esclerodermia

- Disnea progresiva no explicada por otras causas
- Descenso de la DLCO (con CVF normal y mínima fibrosis)
- Cociente CVF/DLCO > 1,6-1,8
- Velocidad de regurgitación tricuspídea $\geq 2,8$ m/s o PAPs > 36 mmHg
- Dilatación de cavidades derechas (área de AD > 18 cm²), aplanamiento del septo interventricular, TAPSE < 18 mm
- Elevación del NT-pro-BNP

AD: aurícula derecha; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; NT-pro-BNP: propéptido N-terminal del péptido natriurético cerebral; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo.

La gran limitación del ecocardiograma es que hasta en un 15-20% de pacientes no se observa insuficiencia tricuspídea y, por ello, no se puede estimar la PAPs. Este hecho ha favorecido la búsqueda de herramientas con valoración de múltiples variables. De esta manera, se ha propuesto un algoritmo denominado DETECT como método compuesto para aumentar la sensibilidad y favorecer un diagnóstico temprano de HAP en pacientes con ES⁵. Como consecuencia de este estudio, en los pacientes con ES de más de 3 años de evolución desde el inicio del primer síntoma diferente al fenómeno de Raynaud con una DLCO <60% se determinan diferentes variables en dos etapas que analizan la probabilidad de padecer una HAP y, por tanto, el grado de recomendación del CCD. La primera etapa valora seis variables clínicas y serológicas: a) el cociente CVF/DLCO; b) la positividad a anticuerpos anticentrómero; c) la presencia de telangiectasias; d) la desviación a la derecha del eje eléctrico en el electrocardiograma; e) los valores séricos de NT-pro-BNP, y f) los valores séricos de ácido úrico. Como resultado combinado de esta primera etapa, se recomienda o no la realización de la segunda etapa, que conlleva la práctica de un ecocardiograma.

En la segunda etapa se evalúa el área de la aurícula derecha y la velocidad de regurgitación tricuspídea. Tras la combinación de la puntuación obtenida en los dos pasos, se recomienda la realización del CCD según la probabilidad de presentar HAP. Sin embargo, no hay evidencia de la aplicación del algoritmo en pacientes con DLCO $\geq 60\%$ ni la frecuencia con la que se tiene que aplicar el algoritmo durante el seguimiento.

En definitiva, está ampliamente aceptado que se debe realizar un cribado anual mediante ecocardiografía, pruebas de función respiratoria con DLCO y NT-pro-BNP a todos los pacientes con ES⁴.

Para el diagnóstico de HP es necesaria la realización del CCD, que permite confirmar el diagnóstico y catalogar de HP precapilar (PAP media [PAPm] > 20 mmHg, presión capilar pulmonar [PCP] ≤ 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares [RVP] ≥ 3 UW) (grupos 1, 3 y 4) o poscapilar (PAPm > 20 mmHg, PCP > 15 mmHg y RVP < 3 UW) (grupo 2). Hay que tener en cuenta que los pacientes con ES pueden presentar HP en cualquiera de los tres grupos, y que en un mismo paciente pueden confluir los tres mecanismos patogénicos. La realización de una prueba vasodilatadora en este grupo de pacientes ya no se recomienda; además, la mayoría siguen tratamiento con antagonistas de los canales de calcio por fenómeno de Raynaud, por lo que es menos eficaz que en otros grupos de pacientes.

Pronóstico

El pronóstico de la HAP-ES es 2,9 veces peor que en los pacientes con HAP idiopática⁶. Dentro del grupo de HAP asociada a ETC, la HAP-ES es la que peor pronóstico tiene y supone una de las principales causas de muerte. En las cohortes de pacientes con ES, la supervivencia a 1 año es del 81%, y disminuye al 56% a los 3 años. Los factores predictivos de mortalidad son: una mayor edad al diagnóstico, sexo masculino, subtipo cutáneo limitado, clase funcional avanzada de la New York Heart Association, derrame pericárdico, menor índice cardíaco y mayores RVP⁶ (tabla 3).

