

# Hipertensión pulmonar

J.F. Sánchez Gómez, E. Taberero Huguet, L.A. Ruiz Iturriaga

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que cursa con elevación de la presión en la circulación pulmonar que deriva de una gran variedad de procesos clínicos y puede complicar la mayoría de las enfermedades cardíacas y respiratorias. Se define por presiones media en la arteria pulmonar (PmAP)  $\geq 25$  mmHg en reposo, evaluadas por cateterismo cardíaco derecho.

La HP produce hipertrofia, sobrecarga, fallo del ventrículo derecho (VD) y finalmente la muerte. Frecuentemente se diagnostica en estadios finales de la enfermedad y ello está asociado a una alta mortalidad. En el último symposium mundial (5º) de Niza de 2013 se actualizó su clasificación y tratamiento. Esta se hace en base a características fisiopatológicas y mecanismos de enfermedad comunes y tratamiento similar (Tablas 1 y 2).

## CLASIFICACIÓN

### Grupo 1

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) corresponde a un subgrupo específico de HP. Se define como PmAP  $\geq 25$  mmHg con presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales definidas por presión pulmonar capilar enclavada (PCAP)  $\leq 15$  mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP)  $> 3$  uW. En este grupo destaca la **forma idiopática** (HAPi), llegándose a su diagnóstico una vez que se han descartado otras causas, ausencia de historia familiar y de otras enfermedades o factores de riesgo.

**Formas hereditarias:** las mutaciones en el gen BMPR2 supone el 70% de los casos familiares y el 20% de los esporádicos; sin embargo la penetrancia es baja y el riesgo de desarrollar HP en los portadores de esta mutación es del 20%. Otros genes o factores que pueden estar alterados son: SMAD9, familia de TGF $\beta$ , ALK-1, Caveolin-1, endoglin y KCNK3.

**HP inducida por drogas:** se han relacionado claramente: aminorex, benfluorex y fenfluramina y con probabilidad, inhibidores de la recaptación de la serotonina (en embarazadas) y dasatinib, empleado en tratamiento de leucemias y anfetaminas.

**HP asociada a conectivopatías:** afecta a entre un 5-12% de los pacientes con esclerodermia, puede estar asociada o no a infiltrados pulmonares. También puede aparecer HP en el lupus, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide, síndrome Sjögren y dermatomiositis. Su presencia acorta la vida de estos pacientes y tiene peor pronóstico que la HAPi.

**HP relacionada con el VIH:** prevalencia del 0,46% en los infectados.

**Hipertensión portal:** hasta un 6% de los pacientes desarrollan HP, independientemente de la severidad de la disfunción hepática. Su existencia implica gran mortalidad en el trasplante hepático.

**Cardiopatías congénitas (CC):** un 10% de adultos con CC desarrollan HP.

**Otras.** Esquistosomiasis: puede suponer hasta un 20% de casos de HAP en países con esta endemia, tiene un curso clínico más benigno con mortalidad a los 3 años del 15%. La enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) y la hemangiomatosis capilar pulmonar

tienen hallazgos característicos en la TAC y curso clínico parecido.

### Grupo 2

**HP en enfermedades cardíacas izquierdas:** enfermedades valvulares y fallo cardíaco izquierdo. Es el grupo que supone más casos de HP. Se estima que los pacientes con fallo sistólico tienen prevalencia de HP del 70% y hasta el 85% en los que tienen fallo cardíaco diastólico, habría que tener este factor en cuenta, sobre todo en pacientes mayores, mujeres y con síndrome metabólico. En este grupo, la PCAP es > 15 mmHg. Si con un tratamiento adecuado de la insuficiencia cardíaca persisten cifras muy elevadas de HP, valorar la coexistencia de otras causas.

### Grupo 3

**Enfermedades pulmonares e hipoxia:** supondrían la segunda causa de HP. Los procesos más frecuentes serían: EPOC (pueden desarrollarla entre el 30-80%); enfermedades intersticiales pulmonares y más severa si coexisten enfisema y fibrosis. En general suele ser leve, con presiones pulmonares algo mayores de 20 mmHg, aunque en subgrupo (< 10%) pueden llegar a 35-40 mmHg y conlleva un aumento de la mortalidad. La prevalencia de HP entre los pacientes con SAHS varía entre el 17 y el 70%, suele ser leve y es más probable en pacientes con síndrome de obesidad hipoventilación, con valores de PmAP > 40 mmHg hasta el 31% de los casos.

### Grupo 4

**HP debida a tromboembolismo pulmonar crónico (HPTEC):** Prevalencia 4,5% tras haber sufrido un TEP, sobre todo en los dos primeros años, aunque el antecedente de haber sufrido este no es evidente hasta en un 40% de los casos. La gammagrafía V/Q es de elección para su detección. La angiografía pulmonar con sustracción digital es el procedimiento necesario para evaluar HPTC y definir su posible cirugía.

