

SOCIEDAD ECUATORIANA DE CARDIOLOGÍA

CONSENSO ECUATORIANO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



2024

**CONSENSO ECUATORIANO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR:
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
2024**



Realización:

Capítulo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología

Coordinadores de la guía:

Dr. Luis Guerrero
Dr. Vladimir Ullauri
Dra. Alejandra García
Dra. Jeanneth Cedeño

Coordinadores de capítulo:

Definición, Epidemiología clasificación y factores de riesgo

Dra. Alejandra Alvarado

Diagnóstico de la hipertensión pulmonar

Dr. Cesar Delgado

Hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1)

Dra. Jeanneth Cedeño

Hipertensión pulmonar pediátrica

Dr. Carlos Alomía

Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (Grupo 2)

Dr. Joffre Arequipa

Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia (Grupo 3)

Dr. Rodrigo Hoyos

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Grupo 4)

Dr. Edwin Páez

Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o indefinidos (Grupo 5)

Dra. Jeanneth Cedeño

Autores de la guía:

Acosta De la Vega María Elisa[⊖]
Alvarado Cuadros María Alejandra*
Alomía Arévalo Carlos[Ⓢ]
Arequipa Herrera Joffre*
Carpio Toro María Daniela*
Carrera Estupiñán Enrique[Ⓜ]
Castro Mejía Alex Fernando*
Cedeño Quincha Jeanneth Alexandra*
Chávez Rodríguez César*
Cobo Jaramillo María Gabriela[⊖]
Cortez Flores Patricia[Ⓢ]
Estrada Meza Nohelia*
Delgado Viteri César[△]
Gordillo Tobar Lucía[Ⓢ]
García Alejandra*
Gualpa Álvarez Edison Fernando[△]
Guerrero Luis*
Hoyos Paladines Rodrigo[△]
López Izquierdo Valeria[Ⓢ]
Loza Erazo Grace[Ⓜ]
Mendoza Cedeño Bosco Fabián[△]
Mera Bravo Geovanny*
Moreno Díaz Claudia Liliana[△]

Morocho Minchala Mariana Eugenia*
Navarro Lecaro Andrés*
Novoa Uquillas Guillermo Estuardo^Ω
Padilla Molina Tanya*
Páez Mendoza Edwin Iván^Ω
Prócel Ramírez César Augusto[Ⓜ]
Polo Morales Daniel[△]
Pow Chon Long Freddy*
Quintana Hermosa Wendy Tatiana[△]
Puga Bermudez David Alejandro*
Rodríguez Chisaguano Liliana Carolina*
Rodríguez Herrera Javier Aristides*
Rojas Noboa Johanna Carolina[◇]
Romero Montalvo Luis[Ⓢ]
Rubio Neira Mario[Ⓢ]
Sacan Morán Tony[Ⓢ]
Salazar Chamba Diana Isabel*
Salazar Álvarez Sussety[Ⓢ]
Ullauri Solórzano Vladimir Ernesto*
Villacres López Álvaro Daniel*
Viteri Terán Vanessa*
Zúñiga Infantas María Teresa*

* *Especialista en Cardiología*

△ *Especialista en Neumología*

Ⓜ *Especialista en Medicina Interna*

Ω *Especialista en Cirugía Cardíaca*

⊖ *Especialista en Nefrología*

Ⓜ *Especialista en Gastroenterología*

⊖ *Especialista en Reumatología*

◇ *Especialista en Hematología*

Ⓢ *Especialista en Pediatría*

Editores:

Dr. Luis Guerrero

Dr. Vladimir Ullauri

Dra. Alejandra García

INDICE

1.- DEFINICIÓN Y METODOLOGÍA	01
1.1.- DEFINICIÓN	01
1.2. METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DEL CONSENSO	02
1.3 OBJETIVO	02
1.4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS ENFERMEDADES CIE-10	02
2.- CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.	02
GRUPO 1 Hipertensión arterial pulmonar (HAP) ³	03
HP GRUPO 2 asociada a enfermedad del corazón izquierdo ³	03
GRUPO 3 HP asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia ³	03
GRUPO 4 HP asociada a obstrucciones de la arteria pulmonar ³	03
GRUPO 5 PH con mecanismo	03
3.- FACTORES DE RIESGO POR GRUPOS	03
GRUPO 1: HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	04
GRUPO 2: ASOCIADA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA	04
GRUPO 3: ASOCIADA A ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXIA	04
4.- DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR	04
4.1.- ALGORITMO DIAGNÓSTICO	07
4.2.- DIAGNÓSTICO POR GRUPO DE HTP	07
4.2.1.- Diagnóstico de la Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 1)	07
4.2.2.- Diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar asociada a Cardiopatía Izquierda (Grupo 2)	07
4.2.3.- Diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedades Pulmonares y/o Hipoxia (Grupo 3)	08
4.2.4.- Diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar tromboembólica crónica (Grupo 4)	09
4.2.5.- Diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o indefinidos (Grupo 5)	10
5.- MEDIDAS GENERALES EN EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR	10
5.1.- ACTIVIDAD FÍSICA	10
5.1.1.- REHABILITACIÓN CARDIOPULMONAR	10
5.2.- ANTICOAGULACIÓN	11
5.3.- DIURÉTICOS	11
5.4.- OXÍGENO	11
5.5.- ANEMIA	11
5.6.- VACUNACIÓN	11
5.7.- APOYO PSICOSOCIAL	11
5.8.- EMBARAZO	12
5.9.- ANTICONCEPCIÓN	12
5.9.1.- ANTICONCEPCIÓN HORMONAL	12
5.9.2.- DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS	12
5.9.3.- ESTERILIZACIÓN PERMANENTE	12
6.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (GRUPO 1)	12
6.1.- INDICADORES DE RIESGO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	12
6.2.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLASE FUNCIONAL	13
Ecocardiografía	13
Resonancia magnética cardiovascular	13
Hemodinámica invasiva	14
6.3.- HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO MULTIPARAMÉTRICAS	14
6.4.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	15
6.4.1.- CALCIO-ANTAGONISTAS	15
6.4.2.- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA	16
6.4.2.1.- AMBRISENTÁN	16
6.4.2.2.- BOSENTÁN	16
6.4.2.3.- MACITENTÁN	16
6.4.3.- INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5	16
6.4.3.1.- SILDENAFILO	16
6.4.3.2.- TADALAFILO	16
6.4.4.- ESTIMULANTES DE LA GUANILATO CICLASA	16
6.4.4.1.- RIOCIGUAT	16
6.4.5.- ANÁLOGOS DE LA PROSTACICLINA Y AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA PROSTACICLINA	17
6.4.5.1.- BERAPROST	17
6.4.5.2.- EPOPROSTENOL	17
6.4.5.3.- ILOPROST	17
6.4.5.4.- TREPROSTINIL	17

6.4.5.5.- SELEXIPAG	17
6.5.- ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO	17
6.5.1.- MONOTERAPIA	17
6.5.2.- TERAPIA COMBINADA	18
6.5.4.- DECISIÓN INICIAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES SIN COMORBILIDAD CARDIOPULMONAR	19
6.5.5.- DECISIONES DE TRATAMIENTO DURANTE EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES SIN COMORBILIDAD CARDIOPULMONAR	21
6.5.6.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CON COMORBILIDAD CARDIOPULMONAR	22
6.6.- TERAPIA INTERVENCIONISTA EN LA HAP	23
6.6.1.-SEPTOSTOMÍA AURICULAR CON BALÓN Y DERIVACIÓN DE POTTS	23
6.6.2.- DENERVACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR (DNAP)	24
6.7.- INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA	24
6.7.2.- ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA	26
6.7.3.- TRASPLANTE PULMONAR Y TRASPLANTE CARDIOPULMONAR	27
6.8.- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	27
6.8.1.- ARRITMIAS	27
6.8.2.- HEMOPTISIS	28
6.8.3.- CUIDADOS PALIATIVOS	28
6.9.- SUBGRUPOS ESPECÍFICOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	28
6.9.1.-Idiopática	28
6.9.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP) HEREDITARIA	29
6.9.3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A DROGAS Y TOXINAS	29
6.9.2.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO	30
6.9.3.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA	31
6.9.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A HIPERTENSIÓN PORTAL	31
Trasplante hepático	32
TRATAMIENTO	33
PRONÓSTICO	33
6.9.6.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ESQUISTOSOMIASIS	34
6.10.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA (EVOP) Y LA HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR DEL GRUPO 1	34
6.11.- HIPERTENSIÓN PULMONAR PEDIÁTRICA	35
6.10.1.- HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RN	35
6.10.2.- HIPERTENSIÓN PULMONAR PEDIÁTRICA ASOCIADA A ENFERMEDADES PULMONARES	36
6.10.3.- HIPERTENSIÓN PULMONAR PEDIÁTRICA ASOCIADA A SÍNDROMES, CROMOSOMOPATÍAS Y GENÉTICAS	36
7.- HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA (GRUPO 2)	37
DIAGNÓSTICO	38
8.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXIA (GRUPO 3)	38
DIAGNÓSTICO	39
8.2 HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES OPCIONES DE TRATAMIENTO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR DEL GRUPO 3	40
	41
9.- HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (GRUPO 4)	42
9.1.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA HP GRUPO 4	43
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	43
CLASIFICACIÓN OPERATORIA	43
CUIDADOS POSTOPERATORIOS Y COMPLICACIONES DE LA TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR	43
9.2.- TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA EN LA HP DEL GRUPO 4	44
10.- HIPERTENSIÓN PULMONAR CON MECANISMOS MULTIFACTORIALES Y/O INDEFINIDOS (GRUPO 5)	46
10.1.- TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	46
10.2.- ENFERMEDADES SISTÉMICAS: SARCOIDOSIS, HISTIOCITOSIS, LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS, NEUROFIBROMATOSIS TIPO1	46
10.3.- TRASTORNOS METABÓLICOS	47
10.4.- INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	47
10.5.- MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA TUMORAL PULMONAR	47
10.6.- MEDIASTINITIS FIBROSANTE	48
10.7.- CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS COMPLEJAS	48
11.- SITUACIONES ESPECIALES	49
11.1.- CHEQUEO PREQUIRÚRGICO EN PACIENTES CON HAP GRUPO 1 EN CIRUGÍA NO CARDÍACA	49
CUIDADOS PREOPERATORIOS	50
CUIDADOS INTRAOPERATORIOS	50
MANEJO DE ANESTESIA	51
MANEJO POSTOPERATORIO	51
12.- ABREVIATURAS	51
13.- REFERENCIAS	52

CONSENSO ECUATORIANO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

1.- DEFINICIÓN Y METODOLOGÍA

1.1.- DEFINICIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se define como el incremento de la presión pulmonar media (PAPm) > 20 mmHg, registrada mediante cateterismo cardíaco derecho con catéter de swan ganz, en reposo a nivel del mar^{1,2}. Esta definición está apoyada por estudios que toman este valor como el límite superior en personas sanas. Es esencial incluir otros parámetros hemodinámicos en la valoración, que nos ayudan a definir y diferenciar el compromiso pre y poscapilar; como son la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión en cuña pulmonar (PCP), ya que hemodinámicamente y fisiopatológicamente los valores de ambos parámetros determinan el manejo de los pacientes.

En base a la información disponible en la población normal se puede colocar el límite superior de RVP > 2 UW,^{1,2} este valor representa compromiso precapilar y nos habla de enfermedad vascular pulmonar. Aunque el límite superior de PCP se considera que es 12 mmHg, las guías clínicas internacionales sugieren un umbral superior de 15 mmHg, esta nos habla de compromiso poscapilar y de una enfermedad que tiene su origen en las cavidades izquierdas cardíacas (ej: insuficiencia cardíaca (IC) con Fracción de eyección preservada (ICFEP), valvulopatías, etc). Además, la mayoría de los estudios en hipertensión arterial pulmonar (HAP) que enfocan el tratamiento específico han usado una PCP < 15 mmHg como límite (tabla 1).

Los pacientes con HAP, se caracterizan hemodinámicamente por el compromiso precapilar en ausencia de otras causas de HP precapilar, como la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar.²

La hipertensión pulmonar poscapilar se define hemodinámicamente como PAPm >20 mmHg y PCP >15 mmHg. La RVP se usa para diferenciar entre pacientes con hipertensión pulmonar poscapilar quienes tiene un significativo componente precapilar (RVP >2 UW- combinada pre y poscapilar) y aquellos que no (RVP <2 UW – hipertensión pulmonar poscapilar aislada).²

Tabla 1. DEFINICIÓN HEMODINÁMICA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

DEFINICIÓN	CARACTERÍSTICAS HEMODINÁMICAS
Hipertensión pulmonar	PAPm > 20 mmHg
Hipertensión pulmonar Precapilar	PAPm > 20 mmHg PCP < 15 mmHg RVP > 2UW
Hipertensión pulmonar combinada (pre y poscapilar)	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP > 2 UW
Hipertensión pulmonar combinada (pre y poscapilar) Hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio	PAPm/GC > 3 mmHg/L/min
Hipertensión pulmonar Poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP < 2 UW

Hay pacientes que presentan una PAPm >20 mmHg, pero baja RVP <2 U.W. y PCP < 15 mmHg. Estos pacientes frecuentemente se caracterizan por un elevado flujo pulmonar, y aunque tienen hipertensión pulmonar no cumplen con todos los criterios para hipertensión pulmonar precapilar ni poscapilar. Esta condición hemodinámica puede describirse como hipertensión pulmonar no clasificada. Este tipo de hipertensión puede encontrarse en pacientes con cardiopatías congénitas, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar, o hipertiroidismo. El seguimiento de estos pacientes está recomendado. En el caso de hipertensión pulmonar con flujo elevado su etiología debe de ser investigada.³

La definición de hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio ha sido recientemente reintroducida en las guías de práctica clínica, la misma se define por la pendiente de PAPm/GC >3 mmHg/L/min, entre el reposo y el esfuerzo físico. La diferencia PAPm/GC > 3 mmHg/L/min es altamente dependiente de la edad, y su límite normal varía entre 1.6 a 3.3 mmHg/L/min en posición supina. El valor de PAPm/GC > 3 mmHg/L/min no es fisiológico en pacientes < 60 años, y rara vez alcanza ese valor en personas > 60 años.^{4,5}

Un incremento de la presión pulmonar durante el ejercicio se asocia con un peor pronóstico, en los pacientes con disnea y condiciones cardiovasculares severas. Aunque el PAPm/GC define una respuesta anormal al ejercicio, este valor por sí solo no diferencia entre precapilar y poscapilar. El valor de la pendiente de PCP/GC > 2 mmHg/L/min diferencia mejor la pre y la pos capilaridad al esfuerzo físico.^{6,7}

1.2. METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DEL CONSENSO

El presente consenso desarrollado por la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología Núcleo Pichincha (SEC-NP) fue elaborado mediante una búsqueda de artículos y guías disponibles sobre la Hipertensión Pulmonar para el desarrollo se trabajo con profesionales médicos de diferentes especialidades que están involucradas en el diagnóstico y manejo de esta patología.

Posterior a su elaboración se realizaron 2 revisiones internas.

Algunas indicaciones específicas tomadas de diferentes guías internacionales fueron utilizadas, en estas se mantuvo el grado de indicación y recomendación usado por cada guía.

Finalmente fue revisado por la Coordinación de guías y consensos de la SEC NP dando su aprobación para su publicación, aplicación y divulgación.

1.3 OBJETIVO

Este consenso tiene como objetivo reunir y evaluar la evidencia más importante en relación a la hipertensión pulmonar con el fin de asistir a los profesionales de la salud a seleccionar la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica para un paciente con esta patología.

1.4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS ENFERMEDADES CIE-10

I27.0 Hipertensión pulmonar primaria

I27.20 Hipertensión pulmonar no especificada

I27.21 Hipertensión arterial pulmonar secundaria

I27.22 Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda

I27.23 Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares e hipoxia

I27.24 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

I27.29 Otra hipertensión pulmonar secundaria

2.- CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.

En la para poder llevar a cabo un tratamiento adecuado, es fundamental clasificar la hipertensión pulmonar en diferentes grupos según sus causas subyacentes y características clínicas, lo que permite personalizar la atención médica y mejorar el pronóstico de los pacientes.³

La clasificación de la hipertensión pulmonar se basa en criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), que divide esta enfermedad en cinco grupos principales:

Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar idiopática. En este grupo se incluyen los casos en los que se desconoce la causa exacta de la hipertensión pulmonar, la característica histológica es la lesión plexiforme, la cual se presente como proliferación focal endotelial, miofibroblastos, células de músculo liso, y matriz de tejido conectivo, se produce un estrechamiento de las arterias pulmonares, lo que dificulta el flujo sanguíneo hacia los pulmones.

Grupo 2: Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda. En este grupo se encuentran los pacientes que presentan hipertensión pulmonar como resultado de enfermedades del corazón izquierdo, como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad valvular.

Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar o hipoxia. En este grupo se incluyen los casos en los que la hipertensión pulmonar se desarrolla como consecuencia de enfermedades pulmonares crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la apnea del sueño.

Grupo 4: Hipertensión pulmonar asociada a obstrucción arterial pulmonar crónica. En este grupo se encuentran los pacientes que desarrollan hipertensión pulmonar debido a la formación de coágulos sanguíneos en las arterias pulmonares, o que presentan otra causa de obstrucciones como los sarcomas, u otros tumores malignos y no malignos, lo que obstruye el flujo sanguíneo y aumenta la presión en los vasos.

Grupo 5: Hipertensión pulmonar de mecanismo no claro y/o multifactorial. Es un grupo complejo. En este grupo se incluyen los casos en los que la hipertensión pulmonar está asociada a enfermedades sistémicas como la sarcoidosis, trastornos hematológicos, trastornos metabólicos.

La clasificación de la hipertensión pulmonar es fundamental para determinar el enfoque terapéutico más adecuado para cada paciente, ya que permite identificar las causas subyacentes de la enfermedad y personalizar el tratamiento en función de las

necesidades individuales. Además, esta clasificación facilita la investigación clínica y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a cada grupo específico de pacientes, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de quienes padecen esta enfermedad devastadora.^{3,8,9}

GRUPO 1 Hipertensión arterial pulmonar (HAP)³

- 1.1 Idiopática
 - 1.1.1 Respondedores a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio
- 1.2 Heredable
- 1.3 Asociado a drogas y toxinas
- 1.4 Asociado con:
 - 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2 Infección por VIH
 - 1.4.3 Hipertensión portal
 - 1.4.4 Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5 Esquistosomiasis
- 1.5 HP con características de afectación venosa/capilar
- 1.6 HP persistente del recién nacido

HP GRUPO 2 asociada a enfermedad del corazón izquierdo³

- 2.1 Insuficiencia cardíaca:
 - 2.1.1 con fracción de eyección preservada
 - 2.1.2 con fracción de eyección reducida o ligeramente reducida
 - 2.1.3 Miocardiopatías con etiologías específicas (hipertrófica, amiloidosis, enfermedad de Fabry y enfermedad de Chagas)
- 2.2 Enfermedad valvular cardíaca
 - 2.2.1 Enfermedad de la válvula aórtica
 - 2.2.2 Enfermedad de la válvula mitral
 - 2.2.3 Enfermedad valvular mixta
- 2.3 Condiciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar

GRUPO 3 HP asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia³

- 3.1 EPOC y/o enfisema
- 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3 Fibrosis pulmonar combinada y enfisema
- 3.4 Otras enfermedades pulmonares parenquimatosas
- 3.5 Enfermedades restrictivas no parenquimatosas:
 - 3.5.1 Síndromes de hipoventilación
 - 3.5.2 Neumonectomía
- 3.6 Hipoxia sin enfermedad pulmonar (por ejemplo, gran altitud)
- 3.7 Enfermedades pulmonares del desarrollo

GRUPO 4 HP asociada a obstrucciones de la arteria pulmonar³

- 4.1 HP tromboembólica crónica
- 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar

GRUPO 5 PH con mecanismos poco claros y/o multifactoriales³

- 5.1 Trastornos hematológicos
- 5.2 Trastornos sistémicos
- 5.3 Trastornos metabólicos
- 5.4 Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
- 5.5 Microangiopatía trombótica de tumores pulmonares
- 5.6 Mediastinitis fibrosante
- 5.7 Cardiopatías congénitas complejas

3.- FACTORES DE RIESGO POR GRUPOS

GRUPO 1: HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La hipertensión arterial pulmonar en las últimas décadas ha generado un cambio en la incidencia de presentación de la enfermedad siendo más frecuente en hombres adultos mayores según datos de ensayos clínicos de Europa y EEUU, también se ha visto un aumento en la supervivencia debido a avances en la terapéutica. La prevalencia es mayor en mujeres con Hipertensión Arterial Pulmonar Hereditaria. La Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática es la más común de este grupo, seguida de la Hipertensión Arterial Pulmonar que están relacionadas con enfermedad del tejido conectivo, cardiopatías congénitas e hipertensión portal.¹⁰ La exposición a agentes farmacológicos históricos como los anorexígenos tales como el aminorex fueron uno de los principales registrados como causantes de Hipertensión Arterial Pulmonar. Otros agentes como: el triptófano, litio, interferón alfa, sofosbuvir, dasatinib, nilotinib, ponatinib, carfilzomib, ruxolitinib, trastuzumab, emtansina, rituximab, bevacizumab, ciclosporina, leflunomida, bleomicina, ciclofosfamida, mitomicina, protamina que puede generar HAP aguda si se une a heparina, talidomida y el paclitaxel se han reportado como causantes o asociados a Hipertensión Arterial Pulmonar.¹¹

GRUPO 2: ASOCIADA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA

La falla cardíaca izquierda puede conllevar a Hipertensión pulmonar y fallo del ventrículo derecho, este grupo comprende la causa más frecuente pudiendo llegar al 80% de todos los pacientes. La determinación y diferenciación clínica entre enfermedad cardíaca izquierda e hipertensión pulmonar es un verdadero desafío para el médico clínico. Es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; además existe un alto índice de mortalidad por lo que el objetivo terapéutico debe tener varios enfoques.^{12,13}

GRUPO 3: ASOCIADA A ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXIA

Los pacientes que presentan un compromiso del parénquima pulmonar, como Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica pueden llegar a elevar las presiones pulmonares, cuando se presenta hipertensión pulmonar la calidad de vida se ve afectada, se modifica la capacidad funcional, aumentan las necesidades de oxígeno y mortalidad. La fibrosis pulmonar no es la excepción, existe un porcentaje considerable de complicación con HP llegando hasta más del 60% en fases terminales.¹⁴

GRUPO 4: ASOCIADA A OBSTRUCCIÓN ARTERIAL PULMONAR CRÓNICA

La presencia de Hipertensión Arterial Pulmonar como complicación de embolia pulmonar aguda es poco frecuente, la oclusión de arterias pulmonares mediante este mecanismo comprende una vasculopatía compleja resulta de la combinación de varios factores. La incidencia puede llegar hasta 6 adultos por millón de habitantes, mientras que la prevalencia hasta 38 adultos por cada millón de habitantes. Cabe recalcar que no todos los pacientes con embolismo pulmonar agudo llegan a generar HP.¹⁵

4.- DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

El objetivo fundamental en estos pacientes es realizar un diagnóstico precoz, así como la identificación de pacientes en situación de alto riesgo para su derivación temprana a centros de referencia. El diagnóstico definitivo de HP se establece a través del CCD, que debe ser realizado en un centro de HP por un equipo experimentado.

4.1.- ALGORITMO DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes que se someten a una evaluación diagnóstica para HP presentan síntomas de disnea y/o signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha. Planteamos un abordaje diagnóstico comenzando con estudios simples y no invasivos seguidos de métodos de diagnóstico más complejos. **(Figura 1).**

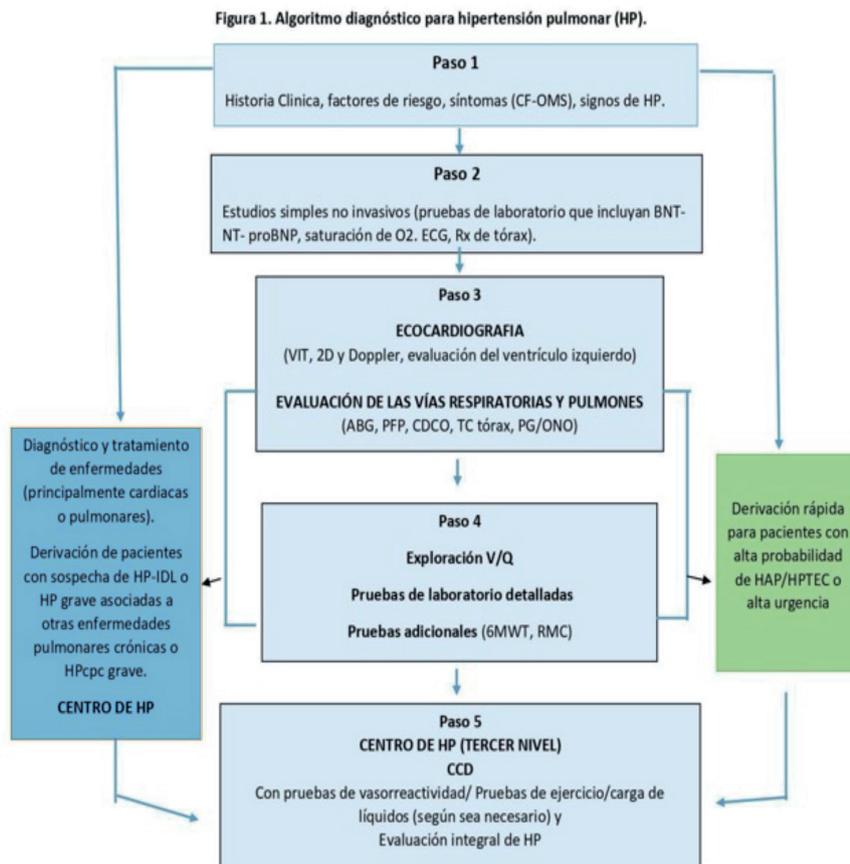


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para hipertensión pulmonar (HP). Pasos importantes para el diagnóstico de HP desde los primeros síntomas o signos hacia el diagnóstico final con evaluación invasiva. **CF-OMS:** Clase Funcional- Organización Mundial de Salud, **BNP:** péptido natriurético cerebral; **NT-pro-BNP:** pro-BNP N-terminal; **VIT:** Velocidad de insuficiencia tricuspídea; **2D:** bidimensional; **ABG:** gases en sangre arterial; **PPF:** prueba de función pulmonar; **CDCO:** capacidad de difusión de pulmón para monóxido de carbono; **TC:** tomografía computarizada; **PG:** poligrafía; **ONO:** oximetría nocturna; **gammagrafía V/Q:** exploración de ventilación/perfusión pulmonar; **6MWT:** prueba de caminata de 6m; **RMC:** resonancia magnética cardíaca; **CCD:** cateterismo cardíaco derecho; **HP-IDL:** Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial; **HPTEC:** enfermedad pulmonar tromboembólica crónica; **HPcpc:** HP combinada pos capilar y precapilar.

Paso 1

La evaluación inicial debe incluir una historia clínica completa (incluida la historia familiar), así como los síntomas, signos y examen físico. Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, fatiga, agotamiento rápido y aumento de peso debido a la ingesta de líquidos. Un examen físico minucioso puede revelar un segundo ruido acentuado y, en casos más avanzados, un soplo sistólico de insuficiencia tricúspida, o soplo diastólico de insuficiencia pulmonar (soplo de Graham Steell). Los signos de insuficiencia cardíaca derecha, como edema periférico, venas yugulares distendidas y pulsátiles, agitación hepática o ascitis, son sugestivos de insuficiencia cardíaca derecha grave.³

Se debe prestar especial atención a los factores de riesgo que estén asociadas con HP (por ejemplo, enfermedad del tejido conectivo, hipertensión portal, VIH, cardiopatías congénitas, enfermedad tromboembólica, cardiopatías izquierdas, enfermedades pulmonares y consumo de drogas ilegales).³

Paso 2

Se deben realizar investigaciones básicas utilizando estudios simples y no invasivos. Esta evaluación básica incluye:

- Exámenes de laboratorio: hemogramas, función renal, hepática, BNP o NT-proBNP y electrolitos séricos. Las anomalías de la función hepática pueden representar congestión, enfermedad hepática primaria y/o consecuencias de la terapia. Las elevaciones del péptido natriurético cerebral (BNP) y del pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) se asocian con la sobrecarga del ventrículo derecho y son predictores de un peor resultado.

- Medición de la saturación de oxígeno:

- Electrocardiograma: puede detectar arritmias y signos de enfermedad cardíaca izquierda, puede proporcionar evidencias que indiquen o respaldan la evidencia de HP: Desviación del eje QRS a derecha, ondas P prominentes en las derivaciones inferiores, onda R mayor que S en V1 - V2 ($R/S \geq 1$) e hipertrofia del ventrículo derecho. La desviación del eje a la derecha en pacientes con disnea tiene un alto valor predictivo positivo para HP.³

- Radiografía de tórax: se puede observar dilatación arterial pulmonar central, que contrasta con la «poda» (pérdida) de los vasos sanguíneos periféricos, aumento de tamaño de la aurícula y ventrículo derecho. Permite excluir enfermedades pulmonares asociadas y la hipertensión venosa pulmonar causada por cardiopatía izquierda.³

Paso 3

Se sugiere una evaluación más detallada del corazón y el pulmón:

- Ecocardiografía: herramienta no invasiva más importante para proporcionar información completa sobre la anatomía y la función del ventrículo izquierdo y derecho, las anomalías valvulares y la circulación pulmonar. La estimación de la presión arterial pulmonar sistólica basada en la velocidad de insuficiencia tricúspida (VIT) (después de excluir la estenosis pulmonar) y la evaluación de signos adicionales sugestivos de HP (Tabla 2) permiten la estimación de la probabilidad de HP. VIT $\geq 3,4$ m/s sugiere alta probabilidad de HP, independientemente de los signos adicionales de HP en la ecocardiografía. Los valores de VIT entre 2,9 y 3,4 m/s se asocian con una probabilidad intermedia de HP, pero la presencia adicional de otros signos ecocardiográficos de HP da como resultado una alta probabilidad de HP. VIT $\leq 2,8$ m/s se asocia con una baja probabilidad de HP, pero otros signos ecocardiográficos de HP pueden aumentar la probabilidad de HP a un nivel intermedio.³ La evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiografía permite identificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o conservada y aquellos con cardiopatía valvular o miocardiopatías.

TABLA 2. SIGNOS ECOCARDIOGRÁFICOS SUGESTIVOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)

Ventrículos
Relación diámetro/área basal VD/VI $>1,0$ Aplanamiento del tabique interventricular (LVEI $>1,1$ en sístole y/o diástole) Relación TAPSE/sPAP $<0,55$ mmHg
AP
TA TSVD < 105 ms y/o muesca mesosistólica Velocidad de regurgitación pulmonar diastólica temprana $>2,2$ m/s Diámetro AP $>$ diámetro AR; diámetro AP >25 mm

TABLA 2. SIGNOS ECOCARDIOGRÁFICOS SUGESTIVOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)

<p>VCI y AD</p> <p>Diámetro de VCI >21mm con colapso inspiratorio disminuido Área de RA (final de sístole) >18 cm²</p>
<p>AP:</p> <p>arteria pulmonar; VCI: vena cava inferior; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; LVEI: índice de excentricidad del ventrículo izquierdo; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspide; sPAP: presión arterial pulmonar sistólica; TA TSVD: tiempo de aceleración del tracto de salida del ventrículo derecho; RA: raíz aórtica.</p>

Pruebas respiratorias: Incluye análisis de gases en sangre, prueba de función pulmonar (PFP) con capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (CDCO), TC de tórax y poligrafía u oximetría nocturna si hay sospecha de síndromes de hipoventilación.

Los pacientes con HAP generalmente tienen una presión parcial de oxígeno normal o ligeramente reducida. Las reducciones más severas deben despertar la sospecha de obstrucción significativa del flujo de aire, enfermedad pulmonar parenquimatosa, cortocircuito de derecha a izquierda, EVOP o enfermedad hepática. La presión parcial de dióxido de carbono arterial generalmente es normal o está disminuida en la HAP debido a la hiperventilación alveolar, y las PFP generalmente son normales o muestran solo anomalías leves. Las anomalías más graves sugieren la presencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa o significativa de las vías respiratorias. Una CDCO baja (<47%) en pacientes con HP se asocia con frecuencia con enfermedad pulmonar parenquimatosa o EVOP; por lo tanto, se debe realizar una TC de tórax en estos pacientes.

- La TC de tórax es la modalidad de diagnóstico por imágenes preferida en pacientes con HP en comparación con la radiografía de tórax. La TC de tórax proporciona más información sobre la HP y las enfermedades pulmonares potencialmente subyacentes o afecciones específicas. Los signos tomográficos que indican HP son: una dilatación de la arteria pulmonar (AP), un cociente AP a aorta > 0,9, y crecimiento de las cámaras cardíacas derechas.

La presencia simultánea de estos tres parámetros es altamente indicativa de HP:

- Diámetro de la AP ≥ 30 mm,
- Grosor de la pared del TSVD ≥ 6 mm
- Desviación del septo $\geq 140^\circ$ o un cociente VD:VI ≥ 1 .

La TC torácica sin contraste consigue determinar la causa de la HP en pacientes con cardiopatías congénitas como: cortocircuitos intracardiacos, retorno venoso pulmonar anómalo, persistencia de canal arterial y malformaciones arteriovenosas pulmonares. Cabe destacar que la TC de tórax puede revelar enfermedades parenquimatosas pulmonares significativas (p. ej., fibrosis pulmonar combinada y enfisema) que permanecen sin detectar o pueden subestimarse mediante PFP. La angiografía pulmonar por TC se utiliza principalmente para detectar signos directos e indirectos de enfermedad pulmonar tromboembólica crónica, incluidos defectos de llenado, membranas o bandas en las arterias pulmonares. Si la evaluación pulmonar revela una enfermedad pulmonar significativa, incluida una obstrucción relevante del flujo aéreo o enfisema, se sugiere una evaluación adicional de la HP en un centro especializado si se sospecha HP grave y su diagnóstico afecta el tratamiento. Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y sospecha de HP también deben ser derivados a un centro especializado en HP.

Paso 4

Se deben realizar imágenes de ventilación/perfusión (V/Q): una gammagrafía V/Q negativa excluye una enfermedad tromboembólica significativa, mientras que la falta de perfusión en presencia de ventilación normal es altamente sugestiva de enfermedad tromboembólica [77]. Sin embargo, pueden estar presentes anomalías irregulares incluso en pacientes con HAP y los defectos V/Q coincidentes se encuentran con frecuencia en pacientes con enfermedades pulmonares parenquimatosas.³

- Pruebas de laboratorio detalladas (perfil de hierro, tiroideos, virus de la hepatitis, VIH y pruebas de detección de anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticentrómeros para enfermedades del tejido conectivo (ETC). La enfermedad tiroidea es común en la HAP, puede desarrollarse durante la enfermedad y debe considerarse en casos de deterioro abrupto. Los anticuerpos antinucleares (ANA) elevados se producen con frecuencia, aunque en títulos bajos (1:80). Las pruebas serológicas recomendadas para la esclerodermia incluyen ANA (dado que ELISA puede asociarse con pruebas falsas negativas, se recomienda la inmunofluorescencia de ANA y debe considerarse positiva en 1:160). Se recomienda la detección de marcadores biológicos del síndrome antifosfolípido en pacientes con sospecha de HTPEC. Se recomienda la detección de drogas en orina para todos los pacientes con HAP idiopática o antecedentes de trastorno por consumo de sustancias, ya que se ha descubierto que el consumo de metanfetamina contribuye al cribado en casos anteriormente clasificados como HAP idiopática.³

- Prueba de marcha de 6 minutos para evaluar la tolerancia al ejercicio y la capacidad funcional.

- Ecografía abdominal para identificar la presencia y la causa subyacente de la hipertensión portal, como cirrosis, malformaciones vasculares y trombosis u obstrucción de la vena porta.

Investigaciones adicionales, como la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la resonancia magnética cardíaca, pueden mejorar la precisión del diagnóstico.

- La resonancia magnética cardíaca (RMC) es un estudio de imagen que nos permite evaluar el tamaño, la morfología, volúme-

nes, masa y función de las aurículas y ventrículos, ya que permite realizar una reconstrucción anatómica 3D, excelente que no se ve restringida por el tamaño corporal y ventana acústica del paciente.

La RMC determina de forma precisa el flujo sanguíneo de la arteria pulmonar, aorta y vena cava inferior, y con esto cuantifica el volumen latido, cortocircuitos intracardiacos y flujo retrógrado. A pesar de su alta sensibilidad para detectar signos tempranos de HP y diagnosticar cardiopatías congénitas, la RMC enfrenta limitaciones debido a su costo elevado y a la disponibilidad limitada en muchos establecimientos de salud. Estos factores contribuyen a que no sea ampliamente utilizada para el diagnóstico y seguimiento rutinario en comparación con otras modalidades de imagen más accesibles.³

Paso 5

Si se sospecha HP a partir de investigaciones no invasivas, se debe derivar al paciente a un centro especializado en HP (Tercer nivel) para evaluación y realizar un cateterismo cardíaco derecho (CCD). Según el fenotipo hemodinámico, pueden estar indicadas pruebas de vasorreactividad, pruebas de esfuerzo o carga de líquidos como parte del CCD diagnóstico.

