

Hipertensión pulmonar

M.I. Luna López, J.M. Díaz López, J.G. Soto Rojas, D. Fole Vázquez

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico y hemodinámico caracterizado por la alteración del endotelio arterial pulmonar, que provoca un incremento de la resistencia vascular pulmonar, con el consecuente aumento de poscarga del ventrículo derecho, que puede derivar en disfunción del mismo e insuficiencia cardíaca en última instancia.

Para el diagnóstico es necesario objetivar una presión arterial pulmonar media (PAPm) en reposo superior a 20 mmHg⁽¹⁾, medida por cateterismo cardíaco derecho. La definición hemodinámica de la hipertensión pulmonar está en la tabla 1.

Se trata de un proceso con un pronóstico infausto, que suele verse agravado por el retraso diagnóstico promedio de 2,9 años⁽²⁾.

CLASIFICACIÓN

Clasificación de la HTP (ERS 2015, versión revisada Niza 2018)⁽³⁾:

- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP):**

- Idiopática.
- Hereditaria:
 - Mutación BMPR2.
 - Otras mutaciones.
- Inducida por fármacos y tóxicos.
- Asociada a:
 - Enfermedad del tejido conectivo.
 - Infección por VIH.
 - Hipertensión portal.

- Cardiopatía congénita.
- Esquistosomiasis.
- HAP en respondedores a antagonistas de calcio.
- HAP con datos de enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomatosis capilar pulmonar (EVOP/HCP).
- HAP persistente del recién nacido.

- **Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda:**

- Debida a insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada.
- Debida a insuficiencia cardíaca con FEVI reducida.
- Valvulopatías.
- Patologías cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar.

- **Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia:**

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

- **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y otras obstrucciones de las arterias pulmonares:**

- Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
- Otras obstrucciones de las arterias pulmonares.

TABLA 1. Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar.

	Características hemodinámicas	Grupos clínicos
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg; PCP ≤ 15 mmHg; RVP ≥ 3 UW	1, 3, 4, 5
HP poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg; PCP > 15 mmHg; RVP < 3 UW; GDP < 7 mmHg	2, 5
HP combinada (precapilar y poscapilar)	PAPm > 20 mmHg; PCP > 15 mmHg; RVP ≥ 3 UW; GDP ≥ 7 mmHg	2, 5

PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; GDP: gradiente diastólico pulmonar.

- **Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido o multifactorial:**

- Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía.
- Enfermedades sistémicas y metabólicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomatosis, neurofibromatosis. Enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos.
- Otras.
- Enfermedades cardíacas congénitas complejas.

Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se define como PAPm > 20 mmHg con presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales definidas por una presión de enclavamiento pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood (UW).

- **HAP idiopática.** Es necesario descartar otras causas de hipertensión pulmonar para establecer el diagnóstico.
- **HAP hereditaria.** Las alteraciones en el gen BMPR2 son las más frecuentemente identificadas, suponiendo un 75% de los casos familiares y un 25% de los casos esporádicos. Los portadores tienen una probabilidad del 20% de desarrollar HAP. Otras alteraciones se producen en EIF2AK4, ATP13A3, ACVRL1, SMAD9, CAV1, KCNK3 (mb y tono vascular), TBX4 (sd. rótula pequeña), SOX17 (cardiopatías congénitas), AQP1, GDF2, TET2, ENG. Otros genes o factores que pueden estar alterados son: SMAD4, SMAD1, KLF2, BMPR1B y KCNA5.
- **HP inducida por fármacos y tóxicos.** Se ha observado una asociación definitiva con aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina, benfluorex, metanfetaminas, dasatinib y aceite de colza desnaturalizado.

Hay una asociación posible con la cocaína, fenilpropanolamina, L-triptófano, anfetaminas, bosutinib, interferón α y β , agentes alquilantes, hierba de San Juan, antivirales de acción directa contra VHC, leflunomida e indirubina. Se deben reevaluar a los tres meses los casos de bajo riesgo (Tabla 2) y plantear inicio de tratamiento vasodilatador en caso de que persista la alteración hemodinámica.

