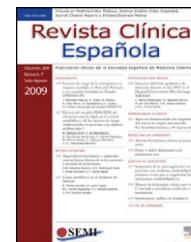




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



REVISIÓN

Actualización en hipertensión arterial pulmonar

C.R. Mejía Chew^{a,*}, S. Alcolea Batres^b y J.J. Ríos Blanco^a

^a Grupo Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ), Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Grupo Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ), Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 29 de noviembre de 2015; aceptado el 1 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Hipertensión pulmonar;
Hipertensión arterial pulmonar;
Revisión;
Antagonista del receptor de endotelina;
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5;
Análogos de prostaciclina

KEYWORDS

Pulmonary hypertension;
Pulmonary arterial hypertension;
Review;
Endothelin receptor antagonist;

Resumen La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad rara y progresiva que afecta principalmente a las arteriolas pulmonares (precapilar), independientemente de la etiología desencadenante. En España se estima que la prevalencia de hipertensión pulmonar y de hipertensión arterial pulmonar es de 19,2 y 16 casos por millón de habitantes, respectivamente. El diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar se basa en criterios hemodinámicos (presión media de la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg, presión de enclavamiento capilar pulmonar ≤ 15 mmHg, y resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Wood) y por tanto requiere la realización de un cateterismo cardiaco derecho. En la práctica clínica se ha utilizado la terapia secuencial con un solo fármaco. Sin embargo, las recientes guías europeas recomiendan la terapia combinada de inicio en algunas situaciones. En esta revisión se realiza una actualización crítica de los conocimientos sobre esta enfermedad de acuerdo a las últimas guías y recomendaciones.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Update in pulmonary arterial hypertension

Abstract Pulmonary arterial hypertension is a rare and progressive disease that mainly affects the pulmonary arterioles (precapillary), regardless of the triggering aetiology. The prevalence of pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension in Spain is estimated at 19.2 and 16 cases per million inhabitants, respectively. The diagnosis of pulmonary arterial hypertension is based on haemodynamic criteria (mean pulmonary artery pressure ≥ 25 mmHg, pulmonary capillary wedge pressure ≤ 15 mmHg and pulmonary vascular resistance > 3 Wood units) and therefore requires the implementation of right cardiac catheterisation. Sequential therapy with

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos_mejiachew@yahoo.com (C.R. Mejía Chew).

Phosphodiesterase
type 5 inhibitors;
Prostacyclin
analogues

a single drug has been used in clinical practice. However, recent European guidelines recommend combined initial therapy in some situations. This review conducts a critical update of our knowledge of this disease according to the latest guidelines and recommendations.
© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) se clasifica en cinco grupos, de acuerdo a la presencia de hallazgos histopatológicos y perfiles hemodinámicos, que conllevan una estrategia terapéutica común.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP), que corresponde al grupo 1 de la clasificación, es una enfermedad rara (5 casos por millón de personas) y progresiva de la vasculatura pulmonar que afecta principalmente a las arteriolas pulmonares (precapilar), independientemente de la etiología desencadenante¹. Sin tratamiento tiene un pronóstico ominoso, con una supervivencia media similar a la de un paciente con cáncer de mama metastásico (i.e. estadio III)².

En los últimos años se han introducido importantes novedades terapéuticas sobre la HP, que han sido recogidas en guías europeas publicadas muy recientemente^{3,4}. El presente artículo es una actualización clínica principalmente sobre la HAP, y tiene como objetivo realizar una puesta al día de los conocimientos y novedades en la patogenia, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, desde una perspectiva práctica para el clínico.

Definiciones

El diagnóstico de HAP se basa en criterios hemodinámicos y, por tanto, requiere la realización de un cateterismo cardiaco derecho. Los parámetros hemodinámicos que deben estar presentes para el diagnóstico son:

1. Presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg.
2. Presión de enclavamiento capilar pulmonar ≤ 15 mmHg.
3. Resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Wood⁵.

Estas mediciones se realizan en reposo. El aumento de la PAPm inducida por el ejercicio aumenta con la edad, y se carece de un punto de corte universal que pueda utilizarse para definir la HAP en función de la PAPm medida tras un esfuerzo físico.

Las últimas guías europeas recomiendan además la medición del gradiente de presión diastólica (GPD [i.e. la diferencia entre la presión diastólica de la arteria pulmonar y la presión de enclavamiento capilar pulmonar]). Este parámetro permite reclasificar aquellos pacientes con HP y presión de enclavamiento capilar pulmonar > 15 mmHg en dos grupos: HP poscapilar aislada, si el GPD es < 7 mmHg, y HP combinada (pre- y poscapilar), si el GPD es ≥ 7 mmHg³. Este último grupo presenta mayor remodelado vascular y

mortalidad, y sustituye al anteriormente denominado «HP desproporcionada»⁶.