El cateterismo cardíaco derecho se considera el estándar de oro para el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar con el fin de evaluar directamente la hemodinámica pulmonar y el gasto cardíaco y calcular la resistencia vascular pulmonar. Este es un paso necesario en el algoritmo de diagnóstico antes del tratamiento. Es esencial para confirmar la presencia y el tipo de hipertensión pulmonar (precapilar, poscapilar o combinada) y proporciona medidas esenciales para la estratificación del riesgo. En todo momento debe reconocerse los signos de alarma ya que estos se asocian con un peor pronóstico y requieren una intervención inmediata. Los signos de alarma incluyen: una evolución rápida o síntomas graves (CF-OMS III/IV), signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha, síncope, signos de un estado de gasto cardíaco bajo, arritmias mal toleradas y estado hemodinámico comprometido o deteriorado (hipotensión, taquicardia). En estos casos se debe ingresar inmediatamente a los pacientes en un hospital cercano o un centro de Hipertensión Pulmonar para iniciar el proceso diagnóstico. La detección de disfunción ventricular derecha en el ecocardiograma, la determinación de títulos elevados de biomarcadores o la inestabilidad hemodinámica requieren la derivación a un centro de Hipertensión Pulmonar para una evaluación inmediata.³

La colaboración efectiva y rápida entre los profesionales de salud de atención primaria, medicina especializada y centros de Hipertensión Pulmonar permite el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno mejorando los resultados.

4.2.- DIAGNÓSTICO POR GRUPO DE HTP

La HP debida a enfermedades parenquimatosas, cardíacas, tromboembólicas y otras (grupos de diagnóstico 2, 3, 4 y 5, respectivamente) se asocia con peores resultados y opciones de tratamiento limitadas, lo que resulta en derivación de estos pacientes a centros de HP.³

4.2.1.- Diagnóstico de la Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 1)

Los síntomas son inespecíficos y se relacionan con la disfunción progresiva del ventrículo derecho. La evaluación clínica es fundamental porque proporciona información valiosa para determinar la gravedad de la enfermedad, deterioro o estabilidad. En la exploración física se debe evaluar la frecuencia y el ritmo cardíaco, presión arterial, cianosis, ingurgitación yugular, edema, ascitis y derrames pleurales. En el seguimiento es importante la información sobre cambios en la Clase funcional-OMS episodios de dolor torácico, arritmias, hemoptisis, síncope y signos de insuficiencia cardíaca derecha.

En los pacientes con HAP idiopática, hereditaria o asociada a fármacos se efectuará una prueba vasodilatadora con óxido nítrico inhalado o epoprostenol intravenoso durante el CCD diagnóstico. Dicha prueba es positiva cuando la PAPm desciende ≥ 10 mmHg hasta alcanzar un valor ≤ 40 mmHg, sin que disminuya el gasto cardíaco. La identificación del subtipo se efectuará mediante ecocardiografía de contraste, análisis de autoinmunidad, serología de virus hepatotropos y serología VIH. En el caso de historia familiar de HP, o cuando se sospeche esta posibilidad, se aconseja efectuar estudio de mutaciones del gen BMPR2.³

El diagnóstico de enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o de hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) se basará en datos clínicos, capacidad de difusión de CO muy reducida, hipoxemia grave y hallazgos compatibles en la TC de alta resolución. También puede diagnosticarse por la presencia de mutaciones del gen EIF2AK4.³

4.2.2.- Diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar asociada a Cardiopatía Izquierda (Grupo 2)

En este grupo se incluyen pacientes con IC y fracción de eyección disminuida, en rango medio o conservada (IC-FEd, ICFEm, IC-FEc), valvulopatías izquierdas y enfermedades cardiovasculares congénitas o adquiridas que llevan a HP poscapilar (HPpc). Los pacientes con cardiopatía izquierda y sospecha de HP deben ser evaluados siguiendo la estrategia diagnóstica de la HP. Para ello, se debe identificar las características clínicas y seguir un enfoque multimodal con pruebas diagnósticas no invasivas como la ecocardiografía, ECG y concentraciones de BNP/NT-proBNP. La ecocardiografía permite diagnosticar la IC-FEd y la IC-FEc, identificar entidades cardíacas específicas como patrón de llenado restrictivo y diagnosticar valvulopatías; además, puede detectar la PAPs elevada y otras características de la HP (área de la aurícula derecha, dilatación de la arteria pulmonar, cociente VD/VI, índice de excentricidad del VI, VD que forma el ápex). En presencia de HP leve y cardiopatía izquierda predominante, no es necesario realizar pruebas adicionales. En caso contrario, si remodelado del VD, disfunción y/o hipertrofia VD. PSAP ≥ 60 mmHg se debe descartar la HPTec y la enfermedad pulmonar significativa mediante gammagrafía de ventilación/ perfusión y pruebas de función pulmonar, si es positiva hay alta probabilidad de HPTec, si es negativa buscar otras causas y remitir a un centro de HP (tercer nivel). Figura 2.

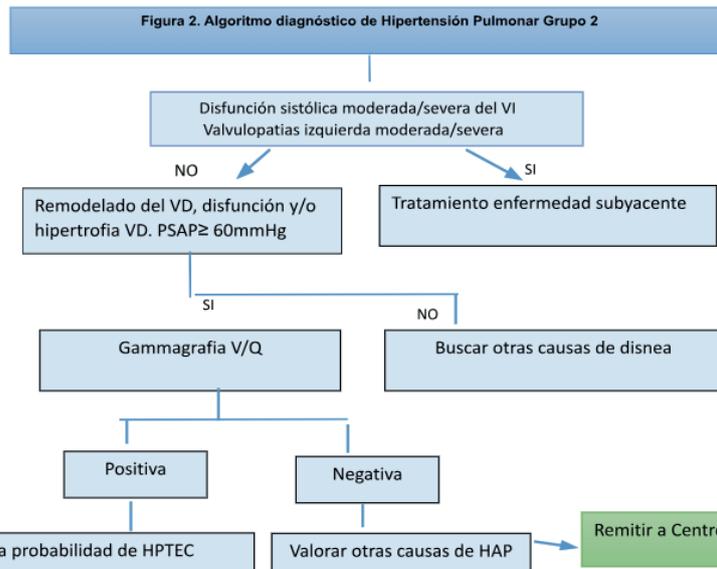


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar (HP) asociada a cardiopatía izquierda. VI: ventrículo izquierdo, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; V/Q: ventilación/ perfusión; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; Angio-TC: angiotomografía computarizada; CCD: cateterismo cardíaco derecho; PFR: pruebas de función respiratoria.

4.2.3.- Diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedades Pulmonares y/o Hipoxia (Grupo 3)

La HP se encuentra frecuentemente en pacientes con EPOC y/o enfisema, enfermedad pulmonar intersticial, la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) y síndromes de hipoventilación. Datos más recientes indican que el uso de una escala ecocardiográfica permite identificar a los pacientes con HP grave, con o sin la estimación de la IVT, mediante otras variables ecocardiográficas, como (remodelado de VD, disfunción o hipertrofia VD; PSAP \geq 60mmHg). Ante la sospecha de HP en pacientes con enfermedad pulmonar se debe realizar pruebas de función respiratoria, gasometría arterial basal (GAB), presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂), pruebas de imagen transversal mediante TC con contraste, SPECT o gammagrafía V/Q, y en algunos casos RMC, para determinar la indicación de cateterismo cardíaco derecho (CCD). El cateterismo derecho debe realizarse preferiblemente en centros de HP pacientes están estables y se haya optimizado el tratamiento de la enfermedad subyacente. Figura 3.

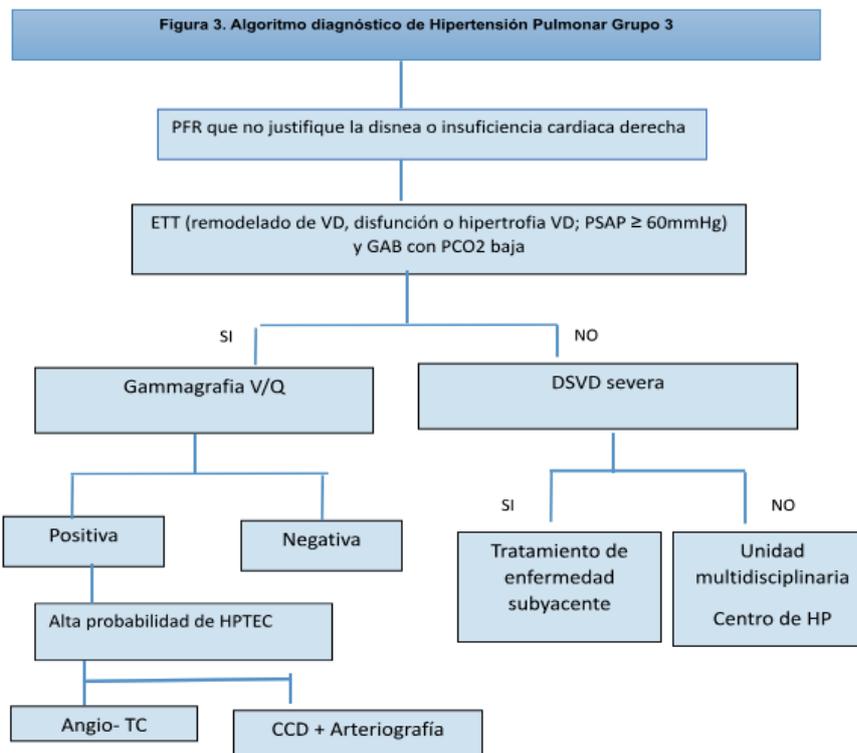


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar (HP) asociada a enfermedad pulmonar. PFR: pruebas de función respiratoria; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; GAB: gasometría arterial basal; PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; V/Q: ventilación/ perfusión; DSVD: disfunción sistólica del VD; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; Angio-TC: angiotomografía computarizada; CCD: cateterismo cardíaco derecho.

4.2.4.- Diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar tromboembólica crónica (Grupo 4)

La HPTEC es una causa frecuente e importante de HP, que requiere una estrategia terapéutica específica. Por lo tanto, la posibilidad de HPTEC debe valorarse con detenimiento en todos los pacientes con HP (figura 4). En el contexto de la embolia pulmonar aguda, se debe considerar la presencia de HPTEC en los siguientes casos: (1) si signos radiológicos indican la presencia de HPTEC en la TC pulmonar realizada para diagnosticar embolia pulmonar y/o la PAPs estimada es > 60 mmHg en el ecocardiograma; (2) cuando persisten la disnea y las limitaciones funcionales durante el curso clínico posterior a la embolia pulmonar; y (3) en pacientes asintomáticos con factores de riesgo de HPTEC o una puntuación alta en la escala de predicción de la HPTEC. Distintas entidades clínicas, como el implante de dispositivos intravasculares permanentes (marcapasos, vías centrales a largo plazo, derivaciones ventrículo auriculares), enfermedades inflamatorias intestinales, trombocitemia esencial, policitemia vera, esplenectomía, síndrome antifosfolípido, dosis altas de tratamiento con hormonas tiroideas y enfermedades malignas, son factores de riesgo de HPTEC.

En el diagnóstico diferencial de la EPTEC se debe tener en cuenta otras causas alternativas de la obstrucción arterial pulmonar (incluida en el grupo 4 de la clasificación de la HP) como: sarcoma arterial pulmonar, otros tumores malignos (p. ej., carcinoma renal, carcinoma uterino, tumor testicular de células germinales), tumores no malignos (p. ej., leiomioma uterino), arteritis sin ETC, estenosis arteriales pulmonares congénitas o adquiridas, parásitos (hidatidosis) y embolia por cuerpo extraño. Estas entidades se pueden explorar mediante pruebas de imagen adicionales, como la tomografía por emisión de positrones (PET), que puede proporcionar información adicional cuando se sospecha la presencia de sarcoma de la arteria pulmonar. La gammagrafía de ventilación/perfusión sigue siendo la herramienta más efectiva para descartar la EPTEC. Otras técnicas alternativas de imagen de perfusión como el mapeo por sustracción de yodo, TCED y perfusión por RM ofrecen teóricamente numerosas ventajas frente a la gammagrafía V/Q pero son técnicamente más complejas y costosas, su disponibilidad es limitada y actualmente carecen de validación en estudios multicéntricos.³

La angiografía pulmonar mediante TC con reconstrucción bidimensional es una técnica ampliamente utilizada para diagnosticar la EPTEC y evaluar la operabilidad, si bien, una TC pulmonar negativa, aunque sea de alta calidad, no excluye la EPTEC ya que las lesiones distales pueden pasar desapercibidas. La angiografía por sustracción digital se sigue empleando para valorar las opciones de tratamiento cuando la TC pulmonar no es concluyente. La angiografía selectiva, la TC de haz cónico y la TC con detección del área permiten una visualización más precisa de la vasculatura subsegmentaria y son útiles para guiar los procedimientos de angioplastia pulmonar con balón. Los beneficios de las nuevas tecnologías requieren ser validadas en estudios prospectivos antes de que se recomiende su uso en la práctica clínica; actualmente se está desarrollando un estudio multicéntrico europeo a gran escala.³

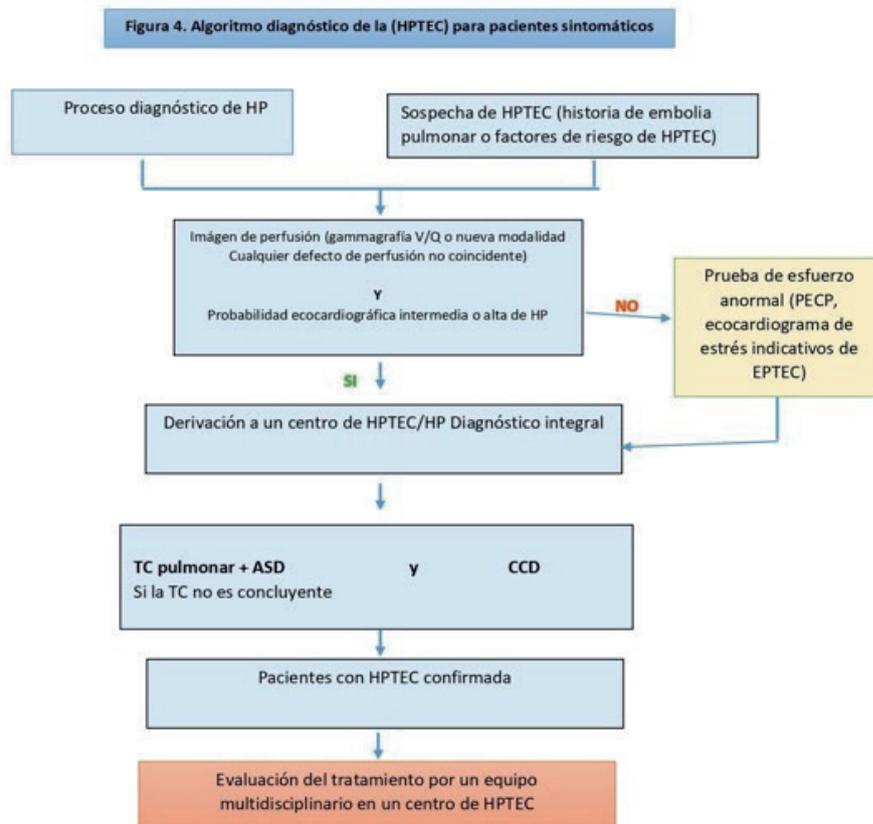


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). ASD: angiografía por sustracción digital; CCD: cateterismo cardíaco derecho; EPTEC: enfermedad pulmonar tromboembólica crónica; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PETCO2: presión parcial de CO2 al final de la espiración; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TCED: tomografía computarizada de energía dual; V/Q: ventilación/perfusión; VE/VO2: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VO2: consumo de oxígeno.

4.2.5.- Diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o indefinidos (Grupo 5)

Este grupo incluye procesos de etiopatogenia variada: enfermedades hematológicas, enfermedades sistémicas, trastornos metabólicos y un grupo misceláneo de procesos (tabla 3). Su diagnóstico es difícil, por lo que es aconsejable su manejo en centros con experiencia en HP.

Tabla 3. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o indefinidos

TRASTORNOS ASOCIADOS A HIPERTENSIÓN PULMONAR	
1. Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica crónica heredada o adquirida Anemia falciforme Betatalasemia Esferocitosis Estomatocitosis Trastornos autoinmunes Trastornos mieloproliferativos crónicos Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Mielofibrosis idiopática Trombocitopenia esencial Otros
2. Trastornos Sistémicos	Sarcoidosis Histiocitosis de células de Langerhans Neurofibromatosis de tipo 1
3. Trastornos Metabólicos	Enfermedad por depósito de glucógeno Enfermedad de Gaucher
4. Insuficiencia renal crónica con/sin hemodiálisis	
5. Microangiopatía trombótica pulmonar tumoral	
6. Mediastinitis fibrosante	

5.- MEDIDAS GENERALES EN EL MANEJO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

El tratamiento de Hipertensión Pulmonar conlleva varios enfoques, que se inicia con la implementación de medidas no farmacológicas, y posteriormente el enfoque terapéutico dependiendo del diagnóstico por grupo.

5.1.- ACTIVIDAD FÍSICA

La evidencia es indiscutible relacionada con el ejercicio, se ha descrito varios estudios donde recomiendan el ejercicio debido a su buena tolerancia, seguridad y factibilidad. El entrenamiento físico de pacientes con HP demostró mejoría en la clase funcional, consumo máximo de oxígeno y calidad de vida. El método más utilizado en este grupo de pacientes para valorar el acondicionamiento físico es la Prueba de Marcha de 6 minutos. La implementación de la actividad física y/o rehabilitación deben ser implementados en pacientes clínicamente estables y con tratamiento óptimo.

5.1.1.- REHABILITACIÓN CARDIOPULMONAR

El tratamiento Integral y con enfoque en Rehabilitación de Hipertensión Pulmonar es muy claro en el grupo 2, teniendo como enfoque su etiología cardíaca; y el grupo 3, su etiología respiratoria. Quedando los grupos 1,4 y 5 como un gran reto para ejecutar programas de tratamiento y recuperación. Según las guías se recomienda ejercicio con supervisión dejando a un lado las actividades físicas extenuantes.^{3,16}

El objetivo de la rehabilitación es generar autonomía en el paciente para que pueda realizar sus actividades cotidianas sin

ningún inconveniente. La rehabilitación cardiopulmonar tiene como objetivo: aumento de la capacidad y tolerancia al ejercicio, mejorar la clase funcional, optimizar la fuerza y resistencia muscular respiratoria, mejorar la calidad de vida, disminuir la tasa de eventos clínicos, mejorar las condiciones como puente para trasplante cardiopulmonar en pacientes con alto riesgo.³

Las fases del programa de rehabilitación se pueden dividir en 3: Fase I, donde el paciente es informado sobre el tipo de actividad física y qué ejercicio va a realizar. Fase II, se inicia un entrenamiento dirigido con actividad explícitas en el hospital, se indica toma de pulso adecuada, actividad con cargas progresivas en extremidades superiores y actividad anaeróbica en cicloergómetro. Fase III, se le explica al paciente sobre actividades programadas, donde incluye caminata 5 días a la semana con un tiempo de duración variable según el paciente (30-45-60 min). Y se aconseja 2 o 3 días de actividad moderada con bicicleta estática al menos 30 minutos.

Se conoce 3 modalidades de entrenamiento: CONTINUO, INTERVÁLICO Y MIXTO.

Se considera CONTINUO cuando no hay descanso y es de larga duración aproximadamente 30 a 60 minutos, se realiza en dos fases, primero con Frecuencia cardíaca máxima al 75% y luego al 85%. INTERVÁLICO cuando se coordina de manera alternativa períodos de esfuerzo y posteriormente períodos de descanso. MIXTO cuando se fusionan los dos previos, donde la fase interválica mejora la tolerancia y la fase continua se encarga de controlar factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia.^{3,17}

5.2.- ANTICOAGULACIÓN

La anticoagulación no está indicada en todos los pacientes con hipertensión pulmonar, en pacientes con HAP no existen datos ciertos sobre el uso de anticoagulantes e incluso en muchos estudios los resultados llegan a ser contradictorios.³ La anticoagulación debe ser usada conforme la presencia de eventos trombóticos, el riesgo de presentar nuevos eventos e individualizada en base a riesgos de sangrado en estos pacientes.

5.3.- DIURÉTICOS

En los pacientes con hipertensión Pulmonar y falla derecha el manejo de volumen es primordial debido a que la congestión suele ser un signo cardinal y casi siempre está presente, los signos y síntomas clínicos incluyen empeoramiento de la disnea y edema periférico, por esta razón los objetivos del manejo del volumen en la falla cardiaca derecha son mantener una precarga suficiente para un llenado cardíaco adecuado y al mismo tiempo aliviar la sobrecarga de volumen del VD, la interdependencia ventricular y la congestión.³

5.4.- OXÍGENO

No existe evidencia clara sobre la utilización de oxígeno en HAP, se sabe que puede mejorar la sintomatología en reposo, tener cierto beneficio durante el ejercicio y gran beneficio durante la desaturación en horas de sueño. Al momento se recomienda el uso de oxigenoterapia basado en guías de Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica, que sugiere su uso si PaO₂ es < 8 kPa mínimo en dos ocasiones para llegar PaO₂ > 8kPa.¹⁸

5.5.- ANEMIA

Si bien es cierto la deficiencia de hierro puede estar presente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no todos pueden presentar anemia; por ello, es importante saber que la implementación de hierro no genera un beneficio clínico significativo en HAP.¹⁹ La administración de hierro intravenoso podría mejorar la capacidad de resistencia al ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática.²⁰ En pacientes que presenten anemia ferropénica con hemoglobina de 7 u 8 gr/dl se recomienda el uso de hierro intravenoso. Los niveles de deficiencia a considerar son ferritina sérica <100 ug/l o ferritina sérica 100-299 ug/l con una saturación de transferrina <20%. Por lo tanto, se debe individualizar los casos debido al posible compromiso miocárdico por déficit de Hierro.²¹

5.6.- VACUNACIÓN

La inmunización de los pacientes con HP es una parte fundamental del tratamiento para prevenir la morbimortalidad secundaria a las complicaciones respiratorias de las infecciones bacterianas y virales es así que se ha mantenido actualmente la recomendación de vacunación contra enfermedades que podrían agravar su condición. La recomendación actual es realizarlo contra influenza, Streptococcus pneumoniae, el virus de SARS-Cov-2, el virus respiratorio sincitial.³

5.7.- APOYO PSICOSOCIAL

La depresión y ansiedad son frecuentes en pacientes con hipertensión arterial pulmonar debido a limitación física que conlleva dicha condición a lo largo del tiempo, provocando un estilo de vida dependiente de varios factores. En este contexto se ven involucrados factores emocionales y sociales, por tal motivo un seguimiento profesional multidisciplinario es importante para mantener un equilibrio. Se recomienda integración en grupos de trabajo y apoyo social para disminuir la carga de estrés.²²

5.8.- EMBARAZO

El embarazo en mujeres con hipertensión arterial pulmonar (HAP) está asociado con un alto riesgo de mortalidad materna (30-56%) y neonatal (11-13%). Aunque la mejora en los tratamientos y las estrategias de manejo han reducido la mortalidad materna a 11-25%, el riesgo sigue siendo significativo y se pueden acelerar la progresión de la enfermedad y las complicaciones fetales, como el retardo del crecimiento intrauterino, prematuridad y pérdida fetal.

Las Guías ESC/ERS 2015 recomendaban evitar el embarazo en mujeres con HAP e interrumpirlo si ocurría.²³ A pesar de que hay cada vez más evidencias de embarazos exitosos, el embarazo en mujeres con HAP sigue siendo de alto riesgo. El periodo de mayor riesgo es el parto y el puerperio temprano. La edición 2022 de las Guías ESC/ERS establece que:³

- Las pacientes con HAP en perfil de riesgo intermedio o alto deben evitar el embarazo, recomendándose el aborto terapéutico temprano si ocurre.

- Las pacientes con HAP bien controlada y riesgo bajo pueden considerar el embarazo bajo manejo individualizado.

En el 7.º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar se destacó que las mujeres con HP leve o bien controlada presentan un bajo riesgo de mortalidad materna y fetal/neonatal. Sin embargo, las complicaciones son especialmente elevadas en mujeres con síndrome de Eisenmenger o HP grave mal controlada, particularmente en entornos con recursos médicos limitados.²⁴

Se recomienda ajustar los tratamientos y suspender medicamentos como los antagonistas de los receptores de endotelina (ERAs), riociguat y selexipag debido a su potencial teratogénico. Los fármacos considerados seguros durante el embarazo incluyen los antagonistas del calcio, el sildenafil y los análogos de la prostaciclina, con especial énfasis en el epoprostenol intravenoso. La cesárea es generalmente el modo preferido de parto en mujeres con HP, aunque el parto vaginal es posible. Se prefiere un parto planificado en semanas 36-38 para garantizar la disponibilidad de recursos. Las complicaciones hemorrágicas son una preocupación y el uso de oxitocina en dosis bajas parece seguro. En cuanto a la anestesia, se prefiere la anestesia regional con un monitoreo riguroso para detectar signos tempranos de insuficiencia cardíaca derecha, utilizando vasopresores o inotrópicos si es necesario.²⁵

El cuidado postparto de pacientes con hipertensión pulmonar incluye monitoreo continuo y manejo especializado en casos de insuficiencia cardíaca. En casos severos, el soporte vital extracorpóreo puede ser considerado. La lactancia está permitida para mujeres con HP leve, pero se contraindica en quienes reciben medicamentos para la HAP, debiendo discutirse previamente para planificar el destete postparto.²⁵

5.9.- ANTICONCEPCIÓN

El consejo sobre anticonceptivos debe ser claro y adaptado a las necesidades de cada paciente.

5.9.1.- ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

Se contraindica el uso de anticonceptivos a base de estrógenos debido a que incrementan el riesgo trombótico. Son seguros aquellos que contienen exclusivamente progestágenos. En pacientes con tratamiento con antagonistas del receptor de endotelina (ARE), como el bosentán, se reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se recomienda usarlos en combinación con métodos de barrera.^{3,24}

La anticoncepción hormonal postcoital de emergencia es segura en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP).³

5.9.2.- DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los dispositivos intrauterinos son una excelente opción, ya que su eficacia es alta y reducen el sangrado. Deben ser implantados con monitorización de la presión arterial y saturación de oxígeno, y por un equipo experto, debido a que pueden producir un efecto vaginal mal tolerado.

5.9.3.- ESTERILIZACIÓN PERMANENTE

La esterilización permanente, como la salpingectomía, se debe ofrecer en el momento del parto (cesárea), ya que la intervención de forma aislada presenta riesgos.

6.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (GRUPO 1)

6.1.- INDICADORES DE RIESGO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La estratificación del riesgo es una herramienta cada vez más importante en la predicción de resultados y la orientación del tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP). Los factores pronósticos validados actualmente para predecir la morbilidad y la mortalidad son tres Parámetros no invasivos (clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS-FC), distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) y marcadores de tensión del corazón derecho (por ejemplo, péptidos natriuréticos).³ Los datos preliminares sugieren que la hemodinámica invasiva y las imágenes cardíacas pueden agregar valor incremental en orientar las decisiones sobre el tratamiento.

Antes y durante el 7º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar 2024, el grupo de trabajo sobre riesgo estratificación y objetivos de tratamiento en HAP revisó y resumió la evidencia disponible sobre la estratificación de riesgo, discutió las limitaciones de las estrategias actuales y revisó nuevos datos para proponer estrategias futuras para tomar decisiones sobre el tratamiento y definir los objetivos del tratamiento.²⁴

6.2.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLASE FUNCIONAL

La OMS-FC es un componente importante de todos los puntajes pronósticos establecidos y representa un predictor independiente del pronóstico.³

Los síntomas y los signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha suelen ser fundamentales, ya que informan sobre la gravedad y la trayectoria de la enfermedad.

Caminata de ejercicio: prueba de caminata de 6 minutos

La prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) es una prueba de ejercicio submáxima simple, segura y económica, ampliamente utilizada para medir la capacidad de ejercicio y aceptada por las autoridades sanitarias mundiales para evaluar “cómo funciona un paciente”. La 6MWD, como valor absoluto, se asocia con el pronóstico tanto en el momento del diagnóstico de HAP como durante el seguimiento², está correlacionada con la gravedad de la HAP. El deterioro en la 6MWD se asocia con un mayor riesgo de eventos de morbilidad y mortalidad, mientras que su mejora no se asocia necesariamente con mejores resultados.³

Prueba de ejercicio cardiopulmonar

En la HAP el consumo de oxígeno más alto alcanzado (pico $\dot{V}O_2$) se asocia con la supervivencia. El pico $\dot{V}O_2$, combinado con el índice de volumen sistólico (SVI) medido de forma invasiva, proporciona un valor pronóstico incremental en pacientes con HAP de riesgo intermedio⁶. En pacientes con HAP, la pendiente del volumen exhalado total por dióxido de carbono exhalado (pendiente $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ CO₂ o el equivalente ventilatorio más bajo para el dióxido de carbono) también se asocia con una capacidad de ejercicio y una supervivencia deficientes.²⁶

Biomarcadores

El péptido natriurético cerebral (BNP) y el pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) son los biomarcadores pronósticos más utilizados en el tratamiento de pacientes con HAP. Los péptidos natriuréticos reflejan la sobrecarga o disfunción del corazón derecho y se correlacionan con la hemodinámica, la distancia recorrida en 6 minutos y la supervivencia tanto al inicio como en el seguimiento.²⁷ Entre otros biomarcadores pronósticos y diagnósticos evaluados se encuentran marcadores asociados a lesión miocárdica (troponinas), disfunción VD (factor de diferenciación de crecimiento 15, coagulación, inflamación y remodelación vascular como la supresión soluble de tumorigenicidad 2, proteína C reactiva, interleucinas, factor de células madre plasmáticas combinado con factor de crecimiento transformante- α , factor de necrosis tumoral (TNF)- α , proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 4, interferón- γ y anexina A1.²⁸

Los marcadores de insuficiencia de órganos diana, como la creatinina, la hiponatremia y el ácido úrico, también se asocian con riesgo de mortalidad, así como el hemograma, la función hepática y los parámetros de los gases en sangre.²⁹

Imágenes cardíacas

- **Ecocardiografía**

La insuficiencia cardíaca derecha es el principal determinante del pronóstico en pacientes con HAP. Por lo tanto, la evaluación ecocardiográfica proporciona marcadores para la estratificación del riesgo de HAP y la evaluación seriada. La excursión sistólica del plano del anillo tricúspide (TAPSE), que evalúa el desplazamiento sistólico del anillo tricúspide hacia el ápex del ventrículo derecho (VD), es un indicador utilizado en la función sistólica longitudinal del VD. Una TAPSE <18 mm se asoció de forma independiente con la mortalidad, sin embargo, la TAPSE puede sobreestimar la función del VD en presencia de rotación longitudinal apical, insuficiencia tricuspídea grave o dilatación del VD. La relación TAPSE/presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), una estimación no invasiva del acoplamiento entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar (PA), se puede utilizar para la estratificación del riesgo cuando no se dispone de otros parámetros no invasivos como la 6MWD o para una estratificación adicional del riesgo de pacientes que no tienen un riesgo bajo.^{30,31,32}

Los parámetros sistólicos del ventrículo derecho menos dependientes de la carga pueden ser pronósticos en la HAP, incluida la velocidad máxima de contracción isovolumétrica del ventrículo derecho y la deformación sistólica longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho.³³

La ecocardiografía con speckle-tracking permite la evaluación de la disincronía del ventrículo derecho que se asocia con una menor capacidad de ejercicio, deterioro hemodinámico y peor supervivencia (valores >23 ms). Además, los índices de función de la aurícula derecha (AD) con speckle-tracking se asocian con el resultado en la HAP, y la remodelación de la AD parece ser más importante que la remodelación del ventrículo derecho para la predicción del deterioro clínico. Tanto la dilatación del ventrículo derecho como de la aurícula derecha y el índice de remodelación telesistólica del ventrículo derecho se asocian con un peor pronóstico en la HAP.³⁴

La sobrecarga del ventrículo derecho puede tener repercusiones en la remodelación morfofuncional del ventrículo izquierdo, que se refleja, por ejemplo, en el índice de excentricidad en telediástole (sobrecarga de volumen) o telesístole (sobrecarga de presión), ambas asociadas al pronóstico.³⁵

A pesar de las posibles limitaciones en la reproducibilidad de su estimación de gravedad, la regurgitación tricuspídea representa un marcador de remodelación del ventrículo derecho que se ha asociado con el resultado de la HAP y se ha demostrado que es sensible al tratamiento de la HAP. Finalmente, los parámetros asociados con el aumento de la presión de llenado del ventrículo derecho, como el derrame pericárdico y el diámetro de la vena cava inferior son predictores del pronóstico.

- **Resonancia magnética cardiovascular**

La resonancia magnética cardiovascular (RMC) proporciona información altamente específica sobre la estructura y función del ventrículo derecho y se considera el estándar de oro para su evaluación no invasiva. En la HAP, el aumento de la poscarga del ventrículo derecho y la adaptación insuficiente de la contractilidad del ventrículo derecho, p. ej., desacoplamiento VD-AP, causan un aumento del índice de volumen telesistólico del ventrículo derecho (RVESVI) seguido de una reducción de la FEVD. Inicialmente, un aumento del índice de volumen telediastólico del ventrículo derecho (RVEDVI) puede normalizar el SVI, pero a costa de aumentar el estrés de la pared del ventrículo derecho.³⁶ A medida que progresa la disfunción del ventrículo derecho, el llenado

ventricular izquierdo deteriorado causa una reducción del índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (LVEDVI). El RVESVI es un predictor independiente de muerte y tiempo hasta el empeoramiento clínico tanto al inicio como en el seguimiento y, cuando se utiliza como complemento a los sistemas de puntuación contemporáneos, mejora la discriminación en pacientes con riesgo intermedio o alto. El RVEDVI es un predictor pronóstico menos consistente, pero predice tanto la muerte como el tiempo hasta el empeoramiento clínico. El aumento tanto del RVESVI como del RVEDVI es un marcador temprano de la progresión de la enfermedad.³⁷

La combinación de un volumen elevado del ventrículo derecho con una masa baja del ventrículo derecho, un patrón más frecuente en los ancianos, se asocia con un peor pronóstico y una menor probabilidad de remodelación adaptativa con el tratamiento de la HAP. La disminución del LVEDVI y del SVI del ventrículo izquierdo también son predictores de mortalidad. El análisis de deformación por seguimiento de características, así como el realce tardío con gadolinio, la resonancia magnética de flujo en cuatro dimensiones, el mapeo T1/T2 y los parámetros de la cMRI de la AR y la AP requieren una evaluación más profunda.³⁸

- Hemodinámica invasiva

Los registros actuales han destacado que la hemodinámica tiene un papel pronóstico adicional escaso en comparación con los parámetros no invasivos (es decir, la OMS-FC, la prueba de 6 minutos y el BNP/NT-proBNP) para predecir la muerte por cualquier causa en la población general de pacientes con HAP.³⁹ Sin embargo, datos más recientes indican que la hemodinámica puede mejorar la predicción del riesgo de muerte por cualquier causa en pacientes determinados como de riesgo intermedio-bajo o intermedio-alto según lo predicho por el sistema de cuatro estratos de ESC/ERS³ y puede ser de valor agregado a la herramienta de riesgo de cuatro estratos de ESC/ERS para predecir un punto final combinado de muerte por cualquier causa, hospitalización no electiva y necesidad de intensificación del tratamiento.

6.3.- HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO MULTIPARAMÉTRICAS

La escala de riesgo REVEAL⁴⁰ desarrollada en 2010 utiliza variables modificables y no modificables y se derivó de un modelo multivariable que predice la mortalidad por todas las causas en un año tanto en la población con HAP recién diagnosticada (dentro del año posterior al cateterismo cardíaco derecho (CCD) como en la población con HAP previamente diagnosticada. Esta escala se perfeccionó posteriormente incluyendo las hospitalizaciones por todas las causas dentro de los 6 meses y modificando los puntos de corte y/o el peso de algunas variables (es decir, REVEAL 2.0), demostrando que mantiene un poder predictivo significativo y una calibración con al menos siete elementos evaluables. REVEAL 2.0 predice la mortalidad a 1 y 5 años y el riesgo a 1 año de hospitalización por cualquier causa o inicio de análogos de prostaciclina parenteral.⁴¹

A diferencia del enfoque REVEAL, el método de estratificación de riesgo ESC/ERS considera solo variables modificables categorizadas en riesgo bajo, intermedio o alto según la mortalidad a 1 año de <5%, 5-20% y >20%, respectivamente.⁴² En el Registro Sueco de HAP (SPAHR) y en los registros COMPERA, los valores de corte de las variables pre especificadas obtenidas de la literatura se calificaron arbitrariamente de 1 a 3. Para definir el grupo de riesgo, tanto al inicio como en el seguimiento, el promedio de las variables disponibles se redondea al número entero más cercano.