- **HAP asociada a conectivopatías.** La enfermedad en la que la HAP tiene una mayor incidencia es la esclerosis sistémica, presentándose hasta en el 10% de estos pacientes⁽⁴⁾ y siendo más frecuente en la forma cutánea limitada que en la difusa. La supervivencia de los pacientes con esclerosis y HAP es tan solo del 52% a los tres años, por lo que un diagnóstico precoz y un manejo agresivo son fundamentales. Por ello se recomienda un cribado anual de HAP en pacientes con esclerosis sistémica mediante herramientas multidimensionales como el protocolo DETECT⁽⁵⁾ y el protocolo ASIG. También puede aparecer HP en el lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), artritis reumatoide, síndrome Sjögren y dermatomiositis, asociándose en todas ellas con un peor pronóstico.
- **HAP asociada a VIH.** Se presenta en un 0,46% en los infectados, por lo que no está recomendado el cribado ecocardiográfico de HAP en general en pacientes con VIH. Tiene mal pronóstico, con una supervivencia media del 28% a los tres años en caso de HAP grave. Las nuevas terapias antirretrovirales no parecen ser suficientes para modificar el curso de HAP, por lo que hay que asociar tratamiento vasodilatador específico.
- **Hipertensión portopulmonar (HTPoP).** La prevalencia se sitúa en un 2-6% de los pacientes con cirrosis, siendo la hepatopatía alcohólica su principal causa. Se recomienda realizar cribado

TABLA 2. Evaluación del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar.

Factores pronósticos (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (> 10%)
Signos clínicos de IC derecha	No	No	Sí
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncope de repetición
CF-OMS	I, II	III	IV
TM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico < 11 ml/min/kg (< 35% del predicho), VE/VCO ₂ ≥ 45
NT-proBNP en plasma	BNP < 50 ng/L, NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50-300 ng/L, NT-proBNP 300-1.400 ng/L	BNP > 300 ng/L, NT-proBNP > 1.400 ng/L
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD < 18 cm ² sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm ² con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm ² con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg, índice cardiaco ≥ 2,5 L/min/m ² , SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg, índice cardiaco 2,0-2,4 L/min/m ² , SvO ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg, índice cardiaco < 2,0 L/min/m ² , SvO ₂ < 60%

IC: insuficiencia cardiaca; CF-OMS: clase funcional de la OMS; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardiaca; AD: aurícula derecha; PAD: presión aurícula derecha.

Adaptado de la guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar.

ecocardiográfico a todos los pacientes con hipertensión portal. No es indicación de trasplante hepático, pues la presencia de HTPoP incrementa de forma drástica la mortalidad perioperatoria en estos pacientes. No confundir con síndrome hepatopulmonar, en el que sí está indicado el trasplante hepático.

- **Esquistosomiasis.** Se produce por mecanismos de trombosis y embolismos secundarios a los huevos del parásito, provocados los fenómenos inflamatorios reactivos a la infección. También puede existir cierto componente portopulmonar por la afectación hepática que produce el esquistosoma. Se recomienda el mismo tratamiento que en la HAP idiopática, además de tratamiento antiparasitario⁽⁶⁾.
- **EVOP.** Es una enfermedad muy rara producida por la oclusión de la luz de las pequeñas venas y vénulas pulmonares secundaria a la hipertrofia del músculo liso y al depósito de colágeno, produciéndose un remodelado vascular. La forma hereditaria está relacionada con el gen *EIF2AK4*, como la hemangiomas capilar pulmonar.

Grupo 2: Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda

Puede ser debida a valvulopatías izquierdas, IC con FE reducida, IC con FE preservada u obstrucción de la salida del ventrículo izquierdo. Estas situaciones suponen un aumento de presión de llenado del ventrículo izquierdo, que se transmite de forma retrógrada ocasionando hipertensión venosa pulmonar. Hemodinámicamente se caracteriza por HP poscapilar (PAPm ≥ 25 mmHg y PCP > 15 mmHg), pudiendo asociar con el tiempo componente precapilar (Tabla 1).

Patologías cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar. En este caso la HP se produce sobre la base de un cortocircuito izquierda-derecha, como en la comunicación interauricular, la comunicación interventricular, el ductus arterioso persistente, el canal auriculoventricular completo y el drenaje venoso pulmonar anómalo. Cuando las RVP sobrepasan las resistencias sistémicas el cortocircuito pasa a ser bidireccional o derecha-izquierda, conociéndose como síndrome de Eisenmenger.