Tabla 3. Factores predictivos de mal pronóstico en la hipertensión pulmonar de la esclerodermia

- Mayor edad al diagnóstico
 - Sexo masculino
 - Subtipo cutáneo limitado
 - Clase funcional avanzada de la New York Heart Association
 - Derrame pericárdico
 - Disminución del índice cardíaco
 - Aumento de las resistencias vasculares pulmonares
-

Aunque los pacientes con HAP-ES muestran valores inferiores de PAPm y de RVP comparados con los pacientes con HAP idiopática, la mortalidad durante el curso evolutivo es superior a pesar de seguir el mismo tratamiento.

Esta peor supervivencia se puede deber a una disfunción del ventrículo derecho secundaria a fibrosis e inflamación miocárdica, que condiciona una reserva contráctil disminuida que se asocia a una mayor dilatación ventricular y a un empeoramiento de la adaptación ventricular al ejercicio. Por este motivo, diferentes autores proponen valorar la HP de esfuerzo en la cohorte de pacientes con ES, ya que presentar HP de esfuerzo se relaciona con un mayor riesgo de HAP de reposo en estudios prospectivos⁷.

Tratamiento

En las últimas dos décadas se ha avanzado ampliamente en el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la HAP, sobre todo en el uso de fármacos orales y en la combinación farmacológica. Diferentes ensayos clínicos recientes, con gran número de pacientes y con objetivos combinados de sucesos clínicos, no solo han demostrado la eficacia en pacientes con HAP-ES, sino que objetivan un mayor beneficio del tratamiento combinado en este subgrupo de pa-

cientes con peor pronóstico si lo comparamos con la respuesta al tratamiento más escasa en monoterapia⁸. Por eso se recomienda el tratamiento combinado (secuencial o inicial) en los pacientes con ES con HAP⁹.

Lupus eritematoso sistémico

Aunque supone la segunda ETC en frecuencia que puede presentar HAP, tiene una prevalencia baja: < 4% de los pacientes con LES desarrollan esta complicación cuando se utiliza el CCD como herramienta diagnóstica¹⁰.

En cuanto al tipo de HP en el LES, hay que destacar que los pacientes pueden presentar HAP del grupo 1 por un proceso inflamatorio vascular, pero también es frecuente la HP tromboembólica crónica del grupo 4 como consecuencia de factores protrombóticos asociados al síndrome antifosfolípido.

Diversos estudios de cribado de HAP no han demostrado una tasa de diagnóstico suficiente, por lo que, dada su baja prevalencia, no se recomienda un cribado sistemático en pacientes con LES. Según estudios recientes, los pacientes con HAP-LES presentan mayor prevalencia de anticuerpos anti-Sm, anti-Ro60 y anti-La, y menor frecuencia de anticuerpos anti-ADN nativo¹¹.

En el caso de la HAP-LES, está recomendado el tratamiento con inmunosupresores con una combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida; así se consigue una mejoría o normalización de la hemodinámica del CCD hasta en el 50% de los casos a los 6 meses de tratamiento¹². Los pacientes que más se benefician del tratamiento inmunosupresor son los que presentan clases funcionales iniciales NYHA I-II y datos hemodinámicos más favorables, con un índice cardíaco > 3,1 l/min/m² y bajas resistencias vasculares pulmonares (\leq 6,6 UW). En los pacientes con clases funcionales III con bajo gasto cardíaco o IV, se recomienda asociar vasodilatadores pulmonares específicos.

Esta mejoría clínica con el tratamiento inmunosupresor, además de su combinación con los fármacos vasodilatadores específicos, es la responsable de un mejor pronóstico. La supervivencia a 1 año es

aproximadamente del 91-94%; a 3 años, del 85-89%, y a 5 años, del 72-84%¹¹.

Los factores asociados a un peor pronóstico en el caso de la HAP-LES son la presencia de nefritis lúpica y unas resistencias vasculares pulmonares elevadas. Por el contrario, la positividad a anticuerpos anti-U1-RNP parece tener buen pronóstico, y también se sugiere que el tratamiento con hidroxicloroquina puede ser beneficioso¹¹.