Otro aspecto adicional importante que incorporan las guías es la identificación de un grupo de riesgo, caracterizado por aquellos pacientes que presentan una PAPm entre 21 y 24 mmHg (valor normal ≤ 20 mmHg) y factores predisponentes para desarrollar HAP (enfermedades del tejido conectivo –sobre todo esclerodermia– y familiares de primer grado con HAP hereditaria o familiar). Estos casos deben mantener un seguimiento estrecho para detectar precozmente la aparición de HAP^{7,8}.

Finalmente, las guías recomiendan la realización de la prueba de reactividad vascular para seleccionar pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento con calcioantagonistas, únicamente en pacientes con HAP idiopática. En el resto no debe realizarse de manera rutinaria, ya que los pacientes «respondedores» son extremadamente raros y los resultados pueden ser poco fiables⁹.

Nueva clasificación: ¿qué ha cambiado?

Se mantiene la clasificación en cinco grupos (tabla 1), con escasas modificaciones en cuanto a los grupos 2 y 3. Por lo que respecta al grupo 4 se sugiere una nueva denominación: HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de la arteria pulmonar. En el grupo 5 (mecanismos multifactoriales no aclarados) lo más relevante es la inclusión de una condición hemodinámica inusual, la HP segmentaria, que ocurre en pacientes con cardiopatía congénita (p. ej. atresia de la tricúspide o la pulmonar), donde se afecta solo un área específica del pulmón irrigada por colaterales aortopulmonares. También se incluye en este grupo la HP secundaria a anemia hemolítica crónica (previamente perteneciente al grupo 1)¹, representada especialmente por la anemia de células falciformes, ya que no se han detectado los cambios histológicos típicos de vasculopatía (lesiones plexiformes) ni las características hemodinámicas que definen la HAP¹⁰⁻¹².

Centrándonos en el grupo 1, este puede asociarse a numerosas enfermedades, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la hipertensión portal secundaria a hepatopatía, las enfermedades del tejido conectivo, la esquistosomiasis, las cardiopatías congénitas, o bien tratarse de formas hereditarias/familiares o idiopáticas. Aunque no ha existido un gran avance en la clasificación de este grupo, se han incorporado algunas novedades:

- A) Se han encontrado nuevas mutaciones asociadas al desarrollo de HAP hereditaria, concretamente: 1) la

Tabla 1 Clasificación de la hipertensión pulmonar

N.º. de grupo	Patologías asociadas
1. HAP	1.1 Idiopática 1.2 Hereditaria (mutación BMPR2 u otras) 1.3 Fármacos y toxinas 1.4 Asociada a: 1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo 1.4.2 VIH 1.4.3 Hipertensión portal 1.4.4 Cardiopatías congénitas 1.4.5 Esquistosomiasis
1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomas capilar pulmonar	1'.1 Idiopática 1'.2 Hereditaria (mutación EIF2AK4 u otras) 1'.3 Fármacos, toxinas e inducida por radiación 1'.4 Asociada a enfermedades del tejido conectivo o VIH
1''. HP persistente del recién nacido	
2. HP secundaria a cardiopatía izquierda	2.1 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo 2.2 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo 2.3 Valvulopatías 2.4 Obstrucción del tracto de entrada/salida 2.5 Estenosis de las venas pulmonares
3. HP secundaria en enfermedad pulmonar y/o hipoxia	3.1 EPOC 3.2 EPID 3.3 Neumopatías mixtas (i.e. restrictiva y obstructiva) 3.4 Trastornos respiratorios asociados al sueño 3.5 Síndromes de hipoventilación alveolar 3.6 Exposición crónica a grandes alturas 3.7 Trastornos del desarrollo pulmonar
4. HP secundaria a ETEC u obstrucción de la arteria pulmonar	4.1 ETEC 4.2 Otras causas de obstrucción: tumores intravasculares como el angiosarcoma, arteritis, hidatidosis, estenosis congénita de las arterias pulmonares
5. HP de mecanismo multifactorial o incierto	5.1 Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, esplenectomía, síndromes mieloproliferativos 5.2 Trastornos sistémicos: sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar 5.3 Trastornos metabólicos: enfermedad de Gaucher, glucogenosis, enfermedades tiroideas 5.4 Otros: ERC, HP segmentaria

EIF2AK4 : *eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4*; ERC : enfermedad renal crónica; ETEC : enfermedad tromboembólica crónica; HAP : hipertensión arterial pulmonar; HP : hipertensión pulmonar; VIH : virus de la inmunodeficiencia humana. Modificada de Galiè et al.³.

mutación de caveolina-1 (CAV1), una proteína de membrana presente abundantemente en células endoteliales del pulmón; 2) la mutación del KCNK3, una proteína miembro-3 de la superfamilia de canales de potasio, y 3) la mutación Smad 9 (*mothers against decapentaplegic 9*), proteína que pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento tumoral β (TGF β). Aun así, en cerca del 80% de los pacientes con HAP hereditaria se encuentra presente una mutación del BMPR2 (*bone morphogenetic protein receptor 2*), que también forma parte de la superfamilia del TGF β .