Grupo 3: Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia

Las enfermedades pulmonares que más frecuentemente se asocian a HP son: EPOC, enfermedades pulmonares intersticiales y la combinación de enfisema y fibrosis pulmonar. La definición hemodinámica de la HP secundaria a enfermedades respiratorias sería: enfermedad respiratoria sin HP, PAPm < 21 mmHg o entre 21-24 mmHg con RVP < 3 UW; enfermedad respiratoria con HP, PAPm 21-24 mmHg y RVP > 3 UW o PAPm 25-35 mmHg, y enfermedad respiratoria con HP grave, PAPm > 35 mmHg o > 25 mmHg con IC < 2 L/min/m².

Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Es la HP debida a la obstrucción de las arterias pulmonares tras un tromboembolismo pulmonar (TEP) no resuelto, habiendo pasado al menos tres meses con correcta anticoagulación. Para su diagnóstico es necesario objetivar al menos un defecto segmentario de perfusión por gammagrafía, angio-TC o angiografía pulmonar.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia es difícil de estimar debido a la heterogeneidad de procesos que pueden desencadenarla, así como a la escasez de información sobre la demografía y la evolución de los grupos 2 y 3, que representan el mayor porcentaje de pacientes con HP.

Con todo, se estima que hasta el 1% de la población mundial y alrededor del 10% de las personas mayores de 65 años padecen HP⁽⁷⁾. Un gran número de las cuales vive en países en desarrollo, con limitado acceso a un adecuado diagnóstico y apoyo médico-terapéutico, por lo que sin duda se trata de una patología infradiagnosticada.

La prevalencia de la HAP grupo 1 oscila entre 15-60/millón de habitantes⁽⁸⁾, situándose la esquistosomiasis como causa más común en el mundo, mientras que en países occidentales predominará la HAP idiopática. En España, la prevalencia estimada de la HAP idiopática es de un caso por cada 5,6 millones de habitantes⁽⁹⁾.

Se estima que la HP del grupo 2 es la más prevalente, pudiendo aparecer hasta en el 70% de los pacientes con fallo ventricular sistólico y el 85% de los que tienen fallo cardiaco diastólico. La IC con FEVI pre-

servada es la causa más frecuente de HP del grupo 2⁽¹⁰⁾. En valvulopatías izquierdas se estima una prevalencia de HP del 40% en estenosis mitral, el 30-50% en insuficiencia mitral y el 30% en lesiones aórticas⁽¹¹⁾.

De forma similar, la HP complica las enfermedades pulmonares crónicas, con aumento de la prevalencia de HP con la gravedad de la enfermedad pulmonar. La HP del grupo 3 se considera la segunda en frecuencia. En la EPOC se estima que la prevalencia se sitúa en torno al 18%⁽¹²⁾, aumentando este porcentaje en la fibrosis pulmonar hasta un 48%⁽¹³⁾. La prevalencia aumenta con la disminución de la función pulmonar, con la duración de la enfermedad, la edad y la intolerancia al ejercicio. Aproximadamente la mitad de los pacientes con síndrome de obesidad-hipoventilación presentan HP.

La incidencia de HPTEC se sitúa en torno al 3% de los pacientes que han sufrido un TEP.

PATOBIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

Las características histológicas y moleculares de la HP son complicadas y variables, debido en parte a la diversidad de patologías que subyacen. Sin embargo, hay características comunes tales como la remodelación vascular, más prominente a territorios distales afectando principalmente a los vasos precapilares con calibre menor a 500 µm. Esta remodelación va a implicar un crecimiento descontrolado de células endoteliales, músculo liso (incluso en capilares distales no musculados en condiciones normales) y fibroblastos, así como infiltración por células inflamatorias. Todo ello puede dar lugar a una hipertrofia de la capa media vascular, proliferación de la íntima y cambios fibróticos con engrosamiento de la adventicia, así como infiltrados inflamatorios perivasculares, lesiones trombóticas y lesiones plexiformes, estas últimas características de la HAP⁽¹⁴⁾. Este remodelado es promovido a nivel molecular por una serie de marcadores inflamatorios, que llevarán a una disminución de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico o la prostaciclina, y a un aumento de mediadores vasoactivos como la endotelina 1 y metabolitos del ácido araquidónico. Estos cambios van a dar lugar a la progresiva obliteración de la luz del vaso y la consiguiente vasoconstricción del lecho vascular pulmonar, produciendo el aumento de la RVP y el consecuente aumento de la presión pulmonar. Todas estas alteraciones moleculares e histológicas van a estar inducidas por diversas circunstan-

cias, como mecanismos autoinmunes, hipoxia crónica, tóxicos, infecciones o fenómenos tromboembólicos, entre otros. También pueden estar involucrados los vasos poscapilares, como ocurre en la EVOP, la HCP o la HP del grupo 2, cuya fisiopatología va a comenzar por una transmisión retrógrada del aumento de presión de territorio poscapilar al precapilar, induciendo en última instancia una serie de cambios a nivel molecular similares al resto de grupos de HP.