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

La prevalencia de HP en la EMTC no se conoce exactamente, y las etiologías pueden ser muy diferentes dadas las diversas manifestaciones clínicas. Los pacientes pueden presentar HAP del grupo 1, HP poscapilar del grupo 2, HP asociada a neumopatía intersticial del grupo 3 e incluso HP tromboembólica crónica del grupo 4.

En el caso de pacientes con EMTC u otras ETC con rasgos de ES (p. ej. esclerodactilia, alteraciones capilaroscópicas o anticuerpos específicos de ES positivos), debe realizarse cribado anual de forma similar a los pacientes con ES⁴; en el resto de casos, no está recomendado⁹.

Al igual que en la HAP-LES, los pacientes se pueden beneficiar de tratamiento inmunosupresor en clases funcionales tempranas y con valores hemodinámicos favorables¹².

Síndrome de Sjögren

Aunque su frecuencia es muy baja, al igual que en los casos de HAP asociada a LES o EMTC, los pacientes se pueden beneficiar de tratamiento inmunosupresor.

Bibliografía

1. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138:1383-94.
2. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and

- metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37:2290-8.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
 4. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53 (1).
 5. Guillen-Del Castillo A, Callejas-Moraga EL, Garcia G, Rodriguez-Palomares JF, Roman A, Berastegui C, et al. High sensitivity and negative predictive value of the DETECT algorithm for an early diagnosis of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: application in a single center. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:135.
 6. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1940-6.
 7. Callejas-Rubio JL, Moreno-Escobar E, De la Fuente PM, Pérez LL, Fernández RR, Sánchez-Cano D, et al. Prevalence of exercise pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2008;35:1812-6.
 8. Coghlan JG, Galiè N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1219-27.
 9. 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
 10. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1519-31.
 11. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest*. 2018;153:143-51.
 12. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum*. 2008;58:521-31.

CAPÍTULO 8

Tratamiento actual de la hipertensión pulmonar

Paula Martínez Santos*, Pilar Escribano Subías**

* Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

** Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III.

Según las recomendaciones vigentes^{1,2}, el abordaje integral de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP), según el grupo etiológico, puede incluir tratamiento médico, procedimientos intervencionistas y recomendaciones no farmacológicas. En este capítulo haremos referencia fundamentalmente al tratamiento farmacológico con vasodilatadores específicos (indicado en HP del grupo 1 y en algunos supuestos de HP del grupo 4), así como a las alternativas terapéuticas intervencionistas recomendadas en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), remitiendo a los capítulos correspondientes de este protocolo para el tratamiento específico del resto de subgrupos.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico es común para todas las formas de HP. Entre las medidas generales que se deben recomendar a los pacientes con HP, cabe destacar:

- Remitir a unidad especializada en HP.
- Estudio genético en la HAP idiopática, hereditaria y en la enfermedad pulmonar venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar. Consejo genético y reproductivo.
- Se desaconseja el embarazo. Evitar anticonceptivos orales estrogénicos.

- Vacunación antigripal y antineumocócica.
- Rehabilitación cardíaca supervisada y actividad física aeróbica no extenuante.
- Cirugía electiva: se recomienda realizar cualquier procedimiento quirúrgico en centros de referencia en HP, a ser posible con anestesia epidural y en general bajo soporte con vasodilatadores pulmonares administrados de forma inhalada o intravenosa (evitar ketamina; preferibles propofol y tiopental), hasta que el paciente pueda volver a tolerar la vía oral.
- Oxigenoterapia: en pacientes con insuficiencia respiratoria basal y aquellos que presenten desaturación con esfuerzos habituales. El objetivo es mantener $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg.
- Evitar hipoxia hipobárica (altitudes > 1.500 m) sin oxígeno suplementario.
- Utilización suplementaria de oxígeno en vuelo en pacientes en clase funcional III o IV y con $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg.
- Tratamiento de sobrecarga de volumen con diuréticos, a dosis bajas y lentamente progresivas.
- Control de frecuencia cardíaca en arritmias auriculares, evitando betabloqueadores (digoxina).
- Corrección del déficit de hierro.
- Anticoagulación indefinida con acenocumarol en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Tratamiento farmacológico