B) Se han identificado nuevos fármacos como potenciales causas de HAP. Estos hallazgos son concluyentes para el benfluorex, derivado de la fenfluramina y utilizado como

hipoglucemiante, ya retirado de los mercados europeos. También existen datos inequívocos entre la utilización de los inhibidores de la recaptación de serotonina durante el embarazo y el desarrollo de HP persistente del recién nacido. Otras asociaciones probables incluyen el uso de dasatinib (inhibidor de la tirosina quinasa utilizado para tratar síndromes mieloproliferativos crónicos), miméticos de la anfetamina (metilfenidato, fentermina, ropinirole y mazindol), y una posible relación con el interferón α y β , debido a que inducen liberación de endotelina 1 de las células endoteliales pulmonares.

C) La enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomas capilar pulmonar, al igual que la HP persistente del

recién nacido, son ahora subgrupos del grupo 1 (1' y 1'' respectivamente).

Epidemiología

Se considera que la HP del grupo de 2 es la más común (presente en hasta 60-70% de los pacientes con disfunción de ventrículo izquierdo) siendo, por lo general, de grado leve-moderado. Dentro del grupo 1, la enfermedad asociada a HAP más frecuente de forma global es la esquistosomiasis, aunque sea poco prevalente en el mundo occidental³.

En Europa, la prevalencia de HAP se estima entre 15-60 casos por millón de habitantes, y la incidencia entre 5-10 casos por millón de personas/año. El 50% de los casos son de origen hereditario, idiopático o secundarios a fármacos. Dentro de las enfermedades predisponentes al desarrollo de HAP, las enfermedades del tejido conectivo son las más frecuentes¹³. En España se estima que la prevalencia de HP y de HAP es de 19,2 y 16 casos por millón de habitantes, respectivamente. Dentro del grupo de HAP, las prevalencias de HAP idiopática, asociada a cardiopatía congénita, enfermedades del tejido conectivo y síndrome del aceite tóxico son 5, 6, 3, 2,5 y 0,5 casos por millón de habitantes, respectivamente. Además, parece haber una incidencia de HAP algo menor que la media europea, siendo esta de 3,7 casos por millón de habitantes/año¹⁴.

La presencia de grandes registros nacionales, como el norteamericano (*REVEAL registry*) y el francés han permitido obtener datos sobre la supervivencia de estos pacientes, observándose que el pronóstico empeora en cuando existe un gasto cardíaco reducido (i.e. índice cardíaco $< 2,8 \text{ L/min/m}^2$)¹⁵. El registro español mostró que la supervivencia al año, 3 años y 5 años de los pacientes con HAP era del 87, 75 y 65%, respectivamente. En este registro además se observó que la condición de varón y el aumento de la presión de la aurícula derecha conferían un pronóstico ominoso¹⁴. Independientemente de la población estudiada, la principal causa de muerte (50% de los casos) relacionada con la HAP es el fallo cardíaco derecho secundario¹⁶.

Finalmente, si se realiza un subanálisis de las distintas enfermedades asociadas a HAP, destaca el mal pronóstico de la asociada a esclerodermia, que representa en España el 61% de las relacionadas con enfermedades del tejido conectivo¹⁴. En estos pacientes la supervivencia a 5 años es 8 veces menor que en pacientes con esclerodermia sin HAP¹⁷.

Fisiopatología: más allá del vaso

En los últimos años se ha reconocido que la patogénesis de la HAP conlleva interacciones complejas. Una disregulación entre el sistema inmune innato y adquirido produce una respuesta autoinmunitaria que, a través de distintas moléculas proinflamatorias solubles, actúa sobre la pared vascular pulmonar¹⁸, dando lugar a los cambios tradicionalmente conocidos de disfunción endotelial, vasoconstricción, proliferación con remodelado endotelial y trombosis *in situ*. Todo ello, finalmente produce un estrechamiento progresivo de los vasos pulmonares, que aumenta la resistencia vascular y, por ende, la PAP¹⁹.