En cuanto a la historia natural de la HP, la función del VD será el principal condicionante de los eventos clínicos y la supervivencia en estos pacientes⁽⁷⁾. Inicialmente va a producirse una hipertrofia progresiva del VD con fibrosis y depósito de grasa sobre el mismo, en respuesta al aumento de las RVP. Conforme avanza la enfermedad, esta respuesta adaptativa se ve superada, llegando a la dilatación y posterior fallo del VD. La presión de la aurícula derecha (AD) aumentará a medida que avanza el fallo ventricular derecho, con la consiguiente congestión venosa sistémica y desarrollo de un estado inflamatorio inducido por la estimulación neurohormonal de los sistemas simpático y renina-angiotensina-aldosterona entre otros.

HISTORIA CLÍNICA, SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los síntomas de la HP son inespecíficos y muchos de ellos están relacionados con el fallo progresivo del ventrículo derecho: disnea de esfuerzo, presíncope/síncope, angina y dolor torácico. También pueden aparecer hemoptisis y tos (en la EVOP). La presencia de enfermedades subyacentes como infección VIH, patología hepática, enfermedades del tejido conectivo con curso similar a la esclerodermia o una historia de exposición a drogas o toxinas, debe constituir una alta sospecha clínica de HP.

Los hallazgos más frecuentes en la exploración son: acentuación del componente pulmonar del 2º tono o presencia de 3º tono en la auscultación cardíaca, soplo pansistólico de insuficiencia tricúspide, impulso sobre el borde esternal izquierdo y, en caso de disfunción avanzada del VD, hepatomegalia, ingurgitación yugular, ascitis y edemas en miembros inferiores.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Una evaluación clínica estructurada es esencial para asignar al paciente a un grupo específico de HP y por tanto, para determinar la terapia apropiada, aunque cada vez está más claro que un paciente puede per-

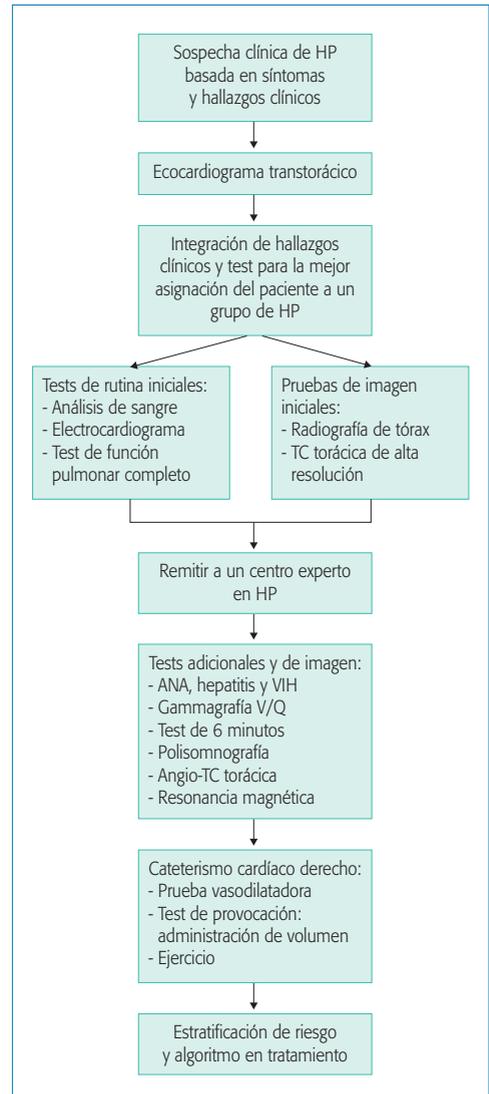


Figura 1. Esquema diagnóstico de hipertensión pulmonar.

tenecer a más de un grupo. Se propone el algoritmo diagnóstico de la figura 1:

- **Electrocardiograma.** Hasta en el 80% de los pacientes aparecen alteraciones secundarias a crecimiento de cavidades derechas, si bien su ausencia no excluye el diagnóstico. Por ejemplo: eje derecho, onda p prominente, ondas R altas o infradesnivelación del ST en cavidades derechas.
- **Radiografía de tórax.** Puede sugerir engrosamiento y dilatación de las arterias pulmonares

Tabla 3. Probabilidad de hipertensión pulmonar en función de los principales hallazgos ecocardiográficos.