Vasodilatadores pulmonares

Antagonistas del calcio

- Indicación: pacientes con respuesta positiva a la prueba vasodilatadora realizada durante el cateterismo derecho diagnóstico (descenso en la presión media de la arteria pulmonar [PAPm] superior a 10 mmHg, hasta una PAPm < 40 mmHg, sin descenso asociado del gasto cardíaco, tras la administración de óxido nítrico o epoprostenol)^{3,4}.
- Evidencia de beneficio: hipertensión pulmonar idiopática, hereditaria y secundaria a anorexígenos.

- Régimen de administración: diltiazem (dosis máxima: 720 mg/día), nifedipino (dosis máxima: 240 mg/día) o amlodipino (20 mg/día), en monoterapia y por vía oral.
- Reevaluar la respuesta clínica y hemodinámica a los 3-6 meses de tratamiento. En caso de que la respuesta no sea satisfactoria (clase funcional I-II, PAPm cercana a valores normales), se recomienda sustituir el tratamiento por vasodilatadores pulmonares específicos.
- Efectos secundarios y precauciones de uso: hipotensión, edema periférico. El diltiazem posee efecto cronotrópico negativo (vigilar bradicardia, bloqueo auriculoventricular).

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

En España, se comercializan el sildenafil y el tadalafilo:

- a) Sildenafil:** es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), específica de guanosina monofosfato cíclica.
- Evidencia de beneficio: HP del grupo 1, en monoterapia o en tratamiento combinado con otros vasodilatadores pulmonares (excepto riociguat).
 - Régimen de administración: vía oral, con una dosis máxima de 20 mg/8 h (aunque en la mayoría de estudios la dosis utilizada ha sido 80 mg/8 h).
 - Se precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática o tratamiento con inhibidores de CYP3A4.
 - Se debe evitar su uso concomitante con nitratos o dadores de óxido nítrico, en hipotensión; en historia reciente de ACV o IAM y retinitis pigmentosa; en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir), o en neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.
 - Efectos secundarios: cefalea, cromatopsia, fotofobia, priapismo, hipotensión.
- b) Tadalafilo:** es un inhibidor selectivo de la PDE5, con vida media más larga que el sildenafil.

PROCOLOS. HIPERTENSIÓN PULMONAR

- Evidencia de beneficio: HP grupo 1 en pacientes con clase funcional de la OMS II-IV en monoterapia o en tratamiento combinado con otros vasodilatadores pulmonares (excepto el riociguat).
- Régimen de administración: vía oral, con una dosis máxima de 40 mg/24 h.
- Ajuste de dosis: insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática.
- Efectos secundarios y precauciones de uso: similares a sildenafil. Evitar uso concomitante con riociguat, nitratos, dadores de óxido nítrico o inhibidores de la 5-alfa-reductasa (finasteride).
- Interacciones: no se han descrito interacciones clínicamente significativas del aclaramiento de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450 (CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 y CYP2C19).

Estimulador de la guanilato-ciclasa

Se incluye en este grupo el riociguat.

- Evidencia de beneficio: HP grupo 1 en pacientes con clase funcional de la OMS II-IV en monoterapia o en tratamiento combinado con otros vasodilatadores pulmonares (excepto IPDE5). Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperable, persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico, en pacientes en clase funcional de la OMS II-IV.
- Régimen de administración: vía oral, con dosis máxima de 2,5 mg/8 h. Se inicia con dosis de 0,5 mg/8 h y se titula semanalmente a incrementos de 0,5 mg según presión arterial y efectos secundarios hasta dosis máxima tolerada.
- Ajuste de dosis: insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática.
- Efectos secundarios y precauciones de uso: síncope, hipotensión, diarrea, hemoptisis. Evitar su uso combinado con IPDE5 o fármacos dadores de óxido nítrico.

Antagonistas de los receptores de endotelina

a) Bosentán: antagonista de los receptores A y B de endotelina (ET-1).