El paradigma de dicha alteración inmunológica lo constituyen los pacientes con HAP asociada a esclerodermia. Se ha demostrado que estos casos presentan frecuentemente anticuerpos contra el receptor de la angiotensina-1 (anti-AT1R) y contra el receptor de endotelina tipo A (anti-ET_AR) que, además, son útiles como marcadores pronósticos²⁰. Sin embargo, aún desconocemos si son causa o consecuencia de la HAP, y los efectos patogénicos de la hipoxia y de ciertos determinantes genéticos como potenciales desencadenantes de esta inmunodisregulación.

Los estudios inmunopatológicos, que tradicionalmente se han centrado en el músculo liso arterial pulmonar, actualmente profundizan más en el papel de las células endoteliales y fibroblastos pulmonares, de donde surge la teoría metabólica de la HAP. Esta sugiere que el fenotipo celular de la HAP (hiperpolarización mitocondrial, disminución de las especies reactivas de oxígeno mitocondrial, aumento del calcio intracitoplásmico, supresión de la acetilación de histonas) se puede deber a una inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial, específicamente de la oxidación de glucosa, y ello se traduce en un estado proinflamatorio y antiapoptótico que favorece la proliferación celular en las arterias pulmonares. Existe evidencia de que dichos trastornos, en modelos de roedores, pueden ser la causa de la HAP, lo que abre una nueva forma de entender la enfermedad y posiblemente nuevas vías terapéuticas potenciales²¹.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas derivan de la disfunción del ventrículo derecho. La disnea de esfuerzo es la más precoz (85% de los pacientes). En cuanto a las exploraciones complementarias, el electrocardiograma suele mostrar desviación del eje hacia la derecha ($> 90^\circ$) y signos de crecimiento auricular y ventricular derecho (p «pulmonale», $R \geq 7 \text{ mm}$ en V1, $R/S \geq 1$ en V1) en estadios avanzados. Sin embargo, carece de suficiente sensibilidad (55%) y especificidad (70%) como técnica de cribado²². La radiografía de tórax suele ser anormal en $> 90\%$ de los pacientes en el momento del diagnóstico. Puede observarse aumento del tamaño de las arterias pulmonares (arteria pulmonar interlobar derecha $> 16 \text{ mm}$), aflamamiento de la vasculatura periférica y cardiomegalia a expensas de las cavidades derechas.

Ecocardiograma

Permite la medición de la PAP sistólica, cuya estimación depende de la presencia de insuficiencia tricuspídea. En general, se considera como punto de corte para indicar un cateterismo cardíaco derecho valores $> 40 \text{ mmHg}$. Las últimas guías europeas recomiendan asignar un nivel de probabilidad (alto, medio o bajo) de HAP en función de los hallazgos ecocardiográficos encontrados (tabla 2). Con estos datos, solo los pacientes que presenten factores de riesgo o enfermedades asociadas a HAP y una probabilidad ecocardiográfica intermedia o alta deberían realizarse más pruebas complementarias, incluido un cateterismo cardíaco derecho.

Tabla 2 Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar en pacientes sintomáticos con sospecha de la enfermedad

Velocidad pico de insuficiencia tricuspídea (m/s)	Otros signos de hipertensión pulmonar*	Grado de probabilidad ecográfica
≤ 2,8 o no medible	No	Baja
≤ 2,8 o no medible	Sí	Intermedia
2,9-3,4	No	
2,9-3,4	Sí	Alta
>3,4	No requeridos	

* Proporción de diámetro de ventrículo derecho/ventrículo izquierdo >1; aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del ventrículo izquierdo >1,1); diámetro de la arteria pulmonar >25 mm; velocidad protodiastólica de insuficiencia pulmonar >2,2 cm/s; tiempo de aceleración Doppler del tracto de salida del ventrículo derecho <105 milisegundos o muesca mesosistólica; área de aurícula derecha >18 cm²; diámetro de vena cava inferior >21 mm con disminución del colapso inspiratorio (<20% con inspiración profunda o <50% con inspiración superficial).

Modificada de Galiè et al.³.

La mayor utilidad del ecocardiograma radica en su habilidad para descartar la presencia de signos de cardiopatía izquierda (tabla 3), y la valoración de marcadores de función sistólica del ventrículo derecho de mal pronóstico²³⁻²⁵, como la presencia de derrame pericárdico, área de aurícula derecha >18 cm², índice de excentricidad >1,1, y disminución del desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE)²⁶.

Pruebas funcionales respiratorias y test de la marcha de los 6 minutos

La espirometría permite descartar la presencia de enfermedades broncopulmonares subyacentes. Por otra parte, un valor del test de difusión libre de monóxido de carbono bajo (<45% del valor de referencia) conlleva mala evolución.