Las guías ESC/ERS HP de 2022 recomendaron evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes con HAP con un panel de datos derivados de la evaluación clínica, pruebas de esfuerzo, marcadores bioquímicos, ecocardiografía y evaluaciones hemodinámicas. Se recomienda el uso de un modelo de tres estratos, considerando todos estos datos, incluida la hemodinámica, al inicio en pacientes sin comorbilidades cardiopulmonares.³

Las actuales directrices europeas sobre hipertensión pulmonar recomiendan utilizar una puntuación de estratificación de riesgo de cuatro estratos en el seguimiento basada en tres variables no invasivas: OMS-FC, 6MWD y BNP o NT-proBNP.⁴² Se ha demostrado en dos cohortes diferentes que el modelo de riesgo de cuatro estratos ESC/ERS mantiene su poder discriminatorio cuando una de las tres variables (OMS-FC, 6MWD y BNP/NT-proBNP) no está disponible, aunque la precisión de la estimación del riesgo absoluto se reduce.²³ Recientemente, se ha demostrado que la hemodinámica no tiene valor añadido para predecir la muerte por cualquier causa en pacientes de riesgo bajo o alto. Sin embargo, una combinación de SVI y SvO₂ tiene valor añadido en pacientes de riesgo intermedio-bajo e intermedio-alto.⁴³

La estratificación del riesgo es la piedra angular del algoritmo de tratamiento ESC/ERS³ y, cuando se aplica al inicio y en el primer seguimiento, establece la trayectoria de los patrones de tratamiento para el primer año, es decir, el momento más crítico en el recorrido del tratamiento de la HAP. Para facilitar la evaluación del riesgo, se ha desarrollado e implementado en la práctica clínica una calculadora integral de puntuación de riesgo basada en Internet (www.svefph.se/risk-stratification⁴³; www.pahinitiative.com/hcp/risk-assessment/calculators) que comprende varios instrumentos de riesgo validados.

Las directrices actuales de ESC/ERS para la HP enumeran el área de la AR <18 cm², la ausencia de derrame pericárdico y la relación TAPSE/sPAP >0,32 mm-mmHg-1 como criterios de bajo riesgo.³ En conjunto, el grupo de trabajo concluyó que las decisiones sobre el tratamiento de la HAP deben ser individualizadas, y basado en información multidimensional, incorporando aspectos clínicos como la OMS-FC y la 6MWD, la tensión y la función del corazón derecho se determinan mediante péptidos natriuréticos e imágenes cardíacas, y la ecografía invasiva, hemodinámica. Algunas de estas indicaciones se basan en la evidencia, mientras que otras deben ser objeto de priorización de la investigación antes de considerar su implementación en la práctica clínica. Estos métodos deberían considerar al tomar decisiones tanto sobre la terapia inicial como sobre las adaptaciones del tratamiento durante seguimiento, especialmente durante los primeros 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento cuando se evalúa la respuesta a la terapia y las modificaciones apropiadas del tratamiento son fundamentales.³

6.4.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

6.4.1.- CALCIO-ANTAGONISTAS

Los calcio antagonistas que se han usado predominantemente en la Hipertensión arterial pulmonar son nifedipino, felodipino, diltiazem y amlodipino.^{44,45} El uso de amlodipino y felodipino está aumentando en la práctica clínica debido a su larga vida media y buena tolerancia. Las dosis diarias que han demostrado ser efectivas en la HAP son relativamente altas y se deben alcanzar progresivamente. Los eventos adversos más frecuentes son la hipotensión sistémica y el edema periférico. En pacientes que cumplen los criterios de una respuesta vasodilatadora aguda positiva y reciben tratamiento con calcioantagonistas se debe vigilar estrechamente la eficacia y la seguridad del tratamiento, con una reevaluación completa a los 3-6 meses de la terapia, incluido el cateterismo cardiaco derecho.³

Un tratamiento con calcioantagonistas está indicado, únicamente, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria y asociada a drogas y toxinas, con respuesta positiva en la prueba de vasoreactividad pulmonar aguda (Nivel de recomendación I, Clase C).³ La continuidad del tratamiento con BCC está dada en aquellos pacientes que han logrado estar en CF OMS I-II con marcada mejoría, casi normalización, de los parámetros hemodinámicos (Clase de recomendación I, Nivel de evidencia C). En pacientes CF III-IV sin mejoría hemodinámica se plantea la posibilidad de iniciar terapia con medicamentos específicos: antagonistas receptores de la endotelina (ARE), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5), estimulantes guadenilato ciclasa o prostanoides (análogos de la prostaciclina) (Clase I, Nivel C).³ Los BCC no están indicados en pacientes sin respuesta positiva a la PVRPA o con resultados negativos.^{44,46}

Tabla 4.- Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas recomendaciones³

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL
Se recomienda el tratamiento con dosis altas de calcio antagonistas para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que son respondedores a la prueba de vasoreactividad aguda	I	C
Se recomienda el seguimiento estrecho con reevaluación completa (incluido CCD) después 3-4 meses de tratamiento con dosis altas de calcio antagonistas de pacientes con HAPI, HAPH o HAPD	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento con dosis altas de calcio antagonistas en pacientes con HAPI, HAPH o HAPD en CF-OMS I o II y una mejoría hemodinámica marcada (PAPm < 30 mmHg y RVP < 4 UW)	I	C
Se recomienda iniciar el tratamiento de la HAP en pacientes que siguen en CF-OMS III o IV o para aquellos que no tienen una mejoría hemodinámica marcada tras el tratamiento con dosis altas de calcio antagonistas	I	C
En pacientes con una respuesta positiva a la prueba de vasoreactividad, pero con una respuesta insuficiente al tratamiento con calcio antagonistas a largo plazo, que requieren tratamiento adicional para la HAP, se debe considerar mantener el tratamiento con calcio antagonistas	IIa	C
Los calcio antagonistas no están recomendados para pacientes que no se han sometido a una prueba de vasoreactividad o con resultados negativos, salvo que se prescriban por otras indicaciones (p. ej. el fenómeno de Raynaud)	III	C

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

6.4.2.- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA

Existen evidencias de la activación del sistema endotelina en plasma y pulmón de pacientes con HAP evidenciable a través de un incremento de la endotelina-1 (ET-1).⁴⁷ La unión de la ET-1 a sus receptores A y B ubicados en la membrana celular del músculo liso de la vasculatura pulmonar determina vasoconstricción y mitogénesis. La endotelina-1 promueve la vasoconstricción y la proliferación al unirse a los receptores de las endotelinas A y B en las células de músculo liso de los vasos arteriales pulmonares. Los receptores de la endotelina B se expresan fundamentalmente en las células endoteliales pulmonares, y promueven vasodilatación por la producción acelerada de prostaciclina y óxido nítrico y el aclaramiento de la endotelina-1. El bloqueo selectivo de los receptores de la endotelina A o el bloqueo no selectivo de los receptores de las endotelinas A y B han mostrado una eficacia similar en la HAP.⁴⁸

El efecto adverso más frecuente de los ARE es el aumento de las enzimas hepáticas, por lo que se recomienda el control mensual. Los antagonistas de los receptores de la endotelina tienen efectos teratogénicos y no deben emplearse durante el embarazo.⁴⁷

6.4.2.1.- AMBRISENTÁN: es un ARE oral que bloquea preferentemente los receptores de la endotelina A. Las dosis aprobadas para adultos son 5 mg y 10 mg una vez al día. Varios ensayos clínicos en pacientes con HAPI, HAP-ETC y HAP-VIH han mostrado alivio sintomático, mejoría de la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y aumento del intervalo de tiempo hasta el deterioro clínico.⁴⁹

6.4.2.2.- BOSENTÁN: Inhibe ambos receptores A y B de la endotelina 1 (ET-1) (antagonista dual). Varios ensayos clínicos (BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY y COMPASS-2) en pacientes con HAPI, HAP-ETC, HAP-Eisenmenger muestran mejoría de la capacidad de ejercicio, CF, parámetros hemodinámicos, ecocardiográficas y aumento del intervalo de tiempo hasta el deterioro clínico.⁵⁰ El bosentán es un inductor de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9, por ende, la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por estas enzimas puede disminuir. Asimismo, puede aumentar la concentración plasmática de bosentán si se inhiben dichas enzimas, por lo que se contraindica su administración con ketoconazol, ritonavir; amiodarona y fluconazol. Es el más hepatotóxico; su efecto es dependiente de la dosis, con una incidencia del 10%. Por eso se recomienda el control mensual de la función hepática. Debido a interacciones farmacocinéticas, el bosentán puede afectar a la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales y reducir los niveles séricos de warfarina, sildenafil y tadalafilo.³

6.4.2.3.- MACITENTÁN: Inhibe ambos receptores ET-1 A y B (antagonista dual). En pacientes con HAP, el uso de macitentan se asoció a una disminución significativa de la morbilidad combinada (septostomía atrial, trasplante, prostanoides SC, o deterioro clínico) y la mortalidad, con aumento significativo de la capacidad de ejercicio en comparación con placebo.⁵¹ El efecto adverso más notable fue la anemia.³

6.4.3.- INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5

La enzima fosfodiesterasa-5 se expresa abundantemente en los vasos pulmonares; su inhibición deriva en vasodilatación del árbol vascular pulmonar; además posee efectos anti proliferativos y antiagregante plaquetario. Los inhibidores de la PDE5 y los estimuladores de la guanilato ciclasa (GCs) no se deben combinar entre ellos ni con nitratos ya que pueden ocasionar hipotensión sistémica. Los efectos adversos principales están relacionados con la vasodilatación; cefalea, epistaxis.⁵²

6.4.3.1.- SILDENAFILO: Es un inhibidor de la PDE5 potente, selectivo y activo por vía oral. Varios ensayos clínicos con distribución aleatoria de pacientes con HAP tratados con sildenafil (con o sin tratamiento base) confirmaron resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas y parámetros hemodinámicos. La dosis aprobada de sildenafil es de 20 mg tres veces al día. 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; efectos secundarios: cefalea, fotofobia, priapismo, hipotensión.⁵²

6.4.3.2.- TADALAFILO: Es un IPDE-5 selectivo. La dosis aprobada es 40 mg/día. En ensayos clínicos comparativos contra placebo, en pacientes con HAP, ha mostrado beneficios similares a los observados con sildenafil, con la ventaja de ser utilizado en una única dosis. Se recomienda iniciar con una dosis de 20 mg titulando hasta 40 mg/día.⁵³

6.4.4.- ESTIMULANTES DE LA GUANILATO CICLASA

6.4.4.1.- RIOCIQUAT

Aumenta la producción de GMPc estimulando a la guadenilato ciclasa directamente, aun en ausencia del óxido nítrico, y potenciando la acción de este sobre dicha enzima. El esquema de titulación se inicia con tres dosis diarias de 1 mg con ajustes cada dos semanas, hasta alcanzar tres dosis diarias de 2,5 mg al final de una fase de ajuste de 8 semanas. En el ensayo clínico PATENT en pacientes con HAP, tratados con prostanoides o ARE, se observó que un esquema combinado con hasta tres dosis diarias de 2,5 mg de riociguat se asoció con mejoría de la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos, la CF y alivio sintomático con prolongación del intervalo de tiempo hasta el deterioro clínico. Además, esta molécula se asoció a disminución del empeoramiento clínico. El síncope se presenta en el 4% de los pacientes del grupo placebo versus el 1% de los tratados con riociguat. Está contraindicada su combinación con IPDE-5.^{3,54}

6.4.5.- ANÁLOGOS DE LA PROSTACICLINA Y AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA PROSTACICLINA

La prostaciclina es una sustancia endógena producida por el endotelio vascular pulmonar (17), potente vasodilatador pulmonar que actúa a través de la activación del AMPC. También inhibe la proliferación de células vasculares musculares lisas y disminuye la agregación plaquetaria. La síntesis de prostaciclina está disminuida en las células endoteliales de pacientes con hipertensión arterial pulmonar. De esta forma, la terapia con prostaciclina ha demostrado mejoría en la hemodinamia, condición clínica y sobrevida de pacientes con hipertensión arterial pulmonar.⁵

6.4.5.1.- BERAPROST: Es un prostanoides de administración oral, su uso se ha asociado con mejoría de la capacidad de ejercicio sostenida por hasta seis meses. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados han sido cefalea, dolor mandibular y diarrea.³

6.4.5.2.- EPOPROSTENOL: Es una solución inestable; tiene una vida media corta que requiere infusión intravenosa continua por bomba a través del implante de un catéter permanente. Demostró disminuir la mortalidad en HAPI. Se recomienda una dosis inicial de 2-4 ng/kg/min con titulación en función de la tolerancia; la dosis óptima oscila entre 20 y 40 ng/kg/min. La suspensión brusca se asocia con riesgo de efecto rebote de HP con agravamiento sintomático y hasta muerte. En pacientes con HAPI CF OMS III-IV y HAP-ES, se observó mejoría de la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos y alivio sintomático, además de disminución del riesgo de mortalidad de aproximadamente el 70%. El efecto beneficioso a largo plazo se ha evidenciado en HAPI y HAP asociada a otras patologías. Las complicaciones del tratamiento en su mayoría se relacionan con la función de la bomba de infusión, la obstrucción del catéter y la infección. Se puede emplear epoprostenol intravenoso cuando los fármacos anteriores no estén disponibles. Las complicaciones graves relacionadas con el sistema de administración incluyen el mal funcionamiento de la bomba, infecciones en la zona de acceso, obstrucción del catéter y sepsis.^{3,56}

6.4.5.3.- ILOPROST: es un análogo estable de la prostaciclina que se asocia con una vasodilatación de mayor duración, aprobado para la administración por inhalación. El iloprost inhalado se ha evaluado en pacientes con HAP o HPTC que no habían recibido tratamiento previamente. El estudio mostró un aumento de la capacidad de ejercicio y una mejoría de los síntomas, RVP y eventos clínicos en el grupo asignado a iloprost comparado con el grupo de placebo.^{3,57}

6.4.5.4.- TREPROSTINIL: es un bencideno tricíclico análogo al epoprostenol, con suficiente estabilidad química para ser administrado a temperatura ambiente diluido en una solución fisiológica. Estas características permiten la administración del compuesto por vía intravenosa y también subcutánea. La administración subcutánea del treprostinil se puede realizar mediante bombas de micro infusión y pequeños catéteres subcutáneos. Este mejoró la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y síntomas en la HAP. El dolor en la zona de infusión fue el efecto adverso más frecuente, que llevó a la interrupción del tratamiento en el 8% de los casos.^{3,58}

El treprostinil inhalado mejoró la PM6M, la concentración de NT-proBNP y la calidad de vida de pacientes con HAP y tratamiento base con bosentan o sildenafil. Un estudio basado en eventos que incluyó a 690 pacientes con HAP demostró que el treprostinil oral redujo el riesgo de complicaciones por empeoramiento clínico de pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la endotelina o inhibidores de la PDE5 en monoterapia.³

6.4.5.5.- SELEXIPAG: Actúa como un agonista selectivo del receptor IP2 no prostanoides, tiene una alta selectividad por el receptor IP2. En el estudio GRIPHON se demostró que selexipag mejora significativamente el criterio de valoración compuesto por muerte o complicaciones relacionadas con la HAP (hazard ratio 0,6; intervalo de confianza del 99%: 0,46 a 0,78; P<0,001), así como la capacidad de ejercicio por la prueba de la caminata de 6 minutos. Sin embargo, no se logró una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas. Selexipag también ha mostrado resultados prometedores en la terapia de combinación con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y/o antagonistas de los receptores de la endotelina. Los efectos adversos más comunes asociados con selexipag son dolor de cabeza, diarrea, dolor de mandíbula y náuseas; si bien, durante el estudio GRIPHON, fue generalmente bien tolerado. Selexipag es una valiosa adición a la terapéutica de la HAP, especialmente al reducir las hospitalizaciones relacionadas con la HAP y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida en los pacientes con HAP.⁵⁹

6.5.- ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

6.5.1.- MONOTERAPIA: No hay ensayos clínicos comparativos cabeza a cabeza, tampoco evidencias que postulen a un fármaco como de primera elección. Prescribir uno u otro fármaco depende de la aprobación en el país, la vía de administración, el perfil de seguridad y tolerancia, la interacción con otros fármacos, las comorbilidades, la experiencia del grupo tratante, los costos de financiamiento y el consenso con el paciente.^{3,60}

Tabla: 5 Monoterapia: recomendaciones

PARÁMETRO CLASE -	CF OMS II		CF OMS III		CF OMS IV	
BCC	I	Ca	I	Cd	-	-
ARE Ambrisentán	I	A	I	A	IIb	C
Bosentán	I	A	I	B	IIb	C
Macitentan	I	B	I	B	IIb	C
IPDE-5 Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C
Tadalafil	I	B	I	B	IIb	C
Vardenafil	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Estimulantes de La guadenilato ciclasa						
Riociguat	I	B	I	B	IIb	C
Prostanoides						
Epoprostenol IVb	-	-	-	A	I	A
Iloprost INH	-	-	-	B	IIb	C
Treprostinil SC	-	-	-	B	IIb	C
INHd	-	-	-	B	IIb	C
IVc	-	-	IIa	C	IIb	C
Orald	-	-	IIb	B	--	--
Beraprostid	-	-	IIb	B	--	--
Agonistas receptores IP Selexipag						
orald	I	B	I	B	--	--

Adaptado de las Guías argentinas de consenso en diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Sociedad Argentina de Cardiología, octubre 2017.3,60

6.5.2.- TERAPIA COMBINADA: La terapia combinada, con dos o más fármacos, ha mostrado beneficios en el tratamiento de la HAP dado que pueden simultáneamente actuar sobre la vía de la prostaciclina, la endotelina y el ON. Un metanálisis de seis ensayos clínicos ha concluido que la terapia combinada disminuye el riesgo de deterioro clínico, mejora significativamente los resultados de la PM6M (+ 22 metros) y disminuye la PAP y la RVP, con un buen perfil de seguridad y tolerancia. Un ensayo clínico reciente con terapia combinada inicial mostró una disminución significativa de la RVP en los tratados con la combinación epoprostenol/bosentán versus epoprostenol monoterapia, aunque este beneficio no se reflejó en la tasa de supervivencia o supervivencia libre de trasplantes. La ventaja de este abordaje es que aun los pacientes estables o aquellos con una leve mejoría pueden seguir beneficiándose del agregado de otro fármaco. El tratamiento se considera adecuado únicamente si se alcanzan dichos objetivos. Recientemente, un estudio multicéntrico, multinacional en pacientes incidentales y vírgenes de todo tipo de tratamiento farmacológico previo comparó tadalafil monoterapia versus ambrisentán monoterapia versus una combinación de tadalafil/ambrisentán como estrategia de inicio, en pacientes con HAP CF OMS II-III. Se observó una disminución del 50% de los eventos (muerte, internación, progresión, condición clínica insatisfactoria) en los tratados con la combinación versus la monoterapia cualquiera fuera ella. También se beneficiaron la capacidad de ejercicio, la tasa de respuesta clínica satisfactoria y los niveles de NT-proBNP. Si bien se puede prescribir desde el inicio del tratamiento, la terapia combinada se ha implementado hasta el momento en forma secuencial, basada en el conocido esquema terapéutico guiado por metas.³

Tratamiento	OMS III	CF OMS IV	CF OMS I		CF	
Ambrisentán + tadalafil	I	B	I	B	IIb	C
Otros ARE + inhibidor PDE-5	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Bosentán + sildenafil + epoprostenol IV	--	--	IIa	C	IIa	C
Bosentán + epoprostenol IV	--	--	IIa	C	IIa	C
Otros ARE o IPDE-5 + treprostinil SC			IIb	C	IIb	C
Otros ARE o inhibidor PDE-5 + otro análogo de prostaciclina IV			IIb	C	IIb	C

Adaptado de las Guías argentinas de consenso en diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Sociedad Argentina de Cardiología, octubre 2017.3,60

Tabla 7.- Terapia combinada secuencial						
Tratamiento	OMS III		CF OMS IV		CF OMS II	CF
Macitentan + sildenafil	I	B	I	B	IIa	C
Riociguat + bosentan	I	B	I	B	IIa	C
Sclexipag b i ARE y/o inhibidor IFD 5	I	B	I	B	IIa	C
Sildenafil + epoprostenol	/	/	I	B	IIa	B
Treprostinil INH + sildenafil o bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Iloprost INH + bosentan	IIa	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafil + bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Ambrisentan + sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentan + epoprostenol!	/	/	IIb	C	IIb	C
Bosentan + sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildenafil + bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Otras combinaciones dobles	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Otras combinaciones triples	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Riociguat + sildenafil u otros IPDE-5	IIb	B	II	B	III	B

Adaptado de las Guías argentinas de consenso en diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Sociedad Argentina de Cardiología, octubre 2017.3,60

Esta sección describe el tratamiento farmacológico y se centra en pacientes no vasorreactivos con HAPI, HAPH o HAPD y en pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. Para otras formas de HAP, es necesario modificar las estrategias de tratamiento. Aparte del tratamiento farmacológico dirigido por objetivos, la atención integral de los pacientes con HAP incluye medidas generales, entre ellas, la administración de oxígeno suplementario, diuréticos para optimizar el estado de volumen, el apoyo psicosocial y programas de entrenamiento físico. Antes de tomar decisiones sobre el tratamiento, los pacientes y sus familiares cercanos deben recibir información adecuada sobre los riesgos y los beneficios de las opciones de tratamiento de manera que puedan tomar la decisión informada final y compartida con el equipo médico. Las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC deben estratificarse según la presencia o la ausencia de comorbilidades cardiopulmonares y según la gravedad de la enfermedad evaluada mediante la estratificación del riesgo.³

6.5.4.- DECISIÓN INICIAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES SIN COMORBILIDAD CARDIOPULMONAR

El manejo inicial de los pacientes con HAP debe estar basado en una evaluación completa de múltiples parámetros que tenga en cuenta el tipo y la gravedad de la enfermedad, comorbilidades, acceso a terapias, aspectos económicos y preferencias de los pacientes. Las siguientes consideraciones se refieren fundamentalmente a pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC sin comorbilidades cardiopulmonares, ya que los pacientes con comorbilidades están infrarrepresentados en los ensayos clínicos dedicados a las estrategias de tratamiento y la terapia combinada de los pacientes con HAP. Para pacientes que presentan un riesgo bajo o intermedio se recomienda iniciar tratamiento combinado con un ARE y un iPDE5. El estudio AMBITION comparó el tratamiento inicial combinado con ambrisentan (dosis objetivo de 10 mg una vez al día) y tadalafil (dosis objetivo de 40 mg

una vez al día) frente a la monoterapia con uno de los dos fármacos.³ Este estudio incluyó predominantemente a pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC. La variable principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento clínico (compuesta de muerte, hospitalización por empeoramiento de la HAP, progresión de la enfermedad o la respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo). El hazard ratio (HR) para la variable principal en el grupo de tratamiento combinado frente al grupo conjunto de monoterapia fue 0,50 (IC95%, 0,35-0,72; P < 0,001) y se observaron mejorías significativas en la PM6M y la concentración de NT-proBNP con el tratamiento combinado inicial. Al final del estudio, el 10% de los pacientes asignados a tratamiento combinado había fallecido, comparado con el 14% de los pacientes asignados a monoterapia inicial (HR = 0,67; IC95%, 0,42-1,08).³

En el estudio TRITON, pacientes con HAP no tratados previamente fueron asignados a tratamiento doble inicial con macitentan y tadalafilo o tratamiento triple inicial con macitentan (10 mg una vez al día), tadalafilo (dosis objetivo de 40 mg una vez al día) y selexipag (hasta 1600 mg una vez al día).³ El estudio incluyó predominantemente a pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC. En la semana 26, la RVP se redujo en un 52% y un 54% con el tratamiento doble o triple, respectivamente, y la PM6M aumentó en 55 m y 56 m, respectivamente. La media geométrica del cociente de las concentraciones de NT-proBNP entre la fase inicial y la semana 26 fue 0,25 y 0,26, respectivamente. Por lo tanto, el estudio TRITON no mostró un beneficio del tratamiento triple frente al tratamiento doble, pero confirmó que se pueden obtener mejorías relevantes en los parámetros hemodinámicos y la capacidad de ejercicio con el tratamiento inicial combinado con un ARE y un inhibidor de la PDE5. Son necesarios estudios que determinen si el tratamiento triple oral tiene un impacto en los resultados a largo plazo.

Con base en evidencia generada por estos y otros estudios,^{61,62} se recomienda el tratamiento doble con un ARE y un inhibidor de la PDE5 para los pacientes con nuevo diagnóstico y riesgo bajo o intermedio. El tratamiento triple inicial no está recomendado dada la falta de datos que respalden esta estrategia. Para pacientes que presentan riesgo alto, se debe considerar el tratamiento triple inicial que incluya un análogo intravenoso o subcutáneo de la prostaciclina.^{63,64} Aunque hay que reconocer que la evidencia sobre esta estrategia se limita a series de casos, existe consenso en que esta estrategia tiene la probabilidad más alta de éxito, especialmente si se consideran los datos de un registro realizado en Francia que mostró que el tratamiento triple inicial, incluido un análogo intravenoso o subcutáneo de la prostaciclina, se asoció con una mayor supervivencia a largo plazo que la monoterapia o el tratamiento doble.⁶⁵ El tratamiento triple inicial también se debe considerar para pacientes con riesgo intermedio que presentan un deterioro hemodinámico grave (p. ej., PAD ≥ 20 mmHg, índice cardíaco < 2,0 l/min/m², IVL < 31 ml/m² y/o RVP ≥ 12 UW)⁶⁶ Aunque la fuerza de la evidencia es baja, el tratamiento doble oral inicial con un ARE y un inhibidor de la PDE5 alcanza objetivos importantes en cuanto a la mejoría de los síntomas (clase funcional), la capacidad de ejercicio, biomarcadores cardíacos y la reducción de las hospitalizaciones.³

Tabla 8.- Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes no vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas que no tienen comorbilidad cardiopulmonar:

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL
recomendaciones sobre el tratamiento inicial		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo alto de muerte se debe considerar el tratamiento combinado inicial con un iPDE5, un ARE y un análogo de la prostaciclina i.v./s.c.	IIa	C
Recomendaciones sobre las decisiones del tratamiento durante el seguimiento		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo intermedio-bajo de muerte pese al tratamiento con un ARE/iPDE5 se debe considerar la adición de selexipag	IIa	B
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo intermedio-alto o alto de muerte pese al tratamiento con un ARE/iPDE5, se debe considerar la adición de un análogo de la prostaciclina i.v./s.c. y la derivación del paciente a evaluación para trasplante pulmonar	IIa	C
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo intermedio-bajo pese al tratamiento con ARE/iPDE5, se puede considerar sustituir el iPDE5 por riociguat	IIb	B

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

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

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con ambrisentan y tadalafilo	I	B
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentan y tadalafilo	I	B
Se debe considerar el tratamiento combinado inicial con otros ARE e iPDE5	Ila	B
No se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentan, tadalafilo y selexipag	III	B

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

6.5.5.- DECISIONES DE TRATAMIENTO DURANTE EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES SIN COMORBILIDAD CARDIOPULMONAR

Las recomendaciones sobre las decisiones de tratamiento durante el seguimiento son:³

- I. Para pacientes que alcanzan un estado de riesgo bajo con el tratamiento inicial de la HAP se recomienda continuar el tratamiento.
- II. Para pacientes que tienen riesgo intermedio-bajo pese a recibir tratamiento con un ARE/iPDE5, se debe considerar la adición de selexipag para reducir el riesgo de empeoramiento clínico. En estos casos también se puede considerar el cambio de un iPDE5 por riociguat.
- III. Para pacientes que tienen riesgo intermedio-alto o alto pese al tratamiento oral, se debe considerar la adición de epoprostenol i.v. o treprostinil i.v./s.c. y su derivación para evaluación de trasplante pulmonar. Cuando no sea viable la adición de análogos de la prostaciclina i.v./s.c., se puede considerar la adición de selexipag o cambiarel iPDE5 por riociguat.

Tabla 10.- Recomendaciones sobre la secuencia de tratamiento farmacológico combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas³

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL
Se recomienda que la intensificación del tratamiento esté basada en la evaluación del riesgo y en la estrategia general de tratamiento	I	C
Evidencia generada por estudios con criterio de valoración principal compuesto de morbilidad/mortalidad		
La adición de macitentan a un iPDE5 o análogos de la prostaciclina orales o inhalados está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad / mortalidad	I	B
La adición de selexipag a un ARE y/o iPDE5 está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad	I	B
La adición de treprostinil oral a la monoterapia con un ARE o iPDE5/riociguat está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad / mortalidad	I	B
La adición de bosentan a sildenafil no está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad	III	B

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL
Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fueron los cambios en la PM6M		
La adición de sildenafil a epoprostenol está recomendada para mejorar la capacidad de ejercicio	I	B
Se debe considerar la adición de treprostinil inhalado a la monoterapia con sildenafil o bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio	IIa	B
Se debe considerar la adición de riociguat a bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio	IIa	B
Se puede considerar la adición de tadalafil a bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio	IIb	C
Se puede considerar la adición de iloprost inhalado a bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio	IIb	B
Se puede considerar la adición de ambrisentan a sildenafil para mejorar la capacidad de ejercicio	IIb	C
Se puede considerar la adición de bosentan a sildenafil para mejorar la capacidad de ejercicio	IIb	C
Se puede considerar la adición de sildenafil a bosentan para mejorar la capacidad de ejercicio	IIb	C
Se puede considerar otras combinaciones secuenciales dobles o triples con el fin de mejorar la capacidad de ejercicio y/o aliviar los síntomas de HP Se puede considerar otras combinaciones secuenciales dobles o triples con el fin de mejorar la capacidad de ejercicio y/o aliviar los síntomas de HP	IIb	C
Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fue la seguridad del tratamiento combinado		
No se recomienda la combinación de riociguat con iPDE5	III	B

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

6.5.6.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CON COMORBILIDAD CARDIOPULMONAR

En varios registros contemporáneos, la edad media de los pacientes diagnosticados con HAPI es de alrededor de 60 años o más.³ Las comorbilidades cardiopulmonares son muy frecuentes en pacientes mayores, lo cual dificulta la distinción entre el grupo 2 y el grupo 3 de HP. En los pacientes mayores diagnosticados con HAPI han emergido dos nuevos fenotipos de la enfermedad. Uno de ellos (llamado en lo sucesivo fenotipo de cardiopatía izquierda) consiste en pacientes mayores, predominantemente mujeres, con factores de riesgo de IC-FEc (p. ej., hipertensión, obesidad, diabetes o enfermedad coronaria) pero con HP precapilar más que postcapilar; aproximadamente, el 30% de estos pacientes tienen historia de fibrilación auricular. El otro fenotipo (llamado fenotipo cardiopulmonar) consiste en pacientes mayores, predominantemente varones, que tienen una DLCO baja (< 45% del valor previsto), a menudo están hipoxémicos, tienen una historia significativa de tabaquismo y factores de riesgo de cardiopatía izquierda. En un análisis por grupos de los datos de 841 pacientes con nuevo diagnóstico de HAPI del registro COMPERA,⁶⁷ el 12,6% tenía un fenotipo clásico que consistía en pacientes jóvenes, predominantemente mujeres, sin comorbilidades cardiopulmonares, mientras que el 35,8% presentaban el fenotipo de cardiopatía izquierda y el 51,6% tenía un fenotipo cardiopulmonar. No hay normas basadas en la evidencia para determinar el fenotipo de los pacientes. El estudio AMBITION se basó en la presencia de más de tres factores de riesgo de cardiopatía izquierda y otros criterios hemodinámicos para excluir

pacientes del análisis primario. No obstante, en el registro COMPERA, análisis por grupos mencionado antes mostró que la presencia de un único factor de riesgo podría cambiar el fenotipo. A la espera de datos, se debe considerar el perfil general para determinar el fenotipo de los pacientes. Comparados con pacientes sin comorbilidades cardiopulmonares, los pacientes con comorbilidades cardiopulmonares responden peor a la medicación para la HAP, es más probable que abandonen la medicación por la falta de eficacia o intolerancia, es menos probable que alcancen un nivel de riesgo bajo y tienen un riesgo más alto de mortalidad. Mientras que la mortalidad ajustada por edad de los pacientes con fenotipo de cardiopatía izquierda parece similar a la de los pacientes con HAP clásica, los pacientes con fenotipo cardiopulmonar y una DLCO baja tienen un riesgo de mortalidad particularmente alto. Debido a que los pacientes con comorbilidades cardiopulmonares estuvieron infrarrepresentados o fueron excluidos de los estudios sobre la HAP, no se puede establecer recomendaciones de tratamiento basado en la evidencia para esta población de pacientes. Los datos de registros muestran que la mayor parte de los médicos emplean inhibidores de la PDE5 como tratamiento principal para estos pacientes. La combinación de ARE/iPDE5 se usa ocasionalmente, pero la tasa de interrupción del tratamiento farmacológico es más alta que en los pacientes con HAP clásica. En un análisis de subgrupos del estudio AMBITION que evaluó la respuesta al tratamiento de la HAP de 105 pacientes excluidos de los grupos de análisis principal debido a su fenotipo de cardiopatía izquierda, estos pacientes tuvieron menos mejoría clínica y más probabilidad de interrupciones de la medicación por cuestiones de seguridad y tolerancia tanto con monoterapia como con el tratamiento combinado inicial, comparados con los pacientes del grupo principal de análisis. Los datos del registro ASPIRE demostraron que los pacientes con HAPI y fenotipo cardiopulmonar tuvieron menos mejoría en la capacidad de ejercicio y en los PROM (Patient-reported outcome measure), comparados con los pacientes con HAPI clásica.³

En pacientes con fenotipo de cardiopatía izquierda, el tratamiento con ARE se asocia con un riesgo elevado de retención de fluidos. Además, en pacientes con fenotipo cardiopulmonar, la medicación para la HAP puede causar una disminución de la saturación periférica de oxígeno. No hay suficiente experiencia publicada sobre el uso de análogos de la prostaciclina o agonistas de los receptores de la prostaciclina en esta población de pacientes. Debido a la falta de evidencia firme sobre el tratamiento de pacientes mayores con HAP y comorbilidades cardiopulmonares, establecer recomendaciones sobre el tratamiento es un reto y se debe asesorar a los pacientes consecuentemente. Por esta misma razón, la estratificación del riesgo tiene una escasa utilidad para guiar las decisiones terapéuticas. La monoterapia inicial está recomendada para la mayoría de estos pacientes, siendo los inhibidores de la PDE5 los fármacos más empleados según datos de registros. Las decisiones terapéuticas posteriores se deben tomar en función de cada paciente en colaboración con un centro de HP y de los médicos responsables.³

Tabla 11.- Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes no vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas y comorbilidad cardiopulmonar³

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL
Recomendaciones sobre el tratamiento inicial		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD y comorbilidades cardiopulmonares se debe considerar la monoterapia inicial con un iPDE5 o un ARE	Ila	C
Recomendaciones sobre las decisiones de tratamiento durante el seguimiento		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD y comorbilidades cardiopulmonares que tienen riesgo de muerte intermedio o alto pese a recibir tratamiento con un iPDE5 o un ARE en monoterapia, se puede considerar la adición de otros fármacos para la HAP en función de cada paciente	Ilb	C

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

6.6.- TERAPIA INTERVENCIONISTA EN LA HAP

6.6.1.-SEPTOSTOMÍA AURICULAR CON BALÓN Y DERIVACIÓN DE POTTS

La septostomía auricular con balón (esta técnica crea un cortocircuito derecha/izquierda que contribuye a disminuir la presión de la AD, descomprimir el VD y aumentar la precarga izquierda y el VM, mejorando el transporte tisular de O₂, independientemente de la desaturación arterial provocada por el procedimiento) y la derivación de Potts (esta técnica con la creación de una anastomosis entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta descendente), tienen como objetivo descomprimir el corazón derecho y aumentar el flujo sanguíneo sistémico, mejorando, por lo tanto, el transporte sistémico de oxígeno a pesar de la desaturación arterial de oxígeno. Este procedimiento es considerado como un paliativo y con alta mortalidad y debe realizarse en centros con amplia experiencia.³

6.6.2.- DENERVACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR (DNAP)

La HAP del grupo 1 de la OMS es una enfermedad crónica progresiva con alta mortalidad, aunque las mejoras en los tratamientos farmacológicos han llevado a un mejor control de los síntomas y resultados. La HAP se ha asociado con un exceso de estimulación del sistema nervioso simpático, como lo demuestra el aumento de la actividad simpática muscular y la taquicardia, con activación del sistema renina-angiotensina aldosterona, lo que conduce a vasoconstricción arteriolar pulmonar y remodelación vascular. Aunque algunos han sugerido que la sobrecarga simpática (y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona) pueden ser simplemente mecanismos compensatorios para la disminución del gasto cardíaco en la HAP.³

De momento, no hay suficiente evidencia de estudios aleatorizados que demuestren el beneficio de la DNAP para los pacientes que reciben tratamiento médico óptimo.³

La vasculatura pulmonar está densamente inervada por fibras nerviosas simpáticas, parasimpáticas y sensitivas. Se ha implicado un sistema nervioso simpático hiperactivo en la HAP. La disminución de la generación de vasodilatadores y el aumento de la actividad simpática generan una contracción y remodelación progresiva de la arteria pulmonar. Pretende abolir la inervación simpática de las arterias pulmonares principales, y con ello reducir el aumento de estimulación simpática de la circulación pulmonar. Parece que las presiones de llenado crecientes, la reducción del gasto cardíaco y un control barorreflejo anormal participarán en el aumento de la activación simpática. La estimulación adrenérgica excesiva en la HAP, a través de una desensibilización de la vía de los receptores adrenérgicos α_1 , tal como se observa en otras formas de insuficiencia cardíaca, puede implicar también un deterioro de la función del VD. En consecuencia, una estimulación simpática excesiva puede ser un mecanismo importante en la fisiopatología en el contexto de la HAP.³

Se ha observado que la aplicación de radiofrecuencia en la arteria pulmonar mejora las variables hemodinámicas a corto y largo plazo. Un pequeño estudio multicéntrico investigó la viabilidad de la DNAP mediante un catéter intravascular de ultrasonidos en pacientes que recibían tratamiento farmacológico doble o triple para la HAP; el procedimiento fue seguro y se asoció con una reducción de la RVP y aumentos en la PM6M y la actividad diaria. Aunque tiene un potencial prometedor, la DNAP debe considerarse por ahora como una técnica experimental.³

Se realizó con este propósito el estudio PADN-CFDA, un estudio multicéntrico aleatorizado controlado mediante procedimiento simulado (sham), que incluyó pacientes con HTP tipo 1 bajo tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5i) durante el periodo comprendido entre enero de 2018 a junio de 2021, pertenecientes a 11 centros médicos de china. Se aleatorizó al total de la cohorte al tratamiento mediante PADN, o al procedimiento sham como subgrupo comparador control. Así, se analizó como objetivo primario la modificación del test de marcha de 6 minutos a 6 meses desde el procedimiento realizado.³

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipo 1 bajo tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, el procedimiento de denervación arterial pulmonar se asoció a un incremento de la capacidad de ejercicio, y a una mejora de parámetros hemodinámicos y estructurales a 6 meses de seguimiento.³

La PADN se realizó en 3 puntos preestablecidos de la arteria pulmonar. Así, si la presión arterial pulmonar (PAP) sistólica o media disminuían $<10\%$ luego de la ablación de 2 puntos, se contemplaba la ablación en un tercer punto. A su vez, cada punto se ablacionaba a una temperatura $\geq 45^\circ\text{C}$, con una energía $\leq 20\text{W}$ y un tiempo de 120 segundos. Los pacientes respondedores a PADN fueron definidos como aquellos con una reducción de la PAP sistólica o media $\geq 10\%$ post PADN.³

Los pacientes con HAP tratados con DNAP tuvieron mejoras significativas en la capacidad de ejercicio, así como evidenciado por incremento estadísticamente significativo del 6WDT. Los pacientes tratados con DNAP también tuvieron un menor riesgo de empeoramiento clínico y un mayor logro de una respuesta clínica satisfactoria que aquellos que se sometieron a procedimientos simulados. PADN resultó en respuestas hemodinámicas favorables, incluidas reducciones en PAP y PVR, mejor función ventricular derecha y reducción de la regurgitación tricuspídea, con reducciones consistentes en los niveles de NT-proBNP durante el período de seguimiento de 6 meses. No se produjeron complicaciones importantes con el procedimiento PADN, similar a estudios anteriores. El evento adverso periprocedimiento más frecuente fue dolor leve en el pecho, malestar, que en todos los casos se resolvió sin necesidad de analgesia.³

6.7.- INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA

La insuficiencia cardíaca derecha podría definirse como un síndrome complejo secundario a una alteración estructural o funcional del Ventrículo derecho.