- Evidencia de beneficio: HP grupo 1 en pacientes con clase funcional de la OMS II-IV en monoterapia o en tratamiento combinado con otros vasodilatadores pulmonares.
- Régimen de administración: vía oral, con dosis máxima de 125 mg/12 h.
- Ajuste de dosis: insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática.
 - Efectos secundarios: hepatotoxicidad, hipotensión, anemia, diarrea, edemas.
 - Vigilar concentraciones plasmáticas de aminotransferasas una vez al mes.
 - Interacción con sildenafil, anticonceptivos orales, inhibidores CYP3A4.
 - Contraindicado si insuficiencia hepática moderada-grave.

b) Ambrisentán: antagonista selectivo del receptor de endotelina A.

- Evidencia de beneficio: HP grupo 1 en pacientes con clase funcional de la OMS II-IV en monoterapia o en tratamiento combinado con otros vasodilatadores pulmonares.
- Régimen de administración: vía oral, con dosis máxima de 10 mg/24 h.
- Ajuste de dosis: insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática.
 - Efectos secundarios: teratogénesis, hipotensión, anemia, diarrea, edemas. Vigilancia de concentraciones plasmáticas de aminotransferasas (menos hepatotóxico que el bosentán).
 - Contraindicaciones: insuficiencia hepática grave, fibrosis pulmonar idiopática.

c) Macitentan: antagonista de los receptores A y B de endotelina.

- Evidencia de beneficio: HP grupo 1 en pacientes con clase funcional de la OMS II-IV en monoterapia o en tratamiento combinado con otros vasodilatadores pulmonares. HPTEC en pacientes inoperables.
- Régimen de administración: vía oral, con dosis máxima de 10 mg/24 h.

- Ajuste de dosis: insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática.
- Efectos secundarios: hipotensión, anemia, edemas.

Prostanoides

a) Epoprostenol: prostanoides sintético de vida media corta, por lo que es necesaria su administración en perfusión continua a través de un catéter central. Constituye el tratamiento de elección en pacientes en clase funcional IV de la OMS. Existe una forma farmacéutica termoestable, que se encuentra disponible en España.

- Evidencia de beneficio: HP grupo 1 y en HPTEC no operable, en pacientes en clase funcional de la OMS III-IV.
- Régimen de administración: vía intravenosa, con dosis inicial de 1-2 ng/kg/min, titulando en función de efectos secundarios hasta 20-40 ng/kg/min.
- Precauciones: aumenta riesgo de hemorragia con anticoagulantes, AINE, otros fármacos que afecten la agregación plaquetaria. Aumento de la concentración de digoxina.
- Cuidado local del catéter central (evitar infección, obstrucción de la vía, mal funcionamiento de la bomba).
- Evitar la interrupción brusca de la perfusión de poprostenol por riesgo de crisis por descompensación de la HP (incluso muerte).
- Efectos secundarios: trombocitopenia, hemorragia, cefalea, dolor mandibular, hipotensión, rubor facial, náuseas, vómitos, diarrea.

b) Treprostinil: análogo estable de la prostaciclina PGI₂ con una vida media plasmática más larga que el poprostenol, que permite su administración subcutánea a través de un sistema de perfusión continua.

- Evidencia de beneficio: HP grupo 1 en pacientes con clase funcional de la OMS III.
- Régimen de administración: vía intravenosa, con dosis inicial de 1-2 ng/kg/min, titulando en función de efectos secundarios hasta 20-80 ng/kg/min.

- Precauciones: aumenta el riesgo de hemorragia con anticoagulantes, AINE, otros fármacos que afectan la agregación plaquetaria. Aumento de la concentración de digoxina.
- Efectos secundarios: complicaciones locales de la zona de punción (infecciones, inflamación local, hematoma), trombocitopenia, hemorragia, cefalea, dolor mandibular, hipotensión, rubor facial, náuseas, vómitos, diarrea.

c) Iloprost: análogo de prostaciclina PGI₂, estable a temperatura ambiente. Suele administrarse por vía inhalada, aunque su administración intravenosa es igual de efectiva.