### Grupo 5

Enfermedades que producen HP por mecanismos desconocidos o multifactoriales.

### PATOBIOLOGÍA

En la HAP se afectan arterias pulmonares pequeñas < 500 µm, las lesiones pueden incluir una combinación

**TABLA 1.** Clasificación de la hipertensión pulmonar, actualizada sobre Niza, 2013.

1. **Hipertensión arterial pulmonar**
  - 1.1 HAP idiopática
  - 1.2 HAP hereditaria
    - 1.2.1 BMPR2
    - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
    - 1.2.3 Desconocida
  - 1.3 Inducida por drogas y tóxicos
  - 1.4 Asociada con:
    - 1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo
    - 1.4.2 Infección VIH
    - 1.4.3 Hipertensión portal
    - 1.4.4 Enfermedades cardíacas congénitas
    - 1.4.5 Esquistosomiasis
- 1'. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o hemangiomas capilar pulmonar
- 1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2. **Hipertensión pulmonar debida a enfermedad del hemicorazón izquierdo**
  - 2.1 Disfunción sistólica
  - 2.2 Disfunción diastólica
  - 2.3 Enfermedad valvular
  - 2.4 Enfermedades congénitas o adquiridas por obstrucción del tracto de salida y miocardiopatías congénitas
3. **Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia**
  - 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - 3.2 Enfermedad intersticial pulmonar
  - 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
  - 3.4 Trastronos respiratorios del sueño
  - 3.5 Trastornos de hipoventilación alveolar
  - 3.6 Exposición crónica a altitudes elevadas
  - 3.7 Enfermedades pulmonares del desarrollo
4. **Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica**
5. **Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados**
  - 5.1 Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
  - 5.2 Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis
  - 5.3 Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos del tiroides
  - 5.4 Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmental

de hipertrofia de la capa media, proliferación de la íntima con cambios fibróticos, engrosamiento de la adventicia con infiltrados inflamatorios perivasculares, lesiones plexiformes y trombóticas. Al contrario que en la EPVO, las venas apenas están afectadas. La vasoconstricción

**TABLA 2.** Definiciones hemodinámicas de HP.

Definición	Características	Grupos clínicos
Hipertensión pulmonar	PmAP $\geq$ 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PmAP $\geq$ 25 mmHg, PCAP $\leq$ 15 mmHg	1,3,4, algunas del grupo 5
HP postcapilar	PmAP $\geq$ 25 mmHg y PCAP $>$ 15 mmHg	2 y algunas del grupo 5

pulmonar sería un evento temprano en el inicio de la enfermedad producida por una función anormal de los canales de potasio y disfunción endotelial caracterizada por una sobreproducción de vasoconstrictores como la endotelina 1 y disminución de los vasodilatadores como óxido nítrico y prostaciclina. Todo esto incrementa el tono vascular y conduce a un remodelado. Otros mediadores implicados serían: IL-1 y 6, TNF alfa, angiopoyetinas, serotonina, BMPRs, TGBbeta. También se ha observado proteólisis de la matriz extracelular y fenómenos de autoinmunidad. Existe una teoría metabólica que propone un denominador común a las anomalías moleculares que causarían supresión mitocondrial (con inhibición de la oxidación de la glucosa) en las células vasculares pulmonares y supondría la identificación de nuevos objetivos terapéuticos.

### EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

Hay pocos datos epidemiológicos fiables de HP. En países europeos se estima una prevalencia de HP de 150 por millón. La causa más frecuente son las enfermedades del corazón izquierdo, seguidas de enfermedades pulmonares, HAP y postrombótica.

La prevalencia de HAP se sitúa entre 15-60/millón. En el registro francés se estimó una incidencia de 2,4 casos/millón y año, las causas idiopática, familiar e inducidas por anorexígenos suponían el 39%; 3% y 9%, respectivamente, la otra mitad tenían comorbilidades causantes: conectivopatías: 15%, cardiopatías congénitas: 11%, hipertensión portal: 10% e infección VIH: 6,2%. El 75% se diagnosticó en clase funcional III-IV con PmAP:  $55 \pm 15$  mmHg, con un retraso diagnóstico de 27 meses.

En el registro americano REVEAL, la edad media es de 51 años, con predominio de mujeres 3:1. La supervivencia para la HAP fue a los 1,3 y 5 años: 91%, 74%, 65%, respectivamente, similar a la del registro español.