El TM6M constituye la prueba más estandarizada para medir la capacidad funcional, y hasta hace unos años era la variable principal para valorar la respuesta al tratamiento en los ensayos clínicos. Aquellos pacientes con HAP que caminan en esta prueba >330 m, o aquellos que tienen >15 ml/kg/min de consumo pico de oxígeno en máximo esfuerzo en una prueba de esfuerzo, tienen mayor supervivencia. En sentido contrario, la disminución >10% respecto a la saturación de oxígeno basal durante el TM6M es un indicador de gravedad^{27,28}.

Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión

Debe realizarse en todos los pacientes con HP para descartar la presencia de formas secundarias a enfermedad tromboembólica crónica. Tiene una mayor sensibilidad que la angiografía pulmonar mediante tomografía computarizada (angio-TC). Su diagnóstico permite la posibilidad de

Tabla 3 Diferencia entre la hipertensión pulmonar arterial y venosa

Parámetro	HAP	HPV
<i>Ecocardiográfico</i>		
Tamaño del VD	Aumentado	Puede estar aumentado
Tamaño de la AI	Normal	Aumentada
Ratio AD/AI	Aumentado	Normal (AI > AD)
Septo interventricular	Abomba de derecha a izquierda	Abomba de izquierda a derecha
Desaceleración sistólica del tracto de salida del VD	Común	Raro
Ratio E/A e' lateral	<1	>1
E/e' lateral	<8	>10
<i>Hemodinámico</i>		
Presión aórtica	Normal o baja	Normal o elevada
PECP	≤ 15 mmHg	>15 mmHg
PDAP - PECP	> 7 mmHg	< 5 mmHg

AI: aurícula izquierda; E/e' lateral: ratio entre la velocidad de llenado mitral precoz y la velocidad tisular protodiastólica mitral; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPV: hipertensión pulmonar venosa; PDAP: presión diastólica de la arteria pulmonar; PECP: presión de enclavamiento capilar pulmonar; ratio E/A: ratio entre la velocidad de fase de llenado rápida y precoz (*early*) y la velocidad de fase de contracción auricular tardía a nivel de la válvula mitral medido por flujo Doppler; VD: ventrículo derecho.

Modificada de Galiè et al.³.

recuperación funcional e incluso curación mediante endarterectomía pulmonar²⁹.

Angio-TC y TC de alta resolución

Además de los signos estructurales típicos de HP (diámetro de la arteria pulmonar principal en la bifurcación >29 mm, y un índice arteria pulmonar/aorta >1), es una prueba complementaria a la gammagrafía de ventilación-perfusión para diagnosticar formas secundarias a enfermedad tromboembólica crónica, sobre todo en la valoración previa a una endarterectomía pulmonar. La angio-TC puede ser útil en la evaluación de vasculitis o de malformaciones arteriovenosas pulmonares. Tanto la TACAR como la angio-TC pueden aportar información sobre el estado del parénquima, y resultan de utilidad cuando se sospecha enfermedad venooclusiva³.

Resonancia magnética cardiaca

Es la mejor herramienta para valorar la estructura y función del ventrículo derecho. Permite obtener datos del volumen de eyección, gasto cardiaco, abombamiento del septo interventricular, y del cociente de masa del VD. Algunos

Tabla 4 Estratificación de riesgo de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Factor pronóstico	Bajo riesgo (<5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo elevado (>10%)
Signos clínicos de fallo cardíaco derecho	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional	Frecuente
CF-OMS	I, II	III	IV
TM6 M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Prueba de ejercicio cardiopulmonar	VO ₂ pico >15 ml/min/kg (>65%*) VE/VCO ₂ <36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65%) VE/VCO ₂ 36-44,99	VO ₂ pico <11 ml/min/kg (<35%) VE/VCO ₂ >45
NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1.400 ng/ml	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1.400 ng/ml
Ecocardiograma o RMN cardíaca	AAAD < 18 cm ² No derrame pericárdico	AAAD 18-26 cm ² Mínimo derrame pericárdico	AAAD >26 cm ² Derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg IC > 2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	PAD 8-14 mmHg IC 2-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD >14 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

AAAD: área de aurícula derecha; BNP: péptido natriurético cerebral; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; IC: índice cardíaco; NT-proBNP: fracción amino-terminal del propéptido natriurético cerebral; PAD: presión de aurícula derecha; RMN: resonancia magnética nuclear; SvO₂: saturación venosa de oxígeno; TM6 M: test de la marcha de los 6 min; VE/VCO₂: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VO₂: consumo de oxígeno.