Velocidad pico de regurgitación tricuspídea (m/s)	Otros signos ecocardiográficos de HP	Probabilidad ecocardiográfica de HP
≤ 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 son necesarios	

HP: hipertensión pulmonar.

centrales con o sin amputación de vasos periféricos y dilatación de VD. Además, puede mostrar alteraciones pulmonares (enfisema, fibrosis, etc.) o de la caja torácica.

- **Pruebas de función pulmonar.** La capacidad de difusión de CO (DLCO) está típicamente disminuida. En caso de DLCO excesivamente baja hay que pensar en EVOP, HAP asociada a esclerosis sistémica (especialmente si FVC/DLCO > 1,6) y en enfermedad pulmonar intersticial. También ayudan en el diagnóstico de enfermedades pulmonares (grupo 3).
- **Estudio de sueño.** En todos los pacientes con sospecha de HP debemos investigar síntomas nocturnos y, si hay sospecha, realizar poligrafía, pulsioximetría nocturna o polisomnografía, según esté indicado.
- **Ecocardiografía.** Se debe realizar a todos los pacientes con sospecha clínica. Además, se realizará para *screening* en pacientes asintomáticos de riesgo: esclerosis sistémica, familiares de primer grado de pacientes con HAP hereditaria, hipertensión portal previa valoración de TIPS o trasplante hepático.

Proporciona una serie de medidas para estimar la probabilidad de HP y la severidad de la misma; también aporta información acerca de posibles causas (grupo 2).

Los principales datos de probabilidad de HP son: velocidad pico de regurgitación tricuspídea, índice de excentricidad del VD, relación de diámetros basales de ambos ventrículos, tiempo de aceleración en el tracto de salida del VD, diámetro de la arteria pulmonar, tamaño y variabilidad inspiratoria de la vena cava inferior, área de la aurícula derecha y derrame pericárdico.

En la tabla 3 se recoge la probabilidad de HP en función de los principales hallazgos ecocardiográficos.

- **Gammagrafía V/Q.** Un estudio de perfusión normal hace improbable el diagnóstico de HPTEC.
- **Angio-TC de arterias pulmonares.** Tiene su utilidad sobre todo en la HPTEC, tanto para el diagnóstico como para determinar la accesibilidad quirúrgica/endovascular de las lesiones.
- **Resonancia magnética cardíaca.** Es el estándar para la evaluación del ventrículo derecho ya que proporciona medidas seguras de la anatomía y el volumen de las cámaras cardíacas, masa, función, flujo y perfusión miocárdica. Su uso se está incrementando en centros expertos en el diagnóstico y manejo de la hipertensión pulmonar.
- **TC de tórax.** Se realiza de rutina para excluir patología pulmonar parenquimatosa. Los principales hallazgos en hipertensión pulmonar son: aumento de diámetro de la arteria pulmonar (> 3 cm tiene una E 89% y un VPP 97%), relación entre diámetros de arteria pulmonar y aorta ascendente ≥ 1 , relación diámetros arterias/bronquios segmentarios > 1.
- **Análisis de laboratorio.** Se requiere realizar un análisis de sangre completo que incluya como mínimo un panel metabólico, de autoinmunidad y tests serológicos de VIH. La determinación de los niveles de NT-proBNP es fundamental para estratificar el riesgo y, junto con otros parámetros, guiar el manejo terapéutico.
- **Test de ejercicio de 6 minutos.** Se correlaciona con parámetros hemodinámicos, de clase funcional y de supervivencia; además, se incluye en todos los ensayos terapéuticos para evaluar progresión y respuesta al tratamiento. También sirve para estratificar el riesgo y guiar decisiones terapéuticas.

- **Cateterismo cardíaco derecho.** En obligatorio para el diagnóstico. Es el procedimiento que permite medir directamente la hemodinámica pulmonar, el gasto cardíaco y calcular la RVP. Es un paso necesario dentro del algoritmo diagnóstico, nos permite diferenciar el tipo de hipertensión (precapilar, poscapilar o combinada) como paso previo a la elección del tratamiento más adecuado, y nos aporta información pronóstica para la estratificación del riesgo.

Test de vasorreactividad: se considera positiva una disminución de la PAPm > 10 mmHg, con un valor absoluto de PAPm < 40 mmHg y sin descenso asociado del gasto cardíaco, tras la administración de óxido nítrico inhalado (o epoprostenol o adenosina e.v. o).