- Evidencia de beneficio: HP grupo 1 y HPTEC no operable, en pacientes con clase funcional de la OMS III.
- Régimen de administración: inhalación por nebulizador, administrar 2,5 o 5 µg de iloprost por sesión, repartida entre 6-9 sesiones/día.
- Ajuste de dosis: insuficiencia hepática.
 - Efectos secundarios: trombocitopenia, hemorragia, cefalea, dolor mandibular, hipotensión, rubor facial, náuseas, vómitos, diarrea.

d) Selexipag: agonista selectivo del receptor IP disponible por vía oral.

- Evidencia de beneficio: HP grupo 1 en pacientes (asociado a tratamiento con antagonistas de los receptores de endotelina o IP-DE5).
- Régimen de administración: vía oral, con dosis inicial de 200 µg/12 h. Titular la dosis en incrementos de 200 µg, administrados dos veces al día, generalmente con intervalos de una semana, hasta 1.600 µg/12 h o hasta dosis máxima tolerada.
- Ajuste de dosis: insuficiencia hepática.
- Efectos secundarios: trombocitopenia, hemorragia, cefalea, dolor mandibular, hipotensión, rubor facial, náuseas, vómitos, diarrea, mialgias.

- Interacciones: inhibidores potentes de CYP2C8 (gemfibrozilo, clopidogrel, deferasirox, teriflunomida, carbamacepina, fenitófina, ácido valproico, probenecid, fluconazol, rifampicina, rifapentina).

Criterios de selección para inicio de monoterapia, doble y triple terapia

Resulta prioritario realizar una estimación pronóstica individualizada del diagnóstico con el objetivo final de mantener al paciente en situación de bajo riesgo⁵. Para ello, las guías ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la HP proponen una escala de valoración pronóstica que aúna criterios clínicos, hemodinámicos, de imagen y analíticos (tabla 1)¹. Esta escala permite clasificar la situación del paciente en riesgo bajo (mortalidad al año < 5%), intermedio (mortalidad al año entre 5-10%) y alto (mortalidad al año > 10%).

Asimismo, durante el seguimiento estructurado se ha de reevaluar la situación del paciente con vistas a realizar las modificaciones en el tratamiento que precise para alcanzar una situación clínica y hemodinámica de bajo riesgo⁶.

- Periodicidad: en general, se recomienda una revisión trimestral en pacientes de riesgo intermedio o alto y semestral en pacientes en situación de bajo riesgo.
- En cada visita, es necesario determinar la clase funcional y la capacidad de ejercicio (distancia recorrida en la prueba de 6 minutos), interrogar sobre síntomas clínicos de alarma (síncope, angina, hemoptisis), realizar exploración física (cianosis, signos de insuficiencia cardíaca derecha, auscultación de tercer ruido de ventrículo derecho como datos de gravedad) y determinación de NT-pro-BNP o BNP.
- Otras pruebas complementarias, como la ergoespirometría o el ecocardiograma, se ajustarán al protocolo del centro (en general,

**Tabla 1. Estratificación de riesgo en HAP
(guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento
de la hipertensión pulmonar)**

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
• Clase funcional I-II	• Clase funcional III	• Clase funcional IV
• Estabilidad clínica. Ausencia de síncope	• Lenta progresión de síntomas. Síncope ocasional	• Rápida progresión de síntomas. Síncope de repetición
• Distancia en la prueba de los 6 min: > 440 m	• Distancia en la prueba de los 6 min: 165-440 m	• Distancia en la prueba de los 6 min: < 165 m
• NT-pro-BNP: < 300 ng/l	• NT-pro-BNP: 300-1.400 ng/l	• NT-pro-BNP: > 1.400 ng/l
• Área aurícula derecha: < 18 cm ²	• Área aurícula derecha: 18-26 cm ²	• Área aurícula derecha: > 26 cm ²
• Ausencia de derrame pericárdico	• Ausencia (o ligero) derrame pericárdico	• Derrame pericárdico
• Presión AD: < 8 mmHg	• Presión AD: 8-14 mmHg	• Presión AD: > 14 mmHg
• Índice cardíaco: > 2,5 l/min/m ²	• Índice cardíaco: 2-2,4 l/min/m ²	• Índice cardíaco: < 2 l/min/m ²
• Saturación O ₂ en arteria pulmonar: > 65%	• Saturación O ₂ en arteria pulmonar: 60-65%	• Saturación O ₂ en arteria pulmonar: < 60%
• VO ₂ pico en ejercicio: > 15 ml/min/kg	• VO ₂ pico en ejercicio: > 11-15 ml/min/kg	• VO ₂ pico en ejercicio: < 11 ml/min/kg
• VE/VCO ₂ slope: < 36	• VE/VCO ₂ slope: 36-44,9	• VE/VCO ₂ slope: > 45