En el contexto de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) la insuficiencia cardíaca derecha (ICD) es el resultado de un aumento crónico o agudo de la poscarga, el cual resulta en una disfunción del VD que provoca síntomas y signos relacionados con bajo gasto cardíaco, así como de congestión venosa sistémica. Puede presentarse de forma aguda, con inestabilidad hemodinámica y shock cardiogénico, o crónica con síntomas que van apareciendo a lo largo del tiempo secundarios a un aumento prolongado de la poscarga lo que afecta a los mecanismos compensatorios del VD. En pacientes con HAP es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad. La Insuficiencia cardíaca derecha es un fuerte predictor de mala evolución clínica en la HAP, ya que está evidenciado que los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar que presenten ICD, tienen una supervivencia a 5 años del 57%, y que los pacientes que requieran ingreso en la UCI y además soporte inotrópico presentan una tasa de mortalidad mayor al 40%.^{68,69}

La evaluación inicial en pacientes con sospecha de falla cardíaca derecha debe ir enfocada en la búsqueda de síntomas como disnea, edemas en miembros inferiores, distensión abdominal, disminución de la capacidad del ejercicio, o signos como ingurgitación yugular, soplo tricuspídeo, reflujo hepatoyugular, ascitis, y edemas. En pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos deben evaluarse signos de bajo gasto cardíaco como palidez, hipotensión, taquicardia, oliguria, entre otros.⁷⁰ Se debe realizar la medición de biomarcadores como troponinas y NT-proBNP, los cuales suelen encontrarse elevados; la realización de

un ecocardiograma es de suma importancia ya que nos va a brindar información rápida sobre los diámetros y función del VD, así como una estimación indirecta de la PSAP en la mayoría de los pacientes. Se debe considerar la colocación de un catéter venoso central como método de medición de la presión venosa central, y en pacientes con ICD avanzada podría ser necesario un cateterismo cardíaco derecho u otras formas de evaluación hemodinámica avanzada.⁷¹

El tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha va a depender del mecanismo fisiopatológico, y debe estar enfocado en la optimización de la precarga, la reducción de la poscarga y la mejoría de la contractilidad del ventrículo derecho. (5) Así mismo se deben corregir trastornos del ritmo existentes, alteraciones hidroelectrolíticas o de oxigenación y/o ventilación. Los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha y bajo gasto secundarios a un aumento de la poscarga, o a alteraciones de la contractilidad, pudieran beneficiarse de la administración de líquidos endovenosos, sin embargo, establecer empíricamente la administración indiscriminada de volumen a todos los pacientes con Hipertensión pulmonar y falla cardíaca puede ser riesgoso e incluso fatal, por lo que es necesario evaluar cuidadosamente el estado volémico del paciente para evitar una descompensación del VD por exceso en la precarga, lo que provocaría una mayor dilatación del VD, aumento de la regurgitación tricúspidea, e isquemia por aumento en la tensión de la pared del VD. La administración de líquidos intravenosos en un paciente hipotenso con insuficiencia cardíaca derecha en quien se desconoce el estado del volumen puede conducir a deterioro hemodinámico, con consecuencias fatales en algunos casos. En pacientes con bajo gasto el tratamiento con inotrópicos como Dobutamina y milrinona suele ser necesario; si la hipotensión es mantenida se pueden utilizar vasopresores como norepinefrina o vasopresina. La ventilación mecánica siempre que sea posible debe evitarse, por el riesgo elevado de deterioro hemodinámico.⁷²

Tabla 12.- Recomendaciones en el manejo de la falla ventricular derecha

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL
El manejo del paciente con falla ventricular derecha se debe de realizar en una Unidad de Cuidados intensivos o Cuidados coronarios, de preferencia bajo la supervisión de personal médico especialista en hipertensión pulmonar.	I	C
Tratamiento con vasopresores para mantener una TAM >60 mmHg e inotrópico para sostener la función ventricular derecha.	I	C
Empleo de drogas vasodilatadores pulmonares para disminuir la poscarga ventricular derecha está recomendado.	I	C

Adaptado de Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies.⁷³

Tabla 13.- Monitoreo de pacientes con falla ventricular derecha en la unidad de cuidados intensivos.

HERRAMIENTAS	INFORMACION
Monitoreo en UCI	Frecuencia y monitoreo cardíaco Presión arterial (invasiva y no invasiva) Temperatura Saturación arterial Gasto urinario
Catéter venoso central	Presión venosa central (PVC) Saturación venosa central (SVO2)
Laboratorios	Biomarcadores cardíacos (péptido natriurético, troponinas, NT proBNP) Electrolitos, función renal, función hepática, PCR, procalcitonina, gasometría arterial, lactato.

HERRAMIENTAS	INFORMACION
Ecocardiograma	Función ventricular derecha, derrame pericárdico. Otras causas de falla ventricular derecha, taponamiento cardiaco
Cateterización cardiaca derecha	Valoración hemodinámica completa Considerar en situaciones complejas

Adaptado de **Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies.**⁷³

FIGURA 4.- ALGORITMO DE MANEJO DE LA FALLA VENTRICULAR DERECHA



Adaptado de **Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies.**⁷³

6.7.2.- ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA

El progreso sustancial en el campo del soporte circulatorio mecánico (MCS) ha ampliado las opciones de tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) en estadio avanzado.

Los dispositivos MCS actualmente disponibles se pueden implantar de forma percutánea o quirúrgica. También se pueden configurar para dar soporte al ventrículo izquierdo, derecho o ambos, ofreciendo diferentes niveles de soporte circulatorio. Los dispositivos MCS temporales a corto plazo se utilizan principalmente en pacientes coronarios percutáneos de alto riesgo.

intervención, shock cardiogénico y posparo cardíaco, mientras que los sistemas duraderos de asistencia ventricular izquierda (LVAS) se utilizan cada vez más como puente hacia el trasplante, puente hacia la decisión o como terapia de destino.

En los pacientes con una insuficiencia cardíaca derecha refractaria avanzada, se debe considerar el trasplante tras haber descartado todas las causas reversibles y tras haber evaluado detenidamente las contraindicaciones. En los pacientes apropiados con enfermedad vascular pulmonar grave, se plantea un posible trasplante de corazón y pulmón o doble trasplante pulmonar. Dada la escasez de órganos, el trasplante de corazón y pulmón se suele considerar sólo para los pacientes con defectos cardiacos congénitos y en aquellos cuyo médico considera improbable la recuperación de la función del corazón derecho. Sin embargo, hasta el momento no se han establecido adecuadamente los factores predictivos de la insuficiencia del VD persistente tras el doble trasplante pulmonar.

Hoy a pesar del avance sustancial en el diagnóstico y en el tratamiento específico de la hipertensión pulmonar arterial, continúa representando una mortalidad significativa a nivel mundial. En la hipertensión pulmonar arterial, el continuo incremento de las resistencias vasculares y el rápido desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha determina un mal pronóstico.

Dado el mal pronóstico y las opciones terapéuticas limitadas para insuficiencia cardíaca (IC) en etapa avanzada, es crucial la derivación oportuna de pacientes que sean candidatas a estos dispositivos y terapias avanzadas.

La piedra angular de un programa de soporte mecánico circulatorio (SMC) exitoso es la derivación oportuna y selección precisa de pacientes, que requiere una evaluación exhaustiva

de la gravedad de la IC, el riesgo preoperatorio, los factores psicosociales y el cumplimiento al régimen de autocuidado, la dependencia de inotrópicos tradicionalmente ha se ha considerado el umbral que impulsa la consideración de la candidatura de SMC.

6.7.3.- TRASPLANTE PULMONAR Y TRASPLANTE CARDIOPULMONAR

El trasplante pulmonar es una importante opción de tratamiento para el paciente con hipertensión arterial pulmonar refractaria al tratamiento convencional. Ya que el ventrículo derecho casi siempre tiene una recuperación posterior al trasplante pulmonar, el trasplante bipulmonar es la opción preferida. Los pacientes con hipertensión pulmonar identificados como potenciales receptores a trasplante bipulmonar, deberían de ser derivados a centros de trasplante y cirugía cardiorráctica.

En algunos pacientes con hipertensión pulmonar con compromiso pulmonar, enfermedad intersticial, EPOC/enfisema e hipertensión pulmonar leve, el trasplante Unipulmonar podría ser suficiente. Sin embargo no está claro y no hay evidencia suficiente para determinar qué valor o severidad se debería de usar para esta determinación.³

Tabla 14.- Recomendaciones para el trasplante Bipulmonar

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL
Paciente bajo tratamiento médico óptimo existente en el país que no logra controlar sintomatología y/o que progresan síntomas rápidamente.	I	C
Paciente con Score europeo de riesgo alto o Reveal 2.0 score >10 pts	I	C
Paciente con sospecha diagnóstica o con diagnóstico confirmado de enfermedad veno-oclusiva	I	C
Complicaciones renales, hepáticas, pero no con fallo reversible o complicaciones que amenacen potencialmente la vida como la hemoptisis.	I	C

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

Tabla 15.- Recomendaciones para el trasplante Cardiopulmonar

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL
Paciente con hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita compleja sin opción quirúrgica a reparación	I	C
Paciente con hipertensión pulmonar con componente pre y poscapilar en el contexto de insuficiencia cardíaca avanzada con compromiso ventricular izquierdo con vasorreactividad pulmonar negativa.	I	C

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

6.8.- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

6.8.1.- ARRITMIAS

Las arritmias cardíacas presentan una importante causa de morbi-mortalidad, así como un influjo importante en la muerte súbita en esta importante enfermedad como es la Hipertensión pulmonar.

Entre los factores predisponentes para el desarrollo de arritmias tenemos:

1. La modulación de la actividad autónoma}
2. El retraso en la repolarización cardíaca que conduce a una dispersión del QT es un buen predictor de mortalidad.

3. Se ha sugerido que la isquemia miocárdica del ventrículo derecho es otro mecanismo de arritmias.

Las taquicardias supraventriculares (TSV) pueden comprometer la función cardíaca y empeorar el pronóstico de los pacientes con HAP. Los cambios estructurales en la aurícula derecha secundarios a una sobrecarga de presión crónica del ventrículo derecho y la alteración del tono autónomo pueden plantear factores de riesgo importantes para la arritmogénesis. Los tipos más comunes de arritmia fueron auriculares, el flutter auricular y fibrilación auricular, seguidos de la taquicardia por reentrada del nódulo AV.

La aparición de estas arritmias podría ser una señal de advertencia del deterioro de la función del VD y, por lo tanto, la necesidad de aumentar la terapia para la HAP, incluida incluso la consideración del trasplante de pulmón en los casos más graves. El mantenimiento del ritmo sinusal es un objetivo de tratamiento importante en pacientes con HAP impactando de forma importante en la mortalidad.

En cuanto a las terapias para las TSV en pacientes con HAP, el tratamiento médico incluye el control de la frecuencia (p. ej., digoxina, bloqueadores de los canales de calcio) versus control del ritmo (es decir, agentes antiarrítmicos) para FA y AFL, y agentes bloqueantes del nodo AV, como bloqueadores de los canales de calcio, para TSV incluida la taquicardia por reentrada del nódulo AV (AVNRT). La necesidad de anticoagulación sistémica en la configuración de FA/FL debe considerarse en todos los pacientes. En cuanto al bloqueo del nódulo AV, aunque la digoxina se utiliza para el control de la respuesta ventricular en TSV en pacientes con Hipertensión pulmonar en el contexto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, su papel en la hipertensión pulmonar debida a otras causas no está bien establecida.

6.8.2.- HEMOPTISIS

La hemoptisis representa una de las manifestaciones hemorrágicas mayores más graves en el curso clínico de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con una cardiopatía congénita (CHD). La hemoptisis es una de las emergencias respiratorias más letales, la hemoptisis masiva potencialmente mortal requiere un diagnóstico rápido porque la tasa de mortalidad puede ser de hasta el 50% dependiendo de la idoneidad del tratamiento.³

La hemoptisis recurrente o potencialmente mortal es una complicación emergente en sujetos con hipertensión pulmonar (HP).³ La incidencia de hemoptisis en pacientes con HP es baja sin embargo, representa un importante factor de pronóstico negativo incluso en pacientes hemodinámicamente estables.³

La Embolización de la arteria bronquial (BAE) se considera el tratamiento de primera línea para la hemoptisis recurrente y potencialmente mortal.³

6.8.3.- CUIDADOS PALIATIVOS

El curso de la enfermedad se caracteriza por un deterioro progresivo de la capacidad de ejercicio, y calidad de vida, con episodios de descompensación aguda que requieren hospitalización, con una mortalidad que va desde 14% a 30%.³

El apoyo y seguimiento del equipo multidisciplinario es vital durante todas las fases de la enfermedad, y es quien debe proporcionar información clara y empática sobre la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, lo que va a permitir que los pacientes participen en la toma de decisiones, así mismo el apoyo psicológico y psiquiátrico puede ser necesario.

En las fases avanzadas de la HAP grave, se recomienda el trabajo conjunto con especialistas en cuidados paliativos. Informar sobre los malos resultados de la reanimación cardiopulmonar en este escenario es importante para el paciente y los familiares, lo que ayudará en la toma de decisiones sobre el lugar en el que quieran encontrarse al final de su vida. Prescribir fármacos para el alivio de síntomas de dolor o angustia es una estrategia apropiada junto al apoyo psicológico y espiritual del paciente y la familia.³

6.9.- SUBGRUPOS ESPECÍFICOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

6.9.1.-Idiopática

La hipertensión pulmonar idiopática (HPI) estaría definida por la ausencia de un factor de riesgo subyacente o asociado.

Pruebas de vasoreactividad

Las pruebas de vasoreactividad pulmonar solo se recomiendan para pacientes con HAP Idiopática, HAP Hereditaria o asociada a drogas. El objetivo de estas pruebas es identificar a los pacientes respondedores agudos que pueden ser candidatos a tratamiento con altas dosis de calcio antagonistas.

Los compuestos recomendados para la prueba de vasoreactividad son el óxido nítrico inhalado o iloprost inhalado. La evidencia sobre el uso de epoprostenol intravenoso es similar, pero debido al aumento incremental de la dosis y mediciones repetidas, la prueba requiere más tiempo y, por lo tanto, es menos viable. La adenosina intravenosa actualmente no se recomienda debido a los frecuentes efectos secundarios.³

- Respondedores agudos a pruebas de vasoreactividad

Una respuesta positiva aguda se define como una reducción de la PAPm de ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto ≤ 40 mmHg, con un gasto cardíaco aumentado o sin cambios y el paciente debe ser considerado candidato para tratamiento inicial con calcio antagonistas.³

Para los pacientes con HP y cardiopatía izquierda, la prueba de vasoreactividad está restringida a la evaluación de los candidatos para trasplante cardíaco y en pacientes con HP y cortocircuito sistémico-pulmonar inicial en el contexto de las cardiopatías congénitas, la prueba de vasoreactividad puede usarse para evaluar la posibilidad de cierre del defecto.^{3,74}

Los pacientes con HAP que responden favorablemente a la prueba de vasoreactividad aguda pueden responder también favorablemente al tratamiento con calcio antagonistas menos del 10% de los pacientes con HAPI, HAPH o HAPD son respondedores, mientras que una respuesta vasodilatadora aguda no predice la respuesta favorable a largo plazo al tratamiento con calcio

antagonistas de los pacientes con otras formas de HAP.

Los calcio antagonistas que se han usado predominantemente en la HAP son nifedipina, diltiazem y amlodipino. El uso de amlodipino y felodipino está aumentando en la práctica clínica debido a su larga vida media y buena tolerancia. Las dosis diarias que han demostrado ser efectivas en la HAP son relativamente altas y se deben alcanzar progresivamente. Los eventos adversos más frecuentes son la hipotensión sistémica y el edema periférico.

En pacientes que cumplen los criterios de una respuesta vasodilatadora aguda positiva y reciben tratamiento con calcio antagonistas se debe vigilar estrechamente la eficacia y la seguridad de tratamiento, con una reevaluación completa a los 3-6 meses de la terapia, incluido el cateterismo cardiaco derecho. Así mismo, se debe repetir la prueba de vasoreactividad aguda para detectar una respuesta vasodilatadora persistente que respalde posibles aumentos de la dosis de calcio antagonistas. Los pacientes con una respuesta crónica satisfactoria que reciben tratamiento con calcio antagonistas presentan CF-OMS I/II y una mejoría hemodinámica marcada (idealmente, PAPm < 30 mmHg y RVP < 4 UW). Cuando la respuesta no es satisfactoria, se debe instaurar tratamiento adicional para la HAP. En algunos casos es necesario administrar una combinación de calcio antagonistas y fármacos aprobados para la HAP debido a que el intento de retirar los calcio antagonistas produce un deterioro clínico. Los pacientes que no se someten a una prueba de vasoreactividad o que tienen una respuesta negativa no deben iniciar el tratamiento con calcio antagonistas ya que se pueden producir efectos secundarios potencialmente graves (p. ej., hipotensión grave, síncope e insuficiencia cardiaca derecha), salvo que se prescriban a dosis estándar para otras indicaciones.³

- No respondedores a pruebas de vasoreactividad:

Aquellos en los que no se logra una respuesta vasodilatadora adecuada (no vaso reactivos), se benefician de las terapias objetivo-específicas disponibles, de demostrada eficacia que involucran las principales vías patogénicas de la HAP. Las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con HAPI, HAPH, HAPD deben estratificarse según la presencia o la ausencia de comorbilidades cardiopulmonares y según la gravedad de la enfermedad evaluada mediante la estratificación del riesgo.^{3,74}

6.9.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP) HEREDITARIA

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) hereditaria se asocia principalmente con mutaciones en el gen BMPR2, que codifica el receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2. La mayoría de las formas de HAP hereditaria se heredan de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta, siendo más prevalente y con peor pronóstico en mujeres que en hombres (Larkin et al., 2012; Machado et al., 2015). Se han identificado más de 300 mutaciones diferentes de BMPR2, presentes en más del 75% de las familias con HAP hereditaria, y hasta en un 40% de los casos esporádicos de HAP idiopática.³

El asesoramiento y las pruebas genéticas son esenciales en la detección de mutaciones predisponentes en pacientes y familiares asintomáticos.³ Diagnosticar la HAP de manera temprana mejora significativamente los resultados a largo plazo, especialmente en individuos de alto riesgo, como aquellos con esclerosis sistémica o familiares portadores de mutaciones BMPR2. Un estudio reciente, DELPHI-2, demostró que los portadores asintomáticos de la mutación BMPR2 tienen un riesgo anual de desarrollar HAP que varía entre el 0.99% en hombres y el 3.5% en mujeres.³ Estos hallazgos destacan la importancia de los programas de detección multimodal y seguimiento regular para la identificación temprana y tratamiento de la HAP.

Los avances genéticos han identificado un total de 12 genes con evidencia definitiva de relación con la HAP, entre ellos BMPR2, ACVRL1, ATP13A3, y CAV1 (Welch et al., 2023). Las guías recientes de la ESC/ERS recomiendan que todos los pacientes con HAP idiopática, con antecedentes familiares, o HAP asociada a anorexígenos y cardiopatías congénitas sean informados sobre la posibilidad de afecciones genéticas y se les ofrezca asesoramiento y pruebas genéticas.⁷⁵

Varios estudios genéticos a gran escala están en curso, como el Repositorio Nacional de Muestras Biológicas y Datos para la HAP en EE. UU., que está generando información genética para 3000 pacientes, y el Proyecto BRIDGE en el Reino Unido, que investiga la variación genética en más de 1250 pacientes con HAP. La iniciativa PVDOMICS de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. tiene como objetivo mejorar la clasificación molecular de la HAP combinando análisis clínicos y genéticos profundos, lo que puede conducir a la identificación de nuevos objetivos terapéuticos y mejorar la predicción del pronóstico basado en la genética.⁷⁶

6.9.3 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A DROGAS Y TOXINAS

Varios fármacos y toxinas se asocian con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar y enfermedad venooclusiva pulmonar / hemangiomas capilar pulmonar, históricamente, el aceite de colza fué un ejemplo prominente, y después con el caso de la epidemia que ocurrió con los inhibidores del apetito, se demostró con varios estudios epidemiológicos multicéntricos grandes, la asociación comprobada entre la entidad clínica y estos fármacos, en el 6to World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) en 2018 y la ESC/ERS guías del 2023 establecieron la asociación definitiva, mientras que hoy en día, las metanfetaminas y algunos inhibidores de la tirosinasa pasaron a ser las causas más frecuentes desde una asociación probable pues la HAP fué una complicación rara en los pacientes expuestos a estos fármacos, pero que también se han relacionado con otras complicaciones pulmonares, como la enfermedad pulmonar parenquimatosa y derrames pleurales, ocurriendo en forma simultánea, enmascarando los casos como asociación probable, pero las metanfetaminas se han reportado principalmente en Estados Unidos, donde algunos centros encontraron que el 20-29% de los casos de HAP supuestamente idiopática, estaban relacionados con el uso de metanfetaminas. Comparados con los pacientes con HAP Idiopática, los pacientes con HAP causada por metanfetaminas tuvieron un deterioro hemodinámico más grave y un riesgo de mortalidad más alto. Otros, son los interferones alfa y beta, que también se asociaron con el desarrollo de HAP, con estudios estudio monocéntrico de casos y controles o varias series de casos demostraron una asociación con la recuperación clínica y hemodinámica que ocurre tras interrumpirse la exposición a un fármaco.³

En la 7º WSPH se propuso una actualización de la clasificación basada en los mismos criterios anteriores, pero teniendo en

cuenta factores adicionales para los fármacos de “asociación posible”. Estos factores incluyen la reversibilidad de la HAP al retirar el fármaco, datos experimentales preclínicos, hallazgos histopatológicos típicos de HAP y mecanismos comunes con fármacos que tienen una “asociación definitiva” con HAP.²⁴

Tabla 16.- Nivel de riesgo de fármacos y toxinas conocidas por inducir hipertensión arterial pulmonar

ASOCIACIÓN DEFINITIVA O CONFIRMADA
Inhibidores del apetito: Aminorex, Benfluorex Inhibidores de la tirosinasa: Dasatinib Inhibidores selectivos de los proteasomas: Carfilzomib Dexfenfluramina y Fenfluramina Aceite de colza Metanfetaminas Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a Mitomycin Cb
Asociación probable, aun no confirma
Agentes alquilantes (ciclofosfamida)b Agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (sofosbuvir) Inhibidores de la tirosinasa: Ponatinib, Bosutinib
Anticuerpo monoclonal humanizado: Bevacizumab Inhibidor del proteosoma: Bortezomib Anfetaminas Cocaína Diazoxida (hierba china llamada Qing-Dai) Indigo naturalis Leflunomida L-triptófano Fenilpropanolamina Disolventes (tricloroetileno)b Hierba de San Juan Interferón alfa y beta

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

6.9.2.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) son un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas autoinmunes de etiología desconocida caracterizadas por una desregulación del sistema inmune que resulta en la producción de autoanticuerpos específicos. Pueden afectar múltiples órganos y sistemas incluida la vasculatura pulmonar. Estas enfermedades se han asociado a diversas formas de hipertensión pulmonar (HP), incluida la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la enfermedad venooclusiva pulmonar, la hipertensión venosa pulmonar, la HP asociada a la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), la HP tromboembólica crónica y, a veces, una combinación de varios procesos. La HAP asociada a ETC es el segundo tipo más frecuente de HAP después de la idiopática en países occidentales, con una prevalencia que varía entre el 30% del registro escocés, 25% del registro americano REVAL y 15% en el registro español REHAP 2 . Es más prevalente en mujeres que en hombres con un ratio de 4-1 3 . Afecta de 0.5 a 15% de los pacientes con ETC, siendo una de las principales causas de muerte en la esclerosis sistémica (ES) y en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) 4 . Además, múltiples estudios han establecido que la HAP asociada a ETC tiene peor pronóstico que la idiopática 1 .

Los pacientes con ES pertenecen al grupo de mayor riesgo para desarrollo de HP, con una prevalencia estimada de 5-19% 2 , y representa aproximadamente 75% de los casos de HAP asociada a ETC 5 . Además, en estos pacientes, la HP también puede ocurrir conjuntamente con EPID o asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2) debido a la disfunción miocárdica producida por la enfermedad 3 .

La HP asociada a ETC debe manejarse en una Unidad Especializada.

Se debe prescribir fármacos para la HAP siguiendo el algoritmo de tratamiento de la HAPI/H/D o HAP-ETC con o sin comorbilidades que se detallada en este consenso

6.9.3.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Las comorbilidades cardiovasculares incluida la HP han sido consideradas factores pronósticos independientes en el curso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La terapia antirretroviral (ART) inicial y avanzada (HAART) determinan un giro en su curso biológico, de enfermedad aguda con expectativa de vida limitada, a crónica, donde la infección no es la mayor responsable de la mortalidad.^{77,78}

La HAP se presenta en un 0.5% en los grupos que viven con VIH.

Su presentación clínica no difiere de la población general, sin embargo, las diferentes comorbilidades pulmonares e infecciosas que acompañan al HIV, donde la disnea es el síntoma principal y sustrato de los algoritmos diagnósticos en HAP, determinan que el diagnóstico sea tardío y con mayor grado de severidad que el impuesto por su asociación con la inmunodeficiencia.

El diagnóstico depende esencialmente de un alto índice de sospecha en una población predispuesta, en la que más allá de implementar la terapia antirretroviral indispensable 10-11, realizar su seguimiento, formalizar su adherencia, evaluar eventos adversos e interacciones medicamentosas, exige detectar complicaciones sistémicas y cardiovasculares tempranas o tardías, como la HAP 9. El paciente sintomático, disneico, debe realizarse un ecocardiograma; analítica seleccionada, en busca de biomarcadores que permitan definir el grado de severidad y la categoría descrita ya desde el 2008 y avalada por la Organización Mundial De La Salud, en donde el VIH pertenece al grupo 1 de HAP.⁷⁷⁻⁸⁴

El manejo de la HAP en esta categoría (I) y el TARGA con sus ajustes regionales, debe mantenerse acorde a las guías internacionales regionales adaptadas 10-11-16, siempre enfatizando en los eventos adversos e interacciones potenciales entre los medicamentos de las dos patologías 17.

6.9.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal se conoce como Hipertensión portopulmonar (HPPo). La HPPo se caracteriza por hipertensión arterial pulmonar HAP (presión media en la arteria pulmonar > 25 mmHg en reposo y presión media capilar pulmonar < 15 mmHg) asociada a hipertensión portal como una complicación de enfermedad hepática crónica.⁷⁷ La HPPo es una entidad poco común a nivel mundial, varios estudios de cohortes han mostrado una prevalencia de del 5 % al 6 % en pacientes que se presentan para la evaluación de un trasplante hepático. Los resultados del Registro Francés de Hipertensión Pulmonar han demostrado que la HPPo representa el 10,4% de todos los casos de Hipertensión arterial pulmonar (HAP) y casi el 15% de los casos incidentes, lo que representa el cuarto subtipo de HAP más común y el tercero en términos de incidencia.⁷⁹

En pacientes con HPPo, según una gran cohorte nacional de pacientes en los EE. UU, el índice cardíaco surgió como la variable hemodinámica crítica para la estratificación del riesgo 4. En otro análisis reciente, se encontró que la supervivencia de los pacientes con PoPH estaba fuertemente asociada con la gravedad de la enfermedad hepática. Los pacientes que se sometieron a un trasplante de hígado tuvieron los mejores resultados a largo plazo, mientras que los pacientes que no se sometieron a un trasplante de hígado tuvieron un mal pronóstico.⁷⁹

Dado que las manifestaciones de hipertensión portal generalmente preceden a las de hipertensión arterial pulmonar (HAP), se debe sospechar HPPo en pacientes con hipertensión portal clínicamente manifiesta que presentan síntomas y signos que sugieren hipertensión de la arteria pulmonar tales como, disnea de esfuerzo, dolor torácico atípico, elevación yugular, edema de piernas. En la exploración física del precordio los posibles hallazgos son: desplazamiento del choque de la punta hacia la línea axilar media, levantamiento sistólico paraesternal izquierdo bajo, palpación del cierre de la válvula pulmonar en el segundo espacio intercostal izquierdo (38%), auscultación de un desdoblamiento fijo del segundo ruido en el foco pulmonar (82%), además de un aumento en su intensidad de manera comparativa con el segundo ruido en el foco aórtico, un soplo sistólico en el foco tricuspídeo (61%) y un soplo diastólico en el foco pulmonar 2

También existe el grupo de pacientes los cuales pueden estar asintomáticos, y la única manera de sospechar la enfermedad es mediante los hallazgos del ECOTT, en especial el aumento en la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD).⁸⁰

El diagnóstico de la HPPo se basa en la presencia de HP precapilar que no tiene otra causa clara en pacientes con hipertensión portal o una derivación porto sistémica. La estrategia diagnóstica es similar a la de otros pacientes con sospecha o nuevo diagnóstico de HP. La ecocardiografía transtorácica suele ser la primera prueba diagnóstica no invasiva para pacientes con sospecha de HP y también se recomienda como herramienta de cribado para pacientes evaluados para trasplante hepático⁶. La ecocardiografía permite medir la PAPs en alrededor del 80% de los pacientes con hipertensión portal y ayuda a tomar decisiones sobre la indicación de cateterismo cardíaco derecho. Un estudio con pacientes evaluados para trasplante de hígado mostró que una PAPs > 50 mmHg tuvo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 77% para la detección de HAP moderada-grave. Otros investigadores recomiendan el cateterismo cardíaco derecho cuando la PAPs es > 38 mmHg.⁸³

El cateterismo cardíaco derecho es esencial para confirmar el diagnóstico de HP y diferenciar la HAP (con RVP elevada) de la HP no clasificada (con una RVP normal).⁸³

EL tratamiento debe seguir los mismos principios básicos que se aplican a otros pacientes con HAP, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad subyacente, la indicación de trasplante hepático y los efectos potenciales de la medicación para la HAP en el intercambio de gases, que podría deteriorarse con el uso de vasodilatadores en pacientes con HPPo 8. Todos los fármacos aprobados para la HAP se pueden usar para tratar a los pacientes con HPPo, pero sin olvidar que estos pacientes han sido excluidos generalmente de los estudios realizados para la aprobación de fármacos. No obstante, varias series de casos respaldan el uso de la medicación aprobada para la HAP en pacientes con HPPo. La serie más amplia publicada hasta ahora incluyó a 574 pacientes con HPPo tratados con varios fármacos para la HAP, fundamentalmente ARE o iPDE5, solos o combinados.⁸⁴

Trasplante hepático

La HPPo no es una indicación para el trasplante hepático. La HPPo supone un elevado riesgo para los pacientes que se someten a un trasplante hepático cuando está indicado por la gravedad de la enfermedad hepática. Para pacientes con HAP candidatos a trasplante hepático, el tratamiento médico basado en objetivos mejora los parámetros hemodinámicos y establece la elegibilidad para el trasplante.^{85,86} No obstante, los criterios hemodinámicos para el éxito del trasplante de hígado no se han establecido claramente. La International Liver Transplant Society propuso objetivos hemodinámicos con valores de PAPm < 35 mmHg y RVP < 5 UW, o PAPm ≥ 35 mmHg y PVR < 3 UW para pacientes que reciben tratamiento para la HAP, pero reconoce que estos criterios requieren validación adicional. Una PAPm ≥45 mmHg se considera una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. Para pacientes que superan con éxito un trasplante hepático, la desescalada o la interrupción del tratamiento para la HAP suele ser viable, pero esto se debe realizar de manera individualizada.^{85,86}

6.9.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO

Se estima que para el año 2020, más 1.8 millones de adultos con cardiopatía congénita (ACC), vivían en América del Sur y 677.000 en el Caribe y América Central, además presenta un incremento anual del 5 al 6%. Para el año 2030 se estima que pueden haber más de 2.2 millones de ACC en América del sur y más de 800 mil en Centro América y países del Caribe.⁸⁷⁻⁸⁹

La HAP es más frecuente en mujeres, aunque puede aparecer en ambos sexos y a cualquier edad, y su prevalencia aumenta con la edad biológica y la edad al cierre del defecto.⁹⁰

Tabla 17.- Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita

GRUPO HP	DESCRIPCIÓN	CRITERIO HEMODINÁMICO	EJEMPLOS
GRUPO 1			
HAP- enfermedades cardíacas congénitas	HAP asociada con lesiones intra y extra cardíacas con cortocircuitos o comunicaciones.	PMAP >20 mm Hg PPCP ≤ 15 mm Hg RVP ≥ 2 UW ·m2	Comunicación pretricusúpeida Comunicación interauricular Defecto auriculoventricular parcial. Drenaje anómalo parcial de venas pulmonares Drenaje anómalo total de venas pulmonares Comunicación postricusúpeida. Comunicación interventricular Defecto auriculoventricular con componente grande ventricular. Persistencia de canal arterial. Ventana aorto- pulmonar. Otros: Transposición de grandes arterias. Truncus arterial común.
	Síndrome Eisenmenger Comunicación o derivación con inversión del flujo sistémico pulmonar o bidireccional.	RVP ≥RVS RVP generalmente >10 UW·m2 Qp<Qs	
	Cardiopatía congénita no reparada con cortocircuito de izquierda a derecha. Reparable Posiblemente reparable " zona gris " Irreparable	RVP <4 UW·m2, Rp/Rs <0.3 RVP 4-8 UW·m2, Rp/Rs 0.3-0.5 RVP >8 UW·m2, Rp/Rs >0.5	
	Cardiopatía congénita coincidente: HAP desproporcionada con el tamaño del defecto o desarrollo antes de lo que se explica por el defecto.	Similar a Hipertensión Pulmonar Arterial Idiopática	
	HAP después de la reparación quirúrgica HAP persistente o recurrente después de la cirugía sin lesión anatómica residual significativa.	Similar a Hipertensión Pulmonar Arterial Idiopática	

TRATAMIENTO

Muchos ensayos clínicos de terapias para HAP incluyeron pacientes con cardiopatías congénitas y defectos reparados, siempre que hubiera pasado más de un año desde la reparación. Estos pacientes se tratan de manera similar a los que padecen HAP idiopática

Por otro lado, los pacientes con defectos cardíacos congénitos significativos y no reparados, presentan una fisiopatología más complicada y han sido excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos de HAP.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, como el sildenafil y el tadalafil, son fármacos de uso común que han demostrado mejorar tanto la hemodinámica como la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP o cardiopatía congénita, incluidos aquellos con Síndrome de Eisenmenger (SE). También se han demostrado beneficios hemodinámicos en pacientes con circulación univentricular después de una anastomosis cavo – pulmonar.