- **Técnicas en investigación.** Ecocardiografía 3D, resonancia magnética de flujo 4D y PET-TC.

- No se recomienda la anticoagulación generalizada de los pacientes con HAP. Los escenarios para su inicio serán los mismos que en pacientes sin HAP.

Tratamiento farmacológico

Calcioantagonistas

Indicados en pacientes con una prueba de vasorreactividad positiva. Se recomienda emplear diltiazem (dosis máxima, 720 mg/día), nifedipino (dosis máxima, 240 mg/día) o amlodipino (20 mg/día), en monoterapia y por vía oral⁽³⁾. Aproximadamente la mitad de los pacientes mantiene una respuesta positiva a largo plazo; por tanto, una vez iniciado el tratamiento será necesaria la reevaluación hemodinámica a los 3-6 meses de alcanzar la dosis objetivo. Se considerará respondedor cuando mantenga una CF I-II con valores hemodinámicos normalizados. Si no se consigue este objetivo está indicado el inicio de fármacos vasodilatadores específicos.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Hipertensión arterial pulmonar (HAP): grupo 1

Objetivo terapéutico

Tener al paciente en una situación de bajo riesgo de mortalidad (Tabla 2). El riesgo se definirá antes de empezar el tratamiento y en el seguimiento, que se recomienda cada 3-6 meses, incluso en los pacientes con respuesta clínica satisfactoria⁽³⁾. Una vez alcanzado el bajo riesgo se deberá mantener el tratamiento con el que se ha conseguido alcanzar esa situación.

Medidas generales y de soporte

- Evitar el embarazo.
- Rehabilitación cardíaca supervisada y actividad física aeróbica no extenuante.
- Vacunación antigripal anual, antineumocócica y frente a coronavirus.
- Oxigenoterapia continua domiciliaria si $paO_2 < 60$ mmHg. Oxigenoterapia portátil en caso de desaturación al esfuerzo. En los viajes en avión se aconseja el uso de oxígeno suplementario.
- Diuréticos de asa o antagonistas de la aldosterona en caso de fracaso del VD y retención hídrica⁽³⁾.
- Control de frecuencia cardíaca en arritmias auriculares, evitando betabloqueantes (digoxina).
- Corrección del déficit de hierro.

Terapia específica

Indicada en pacientes con HAP y test de vasorreactividad negativo, o con test de vasorreactividad positivo pero falta de respuesta a calcioantagonistas a largo plazo.

Los fármacos específicos se clasifican en función de la vía sobre la que actúan:

- **Vía de la endotelina.** *Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE):* ambrisentán (dosis máxima de 10 mg/24 h), bosentán (dosis máxima de 125 mg/12 h) y macitentan (dosis máxima de 10 mg/24 h). Todos se administran vía oral. Entre sus efectos secundarios destacan: hepatotoxicidad con ambrisentán y bosentán, y anemia con macitentan. Están indicados en clase funcional (CF) II-IV en monoterapia o en tratamiento combinado con otros vasodilatadores pulmonares.
- **Vía del óxido nítrico.** *Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE5) y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (EGCs).* Los IPDE5 disponibles en España son sildenafil y tadalafil, ambos se administran por vía oral, sildenafil a dosis máxima de 40-80 mg/8 h y tadalafil a dosis máxima de 40 mg/24 h. El único EGCs es riociguat, también vía oral, a dosis máxima de 2,5 mg/8 h. Está contraindicada la administración conjunta de IPDE5 y EGCs, así como la administración de cualquiera de ellos junto con nitratos.

- **Vía de las prostaciclinas.** *Análogos de la prostaciclina* (epoprostenol, por vía intravenosa en infusión continua; iloprost, por vía inhalada, y treprostinil, por vía subcutánea en infusión continua) y *agonistas de los receptores IP de la prostaciclina* (selexipag, por vía oral con una dosis de inicio de 200 mg/12 h y una dosis máxima de 1.600 mg/12 h).

Monoterapia

Se empleará únicamente en determinadas situaciones de bajo riesgo:

- HAP en tratamiento previo con monoterapia durante > 5-10 años y que mantiene bajo perfil de riesgo.
- HAP > 75 años con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca con FEVI preservada (HTA, DM tipo 2, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, obesidad).
- HAP con alta sospecha de EVOP/HCP.
- HAP asociada a VIH, hipertensión portal o cardiopatía congénita no corregida.
- Paciente en bajo riesgo (CF-I, RVP < 4 UW, función sistólica de VD normal, PAPm < 30 mmHg).
- Si el tratamiento combinado está contraindicado (hepatopatía avanzada).