anual en pacientes de bajo riesgo, semestral si tiene riesgo intermedio o alto).

- No es imprescindible la valoración de parámetros hemodinámicos en cada visita. Se recomienda la realización de un cateterismo derecho durante el seguimiento si hay discordancia entre los parámetros no invasivos con una situación de bajo riesgo, si se valora añadir triple tratamiento combinado por empeoramiento de la situación clínica o previo a la inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar.

En general, se recomienda comenzar con doble tratamiento oral⁷⁻⁹, salvo en casos determinados de situaciones de bajo riesgo en las que se considera válida la monoterapia:

- HAP con respuesta vasodilatadora y normalización de síntomas, capacidad de esfuerzo, presión arterial pulmonar (PAP) y resistencias vasculares pulmonares (RVP) en dosis máxima tolerada de antagonistas del calcio.
- HAP en tratamiento con monoterapia durante años (> 5-10 años) y bajo perfil de riesgo.
- HAP en mayores de 75 años con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, obesidad).
- HAP con alta sospecha de enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar.
- HAP asociada a VIH o hipertensión portal o cardiopatía congénita no corregida (al no haber sido incluidos en ensayos clínicos aleatorizados en los que se instauró tratamiento combinado desde el inicio).
- Pacientes en bajo riesgo (clase funcional I, RVP < 4 UW, ventrículo derecho con función sistólica normal en ecocardiograma, PAP media < 30 mmHg).
- Cuando el tratamiento combinado no está disponible o está contraindicado (hepatopatía avanzada).

El tratamiento combinado y secuencial basado en la estratificación de riesgo (fig. 1) ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes^{6,9}.

Procedimientos intervencionistas

El trasplante pulmonar se ha de considerar en aquellos pacientes con respuesta clínica inadecuada a pesar de tratamiento médico optimizado durante al menos 3 meses (incluido epoprostenol intravenoso), con persistencia o progresión a clase funcional III-IV y en situación de alto riesgo, en ausencia de contraindicaciones. Es fundamental remitir al paciente para valoración en una unidad de referencia de HP en centros con programa de trasplante en el momento en el que exista la indicación de iniciar triple tratamiento con prostaciclinas. La opción más utilizada en España es el trasplante bipulmonar; el trasplante cardiopulmonar se reserva para determinados casos en los que hay una cardiopatía congénita asociada.

Se ha de remitir a la unidad de trasplante pulmonar de referencia a aquellos pacientes con enfermedad venooclusiva y hemangiomas capilar pulmonar en el momento del diagnóstico.

La septostomía auricular con balón se debe considerar como tratamiento paliativo o puente al trasplante en centros con experiencia; se evitará en pacientes en situación terminal con presión en aurícula derecha media superior a 20 mmHg y en aquellos con saturación basal de $O_2 < 85\%$.

En los casos que exista compresión extrínseca del tronco coronario izquierdo por dilatación aneurismática de la arteria pulmonar, en pacientes sintomáticos, se recomienda valorar la posibilidad de angioplastia percutánea con implante de *stent* en el tronco coronario izquierdo¹⁰.

En casos de insuficiencia cardíaca derecha avanzada, se debe considerar el uso de ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) venoarterial como puente a trasplante y como soporte en casos de complicaciones graves (descompensación secundaria a arritmias, infección respiratoria, embarazo), en aquellos con posibilidades reales de recuperación.