Los ARE se recomiendan en el contexto de cardiopatías congénitas porque se ha demostrado que la endotelina-1 es un potente mediador de la constricción vascular. En el ensayo BREATHE-5, (1) se incluyó pacientes sin terapia previa para HAP, se observó una mejora funcional y hemodinámica con bosentán en comparación con placebo, mientras que el 27% de los pacientes ya estaban tomando iPDE-5 en el ensayo MAESTRO, (2) el macitentan no logró mejorar la distancia recorrida en la C6MIN en comparación con placebo, pero redujo los niveles de NT-proBNP (en el estudio general) y mejoró las condiciones hemodinámicas (en un subestudio).

Se ha sugerido que la doble o la triple terapia para la HAP mejora la capacidad de ejercicio, los síntomas y la supervivencia en pacientes con cardiopatía congénita. Sin embargo, los estudios disponibles son observacionales.^{3,90}

La terapia secuencial, comenzando con monoterapia y añadiendo otros tratamientos según sea necesario, debe adaptarse a la estratificación del riesgo. En casos de alto riesgo, se debe considerar un trasplante pulmonar o cardiopulmonar.

Los pacientes que reciben tratamiento médico requieren una monitorización a intervalos con ecocardiogramas y evaluaciones hemodinámicas repetidas, que se realizan con mayor frecuencia entre 6 y 12 meses después del inicio del tratamiento y anualmente una vez establecido el tratamiento, aunque no existen recomendaciones actuales.^{3,90}

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con HP puede variar significativamente, tanto entre aquellos con HP con diferentes clasificaciones, o como entre aquellos dentro de la misma categoría de clasificación.

El pronóstico está influenciado por factores socioeconómicos como: acceso a atención médica general, al tratamiento de la HP, disponibilidad de medicamentos, y reparación parcial o total del defecto después del diagnóstico de HP.

Factores que agravan el pronóstico en pacientes con Síndrome de Eisenmenger; incluyen defectos cardíacos complejos, edad avanzada, cortocircuito pre tricúspideo, saturación baja de oxígeno en reposo, NT-proBNP elevado y presencia de derrame pericárdico.³

Tabla 18.- Factores pronósticos en la Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita

Comunicación interventricular (CIV), persistencia de canal arterial (PCA), péptido natriurético cerebral (BNP), proteína C reactiva (PCR), aurícula derecha (AD), aurícula izquierda (AI), presión de aurícula derecha (PAD), gasto cardíaco (GC), resistencia venosa

MEJOR PRONÓSTICO	DETERMINANTES EL PRONÓSTICO	PEOR PRONÓSTICO.
Cortocircuito pos - tricúspideo Defecto simple (CIV, PCA). Leve Saturación en reposo entre 85-90%. Saturación de Transferrina ° 20%. NYHA I – II Lenta.	Nivel del cortocircuito Complejidad de la cardiopatía congénita. Cianosis. Anemia por deficiencia de hierro. Clase funcional NYHA. Grado de progresión de los síntomas.	Cortocircuito pre- tricúspideo. Cardiopatía congénita compleja (ventrículo único). Moderada / Severa Saturación en reposo ° 85%. Saturación de transferrina ° 20%. II – IV Rápida.
No	Disfunción del Ventrículo Derecho	Pronóstico reservado.
Extenso (° 400 m) BNP ° 13.9 pmol/L. Niveles normales de PCR	Test de caminata de 6 min Biomarcadores (BNP, PCR)	Corto (° 300 m) BNP° 30 pmol/L. PCR ° 10 mg/L.
TAPSE ≥ 1.5 cm AD área ° 25 cm ² Sin derrame pericárdico PAD ° 8mmHg GC ≥ 2.5 L/min/m ²	Marcadores Ecocardiográficos Hemodinámica basal	TAPSE ° 1.5 cm AD área ≥ 25 cm ² AD/AL ≥ 1.5 Derrame pericárdico PAD ° 15 mmHg GC ≤ 2 L/min/m ²
Disminuye RVP i ≥ 25%	Prueba de vasoreactividad aguda	No cambia o disminuye el RVP i ≤ 25%

Comunicación interventricular (CIV), persistencia de canal arterial (PCA), péptido natriurético cerebral (BNP), proteína C reactiva (PCR), aurícula derecha (AD), aurícula izquierda (AI), presión de aurícula derecha (PAD), gasto cardiaco (GC), resistencia venosa pulmonar indexada (RVPI). (Margarita Brida, 2018).

6.9.6.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ESQUISTOSOMIASIS

Los trematodos: Schistosoma, Fasciola, Paragonimus, que generan enfermedad en Latinoamérica, son el Squistosoma Manzoni en Brasil y Venezuela se consideran de alto riesgo, pero los fenómenos migratorios ha provocado la presencia de estos parásitos en nuestro país⁹¹, así también, a Ecuador se lo considera entre los países que la invasión parasitaria por paragonimiasis, con una incidencia hiperendémica. La acumulación de sus huevos en la circulación pulmonar puede provocar un síndrome hepato-pulmonar y daño endotelial directo, conduciendo a hipertensión pulmonar y cor pulmonale, más todos los trematodos son parásitos que al depositarse en los diferentes tractos circulatorios del cuerpo pueden producir hipertensión pulmonar de acuerdo a su tropismo, o circunstancialmente al cumplir su ciclo vital podrían provocar hipertensión pulmonar.⁹²

Su diagnóstico puede ser inusualmente difícil, sino se levanta una alta sospecha frente a cuadros con elevada eosinofilia en sangre periférica típicamente 3000/ml o 20-25 % en porcentaje, aumento de la concentración total de IgE, las pruebas de imagen con los hallazgos sugestivos como en la radiografía torácica revela numerosas lesiones nodulares diseminadas, sombras anulares, infiltrados inflamatorios moteados o cavidades similares a las que se encuentran en la tuberculosis, en el tejido cerebral se observan múltiples lesiones focales hipodensas con una pared reforzada, gruesa, en forma de anillo o lesiones quísticas calcificadas.

Finalmente se confirma el diagnóstico con el examen histológico de biopsias de tejidos: necrosis, infiltrados inflamatorios, calcificaciones y fibrosis.

Para el tratamiento el praziquantel es el fármaco de elección: dosis para adultos o niños, 25 mg/kg administrados por vía oral tres veces al día durante 2 días consecutivos. Alternativa: Triclabendazol, 2 dosis de 10 mg/kg administrados con 12 horas de diferencia en pacientes de 6 años de edad o más.^{91,92}

El tratamiento con terapias para la HAP se asocia con una mejor supervivencia, con la mayoría de los informes describiendo el tratamiento con inhibidores de PDE-5 o antagonistas de los receptores de endotelina (ERA), ya sea en monoterapia o en combinación.^{91,92}

6.10.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA (EVOP) Y LA HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR DEL GRUPO 1

La EVOP ha sido asociada con múltiples causas, entre las cuales se destaca una mutación homocigota en el gen EIF2K4. Esta mutación está presente en el 25% de los casos esporádicos y en el 100% de las formas familiares, lo que indica una herencia autosómica recesiva con alta penetrancia.

Su difícil caracterización es, en parte, debida a que se suele asociar a otras condiciones, como enfermedades del tejido conectivo, 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 tricloroetileno. Es dudosa su asociación con el consumo de tabaco.

La Hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) es una entidad bien definida desde el punto de vista patológico, con un mal pronóstico.

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 externas.

Tabla 19.- Diferencias entre EVOP y HCP

	EVOP	HCP
EPIDEMIOLOGÍA	SEXO:hombres y mujeres EDAD: cualquier	SEXO:hombres y mujeres EDAD: cualquier, aunque más jóvenes
PATOLOGÍA	Oclusión vénulas	Proliferación capilar
GENÉTICA	Mutaciones EIF2AK4	Mutaciones EIF2AK4
CLÍNICA	Disnea importante Síncope Hemoptisis rara y acropaquias frecuentes	Disnea importante Síncope Hemoptisis y acropaquias frecuentes
DIAGNÓSTICO	Signos de HAP Derrame pericárdico raro TACAR : nódulos centrolo- bulillares, opacidades en ground-glass, engrosamiento septal interlo- bulillar y aumento de tamaño (> 1 cm) de ganglios linfáticos medias- tónicos Macrofagos con hemosiderina	Signos de HAP Derrame pericárdico raro TACAR: infiltrados reticulonodulares o micronodulares Macrofagos con hemodiderina

	EVOP	HCP
CURSO CLÍNICO	Más rápida progresión	Más rápida progresión
TRATAMIENTO	Trasplante pulmonar Mala respuesta a tratamiento específico	Trasplante pulmonar Mala respuesta a tratamiento específico

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

6.11.- HIPERTENSIÓN PULMONAR PEDIÁTRICA

La hipertensión pulmonar en pediatría es una enfermedad que limita la vida, caracterizada por una presión arterial pulmonar elevada. Puede ocurrir en niños de cualquier edad y tiene diversas causas incluyendo causas idiopáticas, hereditarias y relacionadas con problemas pulmonares, cardíacos y sistémicos.³

El diagnóstico definitivo se hace a través de cateterismo cardíaco invasivo con presión media de la arteria pulmonar >20 mmHg en mayores de 3 meses de edad. En la tabla 20 se resume la clasificación hemodinámica.

Tabla 20. Clasificación Hemodinámica de la HP Pediátrica

Hipertensión pulmonar precapilar	PMAP > 20 mmHg y un índice de resistencia vascular pulmonar > 3 UW/m ² SC con una PCP o una PTDVI <15 mmHg.
Hipertensión pulmonar postcapilar	PMAP > 20 mmHg con una PCP o PTDVI > 15 mmHg y un índice de resistencia vascular pulmonar normal.
Combinada pre y post capilar	PMAP > 20 mmHg PCP > 15 mmHg y un índice de resistencia vascular pulmonar normal.
EVP para circulación univentricular Glenn/Fontan	Gradiente transpulmonar > 6mmHg o un índice de resistencia vascular pulmonar > 3 UW/m ² SC

PMAP: Presión media de la arteria pulmonar. PCP: Presión capilar pulmonar.

PTDVI: Presión telediastólica del ventrículo izquierdo. EVP: Enfermedad vascular pulmonar

El reporte anual de la incidencia de hipertensión pulmonar en pediatría es de 64/ millón de niños.

La hipertensión arterial pulmonar más frecuente en niños, con una mayoría (82%) de los casos es la hipertensión pulmonar transitoria (ejemplo: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido o defectos cardíacos reparables). El resto de niños con hipertensión arterial pulmonar son idiopáticas o hereditarias, los reportes de estas patologías con del 0.7 y 2.2/ millón de niños respectivamente con una prevalencia de 4.4 y 15.6/ millón respectivamente. Otras condiciones asociadas con hipertensión pulmonar ocurren en niños pero son poco frecuentes.³

Otra proporción significativa (34 a 49%) de los niños con hipertensión pulmonar no transitoria son neonatos y niños con HP asociada a enfermedades respiratorias, especialmente del desarrollo pulmonar incluyendo broncodisplasia pulmonar, hernia diafragmática, y anomalías congénitas vasculares pulmonares. Estos pacientes conforman un prominente y distintivo grupo en hipertensión pulmonar pediátrica y se clasifican dentro del grupo 3.

Un rasgo distintivo en hipertensión pulmonar pediátrica es la alta carga de alteraciones genéticas. La hipertensión pulmonar pediátrica frecuentemente se asocia con alteraciones cromosómicas, genéticas y sindrómicas (11-52%).

El propósito general de la clasificación es categorizar las condiciones clínicas asociadas con hipertensión pulmonar, basada en mecanismos fisiopatológicos similares, presentación clínica, características hemodinámicas, y el manejo terapéutico.

6.10.1.- HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RN

Se trata de una falla en la transición de la vida fetal a neonatal resultando en una presión pulmonar elevada con hipoxemia, por cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y el conducto arterioso. Se han asociado varios factores maternos como hipertensión arterial asociada al embarazo, preeclampsia, tabaquismo y el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y factores perinatales como asfixia, neumonía, sepsis, y aspiración de meconio.⁹³

El manejo está enfocado en dar soporte al neonato críticamente enfermo mientras se trabaja en disminuir la resistencia vascular pulmonar. Esto frecuentemente incluye: ventilación mecánica, oxígeno suplementario, óxido nítrico, tratamiento de procesos infecciosos y considerar uso de surfactante en caso de síndrome de dificultad respiratoria o aspiración de meconio.

El uso de prostaglandinas se puede considerar para mantener abierto el conducto arterioso y el uso de fármacos vasoactivos o inotrópicos para mejorar el gasto cardíaco. El soporte extracorpóreo se debe considerar en neonatos con hipoxia refractaria y colapso circulatorio.⁹³

6.10.2.- HIPERTENSIÓN PULMONAR PEDIÁTRICA ASOCIADA A ENFERMEDADES PULMONARES

Dentro de este grupo se incluye a la broncodisplasia pulmonar. Los recién nacidos prematuros tienen riesgo de desarrollar broncodisplasia pulmonar que se define como el requerimiento de soporte respiratorio a la semana 36 de edad postmenstrual. Aproximadamente el 40% de los prematuros extremos desarrollan broncodisplasia pulmonar. La hipertensión pulmonar es una consecuencia seria de la broncodisplasia pulmonar, incrementa en 20% el riesgo de mortalidad al egreso hospitalario y dentro de los primeros 2 años de vida. La fisiopatología de la broncodisplasia pulmonar asociada a hipertensión pulmonar es compleja e influenciada por múltiples factores prenatales y postnatales incluyendo desarrollo incompleto alveolar y vascular pulmonar, así como exposición postnatal a presión de oxígeno anormal, estímulo inflamatorio y potenciales cortocircuitos cardíacos. Esto culmina en decremento del área de superficie vascular pulmonar, cambios patológicos vasculares pulmonares e incremento del tono de la vasculatura pulmonar resultando en hipertensión pulmonar. (Sullivan et al., 2023b)

Cuando se diagnostica hipertensión pulmonar en un niño con displasia broncopulmonar, la primera línea de manejo debe priorizar las medidas no farmacológicas dirigido a los factores que promueven la vasoconstricción pulmonar. Esto incluye factores como hipoxia, acidosis, hiperapnea, inflamación y la expansibilidad pulmonar. Esto debe incluir cambios en las estrategias ventilatorias, tratamiento de infecciones y evaluación de la mecánica de la deglución para evitar aspiración.⁹³

A pesar de que no existe una recomendación formal es notable que la broncodisplasia pulmonar con hipertensión pulmonar es uno de los pocos casos de hipertensión pulmonar para inicio de terapia farmacológica única sin cateterismo cardíaco si todas las otras herramientas diagnósticas se han realizado (ecocardiograma, estudios de laboratorio, tomografía de tórax con angiografía). La mayoría de especialistas recomiendan el cateterismo cardíaco invasivo antes de escalar el tratamiento o si el diagnóstico no está claro.^{3,93}

Otra alteración en el desarrollo pulmonar es la asociada con hernia diafragmática que ocurre en 2.3 a 10.000 nacidos vivos. La presencia de hipertensión pulmonar en hernia diafragmática es multifactorial y se relaciona con el desarrollo anormal de la vasculatura pulmonar, hipoplasia pulmonar, retraso en la transición de la fisiología fetal y disfunción ventricular izquierda poscapilar. A pesar de que el efecto de masa de los órganos abdominales en la cavidad intratorácica contribuye a la hipoplasia pulmonar del lado ipsilateral a la hernia diafragmática, la presencia de cambios patológicos en la vasculatura pulmonar en el lado contralateral sugiere una alteración en el desarrollo más amplia.⁹³

6.10.3.- HIPERTENSIÓN PULMONAR PEDIÁTRICA ASOCIADA A SÍNDROMES, CROMOSOMOPATÍAS Y GENÉTICAS

La trisomía 21 es un ejemplo de hipertensión pulmonar multifactorial en pediatría con potencial contribución de la genética, factores del desarrollo, cardiopatía congénita y/o patología pulmonar.

La trisomía 21 está presente en 4 al 17% de los pacientes. El desarrollo vascular pulmonar es diferente en los pacientes con trisomía 21, en estudios de patología se han encontrado decremento en los alvéolos, vías aéreas y la densidad vascular, así como incremento en el grosor de los tabiques alveolares los cuales tienen el potencial para afectar al área de superficie vascular y al área para el intercambio gaseoso efectivo.

La cardiopatía congénita es una comorbilidad común en los pacientes con trisomía 21, ocurre en 38 a 58% de los pacientes. Los defectos cardíacos varían desde defectos con cortocircuitos a patologías complejas como canal atrioventricular o tetralogía de fallot. A pesar del tipo de cardiopatía congénita, la presencia de trisomía 21 incrementa el riesgo de hipertensión pulmonar posterior a la cirugía (2.2 % en pacientes con trisomía 21 VS 0.7% en pacientes sin trisomía 21).⁹³

La trisomía 21 adicionalmente tiene una prevalencia alta de patología pulmonar y de vías aéreas que puede incluir hiperreactividad bronquial, aspiración, infecciones respiratorias recurrentes, traqueo y/o broncomalacia o apnea obstructiva del sueño. Con todos estos numerosos factores para el desarrollo de hipertensión pulmonar, clasificar a los pacientes con trisomía 21 es un reto.

Los pacientes pediátricos difieren de la de los adultos, no sólo en la presentación clínica sino en los antecedentes y comorbilidades asociadas, debemos preguntarnos:

1. ¿Qué edad tiene el paciente?
2. ¿El paciente es prematuro?
3. ¿Tiene algún fenotipo o síndrome confirmado asociado?
4. ¿Qué comorbilidades asociadas tiene?

Tabla 21.- Síntomas de HTP en pacientes pediátricos

SÍNTOMAS	SIGNOS
Disnea Síncope Dolor de pecho/angina Fatiga Distensión abdominal Edema	Precordio activo R2 acentuado, desdoblado Galope Soplo holosistólico de insuficiencia tricúspidea Soplo diastólico de insuficiencia pulmonar Hepatomegalia Edema periférico

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).3

La caminata de 6 minutos se considera una herramienta útil en pediatría, al igual que en los adultos permite evaluar la severidad y la tolerancia al ejercicio. Menores distancias sumado a saturaciones de oxígeno bajas se correlacionan con niveles elevados de NT-proBNP, peor clase funcional y aumento de la mortalidad. Sin embargo, no es un predictor de sobrevida (ya sea enunciado con el valor absoluto de metros recorridos, como ajustados a z score, o a porcentaje del valor previsto).⁹⁴

Existen diferencias con el adulto, el paciente pediátrico tolera distancias más largas que aquellos con la misma clase funcional. En pediatría se han establecido valores referenciales, algunos grupos han publicado nomogramas en base de la talla y el sexo. La prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) en cambio es utilizada en niños sobre los 7 años. Determina el consumo de oxígeno, VE/VCO₂, umbral anaeróbico, entre otros parámetros como valores predictivos de supervivencia y admisión hospitalaria. La pendiente de la eficiencia ventilatoria es significativamente mayor en pacientes con hipertensión pulmonar, correlacionada con parámetros invasivos de gravedad (PAP; PVRI).

En pacientes pediátricos con una capacidad de ejercicio conservada (6MWT >300ms) no existe una correlación entre la distancia y el consumo de oxígeno, por tanto, la CPET permite estimar las limitaciones reales en los pacientes pediátricos de la capacidad de ejercicio.⁹⁴

El objetivo del tratamiento es mejorar la supervivencia y facilitar las actividades de los niños sin limitaciones. Los algoritmos de manejo en Pediatría son extrapolados de los de adultos con datos de estudios observacionales. De ahí que se sugiere al abordaje en base estratificación de riesgo, el uso de calcioantagonistas en respondedores al test de vasorreactividad, terapia oral combinada para bajo riesgo y combinada con análogo de prostaciclina para alto riesgo.⁹⁴

7.- HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA (GRUPO 2)

Se la define como un síndrome en el cual existe un aumento de la resistencia vascular pulmonar y presión de la arteria pulmonar, secundario a alguna alteración patológica en relación al lado izquierdo del corazón como: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, discretamente reducida o preservada, valvulopatía aórtica o mitral, cardiopatía congénita o alguna condición cardiovascular que desencadena hipertensión pulmonar postcapilar. Cabe señalar que la HTP del grupo 2 es la más prevalente de los 5 grupos de HTP.³

Así, se ha definido a la HT del grupo 2 como una presión media de la arteria pulmonar mayor a 20 mmHg y una presión capilar pulmonar mayor a 15 mmHg. A su vez, la HTP del grupo 2 puede ser subdividida en HTP poscapilar aislada cuando existe una resistencia vascular pulmonar ≤ 2 UW e HTP combinada pre y poscapilar cuando existe una resistencia vascular pulmonar > 2 UW. Este es un subconjunto de pacientes con enfermedad del lado izquierdo del corazón que presentan HP significativa en el contexto de insuficiencia ventricular derecha grave y resistencia vascular pulmonar (RVP) elevada.

Por lo general, las elevaciones en la mPAP son secundarias a la congestión venosa pulmonar secundaria a presiones elevadas en el lado izquierdo y no representan una entidad patológica separada.

Es importante destacar que ya no se recomienda el uso del gradiente diastólico pulmonar (GDP) [GDP: presión de la arteria pulmonar diastólica (dPAP) - presión capilar] para ayudar a definir HTP del grupo 2 y aconseja basarse en la resistencia vascular pulmonar y el gradiente transpulmonar (GTP: mPAP - Presión capilar).

El establecimiento de alguna patología cardíaca que promueva una presión capilar pulmonar mayor a 15 mmHg, es decir, en un principio refleja el aumento pasivo de presiones de llenado intramiocárdico izquierdo (aurícula izquierda) y retrógradamente se transmite hacia la vasculatura pulmonar, inicialmente con aumento de presión venosa, resultando en engrosamiento de la íntima de la circulación arterial pulmonar e hipertrofia de la media y desencadenando HTP.³

Además, el apareamiento de disfunción endotelial (incluida vasoconstricción). Cuando aumenta la presión de la aurícula izquierda, promueve la insuficiencia capilar y de las membranas alveolares, que se manifiesta como un fenómeno agudo típico causado por baro trauma de la microcirculación pulmonar, que destruye la función endotelial y la permeabilidad y altera las propiedades biológicas y funcionales de las unidades alveolares. Otro fenómeno es el proceso de remodelación vascular, que está relacionado con la lesión por presión sostenida e involucra a los capilares, especialmente a las paredes arteriales pequeñas. Todo esto conlleva aumento de la resistencia vascular pulmonar que puede atribuirse al aumento de la tensión vascular pulmonar y a la remodelación vascular pulmonar extensa. Todo este fenómeno conlleva aumento de la poscarga ventricular derecha, inicialmente bien tolerada por los mecanismos adaptativos y remodelamiento cardíaco, con aumento de presión intraventricular y auricular derecha, sin embargo, con deterioro progresivo y posterior dilatación y disfunción ventricular derecha.³

DIAGNÓSTICO:

El sexto simposio mundial de HTP reconoce que los pacientes con HTP del grupo 2 son una población heterogénea con una variedad de comorbilidades y factores de riesgo. Como tal, el comité recomienda un enfoque de tres pasos para diagnosticar estos pacientes (o etiologías alternativas de HP).

En primer lugar, los médicos deben clasificar a los pacientes con HTP G2 en tres fenotipos clínicos distintos: HP debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (PHHFpEF), HP; debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (PH-HFrEF) e HP debida a valvulopatía cardíaca. (PH-VHD)

En segundo lugar, los médicos deben determinar la probabilidad previa a la prueba de que un paciente tenga HTP G2, observando una variedad de factores de riesgo que aumentan el riesgo de tener patología cardíaca de lado izquierdo. Estos factores de riesgo incluyen edad avanzada, elementos del síndrome metabólico, fibrilación auricular y resultados de pruebas cardíacas que incluyen electrocardiograma, ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca.

En tercer lugar, en pacientes con probabilidad intermedia y alta de HTP G2, los médicos deben proceder con una evaluación hemodinámica antes de cualquier intento de utilizar terapias específicas para HP.³

Con respecto a las opciones de tratamiento, el sexto grupo de trabajo del simposio mundial de HTP, revisó toda la literatura disponible sobre la terapia específica para la HTP en la HTP-G2 y no encontró evidencia definitiva de que las terapias específicas para la HP proporcionen beneficios.

De hecho, múltiples estudios han demostrado que las terapias específicas para la HP podrían ser perjudiciales para la HTP-G2. El ensayo MELODY-1 aleatorizó a pacientes con HTP COMBINADA para recibir macitentan o placebo, y encontró que los pacientes del grupo de macitentan tenían más probabilidades de retener líquidos y ser hospitalizados que los pacientes del grupo de placebo.⁹⁶ El ensayo SIOVAC aleatorizó a pacientes con valvulopatía cardíaca corregida y HTP persistente para recibir sildenafil o placebo.⁹⁶ Los pacientes del grupo de sildenafil tuvieron peores resultados clínicos en comparación con el grupo de placebo. Con base en estos ensayos y otros, el sexto grupo de trabajo del simposio mundial de HTP, emitió una fuerte recomendación contra todas las terapias específicas de HP para el grupo 2 de HP.³

8.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXIA (GRUPO 3)

La hipertensión pulmonar (HP) debida a enfermedades pulmonares crónicas y/o hipoxia ha sido categorizada dentro del grupo 3, como lo determinó el sistema de clasificación del Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (WSPH);⁹ se ha determinado que el diagnóstico está basado en criterios relacionados a una presión media de la arteria pulmonar (PaMP) mayor a 20 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor 2 unidades Wood.⁹⁷ Se ha considerado que la Hipertensión Pulmonar es frecuente en patologías como EPOC y/o enfisema, siendo más prevalente en estadios avanzados, como lo menciona Nathan y cols¹⁴ luego del análisis de varios estudios se determinó que los pacientes en estadio espirométrico IV, más del 90% tienen una PaMP mayor a 20 mmHg; actualmente Shlobin y cols mencionan que la prevalencia de Hipertensión Pulmonar asociado a EPOC es de 82.4% de los cuales 28.1% corresponden a Hipertensión precapilar; mientras que en Enfermedad Pulmonar Intersticial se han obtenido prevalencias de 8 a 15% en estadios iniciales de la enfermedad; y en estadios finales puede llegar al 60%, por otro lado, en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), se estima que la prevalencia puede estar entre 30% y 50%; otro grupo que presenta HP son los pacientes en síndromes de Hipoventilación, sarcoidosis, Granulomatosis de células de Langerhans, enfermedad pulmonar posttuberculosa, sin embargo no hay datos concluyentes de prevalencia ni asociación fenotípica para entender su fisiopatología,⁹⁸ y finalmente no se ha determinado frecuente en síndromes de Apnea de Sueño, a menos que coexistan con otras entidades nombradas en este mismo grupo.

Respecto a la sobrevida se ha determinado que hay una relación inversa entre la Presión media de la arteria pulmonar (PmAP) y las Resistencias vasculares pulmonares (RVP) en la sobrevida de los pacientes con EPOC;⁹⁹ estos datos se han comprobado en el estudio COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension), demostrando que en pacientes con EPOC valores para RVP sobre 5 UW predicen un pronóstico desfavorable, determinando así que los pacientes con RVP < a 5 UW sean clasificados como HP no grave; mientras que los pacientes con RVP > a 5 UW sean clasificados como HP grave.¹⁰⁰

El entendimiento de la fisiopatología en el grupo 3 de Hipertensión Pulmonar es complejo y multifactorial, hay una amplia relación entre el compromiso de parénquima y la prevalencia de HP y su severidad; tanto la excesiva fibrosis pulmonar en las enfermedades intersticiales como la pérdida progresiva de parénquima pulmonar en los pacientes con EPOC, contribuyen a una disrupción del lecho vascular pulmonar, resultando en ablación microvascular y pérdida de los pequeños vasos. El remodelamiento vascular pulmonar en los pacientes con HP asociado a enfermedades crónicas pulmonares es caracterizado por la coexistencia de cambios degenerativos y proliferación de células vasculares pulmonares, con proliferación de células endoteliales, de células de músculo liso y fibroblastos que promueven a hipertrofia de la media y esclerosis de la íntima en los vasos, que mediado por biomarcadores como el factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento transformante B, endotelina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral y empeoramiento de la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial, contribuyen al desarrollo de HP en este grupo de pacientes.

Shlobin y cols en su actualización presentada en el séptimo Simposium Internacional de Hipertensión Pulmonar menciona la importancia de la definición de los fenotipos clínicos para entender los mecanismos patogénicos de la enfermedad relacionados a enfermedades pulmonares crónicas, y así mejorar el diseño y el testeo de tratamientos. Esto ha conducido a una nueva reclasificación en el grupo 3 de enfermedades, en el que se ha establecido grandes grupos, entre los que tenemos EPOC/Enfisema, Enfermedades pulmonares Intersticiales, Síndrome Combinado Enfisema/Fibrosis Pulmonar, y otras Enfermedades Pulmonares Crónicas, tanto de índole Parenquimatosas como Extra parenquimatosas, entre los que se cuentan Sarcoidosis, Linfangoiomiomatosis pulmonar, Bronquiectasias, Enfermedad Post tuberculosis.⁹⁷

DIAGNÓSTICO:

La hipertensión pulmonar (HP) asociada con enfermedades pulmonares crónicas puede coexistir con otros tipos de HP. Por esta razón, los pacientes con HP deben ser evaluados para descartar causas adicionales y se recomienda que sean derivados a centros especializados en HP.³

El estudio de HP en pacientes con neumopatías crónicas debe realizarse cuando el paciente esté estable, ya que las exacerbaciones pueden aumentar de manera aguda y transitoria la presión de la arteria pulmonar.⁹⁸

La evaluación debe integrar características clínicas y métodos diagnósticos disponibles, con el fin de determinar la necesidad de realizar un cateterismo cardíaco derecho.⁹⁷

Características clínicas: Se deben evaluar la evolución de la enfermedad, el aumento en la demanda de oxígeno, la presencia o ausencia de otros factores de riesgo para HP, antecedentes de TEP o embolismo pulmonar crónico, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preservada.

Pruebas de función pulmonar: Incluyen la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), la prueba de caminata de 6 minutos, la gasometría arterial y la ergoespirometría.

1. Espirometría: Dependiendo de su gravedad, la resistencia vascular puede manifestarse como efecto físico directo sobre las vías respiratorias, por presión mecánica, secundario a una compresión extrínseca del árbol bronquial, debido a la proximidad de las arterias pulmonares a los bronquios. Aunque la mayoría de estudios muestran que la relación VEF1/CVF estaría dentro del predicho en pacientes con hipertensión pulmonar, un patrón obstructivo con manifestaciones clínicas como sibilancias, hiperinsuflación, atelectasias o neumonías recurrentes podría observarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Por lo tanto, en la hipertensión pulmonar, un disturbio ventilatorio obstructivo debería ser considerado causa - efecto, reportado en pacientes con hipertensión pulmonar de causa cardíaca congénita, mientras que en otras etiologías como las autoinmunes la caída del VEF1 es leve. Sin olvidar que otras patologías que causan hipoxemia y patrones obstructivos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiolitis obliterante, etc pueden manifestarse conjuntamente con hipertensión pulmonar, en cuanto que enfermedades intersticiales como el enfisema, enfermedades autoinmunes o de exposición ambiental como la neumonía de hipersensibilidad asociadas a hipertensión pulmonar presentarían una capacidad vital forzada (CVF) disminuida en grado variable, de acuerdo a su gravedad.³

2. Difusión de monóxido de carbono (DLCO): La hipertensión pulmonar, independientemente de su causa provoca que el lecho vascular manifieste una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, definida como <45% del valor predicho. En el caso de la hipertensión pulmonar idiopática, la disminución de la DLCO es secundario a la proliferación de células endoteliales generando engrosamiento de las membranas capilares alveolares y aumento de la resistencia vascular periférica (RVP). Esto a su vez produce una disminución del volumen sanguíneo vascular pulmonar, del gasto ventricular derecho y trombosis local. Por lo tanto, el grado de disminución de la DLCO reflejaría la gravedad de la enfermedad. De esta forma la DLCO puede considerarse como una herramienta para identificar a pacientes con hipertensión pulmonar. Sin embargo, algunos autores como Mukerjee, George y Knight creen que la DLCO carece de sensibilidad y especificidad en la detección de hipertensión pulmonar asociada a enfermedades reumatológicas como la esclerodermia.³

3. Gases arteriales: La presión arterial de oxígeno en aire ambiente varía de acuerdo al nivel del mar, por ende los valores de esta variable están sujetos al país donde se realizaron los estudios de corte. La hipoxia leve con desaturación igual o mayor a 10mmHg y la hipocapnia leve a moderada pueden estar presentes en pacientes con hipertensión pulmonar en reposo cuanto al ejercicio, posiblemente de causa multifactorial como alteración de la ventilación / perfusión, disminución de la difusión o disminución del gasto cardíaco, mientras que hipoxemias más graves debe considerarse otros diagnósticos asociados como tromboembolia pulmonar, enfermedad intersticial o shunt. Un estudio realizado por Hoeper M et al. mostró que en pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar primaria la presión arterial de oxígeno (pO₂) no estuvo relacionada con la sobrevida, mostrando que los pacientes con una media por debajo de 67.5mmHg presentaban una sobrevida de 98 a 84% en 1 año, 79 a 73% en 2 años, 70 a 63% en 3 años, 58 y 57% a los 5 años y 58 a 16% a los 8 años, sin significancia estadística (p0.18). En contraste, el valor disminuido de presión arterial de dióxido de carbono (pCO₂) es un marcador independiente fuerte para mortalidad, ya que la hipocapnia en reposo y durante el ejercicio están correlacionados con bajo gasto cardíaco y reducida eficacia ventilatoria, mostrando una sobrevida de 98 a 86% en 1 año, 82 a 69% en 2 años, 80 a 51% en 3 años, 77 a 41% en 5 años y 65 a 12% a los 8 años, con significancia estadística (p<0.001). Resultados similares fueron encontrados 3 meses posterior al inicio del tratamiento para hipertensión pulmonar entre pO₂ y pCO₂.³

Imágenes: Se recomiendan la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR), la angiotomografía pulmonar, y en casos selectos, la resonancia magnética cardíaca.

Laboratorio: La medición del péptido natriurético tipo B (PRO-BNP).

Ecocardiograma transtorácico.

Entre los hallazgos esperados de funcionalidad pulmonar en pacientes con HP grupo 3, se encuentra una disminución significativa del DLCO (<50%), comúnmente asociada a enfermedades como la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo que suele indicar un pronóstico desfavorable. En la prueba de caminata de 6 minutos, se puede observar una reducción de la distancia recorrida y una disminución significativa en la saturación de oxígeno. La ergoespirometría es útil para evaluar la disnea y la limitación al esfuerzo físico.¹⁰¹

Las imágenes de tórax, como la tomografía, tienen un uso potencial como predictor de gravedad en pacientes con EPI o EPOC asociadas a HP. La TACAR es utilizada para caracterizar y definir la extensión del daño en el parénquima pulmonar, así como para evaluar otras posibles causas de HP, como la enfermedad pulmonar veno-oclusiva. La relación entre el diámetro de la aorta ascendente y la arteria pulmonar (≥ 0.9) en la angiotomografía puede correlacionarse con la presencia de HP y con el aumento de la mortalidad.¹⁰²

Aunque la literatura apoya la correlación entre el PRO-BNP y la presión en la aurícula derecha durante el cateterismo cardíaco derecho, su uso como herramienta de cribado en HP secundaria a enfermedades pulmonares está poco definido, ya que también puede estar elevado en patologías relacionadas con las cavidades cardíacas izquierdas, enfermedad renal, embolismo pulmonar agudo y enfermedad coronaria.¹⁰³

El ecocardiograma transtorácico puede ser útil para correlacionar resultados con el cateterismo cardíaco derecho.¹⁰⁴

Como ya se mencionó anteriormente, el cateterismo cardíaco derecho se debe considerar cuando los hallazgos pueden aportar información pronóstica o modificar el tratamiento.