* El % está en relación con el valor de referencia para la edad y sexo.

Modificada de Galìè et al.³.

de estos, como la presencia de un volumen telediastólico del ventrículo derecho >88 ml/m² denotan un mal pronóstico. También permite valorar parámetros de circulación pulmonar mediante angio-RMN y evaluar la dilatación y velocidad media de flujo de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar³⁰. Además del valor pronóstico, la RMN cardíaca permite un seguimiento más fiable que el ecocardiograma que, en gran medida, es observador-dependiente.

Marcadores biológicos

Los marcadores más útiles son los péptidos natriuréticos (péptido natriurético cerebral (BNP) y propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)). Valores superiores a 150 pg/ml de BNP o a 1.800 pg/ml de NT-proBNP son predictores de gravedad y se asocian estrechamente a disfunción de ventrículo derecho. Su monitorización ambulatoria puede ser útil para valorar la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Las guías europeas³ recomiendan estratificar a los pacientes con HAP en tres grupos de riesgo de progresión de la enfermedad. El objetivo es alcanzar un estado de bajo riesgo de progresión (tabla 4) y mejorar la calidad de vida de los pacientes^{3,26,31,32}. El tratamiento integral del paciente requiere una estrategia compleja y multidisciplinar, en la que se distinguen tres aspectos básicos:

- 1) Medidas generales.
- 2) Terapia farmacológica específica de la HAP.
- 3) Tratamiento quirúrgico.

Medidas generales

Es necesaria la utilización de diuréticos en las dosis adecuadas para mantener la euvolemia, junto a oxigenoterapia para corregir la hipoxemia (objetivo de SpO₂ ≥90%). También puede utilizarse la digoxina, sobre todo en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca derecha y bajo gasto, y en aquellos con arritmias auriculares^{3,26,31,32}. El papel de la anticoagulación es incierto, salvo en aquellos sujetos con HAP idiopática³³.

Otras medidas de soporte incluyen el apoyo psicosocial, la orientación prenatal y evitar el ejercicio isométrico o extenuante, ya que pueden precipitar un síncope. Se recomienda realizar una restricción de sal en la dieta y estar al día en los esquemas de vacunación, siendo de especial importancia la vacuna antigripal y la antineumocócica³².

Terapia específica

Existen 3 grandes grupos farmacológicos para el tratamiento de HAP, cada uno de ellos dirigido a una diana terapéutica específica (tabla 5).

- 1) Análogos de prostaglandinas

Tabla 5 Fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar*

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Efectos adversos
Epoprostenol	Perfusión IV continua	2-40 ng/kg/min	Hipotensión, <i>flushing</i> , náuseas/vómitos, diarrea cefalea, trombocitopenia
Treprostinil	Perfusión IV continua	1,25-40 ng/kg/min	Dolor mandibular, dolor en el sitio de punción, <i>flushing</i> , náuseas o vómitos, diarrea, cefalea
	Perfusión SC continua	6 µg/inhalación	
	Inhalado	3-9 inhalaciones en 4 sesiones/día	
Iloprost	Oral	0,125-2,5 mg c/12-8 h	Tos, síncope, trismus, <i>flushing</i> , náuseas o vómitos, diarrea, cefalea
		2,5-5 µg/inhalación	
Bosentán	Oral	3-9 inhalaciones en 4 sesiones al día	Hepatotoxicidad, anemia, edema periférico, angina
Ambrisentán	Oral	62,5 mg c/12 h el mes 1; luego 125 mg c/12 h	
Macitentan	Oral	5-10 mg c/24 h	Hepatotoxicidad, coriza, sinusitis, edema periférico
Sildenafil	Oral	10 mg c/24 h	Anemia, hipotensión, edema periférico, hepatotoxicidad
Tadalafil	Oral	20 mg c/8 h	Hipotensión, amaurosis, hipoacusia, priapismo, crisis venooclusiva
Riociguat	Oral	40 mg c/24 h	Hipotensión, amaurosis, hipoacusia, priapismo
		1-2,5 mg c/8 h	Cefalea, gastritis, mareo, náuseas o vómitos, hipotensión, anemia

c/: cada; hr: hora; IV: por vía de administración intravenosa; kg: kilogramo; min: minuto; mg: miligramo; ng: nanogramo; µg: microgramo; SC: por vía de administración subcutánea.