Doble terapia vasodilatadora

Es el tratamiento de inicio recomendado en la mayoría de pacientes en riesgo bajo o intermedio al diagnóstico⁽¹⁵⁾. Se basa en la combinación de un IPDE5 con un ARE. Combinaciones como tadalafilo + ambrisentán⁽¹⁶⁾ o tadalafilo + macitentán han demostrado superioridad frente a la monoterapia. No se recomienda la combinación de sildenafil y bosentán por las posibles interacciones.

En pacientes en riesgo intermedio a pesar de tratamiento con doble terapia vasodilatadora se han demostrado los beneficios del cambio de IPDE5 por riociguat⁽¹⁷⁾.

Triple terapia vasodilatadora oral con selexipag

Recomendada en pacientes en situación de riesgo intermedio a pesar del tratamiento con doble terapia oral, en aquellos pacientes en una situación de mayor riesgo, pero no candidatos a prostaciclinas sistémicas, y en el destete de prostaciclinas sistémicas en pacientes seleccionados.

Cambio de prostaciclinas sistémicas a selexipag: únicamente en pacientes que permanecen estables durante al menos un año en situación de bajo riesgo estando en tratamiento con prostaciclinas sistémicas a dosis menores de 25 ng/kg/min y sin datos de severidad hemodinámica (RVP < 4 UW). La introducción de selexipag debe realizarse de forma solapada al descenso de las prostaciclinas, lenta y progresivamente.

Triple terapia con prostaciclinas sistémicas

Indicada en pacientes en situación de alto riesgo, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento⁽¹⁵⁾. Se debe priorizar el uso de las prostaciclinas, titulándose progresivamente hasta una dosis mínima de 8-10 ng/kg/min. Posteriormente, se introducirá el IPDE5 y, finalmente, el ARE.

Tratamientos invasivos

- **Septostomía auricular con balón.** Consiste en realizar un cortocircuito derecha-izquierda abriendo una comunicación entre ambas aurículas a través de la fosa oval, consiguiendo así una disminución de la presión de aurícula derecha y aumento de la precarga del ventrículo izquierdo, con el consiguiente incremento del gasto cardiaco. Está indicada en pacientes en CF IV, con fallo de VD y síncope recurrente, como tratamiento puente en espera de trasplante o como terapia paliativa para control de síntomas.
- **Trasplante pulmonar.** Habitualmente bipulmonar. Está indicado en pacientes jóvenes sin comorbilidad asociada, cuando no existe respuesta al máximo tratamiento médico⁽³⁾.

Consideraciones según el subtipo:

- **Enfermedades del tejido conectivo.** El tratamiento de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo y HAP debe seguir las recomendaciones generales de la HAP. La anticoagulación oral condiciona un peor pronóstico, por lo que solo se empleará en casos con predisposición a la trombofilia (anticuerpos antifosfolípidicos)⁽¹⁸⁾. El tratamiento inmunosupresor puede beneficiar a los pacientes con HAP asociada a LES o EMTC⁽¹⁹⁾.
- **Infección por VIH.** Deben tenerse en cuenta las interacciones con algunos antirretrovirales.
- **EVOP/HCP.** Los vasodilatadores pulmonares pueden producir edema pulmonar en estas entidades,

por lo que el tratamiento debe iniciarse con monoterapia a dosis bajas, con titulación lenta y siempre asociado a diuréticos a dosis altas. Si el paciente presenta buena tolerancia y mantiene riesgo intermedio o alto se puede valorar tratamiento combinado, aunque es preferible evitar la triple terapia. En caso de requerir prostaciclina es preferible el epoprostenol. Estos pacientes deben ser remitidos para evaluación de trasplante al diagnóstico.

Hipertensión pulmonar secundaria a patología cardíaca: grupo 2

El abordaje se basa en optimizar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC). Con frecuencia, la HP de la IC con FE reducida es reversible con fármacos, al menos parcialmente, ya que predomina el componente pasivo. La optimización del tratamiento médico, así como la terapia de resincronización, reducen de forma significativa la PCP y secundariamente la PAPm. Se desaconseja la utilización de vasodilatadores pulmonares⁽²⁰⁾. Los pacientes con HP combinada (pre y poscapilar) grave deben ser remitidos a un centro experto para manejo individualizado.