8.1.- Hipertensión Pulmonar Asociada a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

En los pacientes con EPOC, la vasculatura pulmonar se ve afectada incluso en etapas leves de la enfermedad y con espirometría normal. Es posible encontrar hiperplasia intimal y también hiperplasia e hipertrofia del músculo liso en estos pacientes.¹⁰⁵ Además, se observa una respuesta inflamatoria en los vasos sanguíneos, similar a la que ocurre en las vías respiratorias. Estas alteraciones vasculares, junto con la pérdida del lecho vascular debido al enfisema y la vasoconstricción hipóxica del lecho arterial, contribuyen progresivamente al desarrollo de hipertensión pulmonar. Este proceso puede llevar a hipertrofia ventricular derecha y, eventualmente, al desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale).⁹⁷

El desarrollo de hipertensión pulmonar (HP) en pacientes con EPOC está asociado con un empeoramiento de la disnea, una disminución de la tolerancia al ejercicio, un aumento en la tasa de exacerbaciones y hospitalizaciones, así como un incremento en el gasto público. Por lo tanto, la asociación entre EPOC y HP incrementa el riesgo de mortalidad.⁹⁷

Fenotipos de HP asociados a EPOC

Fenotipos Hemodinámicos

- EPOC con HP severa: Este fenotipo está asociado con una alta tasa de mortalidad. La guía de la ESC/ERS de 2022 define hipertensión pulmonar severa en pacientes con EPOC como una resistencia vascular pulmonar mayor a 5 unidades Wood (WU).¹⁰⁵

- EPOC con HP postcapilar: Los pacientes con EPOC presentan un mayor riesgo cardiovascular, lo que puede llevar a hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad cardíaca izquierda. Cuando la probabilidad de HP postcapilar es alta, no siempre es necesario realizar un cateterismo cardíaco derecho.¹⁰⁵

Fenotipos relacionados con la severidad de la EPOC/enfisema

- HP en EPOC en estadios tempranos y/o enfisema centrolobulillar leve: Este fenotipo incluye a pacientes con HP severa, limitación moderada del flujo de aire, ausencia de hipercapnia, una reducción severa en la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO), y limitación al ejercicio o falla cardíaca derecha progresiva.⁹⁷

- HP en EPOC moderada a severa y/o enfisema centrolobulillar moderado: Aunque la mayoría de estos pacientes presentan HP leve a moderada, un porcentaje puede desarrollar HP severa. Estos pacientes suelen tener altos valores de FEV1, disminución de DLCO e hipocapnia. Además, son más sintomáticos y presentan peores resultados en la prueba de caminata de 6 minutos.⁹⁷

HP en EPOC muy avanzada y/o enfisema severo: Aunque es raro que pacientes clínicamente estables presenten compromiso hemodinámico severo, aquellos que lo hacen tienen el peor pronóstico. Zedeer et al. demostraron que una resistencia vascular pulmonar mayor a 4 WU en estos pacientes está asociada a una peor evolución.¹⁰⁶

8.2 HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

La hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial (HP EPI) se presenta por injuria del parénquima pulmonar el cual terminará en fibrosis pulmonar y disfunción vascular como efecto secundario, este último por hipoxia alveolar con vasoconstricción reactiva (reflejo de Euler -Liljestrand) con redistribución de la sangre a zonas mejor ventiladas, provocando un aumento de presión y estrés en la pared vascular, aumento de células inflamatorias y mediadores contribuyendo a la remodelación vascular, mientras que la disfunción endotelial parece desempeñar un papel central, ya que el endotelio vascular pulmonar produce varios mediadores vasoactivos importantes que modulan el tono y la proliferación de células musculares lisas.^{3,100}

Se cree que la prevalencia de la HP EPI es variable en los diferentes subconjuntos de EPI y aumenta con la gravedad de la enfermedad, presentándose entre un 30 a 50% de asociación HP EPI y del 8 al 15% de los pacientes con FPI pueden presentar HP al momento de su diagnóstico.¹⁰⁷

El diagnóstico de la HP EPID puede conllevar varias herramientas de evaluación como la tomografía de tórax que es útil para evaluar la progresión de la EPI, identificar el diámetro de la arteria pulmonar y de la aorta, así como el diámetro del ventrículo derecho. Con respecto a los biomarcadores de la enfermedad el péptido natriurético cerebral (BNP) y el proBNP N terminal (NT) parecen tener utilidad diagnóstica, con un valor predictivo negativo del 99% cuando se presenta por debajo de 95ng/l, sin olvidar que la obesidad puede generar una pseudonormalización de los valores de este marcador, limitando su utilidad. Se recomienda el uso regular del ecocardiograma transtorácico para screening de HP EPI en pacientes con riesgo según sus antecedentes, examen físico, hallazgos en otras pruebas complementarias y de imagen, así como repetirla anualmente en pacientes con diagnóstico establecido, ya que la PH EPI puede llegar a duplicarse en 5 años de seguimiento. El cateterismo cardíaco derecho ha sido considerado el gold estándar para el diagnóstico, medición de parámetros hemodinámicos pulmonares en la evaluación de la HP, elección de tratamiento y pronóstico, sobre todo en pacientes del grupo 1 (con prueba de vasoreactividad con óxido nítrico) y grupo 4. En pacientes con EPI es necesario en aquellos quienes tienen enfermedades autoinmunes; las mismas que serían responsables además de proliferación celular vascular en el grupo 1 así como en quienes son candidatos para trasplante pulmonar.^{3,97,109}

En el manejo de la HP EPI, se recomienda optimizar el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente, considerando 2 terapias farmacológicas principales: inmunosupresoras y anti fibróticas. En el primer grupo del tratamiento inmunosupresor tanto el micofenolato como la azatioprina (entre otras) en combinación con corticoide a dosis bajas mejora significativamente la DLCO y en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) se ha observado

un impacto directo sobre la hemodinamia. Por otra parte, los fármacos anti fibróticos (nintedanib, pirfenidona) se utilizan para retrasar la progresión de la enfermedad como en la fibrosis pulmonar idiopática, como en otras enfermedades asociadas al colágeno con un curso fibrótico pulmonar a pesar del uso de la terapia inmunomoduladora, sin embargo esta terapia no ha mostrado una mejoría en el pronóstico de pacientes con HP EPI y se ha observado una peor supervivencia en pacientes con presión arterial sistólica pulmonar PASP por ecocardiografía basal superior a 50mmhg.³

Los primeros estudios realizados de Nintedanib (ensayo INBUILD) sobre sus principales criterios de evaluación de este fármaco en el impacto del curso de la enfermedad de los pacientes con EPI fueron: la capacidad vital forzada (CVF), DLCO y posteriores exacerbaciones (empeoramiento clínico y/o tomográfico), sin mencionar el impacto sobre la hipertensión pulmonar (6). Sin embargo el primer estudio prospectivo realizado en el año 2019 sobre la evaluación ecocardiografía de la HP a las 48 semanas de iniciar el tratamiento con nintedanib en pacientes con o sin uso de oxígeno a largo plazo sugiere que la PASP en pacientes con uso de oxígeno aumentó significativamente, lo contrario observado en pacientes sin uso de oxígeno, por lo tanto el nintedanib podría causar un deterioro de la HP en pacientes con fibrosis pulmonar hipóxica, la misma que puede ser explicada por exacerbación de la HP grave secundario al inhibidor selectivo del receptor VEGF 2. Mientras que la HP podría ser prevenida en pacientes con FPI sin uso de oxígeno, antes de desarrollar insuficiencia respiratoria grave ya que se ha demostrado que el fármaco podría tener efectos protectores contra la hipertrofia ventricular derecha reduciendo la proliferación de células endoteliales microvasculares pulmonares humanas, siendo este efecto dosis dependiente.^{3,110}

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR DEL GRUPO 3

El tratamiento en el grupo 3 está enfocado en la optimización de tratamiento de la enfermedad subyacente, entre las modalidades que se incluyen se encuentran el uso de oxígeno suplementario, y la rehabilitación pulmonar,⁹⁸ y nuevas drogas potencialmente aprobada para el tratamiento de Hipertensión Pulmonar; sin embargo el tratamiento óptimo para la Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedades Crónicas Pulmonares, sigue siendo la piedra angular en el manejo de este tipo de pacientes;⁹⁷ pese a estas recomendaciones tales como manejo de comorbilidades principalmente cardíacas, apnea de sueño estado nutricional, controlar perniciosos tales como la cesación tabáquica, evitar contaminantes ambientales y la vacunación principalmente para influenza, Coronavirus, Pneumococo, Virus Sincitial Respiratorio se han establecido como adecuadas para prevenir el empeoramiento de la enfermedad.

El oxígeno es un agente vasodilatador, pese a esto, en general su uso no está recomendado en el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar, sin embargo, se ha considerado en aquellos pacientes con diagnóstico concomitante de enfermedades pulmonares crónicas, que se acompañan de hipoxemia en reposo; El séptimo Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar en su documento establece la recomendación de uso de oxígeno en Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedades Pulmonares crónicas para tratar la hipoxemia en reposo, en ejercicio y nocturna.⁹⁷ Arif y cols establecen mediante una revisión sistemática que el uso prolongado de oxígeno resulta en leves reducciones de la PmAP, entretardamiento de la progresión de la HP, y disminución de la mortalidad, siendo recomendado su uso más de 15 horas al día. Por otro lado, en los pacientes con hipoventilación alveolar la ventilación no invasiva ha demostrado mejorar los parámetros hemodinámicos, la función del ventrículo derecho y la capacidad del ejercicio.¹¹¹

La Rehabilitación Pulmonar, es otro punto importante en el tratamiento, tomando en cuenta que los pacientes tienen un gran desacondicionamiento, pese a que no hay estudios presentes en Hipertensión Pulmonar y Enfermedades Pulmonares Crónicas, las recomendaciones están basadas en los estudios de grupos aislados de pacientes con EPOC, EPID o HAP; y se considera en general que su uso mejora la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, disminuye el riesgo de exacerbaciones.⁹⁷ Respecto al uso de fármacos para tratamiento de Hipertensión Pulmonar del grupo 3, es necesario considerar que la mayoría de fármacos aún no se encuentran aprobados para su uso, sin embargo, algunas revisiones han encontrado que el uso de fármacos se ha visto obligado en pacientes con enfermedad severa, encontrando beneficio en la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la supervivencia.⁹⁸ Kitahara y cols, demostraron en su base de datos, que de un total de 569 pacientes con EPOC-HP, y 176 con EPID-HP, el 84.76% de pacientes con EPOC y el 75.56% con EPID, recibieron monoterapia como tratamiento de la HP, siendo los más comunes los inhibidores de fosfodiesterasa 5 (EPOC, 42.70%; EPID, 18.37%), las prostaciclina oral (EPOC, 48.31%; EPID, 24.49%) y antagonistas de los receptores de endotelina (COPD, 8.99%; ILD, 18.37%).¹¹²

Arif y cols en una revisión sistemática en pacientes EPOC, demostró que los inhibidores de fosfodiesterasa 5 mejoran significativamente la presión sistólica pulmonar (pooled treatment effect -5.9 mmHg; 95% CI $-10.3, -1.6$), pero tiene beneficios clínicos inconsistentes; los bloqueadores de los canales de calcio y antagonistas de receptores de endotelina tienen beneficios clínicos, hemodinámicos y sobre la supervivencia limitados; y las estatinas tienen un efecto limitado a pesar de disminuir parcialmente la presión sistólica pulmonar (pooled treatment effect -4.6 mmHg; 95% CI $-6.3, -2.9$).¹¹³

En cuanto al tratamiento de HP-EPID, Nathan y cols, concluyen que Riociguat y Ambrisentan están contraindicados, apoyado en los estudios ARTEMIS y RISE IIP, detenidos de forma temprana por los efectos adversos encontrados; no hay evidencia de beneficio en el uso de antagonistas de los receptores de endotelina basados en los estudios BPHIT y ArtemisIPF tanto para Bosentan y Ambrisentan respectivamente al no cumplir los end-points sugeridos, y finalmente los datos del uso de Inhibidores de fosfodiesterasa 5 son limitados y no concluyentes.³

En los últimos años se han obtenido resultados prometedores con el uso de treprostínil inhalado. El estudio INCREASE examinó el uso de treprostínil inhalado con dosis de 72 μ g cuatro veces al día en 326 pacientes con HP asociada a EPID, se evaluó en la semana 16, el test de marcha de 6 minutos (PM6M) mejoró en 31 m con treprostínil inhalado, comparado con placebo. También se observaron mejoras en las concentraciones de NT-proBNP y en los eventos de empeoramiento clínico, estos últimos derivados de un porcentaje menor de pacientes con una reducción $> 15\%$ de la PM6M del valor basal (25); sin embargo, en HP y EPOC, no se recomienda su uso ya que no se ha demostrado beneficio, por el contrario, incrementa el riesgo de mortalidad, exacerbaciones de EPOC e insuficiencia respiratoria aguda.⁹⁷

9.- HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (GRUPO 4)

La presentación de la hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo crónica varía de país en país debido a los escasos estudios epidemiológicos y métodos diagnósticos que confirmen su presencia, algunos datos han mostrado que en Estados Unidos y Europa, la incidencia anual bruta de embolia pulmonar diagnosticada y la incidencia total anual bruta (es decir, diagnosticadas y no diagnosticadas) de HPTEC fueron de 66 a 104 y de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, mientras que en Japón estas tasas fueron más bajas: 6,7 y 1,9 por 100.000 habitantes respectivamente, en 2013, se diagnosticaron entre el 7 % y el 29 % de los casos de HPTEC en Europa y EE. UU., y la mayoría de los pacientes estaban en clase funcional III/IV de la New York Heart Association en el momento del diagnóstico, datos de la India han demostrado una incidencia del 8.19% posterior a un evento de embolia pulmonar aguda.³

La HP del grupo 4 se diagnostica cuando el tromboembolismo crónico está presente en las arterias pulmonares en el contexto de HP precapilar, que actualmente está definida como la presión de la arteria pulmonar > 20 mm Hg, la presión de enclavamiento pulmonar menor o igual a 15 mmHg y la resistencia vascular mayor a 2WU. Los síntomas a menudo son inespecíficos, la mayoría de los pacientes informará disnea de esfuerzo e intolerancia al ejercicio progresivo. A medida que se produce la disfunción del VD, aparecen otros signos de insuficiencia cardíaca derecha, como distensión abdominal, edemas de las extremidades inferiores, presión en el pecho, aturdimiento y síncope. La hemoptisis también puede ocurrir en HPTEC, probablemente relacionado con la circulación colateral de la arteria bronquial hipertrofiada.

La radiografía de tórax es inespecífica y puede mostrar ensanchamiento de las arterias pulmonares centrales

Los tests de función pulmonar pueden ser normales o mostrar una restricción leve y disminución de la capacidad de difusión

El test de ejercicio cardiopulmonar puede incluir capacidad de ejercicio reducida, limitación del volumen sistólico, mayor ventilación del espacio muerto y ventilación ineficiente

La ecocardiografía transtorácica, comúnmente proporciona la inicial evidencia de posible HP resultante de evaluaciones objetivas del tamaño y función del VD, así como estimaciones de la presión sistólica del ventrículo derecho, sin embargo, la ecocardiografía puede sobrestimar y subestimar la presión sistólica del ventrículo derecho, por lo que se pierde la HP en hasta el 30% de los pacientes.

La gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar ha sido considerada en los últimos años como una herramienta diagnóstica en la sospecha de embolia pulmonar sobre todo en pacientes con trombos lobares, segmentarios y subsegmentarios con defectos característicos en la perfusión, mientras que la ventilación suele conservarse. El Grupo de Trabajo Conjunto para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) del 2015 sugirió realizar la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) por tener mejor cribado en la sensibilidad en la hipertensión pulmonar por tromboembolia pulmonar crónica (HPTC) en comparación con la Angiotomografía, siendo que una gammagrafía V/Q normal o con baja probabilidad de HPTC excluye este diagnóstico con una sensibilidad del 90 al 100% y con una especificidad del 94 al 100%.³ En el escenario de una hipertensión pulmonar primaria, la gammagrafía V/Q puede mostrar pequeños defectos periféricos únicos o no segmentarios en la perfusión considerados como patrones moteados o irregulares, no siendo patognomónicos de esta enfermedad. Uno de los estudios más grandes sobre la asociación entre la perfusión pulmonar y el valor pronóstico en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, fue realizado por Wang M et al, en donde se destaca remodelación vascular por disfunción endotelial, proliferación celular, inflamación y trombosis con oclusión de pequeñas arterias pulmonares, presión pulmonar arterial elevada e hipertrofia ventricular derecha. Este estudio mostró un defecto en la perfusión pulmonar con un patrón irregular, los cuales fueron asociados a peor pronóstico observado en más de la mitad de los pacientes con esta enfermedad (57.9%), por lo que las anomalías de perfusión encontradas en estos pacientes se debían a trombosis in situ, esto último demostrado en el examen post mortem de este grupo de pacientes.³ La limitación en el uso de la gammagrafía V/Q en el día a día es debido al alto costo de estudio y a su disponibilidad, en comparación con otras herramientas diagnósticas de imagen como la tomografía de alta resolución (TCAR)

Aunque la angiografía pulmonar por TC es la prueba de elección para la EP aguda, no debe ser la prueba inicial para la evaluación de la HPTEC. Los estudios han demostrado sensibilidad en el diagnóstico de HP grupo 4 que van desde 51% a 92%. También puede revelar hallazgos sutiles que sugieren HP grupo 4, como redes intravasculares, vasos que se estrechan tempranamente, circulación colateral bronquial y trombo excéntrico.

El cateterismo cardíaco derecho es necesario para confirmar la HP precapilar y puede evaluar la gravedad de la enfermedad permitiendo detalladamente la visualización de la vasculatura.

Las directrices de la ERS/ESC recomiendan la endarterectomía pulmonar (EAP) como el tratamiento de elección para pacientes con HP grupo 4 accesible quirúrgicamente. La EAP mejora la hipertensión pulmonar al mejorar el desajuste entre la ventilación y la perfusión pulmonar, reducir significativamente la disfunción del ventrículo derecho y cambiar la hemodinámica pulmonar, restringir la expansión retrógrada del material tromboembólico y prevenir cambios arteriopatías en los pequeños vasos pulmonares permeables restante, que impacta positivamente en el ejercicio, síntomas y supervivencia a largo plazo. Un equipo multidisciplinario es requerido para la selección del paciente que requería la endarterectomía pulmonar basado en la severidad de los síntomas, de la hipertensión pulmonar y disfunción del ventrículo derecho (tomando en cuenta la resistencia vascular periférica), comorbilidades y centro especializado para la intervención de la misma.³

La terapia médica esta propuesta en paciente con lesión en vasos distales que no son accesible quirúrgicamente que podría corresponder entre un 10 a 50% de los pacientes y con hipertensión pulmonar persistente pos cirugía teniendo una mortalidad del 30% con RVP por encima de 500 dynes y del 0.9% cuando es menor(⁷), siendo importante realizar estudios preoperatorio para determinar la RVP a través de cateterismo derecho ya que valores por encima de 1000 dynes tienen una mortalidad de 10,1% vs 1.4% con valores menores(⁷); estudios demostraron mejoría en la reducción de RVP del 24,1%, resistencia pulmonar total y el índice cardíaco pero no hubo impacto positivo en el test de marcha de 6 minutos cuando se comparó bosentan contra placebo.³ Otros estudios presentaron una mejoría del test de marcha de 6 minutos en 46 metros y reducción del RVP en 31% con el uso riociguat, así mismo se valoró el macitentan (MERIT trial fase 2) donde mostró reducción significativa de RVP con mejoría de la disnea y clase funcional sin embargo el estudio ha sido retractado pero otros análisis que han demostrado empeoramiento de los síntomas.^{3,114}

Otro fármaco que tiene uso en estos pacientes es el treprostinil sobre todo en dosis alta demostró mejoría en el test de marcha de 6 minutos en aquellos pacientes con clase funcional 3-4 de la disnea en la escala de la OMS. la anticoagulación terapéutica crónica está recomendada para pacientes con HPTEC, ya que la tromboembolia pulmonar recurrente acompañada de una resolución insuficiente de coágulos es la característica fisiopatológica más importante de esta enfermedad.³

9.1.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA HP GRUPO 4

La mayoría de pacientes presenta disnea progresiva asociada a deterioro de su capacidad funcional con severa limitación de sus actividades, presentando disnea incluso en el reposo

Las tres razones mayores para indicar una tromboendarterectomía de acuerdo a los lineamientos de Moser son 1. Hemodinámica : mejorando la falla cardíaca derecha como consecuencia de la hipertensión pulmonar, mejorando la precarga y el gasto cardíaco, 2. Alveolo-respiratoria : mejorando la función respiratoria , ya que la tromboendarterectomía reduce el espacio muerto causado por los grandes espacios alveolares ventilados mas no perfundidos, 3. Profiláctica : previniendo la progresión de falla derecha y la progresión distal de la obstrucción pulmonar y prevenir la arteriopatía secundaria en vasos aún permeables en áreas no afectadas por la obstrucción, causada probablemente por un efecto cruzado o reflejo patológico de un pulmón enfermo a uno sano (crossover effect), o quizá como consecuencia de la vasoconstricción , por lo tanto es necesario realizar la cirugía a la brevedad posible antes de que se produzca la vasculopatía y el riesgo de mortalidad se incrementa.³

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

1. Obstrucción vascular que resulta en deterioro hemodinámico y ventilatorio en reposo o en ejercicio. La mayoría de pacientes presenta resistencias vasculares pulmonares mayores a 300 dinas-seg-cm⁵, en reposo o en ejercicio. El promedio que presenta la gran mayoría de pacientes es de 800 dinas-seg-cm⁵; se indica que no existe límite superior de resistencias vasculares pulmonares o grado de disfunción ventricular que contraindiquen la cirugía, algunos grupos quirúrgicos han operado pacientes con resistencias de hasta 2900 dinas-seg-cm⁵.
2. Pacientes sintomáticos con enfermedad trombótica en arterias subsegmentarias, es decir enfermedad muy periférica (en centros con experiencia en el manejo de tromboembolia pulmonar), la edad no representa una contraindicación pues se han operado pacientes de 8 a 86 años en los distintos grupos quirúrgicos.
3. Pacientes con comorbilidades que pueden impactar en la evolución operatorias como cardiopatía isquémica, valvulopatías con repercusión hemodinámica, enfermedad pulmonar parenquimatosa, y que no son una contraindicación absoluta de cirugía
4. Aceptación del paciente y los familiares de los riesgos de morbimortalidad perioperatoria.

CLASIFICACIÓN OPERATORIA

Se ha propuesto una clasificación basada en los hallazgos operatorios, esta clasificación tiene importancia en la evolución trans y postoperatoria.

Tipo I. Con trombo fresco u organizado evidente al abrir las arterias principales o lobares (20 a 37.6% los casos)

Tipo II. No se visualizan trombos en vasos mayores, existe engrosamiento y fibrosis del endotelio vascular. Ocasionalmente se visualizan tejidos o redes de la misma íntima, el plano de disección de la endarterectomía se realiza desde las ramas principales, lobares o segmentarias. Es el tipo más frecuente de lesión (40 al 70% de los casos)

Tipo III. Lesiones muy distales localizadas en ramas segmentarias y subsegmentarias al igual que el tipo II hay engrosamiento y fibrosis del endotelio, sin trombos o coágulos visibles (10 al 18% de los casos). Puede pasar desapercibida a la exploración inicial, pero los cirujanos experimentados la reconocen e inician el plano de disección a partir de ramas segmentarias. Es el tipo más difícil de tratar por endarterectomía.

Tipo IV. Vasculopatía arteriolar distal microscópica, no representa enfermedad tromboembólica que ocasiona hipertensión pulmonar, sino hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad arteriolar de pequeños vasos, similar al síndrome de Eisenmenger, en este tipo de pacientes no es recomendable la cirugía.

CUIDADOS POSTOPERATORIOS Y COMPLICACIONES DE LA TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR

En los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica que se han sometido a una tromboendarterectomía pulmonar (TEP), es necesario un control postoperatorio atento porque el curso postoperatorio puede ser complejo y es el período de mayor mortalidad. El tratamiento temprano debe centrarse en proporcionar una oxigenación adecuada, optimizar la precarga del ventrículo derecho y proporcionar apoyo inotrópico.³

Todos los pacientes requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) después de la cirugía y, por lo general, se los intuba y se los ventila mecánicamente. A veces se necesita oxigenación por membrana extracorpórea venovenosa (VV ECMO), aunque la ECMO venoarterial (VA ECMO) se requiere con mayor frecuencia en el período perioperatorio.³

En el período postoperatorio inmediato, los pacientes suelen tener lo siguiente:

- ° Un catéter de arteria pulmonar para controlar el gasto cardíaco y la presión de la arteria pulmonar.
- ° Un catéter de Foley para controlar la producción de orina.
- ° Cables de estimulación transcutánea temporal
- ° Un catéter arterial para controlar la presión arterial sistémica y proporcionar acceso para mediciones de gases en sangre arterial.
- ° Uno o más tubos mediastínicos para ayudar con el drenaje mediastínico.

Se realiza una evaluación diaria que incluye un examen físico, análisis de laboratorio de rutina, estudios de coagulación y, si está indicado, un electrocardiograma o una radiografía de tórax. La ecocardiografía no se realiza de manera rutinaria a menos que se sospeche una complicación cardíaca (p. ej., infarto agudo de miocardio). La monitorización cuidadosa en la UCI durante el período posoperatorio temprano es fundamental, ya que durante este período temprano pueden ocurrir dos fenómenos: 1. El robo de la arteria pulmonar que ocurre en aproximadamente el 70 por ciento de los pacientes después de una TEP que se refiere a la redistribución posoperatoria del flujo sanguíneo arterial pulmonar desde los segmentos originalmente bien perfundidos hacia los segmentos recientemente endarterectomizados, con un desajuste posterior entre la ventilación y la perfusión e hipoxemia.³ 2. Edema pulmonar por reperfusión (EPR) que ocurre aproximadamente en el 30 por ciento de los pacientes después de una TEP. Ambas afecciones pueden ocurrir de forma aislada o conjunta y pueden provocar una hipoxemia profunda. Los cables del marcapasos se retiran cuando se logra un ritmo sinusal estable. La extubación se lleva a cabo, generalmente, el primer o segundo día postoperatorio en la mayoría de los pacientes, cuando el paciente está despierto y alerta y el intercambio de gases es adecuado, de modo que ya no se requiere asistencia respiratoria mecánica.

La duración media de la estancia en la UCI es de aproximadamente tres a cuatro días, con una duración total de la estancia hospitalaria posoperatoria de entre 10 y 14 días.

Se debe iniciar Profilaxis de la tromboembolia venosa y reanudación de la anticoagulación terapéutica con tromboprofilaxis farmacológica entre 8 y 12 horas después del procedimiento quirúrgico y posteriormente con warfarina durante los primeros meses posteriores a la cirugía, dada su capacidad de ser monitoreada y su facilidad de reversión en caso de que se produzcan complicaciones hemorrágicas, sin embargo se mantendrá la anticoagulación con warfarina o un anticoagulante oral directo de forma indefinida.

Después de una TEP, la mejoría hemodinámica de las presiones de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar (RVP) suele ser espectacular e inmediata.³

La mortalidad perioperatoria entre pacientes sometidos a TEP por HPTEC ha disminuido en las últimas décadas y es típicamente del 2 al 4 por ciento, con tasas más bajas en pacientes de bajo riesgo (por ejemplo, aquellos con PVR <12,5 unidades Wood, sin comorbilidades) y tasas más altas en otros (por ejemplo, aquellos con un PVR ≥12,5 unidades Wood, edad avanzada >70 años, enfermedad distal), y aquellos que se someten a procedimientos cardíacos adicionales o desarrollan complicaciones de la cirugía torácica.³

La HP residual no está clara, pero es probable que se deba a tromboembolias distales (es decir, inaccesibles quirúrgicamente) o vasculopatía irreversible. Una mPAP posoperatoria ≥30 mmHg se considera como un umbral plausible para definir qué pacientes requieren la consideración de terapias adicionales para la HP residual, como medicación específica para la HP y/o angioplastia pulmonar con balón (BPA). Se debe realizar un cateterismo cardíaco derecho repetido de 6 a 12 semanas después del procedimiento de tromboendarterectomía en pacientes con una mPAP posoperatoria ≥30 mmHg o aquellos con síntomas sugestivos de HP para determinar si intervenciones adicionales están indicadas.³

9.2.- TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA EN LA HP DEL GRUPO 4

La angioplastia pulmonar con balón (APB), es una técnica intervencionista basada en catéter que utiliza balones de tamaño adecuado para dilatar y abrir vasos pulmonares estenóticos u ocluidos bajo guía angiográfica. La evidencia acumulada sugiere que puede mejorar la hemodinámica, la función cardíaca y la tolerancia al ejercicio con una incidencia aceptable de complicaciones, y con una mejora aceptable de pronóstico a largo plazo.

La APB se describió por primera vez para tratar la estenosis de la arteria pulmonar periférica en 1980. La angioplastia con balón se intentó inicialmente en 1988 para tratar la enfermedad pulmonar aguda en un paciente con tromboembolismo en la rama descendente derecha de la arteria pulmonar con mala respuesta a la terapia anticoagulante y trombolítica. El primer caso de APB para la HPTEC fue publicado en el mismo año por Voorburg et al.³ En 2001, Feinstein et al describieron la primera serie de casos que certificaba mejoras en la hemodinámica pulmonar, la función cardíaca y la tolerancia al ejercicio en dieciocho pacientes con HPTEC tratados con APB.³

Teóricamente, el tratamiento con APB se puede considerar siempre que el paciente tenga hipertensión pulmonar (HP) (PAPm > 20 mmHg) con lesiones angiográficamente accesibles. Las lesiones tromboembólicas se clasifican en cinco tipos según la ubicación de la lesión y la morfología angiográfica: estenosis en forma de anillo (en banda), en red, oclusión subtotal, oclusión total (defecto de bolsa) y estenosis tortuosa.⁶ Debido a la mejor accesibilidad, al mayor flujo y la distribución de las lesiones, se da prioridad al pulmón derecho en el tratamiento, describiéndose el siguiente orden de prioridad: pulmón derecho > pulmón izquierdo, lóbulo inferior > lóbulos, membranas o bandas superiores o medios > oclusión subtotal > oclusión total crónica > lesiones tortuosas.

Los efectos del APB en la HPTEC inoperable con lesiones quirúrgicamente inaccesibles y la HP residual/recurrente después de la endarterectomía pulmonar (EP) han sido bien documentados^{5,8}; sin embargo, las funciones del APB para la HPTEC operable con lesiones técnicamente accesibles pero consideradas no aptas para la cirugía (debido a comorbilidades, autodeterminación subjetiva o rechazo informado) y la enfermedad tromboembólica crónica no se han establecido bien y necesitan mayor exploración y observación.⁹ Si la EP quirúrgica no es posible para lesiones de tipo central, se puede considerar alternativamente la APB, pero no se recomienda porque los trombos proximales no se pueden eliminar perfectamente como en la EP. Se ha reportado que los casos con presencia de trombos proximales se pueden tratar con éxito al realizar sesiones de APB por etapas.¹⁰ Las principales indicaciones se resumen en la tabla 22.

TABLA 22. INDICACIONES DE APB3

1.	No elegible para endarectomía quirúrgica: - HPTEC quirúrgicamente accesible pero inoperable debido a comorbilidades - HPTEC inoperable con lesiones inaccesibles - Hipertensión pulmonar residual o recurrente después de EP
2.	HPTEC sintomática con CF III-IV de la OMS a pesar de la medicación óptima
3.	No tener complicaciones graves, insuficiencia multiorgánica o alergia al yodo
4.	Pacientes que comprenden el propósito, el proceso, los riesgos y beneficios, las opciones y dan voluntariamente su consentimiento informado

Son múltiples los reportes que informan la mejoría hemodinámica atribuible a APB, Ogawa et al reportaron efectos favorables sobre la hemodinámica [PAPm: $43,2 \pm 11,0$ mmHg pre procedimiento vs $24,3 \pm 6,4$ mmHg post procedimiento; RVP: $853,7 \pm 450,7$ dinas-s-cm-5 frente a $359,5 \pm 222,6$ dinas-s-cm-5; índice cardíaco: $2,6 \pm 0,8$ L/(min-m²) frente a $2,9 \pm 0,7$ L/(min-m²), todos $p < 0,001$], péptido natriurético auricular (BNP: $239,5 \pm 334,2$ pg/mL frente a $43,3 \pm 76,4$ pg /mL, $p < 0,001$) y tolerancia al ejercicio evaluada mediante la distancia de caminata de 6 minutos ($318,1 \pm 122,1$ m frente a $401,3 \pm 104,8$ m, $p < 0,001$) con eficacia mantenida en el seguimiento 12. En la tabla 23 se resumen los principales estudios que evalúan los cambios hemodinámicos y pronóstico a corto plazo.

Autor	n	Mortalidad intrahospitalaria/ 30 días	PAPm pre	PAPm post	RVP pre	RVP post
Feinstein et al (2001)	18	5,6%	42±12	34±10	NR	NR
Ogo et al (2016)	80	0%	42±11	26±6	11±5,3	5,1±2,3
Ogawa et al (2017)	308	2,6%	43±11	24±6	10,7±5,6	4,5±2,8
Velazquez et al (2019)	46	2,1%	49,5±12	38±9	10,1±4,9	5,6±2,2
Brenot et al (2019)	184	2,2%	44±9,5	32±9	7,5±2,8	4,1±2,2
Kimura et al (2019)	123	0%	36	20	6,8	3,4
Van Thor et al (2020)	38	0%	40±12	31,3±8	6,1±4,7	3,3±2

PAPm: Presión arterial pulmonar media, RVP: resistencia vascular pulmonar
Existen pocos estudios que evalúen el pronóstico a largo plazo, los resultados son basados en estudios observacionales con pocos pacientes y pocos centros participantes. Inami et al realizaron un estudio retrospectivo donde se comparó los resultados clínicos de pacientes con HPTEC tratados con terapia médica, EP y APB, de los cuales las tasas de supervivencia a 2 años fueron del 82,0%, 97,4% y 98,5%, respectivamente, y la tasa de supervivencia a 5 años después del diagnóstico fue mucho mayor, mejor en los grupos intervencionistas de EP y APB que en el grupo de terapia médica (98 % frente a 64 %).³

10.- HIPERTENSIÓN PULMONAR CON MECANISMOS MULTIFACTORIALES Y/O INDEFINIDOS (GRUPO 5)

10.1.- TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con hemoglobinopatías y las anemias hemolíticas crónicas aumenta la morbimortalidad. Los estudios revelan una prevalencia del 6-10% confirmada por cateterismo derecho en pacientes con anemia falciforme. Se han observado beneficios de la exanguinotransfusión crónica en estos pacientes; no hay fármacos para el tratamiento de HP que hayan demostrado eficacia.

Otras enfermedades hematológicas, como la betatalasemia, la esferocitosis y los trastornos mieloproliferativos crónicos, también pueden estar asociadas con HP. Es fundamental seguir investigando los mecanismos fisiopatológicos para desarrollar estrategias de tratamiento efectivas. Estos pacientes requieren de una atención multidisciplinaria para brindar un tratamiento integral.

10.2.- ENFERMEDADES SISTÉMICAS: SARCOIDOSIS, HISTIOCITOSIS, LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS, NEUROFIBROMATOSIS TIPO I

En la sarcoidosis la HP es una complicación cada vez reconocida de hasta el 28% según las series,^{115,116} el 47% de los pacientes con disnea desproporcionada a su alteración funcional respiratoria y en un 74% de los pacientes en lista de trasplante pulmonar, produciendo mayor mortalidad en este grupo, la severidad de la hipertensión pulmonar no siempre se correlaciona bien con el grado de enfermedad del parénquima y las anomalías del intercambio gaseoso, lo cual sugiere que hay otros mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de HP en ausencia de fibrosis pulmonar, así, se atribuye a la destrucción del lecho capilar por el proceso fibrótico y/o a la hipoxemia crónica. En este sentido, tales mecanismos podrían incluir la presencia de una vasculopatía intrínseca sarcoidea, infiltración granulomatosa directa de la vasculatura pulmonar, especialmente las venas pulmonares, lo que simula una enfermedad pulmonar venooclusiva. Además de simples compresiones mecánicas en los hilios tanto del lado vascular como arterial o venoso. Posiblemente pacientes con una FVC mayor del 50% de su teórico, deberían siempre descartar otras causas de hipertensión pulmonar asociadas, especialmente disfunción diastólica o sistólica por afectación cardíaca de la propia sarcoidosis.

Histiocitosis pulmonar por células de Langerhans es una enfermedad infiltrativa pulmonar poco frecuente asociada con cambios destructivos en el parénquima pulmonar. En pacientes con enfermedad muy avanzada, es frecuente encontrar hipertensión pulmonar en probable relación con hipoxemia crónica,¹¹⁷ si bien encontramos casos sin relación con afectación parenquimatosa pulmonar, especialmente aquellos con hipertensión pulmonar más severa, en relación con vasculopatía severa difusa con hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima, que afecta fundamentalmente a las venas pulmonares intralobares. Fartoukh y cols. encontraron una PAPm de 59 mmHg en 21 pacientes consecutivos con esta enfermedad (todos estaban por encima de 40 mmHg) y que habían sido remitidos para valoración de trasplante. En seis de ellos se realizó biopsia pulmonar en dos momentos de la evolución, observando un empeoramiento de la vasculopatía con estabilización de las lesiones parenquimatosas y bronquiales.¹¹⁸

Linfangioleiomiomatosis es una rara enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres, caracterizada por destrucción pulmonar con formación de quistes, anomalías linfáticas y tumores abdominales. La alteración funcional más frecuente es una alteración del intercambio gaseoso, con descenso de la difusión pulmonar y obstrucción al flujo aéreo. La alteración de la difusión se correlaciona bien con los hallazgos histológicos de severidad de la enfermedad, y es el mejor predictor de hipoxemia inducida por el ejercicio. Sin embargo, esta hipoxemia puede ocurrir en pacientes con difusión pulmonar, probablemente en relación con la aparición de hipertensión pulmonar. En un estudio realizado con ecocardiograma en 95 pacientes con linfangioleiomiomatosis, se encontró hipertensión pulmonar en un 8%, de los cuales aproximadamente un tercio tenían oxigenoterapia. Parece por tanto que el desarrollo de hipertensión pulmonar es bastante infrecuente y se produce probablemente por hipoxemia crónica y por destrucción de los capilares pulmonares debido a las lesiones quísticas.¹¹⁹

Neurofibromatosis tipo I o enfermedad de von Recklinghausen Es una enfermedad autonómica dominante secundaria a mutaciones en el gen supresor NF1 con expresión muy variable, con una incidencia de 1 de cada 4.000 nacidos vivos, y que se caracteriza por la aparición de fibromas cutáneos, manchas cutáneas café con leche, nódulos de Lish en el iris y líneas axilares. Otras manifestaciones clínicas comprenden anomalías cardiovasculares, gastrointestinales, renales y endocrinas, déficit cognitivo y neoplasias del sistema nervioso periférico y sistema nervioso central. Puede complicarse ocasionalmente con vasculopatía sistémica, que es heterogénea y afecta a variedad de arterias de distinto tamaño en todo el cuerpo. Se han propuesto distintos mecanismos para explicar su patogenia, incluyendo alteración de la histogénesis vascular, alteración del mantenimiento y reparación vascular, mutaciones y factores ambientales. Lie clasifica la vasculopatía asociada a neurofibromatosis como: 1) proliferación de las células musculares de la íntima vascular en arterias grandes; 2) proliferación de células musculares de la íntima vascular con fibrosis y neoangiogénesis en arterias de mediano tamaño, y 3) proliferación plexiforme de la íntima en pequeñas arterias y arteriolas.¹²⁰ Se han descrito unos pocos casos de hipertensión pulmonar de mecanismo no aclarado.^{121,122} En estos casos la hipertensión pulmonar parece deberse a afectación vascular según los escasos estudios histológicos que suele correlacionarse con un patrón radiológico en mosaico en la TAC. Algunos autores sobre la base de estos hallazgos han considerado la hipertensión pulmonar asociada a neurofibromatosis tipo I una entidad bien caracterizada, que debería considerarse dentro del grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar (hipertensión pulmonar arterial asociada).¹²³ La fibrosis pulmonar y el tromboembolismo crónico podrían tener también un papel en la aparición de hipertensión pulmonar. El pronóstico es infausto, si bien se ha descrito alguna mejoría en hemodinámica pulmonar y síntomas en los casos descritos con el tratamiento con epoprostenol, bosentan, sildenafil y beraprost.