La prostaciclina (prostaglandina I₂) produce vasodilatación pulmonar a través de la síntesis de adenosín monofosfato cíclico. En la década de los 90, los primeros ensayos clínicos con un análogo de prostaciclina, el epoprostenol, demostraron mejoría de síntomas, capacidad de ejercicio, calidad de vida y parámetros hemodinámicos, junto con una reducción de la mortalidad, en un período de tan solo 12 semanas. Epoprostenol fue el primer fármaco autorizado para el tratamiento para la HAP y aún hoy se sigue considerando el más efectivo. Sin embargo, su vida media corta, inestabilidad a temperatura ambiente, alto coste y administración intravenosa (IV) continua limitan su uso. Recientemente, el estudio EPITOME-2 demostró la eficacia y tolerancia de una nueva formulación con excipientes de arginina y sacarosa (epoprostenol AS), en vez de los excipientes de glicina y manitol (epoprostenol GM) de la formulación habitual³⁴. Esta nueva formulación le confiere una estabilidad a temperatura ambiente de hasta 72 h, frente a las 12 h de la formulación estándar, y se traduce en mayor comodidad para el paciente que debe reconstituir y cargar la solución de epoprostenol.

En la actualidad existen otros prostanoides disponibles: treprostinil (perfusión subcutánea o IV, inhalado u oral) e iloprost (inhalado). El efecto de todos estos fármacos como grupo es dosis-dependiente, y su uso suele limitarse a clases funcionales III-IV.

2) Antagonistas del receptor de la endotelina (ARE).

Los niveles elevados de endotelina-1 producen vasoconstricción y proliferación endotelial. Los ARE contrarrestan este efecto a través de la unión a los receptores de la endotelina (receptores A y B), y se administran por vía oral. Bosentán demostró su eficacia al mejorar la distancia recorrida en el TM6M y disminuir el empeoramiento clínico en 16 semanas³⁵. Además, ambri-sentán, un ARE selectivo (receptor de la endotelina A), y macitentan, un ARE no selectivo, tienen un mejor perfil farmacocinético, lo que permite su administración en una sola toma. El estudio SERAPHIN que comparó macitentan frente a placebo demostró una disminución de la progresión de la enfermedad, incluida la muerte, y del deterioro clínico³⁶. Estos beneficios se observaron tanto en pacientes que no habían recibido tratamiento como en aquellos que ya habían recibido terapia específica para la HAP.

3) Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (I-5-PDE) y estimulantes de la guanilato ciclasa soluble.

Aunque son dos grupos de fármacos con diana distinta, ambos actúan sobre la vía del óxido nítrico (ON). El ON es un vasodilatador potente, que induce aumento de la guanosina monofostato cíclica, y se degrada por acción de la 5-PDE. En la HAP existe una disminución en la expresión de ON-sintetasa. Los dos I-5-PDE aprobados para el tratamiento de la HAP, sildenafilo y tadalafilo,

aumentan los niveles de ON evitando su degradación por la 5-PDE.

Por otra parte, el riociguat, que estimula la guanilato ciclasa soluble, aumentando directamente los niveles de guanosina monofostato cíclica de forma independiente al ON, ha demostrado un beneficio en cuanto a capacidad de ejercicio, distancia recorrida en el TM6M, disminución en las resistencias vasculares pulmonares y retraso en el empeoramiento clínico³⁷. Además, este fármaco es el único aprobado para el tratamiento de la HP asociada a tromboembolia crónica³⁸. El uso concomitante de I-5-PDE y riociguat está contraindicado debido al riesgo de hipotensión.

Terapia combinada

En la práctica clínica se ha venido utilizando la terapia secuencial con un único fármaco³⁹. Un metaanálisis que incluyó 6 ensayos clínicos, mostró que la terapia combinada disminuía un 52% el riesgo de empeoramiento clínico, aumentaba significativamente (22 m) la distancia recorrida en el TM6M y mejoraba parámetros hemodinámicos⁴⁰. Todo ello sin mayor riesgo de eventos adversos en comparación con el grupo control, pero también sin efecto sobre la mortalidad global.

Inicialmente, el estudio BREATHE-2 fracasó en demostrar mejoría al utilizar terapia combinada con epoprostenol y bosentan, comparados con epoprostenol en monoterapia⁴¹. Más recientemente el estudio AMBITION, que comparó terapia combinada con ambrisentan y tadalafilo versus monoterapia con ambrisentan o tadalafilo en pacientes con HAP en clase funcional de la OMS II o III, demostró una disminución del 50% del objetivo primario (la suma de muerte, hospitalización, progresión de la HAP o estado clínico insatisfactorio) en el primer grupo⁴². Además, demostró mejoría en la capacidad de realizar ejercicio, en los niveles de NT-proBNP y en el estadio clínico. Mientras las guías internacionales del manejo de la HAP recomiendan la utilización de la terapia secuencial, las últimas guías europeas abogan por la terapia combinada de inicio en clase funcional IV de la OMS. En clases funcionales II y III, tanto la monoterapia como la terapia combinada son opciones razonables. Como terapia combinada recomiendan preferiblemente la asociación de tadalafilo y ambrisentan³.