Hipertensión pulmonar secundaria a patología respiratoria: grupo 3

Deben remitirse a una Unidad de Trasplante Pulmonar los pacientes que pudieran ser subsidiarios de ello.

En líneas generales el manejo es la optimización del tratamiento de la enfermedad de base, con especial atención a las terapias respiratorias: CPAP o ventilación no invasiva en trastornos respiratorios durante el sueño o síndrome hipoventilación-obesidad y oxigenoterapia si $\text{paO}_2 < 60$ mmHg.

Actualmente no existe ningún fármaco vasodilatador pulmonar autorizado para la HP grupo 3. No se recomienda el tratamiento específico en HP leve-moderada. En HP severa o pacientes en lista de espera de trasplante deben ser remitidos a un centro especializado para tratamiento individualizado, pudiendo plantearse el inicio de tratamiento en algunos casos con el objetivo de aliviar los síntomas propios de la disfunción del VD (síncope, edemas, astenia y dolor torácico). La primera opción terapéutica recomendada son los IPDE-5, si bien no existe ningún ensayo clínico que lo avale. El treprostinil inhalado es el único vasodilatador que ha demostrado una mejoría en la distancia

recorrida en la PM6M en pacientes con HP secundaria a enfermedad pulmonar intersticial⁽²¹⁾.

En fibrosis pulmonar idiopática está contraindicado el uso de ambrisentán y de riociguat⁽²⁰⁾.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: grupo 4

- *Tromboendarterectomía (TEA) pulmonar*: es el tratamiento de elección cuando los trombos son proximales y accesibles.
- *Angioplastia pulmonar con balón*: indicado para pacientes con lesiones obstructivas no accesibles mediante TEA^(22,23).
- *Tratamiento farmacológico*: está indicada la anticoagulación indefinida, incluso tras la TEA. Se recomienda el uso de antivitamina K.

En cuanto a tratamiento vasodilatador, está indicado en pacientes desestimados para TEA y en aquellos en los que persiste la HP tras la cirugía. Se debe usar monoterapia de inicio con riociguat⁽²⁴⁾. En caso de pacientes en riesgo intermedio o alto se realizará tratamiento combinado con doble o triple terapia. Se han demostrado efectos beneficiosos con macitentan y de forma parcial con bosentan⁽²⁵⁻²⁷⁾. Si se requiere tratamiento con prostaciclina, el treprostinil subcutáneo es de elección⁽²⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(1): 1801913.
2. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010; 137(2): 376-87.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46: 903-75.
4. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in european caucasians and meta-analysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010; 37(11): 2290-8.
5. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jaïs X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2019; 28(153): 190023.
6. Gavilanes F, Fernandes CJC, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in schistosomiasis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22(5): 408-14.

7. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021; 385(25): 2361-76.
8. Sánchez Gómez JF, Tabernero Huguet E, Ruiz Iturriaga LA. Hipertensión pulmonar. En: Soto Campos JG., ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología.* 3ª ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 501-9.
9. Escribano-Subías P, Blanco I, López-Meseguer M, Jiménez López-Guarch C, Román A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012; 40(3): 596-603.
10. Clark CB, Horn EM. Group 2 Pulmonary hypertension: Pulmonary Venous Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2016; 34(3): 401-11.
11. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary hypertension in valvular disease: A comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC Group. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(1): 83-99.
12. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodríguez-Roisin R, Ríos J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1313-20.
13. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006; 129(3): 746-52.
14. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 13S-24.
15. Boucly A, Savale L, Jais X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204(7): 842-54.
16. Galìè N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015; 373(9): 834-44.
17. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(6): 573-84.
18. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anti-coagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the comparative prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014; 129(1): 57-65.
19. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2006; 130(1): 182-9.
20. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: summary of recommendations. *Arch Bronconeumol (engl ed).* 2018; 54(4): 205-15.
21. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2021; 384(4): 325-34.
22. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, Ishiguro Hm Shimura N, Fukuda K, et al. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2016; 134(24): 2030-2.
23. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithecker A, Fuge J, Krombach GA, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J.* 2017; 49(6): 1602409.
24. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 319-29.
25. Van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC. Long-term real world clinical outcomes of macitentan therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med.* 2020; 167: 105966.
26. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(10): 785-94.
27. Van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ. Bosentan or macitentan therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Lung.* 2019; 197(6): 753-60.
28. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(3): 239-48.