10.3.- TRASTORNOS METABÓLICOS

Enfermedad de depósito de glucógeno tipo Ia o enfermedad de Pompe se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva causada por un déficit de la glucosa-6-fosfatasa.^{124,125} El mecanismo de hipertensión pulmonar es incierto y se ha asociado a shunts portocava, defectos del septo atrial o alteración restrictiva severa de la función pulmonar. También se han descrito fenómenos tromboticos asociados que podrían tener algún papel. En un caso se han descrito lesiones plexiformes.

Enfermedad de Gaucher Se caracteriza por una deficiencia de la glucosidasa lisosomal B, lo cual produce un acúmulo de glucocerebrósido en las células reticuloendoteliales. Las manifestaciones típicas incluyen hepatoesplenomegalia e infiltración de la médula ósea. En un estudio con ecocardiografía de 134 pacientes con enfermedad de Gaucher, la aparición de hipertensión pulmonar fue frecuente.¹²⁶ Se han propuesto diversos mecanismos, entre ellos la aparición de enfermedad pulmonar intersticial, hipoxemia crónica, alteración capilar y esplenectomía, e incluso se ha descrito un caso de hallazgos histológicos similares a hipertensión pulmonar idiopática.¹²⁷

Enfermedades tiroideas Se ha encontrado hipertensión pulmonar mediante ecocardiograma en más de un 40% de pacientes con enfermedad tiroidea (hipo o hipertiroidismo).¹²⁸ Además, en un estudio prospectivo de 63 adultos con hipertensión pulmonar arterial, se ha encontrado una incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune de 49%, sugiriendo una asociación entre ambas enfermedades, mientras que en otro estudio se encontraba un 30% de pacientes con hipertensión pulmonar arterial con anticuerpos antitiroglobulina.¹²⁹ Asimismo, se ha descrito un caso de enfermedad pulmonar venooclusiva confirmada histológicamente en un paciente con tiroiditis de Hashimoto.¹³⁰ En un estudio con 356 pacientes con hipertensión pulmonar encuentran un 24% de enfermedad tiroidea frente a un 15% en grupo control, fundamentalmente hipotiroidismo, lo que sugiere que debería probarse la función tiroidea en todos los pacientes con hipertensión pulmonar.¹³¹ La mayoría de los datos existentes en la literatura sugiere que el tratamiento de la alteración tiroidea mejora la hipertensión pulmonar, fundamentalmente en paciente con tirotoxicosis. El mecanismo de unión entre ambas permanece sin aclarar, pero se ha propuesto la existencia de un mecanismo autoinmune común.

10.4.- INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La hipertensión pulmonar (HTP) es una complicación frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), tanto en aquellos con o sin diálisis. Aunque la prevalencia de HTP es difícil de estimar en este grupo, estudios principalmente retrospectivos muestran que esta varía del 9% al 39% en individuos con ERC en estadio 5, del 18,8% al 68,8% en pacientes en hemodiálisis y del 0% al 42% en pacientes en diálisis peritoneal.¹³²

El desarrollo de HTP en estos pacientes se atribuye a una combinación de factores, como la sobrecarga de volumen, disfunción cardíaca y alteraciones vasculares, que están presentes en distinta magnitud a lo largo de las diferentes etapas de la ERC.¹³³ Además, otros factores no tradicionales como la inflamación crónica y el estrés oxidativo asociados a la enfermedad renal, contribuyen a la rigidez vascular y a la disfunción endotelial, exacerbando la presión en la circulación pulmonar. En los pacientes en diálisis, la HTP se ve agravada por factores adicionales como el uso prolongado de catéteres venosos centrales, fístulas arteriovenosas, y el desequilibrio de volumen entre sesiones de hemodiálisis.¹³⁴

A pesar de los resultados desfavorables que la hipertensión pulmonar genera en los pacientes con enfermedad renal crónica, incluida una alta tasa de mortalidad,¹³⁵ no existe evidencia científica sólida sobre las estrategias de diagnóstico y manejo de esta patología en pacientes con ERC.

De manera general se ha propuesto que el manejo de la HTP en pacientes con ERC requiere un abordaje integral, enfocado en el control estricto del volumen, la optimización del tratamiento de la insuficiencia cardíaca si está presente, y en algunos casos, el uso de terapias específicas para la HTP.¹³⁶ La detección precoz y el tratamiento adecuado pueden mejorar significativamente el pronóstico en esta población de alto riesgo.

10.5.- MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA TUMORAL PULMONAR

La Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar (PTTM) fue descrita por primera vez en 1990 por von Herbay et al.¹³⁷ en pacientes con carcinoma. Se caracteriza por la presencia de "nidos" microembolias de células tumorales con remodelado fibrótico oclusivo en la íntima de pequeñas arterias pulmonares, venas pulmonares y vasos linfáticos. Es una causa rara de HP que se produce por múltiples mecanismos y probablemente no se diagnostica adecuadamente como se demuestra en hallazgos de autopsias.¹ Esta entidad se asocia con carcinomas, notablemente con carcinoma gástrico. La mayoría de los casos informados de PTTM se han descrito en Japón, probablemente reflejando su alta prevalencia de adenocarcinoma gástrico. El PTTM se presenta en el 16-27% de los casos de carcinoma gástrico, especialmente los subtipos mucinoso, en anillo de sello y pobremente diferenciado. La oclusión vascular progresiva conduce finalmente a la HP, que suele ser grave, súbita y de progresión rápida y se acompaña de hipoxemia progresiva. La TC torácica puede mostrar opacidades en vidrio esmerilado y marcas en el septo (enmascaradas como EVOP).¹³⁸

Hasta hace poco, todos los informes de casos informaban de la muerte poco después del diagnóstico. No es sorprendente que los informes anecdóticos de trombólisis terapéutica no hayan demostrado ningún beneficio. El diagnóstico ante mortem ha permitido un tratamiento más agresivo del cáncer (utilizando quimioterapia o agentes dirigidos) y, potencialmente, (utilizando enfoques antiproliferativos). En algunos casos se ha utilizado un enfoque combinado durante períodos de hasta 14 meses, junto con terapias básicas que incluyen anticoagulación y oxigenoterapia.¹³⁹ El papel de los vasodilatadores pulmonares convencionales es incierto. La evidencia actual se basa puramente en casos informados.

- Vasodilatadores pulmonares

Los antagonistas del receptor de endotelina, incluidos bosentán y ambrisentán,¹⁴⁰ se han utilizado recientemente en casos de PTTM. En algunos casos, la PTTM progresó a pesar de su uso. En otros casos, la PTTM mejoró cuando se utilizaron vasodilatadores pulmonares en combinación con imatinib.¹⁴⁰

- Quimioterapia

La reducción del número de células malignas mediante quimioterapia podría disminuir el estímulo a la proliferación fibrointimal. Los informes sugieren que el uso temprano es eficaz en el sentido de que puede resolver la tos y los nódulos centrolobulillares en la TC torácica. Un enfoque combinado, por ejemplo, con dexametasona, warfarina y aspirina, puede ser más beneficioso, con una respuesta terapéutica observada con una disminución del dímero D, el VEGF sérico y los marcadores tumorales. Es probable que la eficacia dependa de la quimiosensibilidad.

- Enfoques antiinflamatorios/antiproliferativos

Entre ellas se encuentran la inhibición “antiinflamatoria” amplia mediante glucocorticoides o el bloqueo específico de factores de crecimiento relevantes. El uso de dexametasona (0,05 mg/kg ⁻¹ al día, en combinación con anticoagulación y quimioterapia) resultó en la resolución permanente de un caso de PTTM asociado a cáncer gástrico, y en una mejoría a muy corto plazo de los cambios en la TC torácica, la tos, y la hipoxia.¹⁴¹

El inhibidor de la tirosina quinasa imatinib bloquea la fosforilación del receptor PDGF e inhibe el crecimiento celular aguas abajo. Está aprobado como fármaco anticanceroso. Los estudios inmunohistoquímicos respaldan una base para el bloqueo de PDGF en PTTM. La señalización de PDGF también está implicada en la HAP, aunque los estudios clínicos de imatinib en HAP se han complicado por eventos adversos que incluyen hematomas subdurales en pacientes que reciben anticoagulación. Varios informes sugieren que imatinib puede extender la supervivencia en PTTM,¹⁴² donde imatinib llevó a niveles reducidos de PDGF-BB sérico y péptido natriurético cerebral junto con defectos de perfusión en V/Q, con normalización persistente de la hemodinámica pulmonar invasiva.

10.6.- MEDIASTINITIS FIBROSANTE

La mediastinitis fibrosante es un trastorno benigno, poco frecuente, pero potencialmente letal causado por una proliferación de tejido fibroso en el mediastino con encapsulamiento de las vísceras mediastínicas y compresión de las estructuras broncovasculares mediastínicas. La mediastinitis fibrosante puede ser idiopática o estar causada por irradiación, infección (tuberculosis, histoplasmosis) y enfermedades sistémicas, como la sarcoidosis y la enfermedad relacionada con la IgG4, una enfermedad fibrótica e inflamatoria caracterizada por títulos séricos elevados de IgG4 con infiltración de células plasmáticas de IgG4+ y fibrosis avanzada en tejidos afectados.¹⁴³

Los informes también señalan una posible asociación con otras infecciones fúngicas, como aspergilosis, blastomicosis, mucormicosis, criptococosis o infección por *Wuchereria bancrofti*.² También se ha descrito mediastinitis fibrosante en el contexto de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico), enfermedad de Behçet, radiación mediastínica, y terapia con metisergida. Por último, se ha descrito una forma idiopática, no granulomatosa.¹⁴⁴

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación grave de la mediastinitis fibrosante debido a la compresión extrínseca de las arterias y/o venas pulmonares. La presentación clínica depende en gran medida de qué estructuras del mediastino están afectadas, siendo la tos, el dolor torácico y la disnea los síntomas principales. Las complicaciones típicas incluyen el síndrome de la vena cava superior, la compresión de las vías respiratorias grandes que puede conducir a neumonía postobstructiva o atelectasia, erosión bronquial por ganglios linfáticos calcificados, compresión esofágica o de la arteria pulmonar y/o compresión de la vena.² Los pacientes con compresión de los vasos pulmonares pueden tener hemoptisis debido a la hipertrofia de la arteria bronquial, que se observa con frecuencia en la mediastinitis fibrosante. Los estudios de imagen y el contexto clínico sugestivo suelen ser suficientes para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico puede ser difícil en el contexto de la HP porque la compresión de la arteria pulmonar y la insuficiencia cardíaca derecha se consideran una causa importante de morbilidad y mortalidad en la mediastinitis fibrosante.¹⁴⁴

El tratamiento debe estar dirigido a la enfermedad subyacente. No se han descrito mejorías clínicas con el uso de fármacos para la HAP. Se han propuesto procedimientos quirúrgicos y endovasculares para desobstruir o derivar las compresiones arteriales y/o venosas. Dado que no se ha demostrado la eficacia del uso de fármacos para la HAP en el grupo 5 de HP, el tratamiento de la enfermedad subyacente sigue siendo el tratamiento estándar.¹⁴⁵ Es importante destacar que el componente venoso pulmonar presente en algunas formas de HP asociada a mecanismos multifactoriales o indefinidos podría empeorar con el uso de fármacos para la HAP y, por lo tanto, su uso fuera de aprobación se debe valorar con mucha precaución. Actualmente, varios ECDA están reclutando a pacientes con fenotipos bien definidos de subgrupos de HP asociada a mecanismos multifactoriales o indefinidos, como la HP asociada a sarcoidosis.³

10.7.- CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS COMPLEJAS

El grupo 5 de HP incluye casos de HP con mecanismos poco claros o multifactoriales, como fisiología de ventrículo único, HP segmentaria y síndrome de cimitarra. (Pei-Ni Jone, 2023)

Tabla 24: Resumen HTP Grupo 5

GRUPO HP	DESCRIPCIÓN	CRITERIO HEMODINÁMICO	EJEMPLOS	TRATAMIENTO
HP debido a mecanismos poco claros o multifactoriales	Ventrículo único con vasculopatía hipertensiva pulmonar tras anastomosis cavo pulmonar	RVP >3 UW·m2 Gradiente transpulmonar: (PMAP-PCPP)>6 mm Hg		El uso de vasodilatadores pulmonares puede ser beneficioso después del procedimiento de Glenn o Fontan.
	Hipertensión pulmonar segmentaria Enfermedad vascular por HP de diversa gravedad en diferentes segmentos pulmonares.	Segmentaria PMAP >20 mm Hg. RVP segmentaria elevada, no definida	Arteria pulmonar / comunicación interventricular con colateral aortopulmonar grande. Aislado (origen ductal) de arteria pulmonar. Hemitruncus Derivación quirúrgica (Waterston, Potts) a una porción de la vasculatura pulmonar Gran derivación post tricuspídea con estenosis de rama de la arteria pulmonar.	El uso de vasodilatadores pulmonares frecuentemente es ineficaz debido a la obstrucción fija en Arteria pulmonar/ comunicación interventricular.

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS).³

11.- SITUACIONES ESPECIALES

11.1.- CHEQUEO PREQUIRÚRGICO EN PACIENTES CON HAP GRUPO 1 EN CIRUGÍA NO CARDÍACA

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) se asocia con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca con mayores riesgos de presentar descompensación del ventrículo derecho (VD), shock cardiogénico, arritmias, paro cardíaco, necesidad de soporte mecánico prolongado, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y muerte.

En un estudio de 17 millones de hospitalizaciones por cirugía no cardíaca en los Estados Unidos entre 2004 y 2014, los eventos cardiovasculares adversos mayores perioperatorios, incluida la muerte, fueron insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, 4 veces mayores en pacientes con Hipertensión Pulmonar (HP) en comparación con aquellos sin HP (8,3% versus 2,0%; P<0,001).¹⁴³ Los pacientes del grupo 1 de HAP tuvieron un mayor riesgo de embolia pulmonar, shock cardiogénico y paro cardíaco. Un estudio de cohorte retrospectivo realizado entre 2010 y 2017 identificó 196 procedimientos que requirieron anestesia general en 131 pacientes con HP precapilar (grupos 1, 3, 4).¹⁴⁴ El 27% de los pacientes tuvieron complicaciones, incluidas cuatro muertes. Hubo más complicaciones en aquellos sometidos a procedimientos de riesgo moderado a alto en comparación con los de riesgo bajo. El análisis multivariado estableció un mayor riesgo de complicaciones para los pacientes con clase funcional III/IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y niveles elevados de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) sérico.

La evaluación preoperatoria tiene como objetivo identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiorrespiratorias que puedan causar secuelas a mediano y largo plazo. Para ello abordamos por un proceso de varios pasos centrado en: (1) evaluación de riesgos de complicaciones perioperatorias (2) cuidados preoperatorios, (3) cuidados intraoperatorios y (4) manejo posoperatorio de la hipertensión arterial pulmonar para asegurar la recuperación de la cirugía.

EVALUACIÓN DE RIESGO DE COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS

Los factores de riesgo preoperatorios relacionados con el paciente con HP cumpliendo criterios de alto riesgo son: disfunción del VD, reducción moderada de la FEVI, obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 kg/m²), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea obstructiva del sueño y enfermedad renal terminal en hemodiálisis; los factores de riesgo quirúrgico incluyen: cirugía de urgencia, tiempo operatorio >3 h y necesidad de vasopresores intraoperatorios.¹⁴⁵

Hasta la fecha no se han desarrollado puntuaciones de riesgo validadas para identificar a los pacientes con HP quirúrgica con mayor riesgo de complicaciones; además, las puntuaciones de riesgo validadas para otras afecciones pueden no ser aplicables a la HP.

Por lo tanto, recomendamos incorporar una evaluación de la gravedad de la HP en el contexto de los riesgos que conlleva la cirugía en particular. La evaluación del grupo 1 de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) puede utilizar las puntuaciones de riesgo validadas, como la ecuación predictiva francesa, COMPERA 2.0, REVEAL 2.0 y REVEAL Lite 2, reconociendo que las puntuaciones de riesgo no se han estudiado en pacientes con HAP sometidos a cirugía.^{146,147,148}

Se ha desarrollado una puntuación de riesgo para predecir el riesgo de mortalidad perioperatoria, pero requiere mayor validación.¹⁴⁹ Esta puntuación incluye tres variables no invasivas de bajo riesgo (clase funcional de la OMS, distancia recorrida a pie durante 6 minutos y péptido natriurético cerebral (BNP o NT proBNP) y las variables de riesgo del procedimiento basadas en las directrices perioperatorias del Colegio Americano de Cardiología/ Asociación Americana del Corazón. Estas incluyeron el riesgo inherente de eventos cardiovasculares mayores (riesgo “elevado” o <1% procedimiento de emergencia, duración del procedimiento (>3 h) y ubicación del paciente inmediatamente antes del procedimiento (paciente hospitalizado versus paciente ambulatorio). La puntuación se calculó agregando un componente a nivel de paciente y un componente de procedimiento.

Por parte de Neumología se utiliza la escala de Torrington Modificada, es útil para identificar a pacientes que puedan desarrollar complicaciones pulmonares postoperatorias y con una mayor correlación de morbimortalidad en aquellos de alto riesgo, en caso de que el paciente tenga contraindicación o por las comorbilidades no pueda realizar la Espirometría se calculará riesgo quirúrgico con ARISCAT.¹⁵⁰

Idealmente, los pacientes con HAP sometidos a NCS deberían recibir un tratamiento médico óptimo antes de la cirugía y ser tratados en un centro con experiencia en HAP con un equipo multidisciplinario que incluya un especialista en HP, un intensivista, un anestesiólogo (preferiblemente cardíaco) y el equipo quirúrgico.

CUIDADOS PREOPERATORIOS

Todo paciente con hipertensión pulmonar en quien se planeó una cirugía cardíaca o no cardíaca se debe realizar un estudio diagnóstico preoperatorio para evaluar capacidad funcional y gravedad de la enfermedad. Debe ser estudiado con los siguientes exámenes:

- Laboratorio: hemograma completo, creatinina, BNP/ NT-proBNP, gasometría arterial y venosa.
- Radiografía de tórax: en la mayoría de los pacientes con HP se encuentran hallazgos anormales e infecciones sobreañadidas que se debe dar tratamiento oportuno para evitar complicaciones en el postquirúrgico, en el caso de presentar cambios radiográficos para pensar en enfermedad pulmonar se solicitara una tomografía de tórax para diferenciar los patrones tomográficos.
- Electrocardiograma: permite identificar crecimiento de cavidades cardíacas, arritmias y alteraciones del segmento ST.
- Ecocardiograma Transtorácico: evidenció hipertrofia del VD o un índice de rendimiento miocárdico del VD por ecocardiografía $\geq 0,75$, una relación entre la presión sistólica del VD y la presión arterial sistólica sistémica $\geq 0,66$.
- Cateterismo derecho (si está clínicamente indicado) porque estos datos determinan objetivamente la función de cavidades derechas.
- Prueba de funcionamiento pulmonar indicado por Neumología (Espirometría Basal Forzada) y fisioterapia respiratoria que tiene una importancia fundamental en la reducción del riesgo de complicaciones pulmonares perioperatorias. El entrenamiento de la musculatura respiratoria en el preoperatorio puede reducir la incidencia de atelectasias y aumentar hasta un 10% el promedio de la presión inspiratoria máxima en el postoperatorio. Las estrategias que pueden ser aplicadas por los fisioterapeutas son variadas e incluyen: inspirómetro de incentivo, ejercicios de respiración profunda sustentada, tos asistida, drenaje postural, vibración y percusión.

Antes de la cirugía, los pacientes con HP deben evitar la interrupción de las terapias dirigidas. Es esencial evitar la hipervolemia (que se observa con mayor frecuencia) o la hipovolemia antes de la cirugía, para maximizar el rendimiento cardíaco y la perfusión tisular durante y después de la cirugía. Para las cirugías electivas, el tratamiento de la HP debe optimizarse en un entorno ambulatorio. En pacientes con HAP seleccionados con deterioro hemodinámico más grave, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la colocación de un catéter de arteria pulmonar (AP) pueden ayudar a evaluar y optimizar el estado del volumen y la posible necesidad de infusión de prostaciclina a corto plazo. El uso de un catéter de AP durante la operación debe quedar a criterio y experiencia del anestesiólogo en pacientes con HAP grave. En general, se recomienda utilizar un catéter venoso central y mantener presiones sistémicas adecuadas utilizando soporte vasopresores, si es necesario, y evitar la administración de líquidos. El acceso venoso central también se puede utilizar para controlar la saturación venosa mixta (SvO₂), que está influenciada por el gasto cardíaco y la hemoglobina; las disminuciones en la SvO₂ deben motivar una evaluación adicional de la función cardíaca y/o los niveles de hemoglobina.

CUIDADOS INTRAOPERATORIOS

Los objetivos hemodinámicos intraoperatorios en pacientes con HP se centran en prevenir la disfunción aguda del VD y mantener el índice cardíaco para asegurar una perfusión adecuada.

Las siguientes recomendaciones proporcionan una guía general para ayudar a lograr estos objetivos:

1. Evitar la hipotensión sistémica (manteniendo una presión arterial media [PAM] ≥ 60 mmHg para asegurar una perfusión coronaria y prevenir isquemia del VD.
2. Mantener un ritmo sinusal normal: los pacientes deben continuar con bloqueadores β y bloqueadores de los canales de calcio ambulatorios antes de la cirugía, pero generalmente se debe evitar el inicio intraoperatorio debido a los efectos inotrópicos negativos. Se debe considerar la restauración rápida del ritmo sinusal con cardioversión eléctrica en pacientes con aparición de arritmias hemodinámicamente significativas.
3. Evitar factores que aumentan la resistencia vascular periférica como: hipoxia, hipercapnia, acidosis, hipotermia y dolor.
4. Evitar presiones elevadas en las vías respiratorias y la presión positiva al final de la espiración (PEEP).
5. Mantener condiciones de carga básicas: la hipovolemia provocará reducción de la PAM y la perfusión del VD, mientras que la hipervolemia una sobrecarga del VD y aumento de la tensión de la pared, comprometiendo la función del VD.

6. Optimizar la presión venosa central, la precarga y función del VD con diuréticos y terapias dirigidas a la HAP.
7. Después de la optimización con diuréticos y terapias de HP, puede estar justificado aumentar la contractilidad del VD y el gasto cardíaco con soporte inotrópico y mejorar la vasodilatación pulmonar para reducir la RVP para mantener una perfusión adecuada. Entre los vasopresores disponibles, recomendamos la noradrenalina y/o la vasopresina, que tienen efectos mínimos sobre la resistencia vascular pulmonar (RVP) en dosis bajas. Se pueden utilizar agentes inotrópicos para mejorar la contractilidad del ventrículo derecho, generalmente junto con vasopresores, para minimizar la vasodilatación sistémica.
8. Para los pacientes que reciben prostaciclina parenterales, la dosis generalmente no necesita manipulación intraoperatoria. Sin embargo, después de la operación, si ocurre una falla del ventrículo derecho, la dosis de prostaciclina puede aumentar. La administración intraoperatoria de óxido nítrico inhalado o epoprostenol puede ayudar a controlar las presiones de la AP.

156
 Varias terapias novedosas se utilizan antes de la operación en pacientes sometidos a NCS destinadas a reducir las presiones pulmonares, de estas terapias, las más utilizadas son los antagonistas de los receptores de endotelina, los inhibidores de la fosfodiesterasa y los análogos de la prostaciclina. Esta medicación debe continuarse durante la fase perioperatoria porque la interrupción de la terapia puede provocar un rebote crítico de la HAP. El óxido nítrico inhalado permite una vasodilatación pulmonar selectiva con rapidez de acción y puede administrarse a los pacientes que desarrollan un empeoramiento de la hipertensión pulmonar después de la operación para mantener la función del ventrículo derecho (VD) y estabilidad hemodinámica.³

MANEJO DE ANESTESIA

La estabilidad hemodinámica durante la inducción de la anestesia es de suma importancia para prevenir la disfunción del VD y evitar eventos intraoperatorios adversos. La elección de anestesia general o neuroaxial, bloqueo de nervios regional/periférico con cuidados anestésicos monitorizados, o una combinación de tipos de anestesia es específica del procedimiento y del paciente.

Tanto la anestesia general como la intubación y la anestesia raquídea pueden provocar inestabilidad hemodinámica. La anestesia multimodal, que incluye la anestesia regional y neuroaxial y el control del dolor, puede evitar la intubación y reducir el riesgo de inestabilidad hemodinámica. Si se requiere anestesia general, recomendamos una intubación de secuencia rápida y evitar la presión positiva al final de la espiración (PEEP) alta.

MANEJO POSTOPERATORIO

Después de la operación, los pacientes con HP pueden requerir una monitorización intensiva de la función del ventrículo derecho; puede ocurrir una disfunción transitoria del ventrículo derecho, incluso en pacientes con HP previamente compensada. Para los pacientes con alto riesgo de insuficiencia del ventrículo derecho, el equipo puede considerar la colocación de las cánulas antes de la operación. Sin embargo, incluso en pacientes con ventrículo derecho compensado, el estrés de la cirugía puede inducir una plejía del ventrículo derecho después de la operación y no es infrecuente la necesidad de soporte presor durante unos días. En este contexto, puede ocurrir una hipoxemia transitoria que dure días y requiera suplementos de oxígeno. La hipoxemia persistente, en particular durante la ventilación con presión positiva, puede plantear la cuestión de un foramen oval persistente. Una monitorización cuidadosa en los días posteriores a la cirugía es crucial para evitar/tratar la descompensación del VD.

12.- ABREVIATURAS

6MWD: Test de caminata de 6 minutos
 APB: Angioplastia pulmonar con balón
 BNP: Péptido natriurético cerebral
 CCD: Cateterismo cardíaco derecho
 CDCO: capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono
 CVF: Capacidad vital forzada
 ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea
 EPID: Enfermedad pulmonar intersticial
 EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar
 FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 GDP: Gradiente diastólico pulmonar
 HAP: hipertensión arterial pulmonar
 HCP: Hemangiomas capilar pulmonar
 HP: hipertensión pulmonar
 HPPo: Hipertensión portopulmonar
 HPTec: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
 IC: Insuficiencia cardíaca
 ICFEP: Insuficiencia cardíaca con Fracción de eyección preservada
 LVEDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
 NT-proBNP: pro-BNP N-terminal
 OMS: Organización mundial de la salud
 PAM: Presión arterial media
 PAPm: presión pulmonar media

PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono
PCP: presión en cuña pulmonar
PEEP: Presión positiva al final de la espiración
PET: tomografía por emisión de positrones
PTTM: Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar
RMC: resonancia magnética cardíaca
RVEDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo derecho
RVP: resistencia vascular pulmonar
TC: Tomografía computarizada
TNF: factor de necrosis tumoral
UCI: Unidad de cuidados intensivos
VD: Ventrículo derecho
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

13.- REFERENCIAS:

1. Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., & Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 34(4), 888–894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
2. Kovacs, G., Olschewski, A., Berghold, A., & Olschewski, H. (2012). Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 39(2), 319–328. <https://doi.org/10.1183/09031936.00008611>
3. Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., . . . Wort, S. J. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 43(38), 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
4. Zeder, K., Banfi, C., Steinrisser-Allex, G., Maron, B. A., Humbert, M., Lewis, G. D., Berghold, A., Olschewski, H., & Kovacs, G. (2022). Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 60(4), 2103181. <https://doi.org/10.1183/13993003.03181-2021>
5. Ho, J. E., Zern, E. K., Lau, E. S., Wooster, L., Bailey, C. S., Cunningham, T., Eisman, A. S., Hardin, K. M., Farrell, R., Sbarbaro, J. A., Schoenike, M. W., Houstis, N. E., Baggish, A. L., Shah, R. V., Naylor, M., Malhotra, R., & Lewis, G. D. (2020). Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(1), 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.048>
6. Eisman, A. S., Shah, R. V., Dhakal, B. P., Pappagianopoulos, P. P., Wooster, L., Bailey, C., Cunningham, T. F., Hardin, K. M., Baggish, A. L., Ho, J. E., Malhotra, R., & Lewis, G. D. (2018). Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circulation Heart Failure*, 11(5). <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.004750>
7. Bentley, R. F., Barker, M., Esfandiari, S., Wright, S. P., Valle, F. H., Granton, J. T., & Mak, S. (2020). Normal and Abnormal Relationships of Pulmonary Artery to Wedge Pressure During Exercise. *Journal of the American Heart Association*, 9(22). <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016339>
8. Mandras, S., Hirsch, S., & Metha, S. (2020). Pulmonary hypertension: A brief guide for clinicians. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(9), 1978–1988. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.039>
9. Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G., & Souza, R. (2018). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
10. Lau, E. M. T., Giannoulatos, E., Celermajer, D. S., & Humbert, M. (2017). Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 14(10), 603–614. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84>
11. McGee, M., Whitehead, N., Martin, J., & Collins, N. (2018). Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clinical Toxicology*, 56(9), 801–809. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1447119>
12. Rosenkranz, S., Gibbs, J. S. R., Wachter, R., De Marco, T., Vonk-Noordegraaf, A., & Vachiéry, J. (2015). Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 37(12), 942–954. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512>
13. Lam, C. S., Roger, V. L., Rodeheffer, R. J., Borlaug, B. A., Enders, F. T., & Redfield, M. M. (2009). Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(13), 1119–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051>
14. Nathan, S. D., Barbera, J. A., Gaine, S. P., Harari, S., Martinez, F. J., Olschewski, H., Olsson, K. M., Peacock, A. J., Pepke-Zaba, J., Provencher, S., Weissmann, N., & Seeger, W. (2018). Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>
15. Delcroix, M., Torbicki, A., Gopalan, D., Sitbon, O., Klok, F. A., Lang, I., Jenkins, D., Kim, N. H., Humbert, M., Jais, X., Noordegraaf, A. V., Pepke-Zaba, J., Brénot, P., Dorfmüller, P., Fadel, E., Ghofrani, H., Hoeper, M. M., Jansa, P., Madani, M., . . . Simonneau, G. (2020). ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 57(6), 2002828. <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>
16. Sanz-Ayán, M. P., & Diaz-Zamudio, D. (2012). ¿Qué aporta la Rehabilitación a los pacientes con HAP? *Revista Española de Hipertensión Pulmonar*, 2(1), 75–81.
17. Sanz Ayán, M. (2023). Tratamiento en hipertensión pulmonar: Rehabilitación cardiopulmonar. *Revista Española de Hipertensión Pulmonar*, 1–10.
18. Adir, Y., Humbert, M., & Chaouat, A. (2020). Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *European*

- Respiratory Journal, 57(1), 2002258. <https://doi.org/10.1183/13993003.02258-2020>
19. Howard, L. S. G. E., He, J., Watson, G. M. J., Huang, L., Wharton, J., Luo, Q., Kiely, D. G., Condliffe, R., Pepke-Zaba, J., Morrell, N. W., Sheares, K. K., Ulrich, A., Quan, R., Zhao, Z., Jing, X., An, C., Liu, Z., Xiong, C., Robbins, P. A., . . . Wilkins, M. R. (2021). Supplementation with Iron in Pulmonary Arterial Hypertension. Two Randomized Crossover Trials. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(6), 981-988. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202009-11310c>
 20. Ruiter, G., Manders, E., Happé, C. M., Schalijs, I., Groepenhoff, H., Howard, L. S., Wilkins, M. R., Bogaard, H. J., Westerhof, N., Van Der Laarse, W. J., De Man, F. S., & Anton, V. (2015). Intravenous Iron Therapy in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Iron Deficiency. *Pulmonary Circulation*, 5(3), 466-472. <https://doi.org/10.1086/682217>
 21. McDonagh, T., Damy, T., Doehner, W., Lam, C. S., Sindone, A., Van Der Meer, P., Cohen^o Solal, A., Kindermann, I., Manito, N., Pfister, O., Pohjantähti^o Maarros, H., Taylor, J., & Comin^o Colet, J. (2018). Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *European Journal of Heart Failure*, 20(12), 1664-1672. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1305>
 22. Delcroix, M., & Howard, L. (2015). Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *European Respiratory Review*, 24(138), 621-629. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2015>
 23. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Noordegraaf, A. V., Beghetti, M., Ghofrani, A., Sánchez, M. Á. G., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., . . . Zamorano, J. L. (2016). Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Española De Cardiología*, 69(2), 177.e1-177.e62. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.002>
 24. World Symposium on Pulmonary Hypertension. (2024). 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension. <https://wsph2024.com/>
 25. Preston, I. R., Howard, L. S., Langleben, D., et al. (2024). Management of pulmonary hypertension in special conditions. *European Respiratory Journal*, in press, 2401180. <https://doi.org/10.1183/13993003.01180-2024>
 26. Ewert, R., Ittermann, T., Habedank, D., Held, M., Lange, T. J., Halank, M., Winkler, J., Gläser, S., Olschewski, H., & Kovacs, G. (2019). Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in patients with systemic sclerosis. *BMC Pulmonary Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-1003-7>
 27. Frantz, R. P., Farber, H. W., Badesch, D. B., Elliott, C. G., Frost, A. E., McGoon, M. D., Zhao, C., Mink, D. R., Selej, M., & Benza, R. L. (2018). Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 154(1), 126-135. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.009>
 28. Simpson, C. E., Damico, R. L., Hassoun, P. M., Martin, L. J., Yang, J., Nies, M. K., Vaidya, R. D., Brandal, S., Pauciulo, M. W., Austin, E. D., Ivy, D. D., Nichols, W. C., & Everett, A. D. (2020). Noninvasive Prognostic Biomarkers for Left-Sided Heart Failure as Predictors of Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 157(6), 1606-1616. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.037>
 29. Harbaum, L., Fuge, J., Kamp, J. C., Hennigs, J. K., Simon, M., Sinning, C., Oqueka, T., Grimminger, J., Olsson, K. M., Hoepfer, M. M., & Klose, H. (2020). Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 318, 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.069>
 30. Motoji, Y., Tanaka, H., Fukuda, Y., Sano, H., Ryo, K., Sawa, T., Miyoshi, T., Imanishi, J., Mochizuki, Y., Tatsumi, K., Matsumoto, K., Emoto, N., & Hirata, K. (2015). Association of Apical Longitudinal Rotation with Right Ventricular Performance in Patients with Pulmonary Hypertension: Insights into Overestimation of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. *Echocardiography*, 33(2), 207-215. <https://doi.org/10.1111/echo.13036>
 31. Tello, K., Axmann, J., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Narcin, N., Rieth, A., Seeger, W., Gall, H., & Richter, M. J. (2018). Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 266, 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.053>
 32. Vicenzi, M., Caravita, S., Rota, I., Casella, R., Deboeck, G., Beretta, L., Lombi, A., & Vachiery, J. (2022). The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension. *PLoS ONE*, 17(5), e0265059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265059>
 33. Celestin, B. E., Bagherzadeh, S. P., Ichimura, K., Santana, E. J., Sanchez, P. A., Tobore, T., Hemnes, A. R., Noordegraaf, A. V., Salerno, M., Zamanian, R. T., Sweatt, A. J., & Haddad, F. (2024). Identifying consistent echocardiographic thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 14(2). <https://doi.org/10.1002/pul2.12361>
 34. Alenezi, F., Mandawat, A., Il'Giovine, Z. J., Shaw, L. K., Siddiqui, I., Tapson, V. F., Arges, K., Rivera, D., Romano, M. M., Velazquez, E. J., Douglas, P. S., Samad, Z., & Rajagopal, S. (2018). Clinical Utility and Prognostic Value of Right Atrial Function in Pulmonary Hypertension. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 11(11). <https://doi.org/10.1161/circimaging.117.006984>
 35. Sahay, S., Bhatt, J., Beshay, S., Guha, A., Nguyen, D. T., Graviss, E. A., & Nagueh, S. F. (2021). E^o REVEAL Lite 2.0 scoring for early prediction of disease progression in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/pul2.12026>
 36. Van De Veerdonk, M. C., Marcus, J. T., Westerhof, N., De Man, F. S., Boonstra, A., Heymans, M. W., Bogaard, H., & Noordegraaf, A. V. (2014). Signs of Right Ventricular Deterioration in Clinically Stable Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 147(4), 1063-1071. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0701>
 37. Alabed, S., Shahin, Y., Garg, P., Alandejani, F., Johns, C. S., Lewis, R. A., Condliffe, R., Wild, J. M., Kiely, D. G., & Swift, A. J. (2020). Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 14(5), 931-942. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.013>
 38. Lewis, R. A., Johns, C. S., Cogliano, M., Capener, D., Tubman, E., Elliot, C. A., Charalampopoulos, A., Sabroe, I., Thompson, A. a. R., Billings, C. G., Hamilton, N., Baster, K., Laud, P. J., Hickey, P. M., Middleton, J., Armstrong, I. J., Hurdman, J. A., Lawrie, A., Rothman, A. M. K., . . . Kiely, D. G. (2019). Identification of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(4), 458-468. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-17710c>
 39. Distler, O., Ofner, C., Huscher, D., Jordan, S., Ulrich, S., Stähler, G., Grünig, E., Held, M., Ghofrani, H. A., Claussen, M., Lange, T. J., Klose, H., Rosenkranz, S., Vonk-Noordegraaf, A., Vizza, C. D., Delcroix, M., Opitz, C., Pausch, C., Scelsi, L., . . . Ewert, R. (2023). Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA

- analysis. *Rheumatology*, 63(4), 1139–1146. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead360>
40. Benza, R. L., Miller, D. P., Gomberg-Maitland, M., Frantz, R. P., Foreman, A. J., Coffey, C. S., Frost, A., Barst, R. J., Badesch, D. B., Elliott, C. G., Liou, T. G., & McGoon, M. D. (2010). Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 122(2), 164–172. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.898122>
41. Fauvel, C., Lin, S., Correa-Jaque, P., Everett, A. D., Perer, A., Liu, Y., Kanwar, M., Vanderpool, R., Krajangka, J., & Benza, R. (2023). Abstract 16736: Comparison of Pulmonary Arterial Hypertension Risk Assessment Tools Using a Harmonized FDA Dataset. *Circulation*, 148(Suppl_1). https://doi.org/10.1161/circ.148.suppl_1.16736
42. Rosenkranz, S., Delcroix, M., Giannakoulas, G., Hoepfer, M. M., Kovacs, G., & Humbert, M. (2023). The ‘Ten Commandments’ of the 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 44(10), 792–793. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad018>
43. Boucly, A., Weatherald, J., Savale, L., Jaïs, X., Cottin, V., Prevot, G., Picard, F., De Groote, P., Jevnikar, M., Bergot, E., Chaouat, A., Chabanne, C., Bourdin, A., Parent, F., Montani, D., Simonneau, G., Humbert, M., & Sitbon, O. (2017). Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 50(2), 1700889. <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
44. Sitbon, O., Humbert, M., Jaïs, X., Loos, V., Hamid, A. M., Provencher, S., Garcia, G., Parent, F., Herve, P., & Simonneau, G. (2005). Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 111(23), 3105–3111. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.488486>
45. Rich, S., Kaufmann, E., & Levy, P. S. (1992). The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 327(2), 76–81. <https://doi.org/10.1056/nejm199207093270203>
46. Galiè, N., Ussia, G., Passarelli, P., Parlangeli, R., Branzi, A., & Magnani, B. (1995). Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 75(3), 55A–62A. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80384-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80384-1)
47. Galie, N. (2004). The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular Research*, 61(2), 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.11.026>
48. Clozel, M., Maresta, A., & Humbert, M. (2013). Endothelin receptor antagonists. *Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension*, 199–227.
49. Galie, N., Olschewski, H., Oudiz, R. J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H. A., Badesch, D. B., McGoon, M. D., McLaughlin, V. V., Roecker, E. B., Gerber, M. J., Dufton, C., Wiens, B. L., & Rubin, L. J. (2008). Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 117(23), 3010–3019. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.742510>
50. Humbert, M. (2004). Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *European Respiratory Journal*, 24(3), 353–359. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00028404>
51. Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R. N., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H., Jansa, P., Jing, Z., Brun, F. L., Mehta, S., Mittelholzer, C. M., Perchenet, L., Sastry, B., Sitbon, O., Souza, R., Torbicki, A., Zeng, X., Rubin, L. J., & Simonneau, G. (2013). Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 809–818. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1213917>
52. Qin, J., Wang, G., & Han, D. (2023). Benefits of Macitentan in Patients with Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Global Heart*, 18(1), 58. <https://doi.org/10.5334/gh.1274>
53. Galiè, N., Brundage, B. H., Ghofrani, H. A., Oudiz, R. J., Simonneau, G., Safdar, Z., Shapiro, S., White, R. J., Chan, M., Beardsworth, A., Frumkin, L., & Barst, R. J. (2009). Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 119(22), 2894–2903. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.839274>
54. Ghofrani, H., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M., Jing, Z., Keogh, A. M., Langleben, D., Kilama, M. O., Fritsch, A., Neuser, D., & Rubin, L. J. (2013). Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(4), 330–340. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209655>
55. Benavides-Luna, H. M. (2017). Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar. *Revista Colombiana De Cardiología*, 24, 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.07.001>
56. Badesch, D. B., Tapson, V. F., McGoon, M. D., Brundage, B. H., Rubin, L. J., Wigley, F. M., Rich, S., Barst, R. J., Barrett, P. S., Kral, K. M., Jöbsis, M. M., Loyd, J. E., Murali, S., Frost, A., Girgis, R., Bourge, R. C., Ralph, D. D., Elliott, C. G., Hill, N. S., . . . Knobil, K. (2000). Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Due to the Scleroderma Spectrum of Disease. *Annals of Internal Medicine*, 132(6), 425. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002>
57. Olschewski, H., Simonneau, G., Galiè, N., Higenbottam, T., Naeije, R., Rubin, L. J., Nikkho, S., Speich, R., Hoepfer, M. M., Behr, J., Winkler, J., Sitbon, O., Popov, W., Ghofrani, H. A., Manes, A., Kiely, D. G., Ewert, R., Meyer, A., Corris, P. A., . . . Seeger, W. (2002). Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 347(5), 322–329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa020204>
58. Simonneau, G., Barst, R. J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R. C., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S. D., Crow, J. W., & Rubin, L. J. (2002). Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(6), 800–804. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2106079>
59. Lobo, L., & Bevacqua, R. (2019). Hipertensión arterial pulmonar: Selexipag agonista selectivo del receptor de prostaciclina vía oral. *Insuficiencia Cardíaca*, 14(1), 34–44.
60. Galiè, N., Palazzini, M., & Manes, A. (2010). Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *European Heart Journal*, 31(17), 2080–2086. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq152>
61. Sitbon, O., Chin, K. M., Channick, R. N., Benza, R. L., Di Scala, L., Gaine, S., Ghofrani, H., Lang, I. M., McLaughlin, V. V., Preiss, R., Rubin, L. J., Simonneau, G., Tapson, V. F., Galiè, N., & Hoepfer, M. M. (2020). Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(4), 300–309. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.013>
62. Badagliacca, R., D’Alto, M., Ghio, S., Argiento, P., Bellomo, V., Brunetti, N. D., Casu, G., Confalonieri, M., Corda, M., Correale, M., D’Agostino, C., De Michele, L., Galgano, G., Greco, A., Lombardi, C., Manzi, G., Mercurio, V., Mulè, M., Paciocco, G., . . . Vizza, C.

- D. (2020). Risk Reduction and Hemodynamics with Initial Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(4), 484–492. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1006oc>
63. Sitbon, O., Jais, X., Savale, L., Cottin, V., Bergot, E., Macari, E. A., Bouvaist, H., Dauphin, C., Picard, F., Bulifon, S., Montani, D., Humbert, M., & Simonneau, G. (2014b). Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *European Respiratory Journal*, 43(6), 1691–1697. <https://doi.org/10.1183/09031936.00116313>
64. D’Alto, M., Badagliacca, R., Argiento, P., Romeo, E., Farro, A., Papa, S., Sarubbi, B., Russo, M. G., Vizza, C. D., Golino, P., & Naeije, R. (2019). Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 157(2), 376–383. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.009>
65. Boucly, A., Savale, L., Jaïs, X., Bauer, F., Bergot, E., Bertoletti, L., Beurnier, A., Bourdin, A., Bouvaist, H., Bulifon, S., Chabanne, C., Chaouat, A., Cottin, V., Dauphin, C., Degano, B., De Groote, P., Favrolt, N., Feng, Y., Horeau-Langlard, D., . . . Sitbon, O. (2021). Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(7), 842–854. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3698oc>
66. Sitbon, O., Jais, X., Savale, L., Cottin, V., Bergot, E., Macari, E. A., Bouvaist, H., Dauphin, C., Picard, F., Bulifon, S., Montani, D., Humbert, M., & Simonneau, G. (2014c). Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *European Respiratory Journal*, 43(6), 1691–1697. <https://doi.org/10.1183/09031936.00116313>
67. Qin, J., Wang, G., & Han, D. (2023b). Benefits of Macitentan in Patients with Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Global Heart*, 18(1), 58. <https://doi.org/10.5334/gh.1274>
68. Griffith, B. P., Hardesty, R. L., Trento, A., Paradis, I. L., Duquesnoy, R. J., Zeevi, A., Dauber, J. H., Dummer, J. S., Thompson, M. E., Gryzan, S., & Bahnson, H. T. (1987). Heart-Lung Transplantation: Lessons Learned and Future Hopes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 43(1), 6–16. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)60157-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)60157-9)
69. Bando, K., Armitage, J. M., Paradis, I. L., Keenan, R. J., Hardesty, R. L., Konishi, H., Komatsu, K., Stein, K. L., Shah, A. N., Bahnson, H. T., & Griffith, B. P. (1994). Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 108(6), 1056–1065. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(94\)70148-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(94)70148-2)
70. Fadel, E., Mercier, O., Mussot, S., Leroy-Ladurie, F., Cerrina, J., Chapelier, A., Simonneau, G., & Dartevelle, P. (2010). Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients^o. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 38(3), 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.02.039>
71. Yusen, R. D., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Benden, C., Dipchand, A. I., Goldfarb, S. B., Levvey, B. J., Lund, L. H., Meiser, B., Rossano, J. W., & Stehlik, J. (2015). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(10), 1264–1277. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.014>
72. Porteous, M. K., Ky, B., Kirkpatrick, J. N., Shinohara, R., Diamond, J. M., Shah, R. J., Lee, J. C., Christie, J. D., & Kawut, S. M. (2016). Diastolic Dysfunction Increases the Risk of Primary Graft Dysfunction after Lung Transplant. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(12), 1392–1400. <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1522oc>
73. Pavec, J. L., Girgis, R. E., Lechtzin, N., Mathai, S. C., Launay, D., Hummers, L. K., Zaiman, A., Sitbon, O., Simonneau, G., Humbert, M., & Hassoun, P. M. (2011). Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: Impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis & Rheumatism*, 63(8), 2456–2464. <https://doi.org/10.1002/art.30423>
74. Baumgartner, H., De Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G., Lung, B., Kluin, J., Lang, I. M., Meijboom, F., Moons, P., Mulder, B. J. M., Oechslin, E., Roos-Hesselink, J. W., Schwerzmann, M., Sondergaard, L., Zeppenfeld, K., Ernst, S., Ladouceur, M., . . . Coats, L. (2020). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal*, 42(6), 563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
75. Eichstaedt, C. A., Belge, C., Chung, W. K., Gräf, S., Grünig, E., Montani, D., Quarck, R., Tenorio-Castano, J. A., Soubrier, F., Trembath, R. C., & Morrell, N. W. (2022). Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension: a consensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH. *European Respiratory Journal*, 61(2), 2201471. <https://doi.org/10.1183/13993003.01471-2022>
76. Evans, J. D. W., Gierd, B., Montani, D., Wang, X., Galiè, N., Austin, E. D., Elliott, G., Asano, K., Grünig, E., Yan, Y., Jing, Z., Manes, A., Palazzini, M., Wheeler, L. A., Nakayama, I., Satoh, T., Eichstaedt, C., Hinderhofer, K., Wolf, M., . . . Morrell, N. W. (2016). BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(2), 129–137. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00544-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00544-5)
77. Arellano Aguilar, Gregorio, Gálvez Valdovinos, Ramiro, Sánchez Lezama, Francisco, & López Gómez, Silvia Catalina. (2018). Hipertensión portopulmonar. *Acta médica Grupo Ángeles*, 16(1), 66–71. Recuperado en 24 de octubre de 2024, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032018000100066&lng=es&tIng=es.
78. Rodríguez-Almendros, N., Toapanta-Yanchapaxi, L. N., Valadez, J. A., Zavaleta, N. E., Muñoz-Martínez, S. G., & García-Juárez, I. (2016). Hipertensión portopulmonar: Revisión actualizada. *Archivos De Cardiología De México*, 88(1), 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2016.11.002>
79. Mazzola, M., Madonna, R., Badagliacca, R., & De Caterina, R. (2022). Porto-pulmonary arterial hypertension: Translation of pathophysiological concepts to the bedside. *Vascular Pharmacology*, 145, 107022. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.107022>
80. Jose, A., Rahman, N., Opatowsky, A. R., Glorioso, T. J., Waldo, S. W., Zeder, K., Seto, A., Elwing, J. M., McCormack, F. X., & Maron, B. A. (2024). Association of Cardiopulmonary Hemodynamics and Mortality in Veterans With Liver Cirrhosis: A Retrospective Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, 13(8). <https://doi.org/10.1161/jaha.123.033847>
81. Cajigas, H. R., Burger, C. D., Cartin-Ceba, R., DuBrock, H., Swanson, K., Vargas, H. E., Keaveny, A. P., Watt, K. D., & Krowka, M. (2022). Portopulmonary Hypertension in Nontransplanted Patients: Results of the Largest US Single-Institution Registry. *Mayo Clinic Proceedings*, 97(12), 2236–2247. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.08.020>
82. Lichtblau, M., Titz, A., Bahrapoori, B., Schmiedeskamp, M., & Ulrich, S. (2023). What changed after the 2022 guidelines for pulmonary hypertension? *European Journal of Internal Medicine*, 118, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.08.021>
83. Olsson, K. M., Meyer, K., Berliner, D., & Hoeper, M. M. (2019). Development of hepatopulmonary syndrome during combination therapy for portopulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801880. <https://doi.org/10.1183/13993003.01880-2018>

84. Savale, L., Guimas, M., Ebstein, N., Fertin, M., Jevnikar, M., Renard, S., Horeau-Langlard, D., Tromeur, C., Chabanne, C., Prevot, G., Chaouat, A., Mocerri, P., Artaud-Macari, É., Degano, B., Tresorier, R., Boissin, C., Bouvaist, H., Simon, A., Riou, M., . . . Sitbon, O. (2020). Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *Journal of Hepatology*, 73(1), 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.021>
85. Cartin-Ceba, R., Burger, C., Swanson, K., Vargas, H., Aqel, B., Keaveny, A. P., Heimbach, J., Taner, T., Nyberg, S., Rosen, C., Cajigas, H., DuBrock, H., & Krowka, M. J. (2020). Clinical Outcomes After Liver Transplantation in Patients With Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*, 105(10), 2283–2290. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003490>
86. Krowka, M. J., Fallon, M. B., Kawut, S. M., Fuhrmann, V., Heimbach, J. K., Ramsay, M. a. E., Sitbon, O., & Sokol, R. J. (2016). International Liver Transplant Society Practice Guidelines. *Transplantation*, 100(7), 1440–1452. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001229>
87. D'Alto, M., Constantine, A., Balint, O. H., Romeo, E., Argiento, P., Ablonczy, L., Skoro-Sajer, N., Giannakoulas, G., & Dimopoulos, K. (2019). The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *European Respiratory Journal*, 54(5), 1901401. <https://doi.org/10.1183/13993003.01401-2019>
88. Luna-Lopez, R., De La Cal, T. S., Cebada, F. S., De Miguel, I. M., Hinojosa, W., Cruz-Utrilla, A., Velazquez, M. T., Delgado, J. F., Mendoza, A., Ynsaurriaga, F. A., & Escribano-Subías, P. (2023). Triple vasodilator therapy in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*, 110(5), 346–352. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-32301>
89. Kaemmerer, A., Gorenflo, M., Huscher, D., Pittrow, D., Ewert, P., Pausch, C., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Hoepfer, M. M., Kozlik-Feldmann, R., Skride, A., Stähler, G., Vizza, C. D., Jureviciene, E., Jancauskaite, D., Gumbiene, L., Ewert, R., Dähnert, I., Held, M., . . . Rosenkranz, S. (2021). Medical treatment of pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: updated and extended results from the International COMPERA-CHD Registry. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 11(6), 1255–1268. <https://doi.org/10.21037/cdt-21-351>
90. Savale, L., & Manes, A. (2019). Pulmonary arterial hypertension populations of special interest: portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *European Heart Journal Supplements*, 21(Supplement_K), K37–K45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz221>
91. Sibomana, J. P., Campeche, A., Carvalho-Filho, R. J., Correa, R. A., Duani, H., Guimaraes, V. P., Hilton, J. F., Kassa, B., Kumar, R., Lee, M. H., Loureiro, C. M. C., Mazimba, S., Mickael, C., Oliveira, R. K. F., Ota-Arakaki, J. S., Rezende, C. F., Silva, L. C. S., Sinkala, E., Ahmed, H. Y., & Graham, B. B. (2020). Schistosomiasis Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.608883>
92. Fernandes, C. J. C., Piloto, B., Castro, M., Oleas, F. G., Alves, J. L., Prada, L. F. L., Jardim, C., & Souza, R. (2018b). Survival of patients with schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *European Respiratory Journal*, 51(6), 1800307. <https://doi.org/10.1183/13993003.00307-2018>
93. Sullivan, R. T., Raj, J. U., & Austin, E. D. (2023b). Recent Advances in Pediatric Pulmonary Hypertension: Implications for Diagnosis and Treatment. *Clinical Therapeutics*, 45(9), 901–912. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.07.001>
94. Hansmann, G., Koestenberger, M., Alastalo, T., Apitz, C., Austin, E. D., Bonnet, D., Budts, W., D'Alto, M., Gatzoulis, M. A., Hasan, B. S., Kozlik-Feldmann, R., Kumar, R. K., Lammers, A. E., Latus, H., Michel-Behnke, I., Miera, O., Morrell, N. W., Pieleus, G., Quandt, D., . . . Zartner, P. (2019b). 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(9), 879–901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>
95. Vachiéry, J., Delcroix, M., Al-Hiti, H., Efficace, M., Hutyra, M., Lack, G., Papadakis, K., & Rubin, L. J. (2018b). Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *European Respiratory Journal*, 51(2), 1701886. <https://doi.org/10.1183/13993003.01886-2017>
96. Bermejo, J., Yotti, R., García-Orta, R., Sánchez-Fernández, P. L., Castaño, M., Segovia-Cubero, J., Escribano-Subías, P., Román, J. a. S., Borrás, X., Alonso-Gómez, A., Botas, J., Crespo-Leiro, M. G., Velasco, S., Bayés-Genís, A., López, A., Muñoz-Aguilera, R., De Teresa, E., González-Juanatey, J. R., Evangelista, A., . . . Alonso, J. (2017b). 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*, 39(15), 1255–1264. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx700>
97. Shlobin, O. A., Adir, Y., Barbera, J. A., Cottin, V., Harari, S., Jutant, E., Pepke-Zaba, J., Ghofrani, H., & Channick, R. (2024b). Pulmonary hypertension associated with lung diseases. *European Respiratory Journal*, 2401200. <https://doi.org/10.1183/13993003.01200-2024>
98. Olsson, K. M., Corte, T. J., Kamp, J. C., Montani, D., Nathan, S. D., Neubert, L., Price, L. C., & Kiely, D. G. (2023b). Pulmonary hypertension associated with lung disease: new insights into pathomechanisms, diagnosis, and management. *The Lancet Respiratory Medicine*, 11(9), 820–835. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00259-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00259-x)
99. Singh, N., Dorfmueller, P., Shlobin, O. A., & Ventetuolo, C. E. (2022b). Group 3 Pulmonary Hypertension: From Bench to Bedside. *Circulation Research*, 130(9), 1404–1422. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.319970>
100. Vizza, C. D., Hoepfer, M. M., Huscher, D., Pittrow, D., Benjamin, N., Olsson, K. M., Ghofrani, H. A., Held, M., Klose, H., Lange, T., Rosenkranz, S., Dumitrescu, D., Badagliacca, R., Claussen, M., Halank, M., Vonk-Noordegraaf, A., Skowasch, D., Ewert, R., Gibbs, J. S. R., . . . Grünig, E. (2021). Pulmonary Hypertension in Patients With COPD. *CHEST Journal*, 160(2), 678–689. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.012>
101. Armstrong, H. F., Thirapatarapong, W., Dussault, N. E., & Bartels, M. N. (2013). Distinguishing Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease by Ventilation and Perfusion Defects Measured by Cardiopulmonary Exercise Testing. *Respiration*, 86(5), 407–413. <https://doi.org/10.1159/000350445>
102. Furukawa, T., Kondoh, Y., Taniguchi, H., Yagi, M., Matsuda, T., Kimura, T., Kataoka, K., Johkoh, T., Ando, M., Hashimoto, N., Sakamoto, K., & Hasegawa, Y. (2018). A scoring system to predict the elevation of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 51(1), 1701311. <https://doi.org/10.1183/13993003.01311-2017>
103. Tian, F., Song, W., Wang, L., Zeng, Q., Zhao, Z., Feng, N., Fan, J., Wang, Y., Wang, J., & Ma, X. (2021). NT-pro BNP in AECO-PD-PH: old biomarker, new insights-based on a large retrospective case-controlled study. *Respiratory Research*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01917-3>

104. Sonaglioni, A., Cassandro, R., Luisi, F., Ferrante, D., Nicolosi, G. L., Lombardo, M., Anzà, C., & Harari, S. (2020). Correlation Between Doppler Echocardiography and Right Heart Catheterisation-Derived Systolic and Mean Pulmonary Artery Pressures: Determinants of Discrepancies Between the Two Methods. *Heart Lung and Circulation*, 30(5), 656–664. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.009>
105. García, A. R., & Piccari, L. (2022). Emerging phenotypes of pulmonary hypertension associated with COPD: a field guide. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(5), 343–351. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000890>
106. Zeder, K., Avian, A., Bachmaier, G., Douschan, P., Foris, V., Sassmann, T., Troester, N., Brcic, L., Fuchsjaeger, M., Marsh, L. M., Maron, B. A., Olschewski, H., & Kovacs, G. (2021). Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *European Respiratory Journal*, 58(2), 2100944. <https://doi.org/10.1183/13993003.00944-2021>
107. Alhamad, E. H., Cal, J. G., Alrajhi, N. N., & Alharbi, W. M. (2020). Predictors of Mortality in Patients with Interstitial Lung Disease-Associated Pulmonary Hypertension. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3828. <https://doi.org/10.3390/jcm9123828>
108. Olsson, K. M., Hoepfer, M. M., Pausch, C., Grünig, E., Huscher, D., Pittrow, D., Rosenkranz, S., & Gall, H. (2021). Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *European Respiratory Journal*, 58(2), 2101483. <https://doi.org/10.1183/13993003.01483-2021>
109. Moïnzadeh, P., Bonella, F., Oberste, M., Weliwitige, J., Blank, N., Riemekasten, G., Müller-Ladner, U., Henes, J., Siegert, E., Günther, C., Kötter, I., Pfeiffer, C., Schmalzing, M., Zeidler, G., Korsten, P., Susok, L., Juche, A., Worm, M., Jandova, I., . . . Kreuter, M. (2024). Impact of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease With and Without Pulmonary Hypertension on Survival. *CHEST Journal*, 165(1), 132–145. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.08.013>
110. Teramachi, R., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Kimura, T., Kataoka, K., Yokoyama, T., Furukawa, T., Yagi, M., Sakamoto, K., Hashimoto, N., & Hasegawa, Y. (2021). Impact of post-capillary pulmonary hypertension on mortality in interstitial lung disease. *Respiratory Investigation*, 59(3), 342–349. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.12.010>
111. Held, M., Walthelm, J., Baron, S., Roth, C., & Jany, B. (2013). Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *European Respiratory Journal*, 43(1), 156–165. <https://doi.org/10.1183/09031936.00147712>
112. Kitahara, K., Omura, J., Wada, S., & Kim, S. (2023b). Patient and Therapeutic Profiles of Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases in Japan: A Cohort Study Using a Claims Database. *Pulmonary Therapy*, 10(1), 21–49. <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00243-x>
113. Arif, R., Pandey, A., Zhao, Y., Arsenault-Mehta, K., Khoujah, D., & Mehta, S. (2021). Treatment of pulmonary hypertension associated with COPD: a systematic review. *ERJ Open Research*, 8(1), 00348–02021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00348-2021>
114. Medicine, N. E. O. L. R. (2024). Retraction and republication—Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 12(4), 262–263. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00029-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00029-8)
115. Handa, T., Nagai, S., Miki, S., Fushimi, Y., Ohta, K., Mishima, M., & Izumi, T. (2006). Incidence of Pulmonary Hypertension and Its Clinical Relevance in Patients With Sarcoidosis. *CHEST Journal*, 129(5), 1246–1252. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1246>
116. Głuskowski, J., Hawrykiewicz, I., Zych, D., Wojtczak, A., & Zieliński, J. (1984). Pulmonary Haemodynamics at Rest and during Exercise in Patients with Sarcoidosis. *Respiration*, 46(1), 26–32. <https://doi.org/10.1159/000194667>
117. Dauriat, G., Mal, H., Thabut, G., Mornex, J., Bertocchi, M., Tronc, F., Leroy-Ladurie, F., Dartheville, P., Reynaud-Gaubert, M., Thomas, P., Pison, C., Blin, D., Stern, M., Bonnette, P., Dromer, C., Velly, J., Brugière, O., Lesèche, G., & Fournier, M. (2006). Lung Transplantation for Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis: A Multicenter Analysis. *Transplantation*, 81(5), 746–750. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000200304.64613.af>
118. Fartoukh, M., Humbert, M., Capron, F., Maître, S., Parent, F., Gall, C. L., Sitbon, O., Hervé, P., Duroux, P., & Simonneau, G. (2000). Severe Pulmonary Hypertension in Histiocytosis X. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(1), 216–223. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9807024>
119. Taveira-DaSilva, A. M., Hathaway, O. M., Sachdev, V., Shizukuda, Y., Birdsall, C. W., & Moss, J. (2007). Pulmonary Artery Pressure in Lymphangioleiomyomatosis. *CHEST Journal*, 132(5), 1573–1578. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1205>
120. Lie, J. (1998). Vasculopathies of Neurofibromatosis Type 1 (von Recklinghausen Disease). *Cardiovascular Pathology*, 7(2), 97–108. [https://doi.org/10.1016/s1054-8807\(97\)00081-1](https://doi.org/10.1016/s1054-8807(97)00081-1)
121. Simeoni, S., Puccetti, A., Chilosi, M., Tinazzi, E., Prati, D., Corrocher, R., & Lunardi, C. (2007). Type 1 neurofibromatosis complicated by pulmonary artery hypertension: a case report. *The Journal of Medical Investigation*, 54(3,4), 354–358. <https://doi.org/10.2152/jmi.54.354>
122. Engel, P. J., Baughman, R. P., Menon, S. G., Kereiakes, D. J., Taylor, L., & Scott, M. (2007). Pulmonary Hypertension in Neurofibromatosis. *The American Journal of Cardiology*, 99(8), 1177–1178. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.072>
123. Stewart, D. R., Cogan, J. D., Kramer, M. R., Miller, W. T., Christiansen, L. E., Pauciulo, M. W., Messiaen, L. M., Tu, G. S., Thompson, W. H., Pyeritz, R. E., Ryu, J. H., Nichols, W. C., Kodama, M., Meyrick, B. O., & Ross, D. J. (2007). Is Pulmonary Arterial Hypertension in Neurofibromatosis Type 1 Secondary to a Plexogenic Arteriopathy? *CHEST Journal*, 132(3), 798–808. <https://doi.org/10.1378/chest.06-3017>
124. Hamaoka, K., Nakagawa, M., Furukawa, N., & Sawada, T. (1990). Pulmonary hypertension in type I glycogen storage disease. *Pediatric Cardiology*, 11(1), 54–56. <https://doi.org/10.1007/bf02239550>
125. Humbert, M., Labrune, P., Sitbon, O., Gall, C. L., Callebert, J., Herve, P., Samuel, D., Machado, R., Trembath, R., Drouet, L., Launay, J., & Simonneau, G. (2002). Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *European Respiratory Journal*, 20(1), 59–65. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00258702>
126. Elstein, D., Klutstein, M. W., Lahad, A., Abrahamov, A., Hadas-Halpern, I., & Zimran, A. (1998). Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *The Lancet*, 351(9115), 1544–1546. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)10194-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)10194-0)
127. Theise, N. D., & Ursell, P. C. (1990). Pulmonary Hypertension and Gaucher's Disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 12(1), 74–76. <https://doi.org/10.1097/00043426-199021000-00014>
128. Mercé, J., Ferrás, S., Oltra, C., Sanz, E., Vendrell, J., Simón, I., Camprubí, M., Bardají, A., & Ridao, C. (2005). Cardiovascular

- abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study. *The American Journal of Medicine*, 118(2), 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.08.018>
129. Chu, J. W., Kao, P. N., Faul, J. L., & Doyle, R. L. (2002). High Prevalence of Autoimmune Thyroid Disease in Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 122(5), 1668–1673. <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1668>
130. Kokturk, N., Demir, N., Demircan, S., Memis, L., Kurul, C., Akyurek, N., & Turktas, H. (2005). Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with a history of Hashimoto's thyroiditis. *PubMed*, 47(4), 289–292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16255401>
131. Li, J. H., Safford, R. E., Aduen, J. F., Heckman, M. G., Crook, J. E., & Burger, C. D. (2007). Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. *CHEST Journal*, 132(3), 793–797. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0366>
132. Bolignano, D., Rastelli, S., Agarwal, R., Fliser, D., Massy, Z., Ortiz, A., Wiecek, A., Martinez-Castelao, A., Covic, A., Goldsmith, D., Suleymanlar, G., Lindholm, B., Parati, G., Sicari, R., Gargani, L., Mallamaci, F., London, G., & Zoccali, C. (2012). Pulmonary Hypertension in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(4), 612–622. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.029>
133. Lin, C., Ge, Q., Wang, L., Zeng, P., Huang, M., & Li, D. (2024). Predictors, prevalence and prognostic role of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*, 46(2). <https://doi.org/10.1080/0886022x.2024.2368082>
134. Travers, A., Farber, H. W., & Sarnak, M. J. (2021). Pulmonary Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Cardiology Clinics*, 39(3), 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.04.004>
135. Edmonston, D. L., Parikh, K. S., Rajagopal, S., Shaw, L. K., Abraham, D., Grabner, A., Sparks, M. A., & Wolf, M. (2019). Pulmonary Hypertension Subtypes and Mortality in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(5), 713–724. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.027>
136. Walther, C. P., Nambi, V., Hanania, N. A., & Navaneethan, S. D. (2020). Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in Patients With CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(6), 935–945. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.005>
137. Price, L. C., Seckl, M. J., Dorfmueller, P., & Wort, S. J. (2019). Tumoral pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 28(151), 180065. <https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2018>
138. Comentarios a la guía ESC/ERS 2022 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. (2023). *Revista Española De Cardiología*, 76(5), 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.10.015>
139. Kitamura, A., Nishimura, N., Jinta, T., Suda, R., Yamano, Y., Ishikawa, G., Tomishima, Y., Hamaoka, T., Suzuki, K., & Chohnabayashi, N. (2013). A Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy and Treated with Chemotherapy and Long-Term Oxygen and Anticoagulation Therapies. *Case Reports in Pulmonology*, 2013, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2013/259080>
140. Kumar, N., Price, L. C., Montero, M. A., Dimopoulos, K., Wells, A. U., & Wort, S. J. (2015). Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy: unclassifiable pulmonary hypertension? *European Respiratory Journal*, 46(4), 1214–1217. <https://doi.org/10.1183/13993003.00052-2015>
141. Higashi, A., Dohi, Y., Uraoka, N., Sentani, K., Uga, S., Kinoshita, H., Sada, Y., Kitagawa, T., Hidaka, T., Kurisu, S., Yamamoto, H., Yasui, W., & Kihara, Y. (2015). The Potential Role of Inflammation Associated with Interaction between Osteopontin and CD44 in a Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Caused by Breast Cancer. *Internal Medicine*, 54(22), 2877–2880. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4749>
142. Minatsuki, S., Miura, I., Yao, A., Abe, H., Muraoka, H., Tanaka, M., Imamura, T., Inaba, T., Maki, H., Hatano, M., Kinugawa, K., Yao, T., Fukayama, M., Nagai, R., & Komuro, I. (2015). Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor, Imatinib, Is Effective for Treating Pulmonary Hypertension Induced by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy. *International Heart Journal*, 56(2), 245–248. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-220>
143. Takanashi, S., Akiyama, M., Suzuki, K., Otomo, K., & Takeuchi, T. (2018). IgG4-related fibrosing mediastinitis diagnosed with computed tomography-guided percutaneous needle biopsy. *Medicine*, 97(22), e10935. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010935>
144. Seferian, A., Steriade, A., Jaïs, X., Planché, O., Savale, L., Parent, F., Amar, D., Jovan, R., Fadel, E., Sitbon, O., Simonneau, G., Humbert, M., & Montani, D. (2015). Pulmonary Hypertension Complicating Fibrosing Mediastinitis. *Medicine*, 94(44), e1800. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001800>
145. Baughman, R. P., Culver, D. A., Cordova, F. C., Padilla, M., Gibson, K. F., Lower, E. E., & Engel, P. J. (2013). Bosentan for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *CHEST Journal*, 145(4), 810–817. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1766>
146. Smilowitz, N. R., Armanious, A., Bangalore, S., Ramakrishna, H., & Berger, J. S. (2019). Cardiovascular Outcomes of Patients With Pulmonary Hypertension Undergoing Noncardiac Surgery. *The American Journal of Cardiology*, 123(9), 1532–1537. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.006>
147. Deljou, A., Sabov, M., Kane, G. C., Frantz, R. P., DuBrock, H. M., Martin, D. P., Schroeder, D. R., Johnson, M. Q., Weingarten, T. N., & Sprung, J. (2019). Outcomes After Noncardiac Surgery for Patients with Pulmonary Hypertension: A Historical Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 34(6), 1506–1513. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.059>
148. Stepan, J., Diaz-Rodriguez, N., Barodka, V. M., Nyhan, D., Pullins, E., Houston, T., Damico, R. L., Mathai, S. C., Hassoun, P. M., Berkowitz, D. E., Maxwell, B. G., & Kolb, T. M. (2018). Focused Review of Perioperative Care of Patients with Pulmonary Hypertension and Proposal of a Perioperative Pathway. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.2072> <https://doi.org/10.7759/cureus.2072>
149. Sitbon, O., Benza, R. L., Badesch, D. B., Barst, R. J., Elliott, C. G., Gressin, V., Lemarié, J., Miller, D. P., Rouzic, E. M., Simonneau, G., Frost, A. E., Farber, H. W., Humbert, M., & McGoon, M. D. (2015). Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 46(1), 152–164. <https://doi.org/10.1183/09031936.00004414>
150. Hoepfer, M. M., Pausch, C., Olsson, K. M., Huscher, D., Pittrow, D., Grünig, E., Staehler, G., Vizza, C. D., Gall, H., Distler, O., Opitz, C., Gibbs, J. S. R., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Park, D., Ewert, R., Kaemmerer, H., Kabitz, H., Skowasch, D., . . . Rosenkranz, S. (2021). COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 60(1), 2102311. <https://doi.org/10.1183/13993003.02311-2021>
151. Benza, R. L., Kanwar, M. K., Raina, A., Scott, J. V., Zhao, C. L., Selej, M., Elliott, C. G., & Farber, H. W. (2020). Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 159(1), 337–346. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069>
152. Hassan, H. J., Hosten, T., Balasubramanian, A., Simpson, C. E., Damico, R. L., Mathai, S. C., Hassoun, P. M., Stepan, J.,

- Leary, P. J., & Kolb, T. M. (2021). A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Research*, 7(3), 00257–02021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00257-2021>
153. Cid-Juárez, Silvia, León-Gómez, Pablo, Mejía-Alfaro, Roberto A, Torre-Bouscoulet, Luis, & Gochicoa-Rangel, Laura. (2018). Evaluación de la función respiratoria en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de resección pulmonar. *Neumología y cirugía de tórax*, 77(1), 38-46. Recuperado en 28 de julio de 2024, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462018000100038&lng=es&tlng=es.
154. Sarkar, M., & Desai, P. (2018). Pulmonary hypertension and cardiac anesthesia: Anesthesiologist's perspective. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 21(2), 116. https://doi.org/10.4103/aca.aca_123_17
155. Wood, C., Balciunas, M., Lordan, J., & Mellor, A. (2021). Perioperative Management of Pulmonary Hypertension. A Review. *Journal of Critical Care Medicine*, 7(2), 83–96. <https://doi.org/10.2478/jccm-2021-0007>
156. Marcus, B., Marynen, F., Fieuws, S., Van Beersel, D., Rega, F., & Rex, S. (2023). The perioperative use of inhaled prostacyclins in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien D Anesthésie*, 70(8), 1381–1393. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02520-4>
157. Halvorsen, S., Mehilli, J., Cassese, S., Hall, T. S., Abdelhamid, M., Barbato, E., De Hert, S., De Laval, I., Geisler, T., Hinterbuchner, L., Ibanez, B., Lenarczyk, R., Mansmann, U. R., McGreavy, P., Mueller, C., Muneretto, C., Niessner, A., Potpara, T. S., Ristić, A., . . . Touyz, R. M. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European Heart Journal*, 43(39), 3826–3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>