Tratamiento quirúrgico

En la década de los 80, el trasplante era el único tratamiento disponible para la HAP. Actualmente, está reservado para aquellos pacientes que, a pesar de estar con un tratamiento médico óptimo, muestran progresión. La técnica alcanza una supervivencia a los 5 años de entre el 50 y 75%⁴³. La principal indicación para incluir un paciente en listado de trasplante es la presencia de síntomas refractarios (CF-OMS III-IV) a pesar de triple terapia combinada^{3,31}.

Adicionalmente, otras técnicas han demostrado éxito a modo de puente hacia el trasplante o como tratamiento paliativo en aquellos pacientes no candidatos al mismo. Entre ellas destacan la septostomía auricular con balón y la denervación de la arteria pulmonar. La septostomía auricular con balón actúa mediante la descompresión

mecánica de las cavidades derechas a través de la creación de una comunicación interauricular, permitiendo así una *shunt* derecha-izquierda^{1,32,43}. Esto se traduce en una mejoría del gasto cardiaco derecho y del transporte de oxígeno, en una disminución de la presión de aurícula derecha y en una menor hiperactividad simpática, sobre todo en pacientes con CF-OMS IV⁴⁴. Sin embargo, debe realizarse una selección preoperatoria cuidadosa para disminuir la mortalidad perioperatoria. La septostomía auricular con balón debe evitarse en pacientes terminales, como aquellos con una presión de aurícula derecha ≥ 20 mmHg o saturación de oxígeno $\leq 85\%$ en aire ambiente. Respecto a la denervación de la arteria pulmonar, un estudio que incluyó 23 pacientes en un solo centro, ha descrito una mejoría significativa de los parámetros hemodinámicos y de la distancia recorrida en el TM6M tras dicho procedimiento⁴⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Supp):D34–41.
2. Michelakis ED. Pulmonary arterial hypertension: Yesterday, today, tomorrow. *Circ Res*. 2014;115:109–13.
3. Galè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
4. Gali N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: From the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010;31:2080–6.
5. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62 Suppl:D42–50.
6. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: A predictor of prognosis in out-of-proportion pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143:758–66.
7. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1074–84.
8. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the Reveal Registry. *Chest*. 2014;146:1494–504.
9. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010;31:1898–907.
10. Manci EA, Culberson DE, Yang Y-M, Gardner TM, Powell R, Haynes J, et al. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol*. 2003;123:359–65.
11. Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012;39:112–8.
12. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011;365:44–53.

13. Peacock A, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104–9.
14. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596–603.
15. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013;34:619–37.
16. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res*. 2014;115:176–88.
17. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003;48:516–22.
18. Huertas A, Perros F, Tu L, Cohen-Kaminsky S, Montani D, Dorfmueller P, et al. Immune dysregulation and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: A complex interplay. *Circulation*. 2014;129:1332–40.
19. Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res*. 2014;115:115–30.
20. Becker MO, Kill A, Kutsche M, Guenther J, Rose A, Tabelaing C, et al. Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:808–17.
21. Paulin R, Michelakis ED. The metabolic theory of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014;115:148–64.
22. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:145–345.
23. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685–713.
24. Guerra Ramos FJ. Papel de la ecocardiografía ante la sospecha de hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:7–11.
25. Zamanian RT, Kudelko KT, Sung YK, Perez VD, Liu J, Spiekerkoetter E. Current clinical management of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*. 2014;115:131–47.
26. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1976–97.
27. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001;17:647–52.
28. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013;143:315–23.
29. Sánchez D, Macchiarini P. Tratamiento quirúrgico en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol*. 2009;45 Suppl 6:30–4.
30. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:29.
31. Benza RL, Javier F, Etxaniz M, Alberto L, Iturriaga R, Gombertmaitland M, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D60–72.
32. Roman A, López-Meseguer M, Domingo E. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:566–70.
33. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERR). *Circulation*. 2014;129:57–65.
34. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J. EPITOME-2. An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension☆. *Am Heart J*. 2014;167:210–7.
35. Valerio CJ, Coghlan JG. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:607–19.
36. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809–18.
37. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330–40.
38. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319–29.
39. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39:589–96.
40. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394–403.
41. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353–9.
42. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834–44.
43. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report - 2012. *J Hear Lung Transplant*. 2012;31:1073–86.
44. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, Corris P, Darteville PG, Frost AE, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S67–77.
45. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: The single-center, prospective, first-in-man padn-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1092–100.