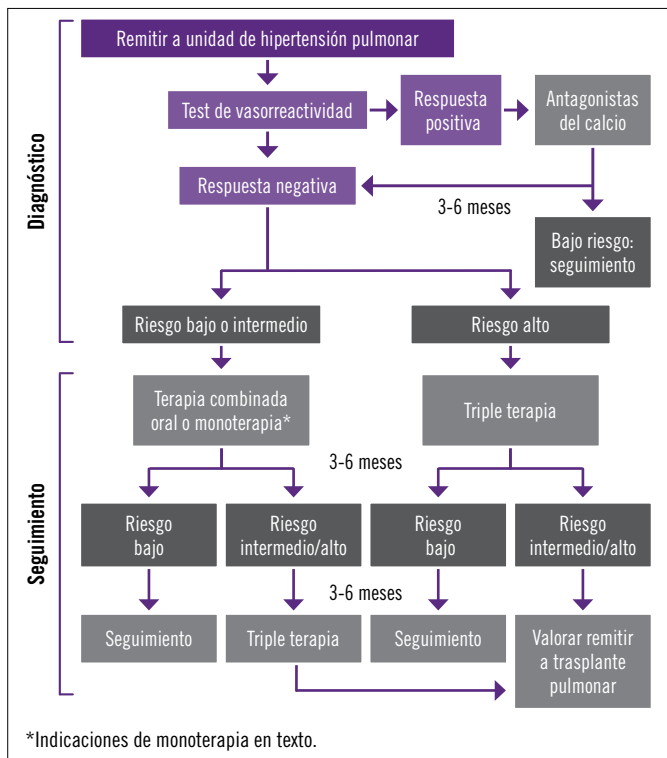


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (Niza, 2018).

En el abordaje del paciente en la unidad de cuidados intensivos⁹, se ha de vigilar estrechamente la aparición de signos de disfunción sistólica grave del ventrículo derecho (VD) y, como consecuencia, la incapacidad de este para mantener el gasto cardíaco (signos de insuficiencia cardíaca derecha, hiperlactacidemia, anuria, saturación

venosa central $O_2 < 60\%$). Se deben tratar los factores precipitantes de la situación de insuficiencia cardíaca (anemia, infecciones, etc.), optimizar la volemia del paciente con diuréticos intravenosos, reducir la poscarga del VD con prostanoides intravenosos y valorar soporte inotrópico (dobutamina, noradrenalina para mantener la presión arterial sistémica), si fuera necesario, tratando de evitar la ventilación mecánica invasiva en estos pacientes.

Resumen

Se recomienda trasladar a los pacientes con HAP a unidades especializadas para su correcto diagnóstico y tratamiento.

Para el tratamiento de pacientes con HAP de riesgo bajo, se recomienda monoterapia de inicio con fármacos específicos. Para el tratamiento de pacientes con HAP de riesgo bajo o intermedio, se recomienda el tratamiento de inicio con combinaciones de vasodilatadores pulmonares específicos. En pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento inicial en monoterapia o doble terapia, o en aquellos en situación de alto riesgo, se recomienda la triple terapia con prostanoides.

Si el paciente no responde adecuadamente al tratamiento combinado máximo (incluido epoprostenol intravenoso) y persiste en situación de riesgo moderado-alto, se ha de remitir a la unidad de trasplante de referencia.

Bibliografía

1. 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: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903-75.
2. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).

3. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:76-81.
4. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, García G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31:1898-907.
5. Weatherald J, Boucly A, Sitbon O. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24:407-15.
6. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39:589-96.
7. 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;43:1691-7.
8. Galiè N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani A, Hoeper M, Mc Laughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med*. 2015;379:834-44.
9. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*, 2018. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.082. Epub ahead of print.
10. Galiè N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML, et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2808-17.
11. Olsson KM, Halank M, Egenlauf B, Fistera D, Gall H, Kaehler C, et al. Decompensated right heart failure, intensive care and perioperative management in patients with pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*, 2018. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.081. Epub ahead of print.