**Screening en poblaciones de alto riesgo:** familiares de pacientes con HP hereditaria, infección VIH, enfermedades hepáticas, enfermedades cardíacas con-

génitas, hemólisis crónica, enfermedades del tejido conectivo. En pacientes con esclerodermia se realizó estudio prospectivo, DETECT, para pacientes asintomáticos (con más de 3 años desde el diagnóstico y con DLCO  $<$  60%) se estableció un algoritmo en dos escalones: paso 1: presencia de telangiectasias, anticuerpos anticentrómero, eje derecho en EKG y valores de DLCO y NT-proBNP: sensibilidad del 97%; paso 2: ecocardiografía; con esta aproximación solo escaparon al diagnóstico un 4% de pacientes con HP.

### SÍNTOMAS Y SIGNOS

Un 21% de los pacientes tiene síntomas 2 años antes de llegar al diagnóstico: disnea, fatiga, dolor torácico (causado por desajustes entre la perfusión coronaria y la presión del VD), síncope (por arritmias, o ejercicio excesivo que conducen a un bajo gasto cardíaco), palpitaciones y edema periférico son los más comunes.

Ingurgitación yugular, reflujo hepato-yugular, edemas periféricos, auscultación con acentuación del componente pulmonar del 2º tono, galope S4. Signos de enfermedades hepáticas, telangiectasias orales, fenómeno de Raynaud, acropaquias (en CC o EPVO).

### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

#### Electrocardiograma

Datos de hipertrofia de VD y eje derecho, presentes en el 80% de los pacientes, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. Las arritmias, las más frecuentes, flutter y fibrilación auriculares ensombrecen el pronóstico, presente en estadios avanzados de la enfermedad.

#### Rx de tórax

Atenuación de las marcas vasculares en la periferia, engrosamiento de la arteria pulmonar principal a nivel hilar; en proyección lateral, disminución del espacio retroesternal causada por el ensanchamiento del VD.

**TABLA 3.** Estimación de probabilidad de HP por ecocardiografía.

VPRT m/s	Otros signos de HP	Probabilidad de HP
≤ 2,8 o no medible	No	Baja
≤ 2,8 o no medible	Sí	Intermedia
2,9-3,4	No	Intermedia
2,9-3,4	Sí	Alta
> 3,4	No requeridos	Alta

### Test de función pulmonar y estudio de sueño

Se detectan reducciones moderadas en TLC, FVC, DLCO. En pacientes con síndrome de CREST los valores de DLCO son inferiores a los de pacientes con esclerodermia sin HP. En la gasometría arterial la PaO<sub>2</sub> suele ser normal o ligeramente baja, aunque es frecuente la desaturación en ejercicio. En todos los pacientes con sospecha de HP se recomienda investigar síntomas nocturnos y si hay sospecha realizar poligrafía/oximetría nocturna.

### Ecocardiografía

Se debe realizar a todos los pacientes con sospecha de HP. Permite excluir la existencia de cardiopatía izquierda, valvulopatías o cardiopatías congénitas y detectar hallazgos sugestivos de HP como dilatación de ventrículo y aurícula derechos con cámaras izquierdas normales. Nos permite calcular el valor de la PSAP por medio de la velocidad pico de la regurgitación tricuspídea (VPRT), índice de excentricidad del VI, posición y curvatura del septo interventricular y contractilidad del VD que puede medirse por diversos índices como el TAPSE (excursión sistólica del anillo tricuspídeo) y Tei. En la guía de la ERS/ERC se propone una estimación de la probabilidad de HP teniendo en cuenta la información de los datos ecocardiográficos (Tabla 3). El valor de la PSAP se obtiene por la evaluación de parámetros difíciles de medir con precisión, no es un indicador adecuado en la toma de decisiones terapéuticas, no tiene valor pronóstico y no sustituye al cateterismo cardíaco derecho (CCD) para el diagnóstico de HP. Valores entre 35-40 mmHg y existencia de síntomas implicarían practicar estudios más complejos.

### Gammagrafía V/Q

Es el método de elección para descartar HPTC, sensibilidad del 95% y especificidad del 94-100%.

### Resonancia magnética

De gran ayuda en la evaluación de la morfología, función del VD y también del gasto cardíaco, la evolución de estos parámetros puede ser útil en el seguimiento como test no invasivo.

### TAC

Puede ofrecer diagnóstico de TEP y detectar la presencia de enfermedades parenquimatosas pulmonares subyacentes. El hallazgo de engrosamiento de los septos interlobulares, opacidades centrilobulares en vidrio deslustrado y adenopatías mediastínicas en paciente con HP nos debe hacer sospechar la posibilidad de EPVO como causa. En centros especializados el uso de angioTAC multidetector tiene unas altas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HPTC.

### Análisis de laboratorio

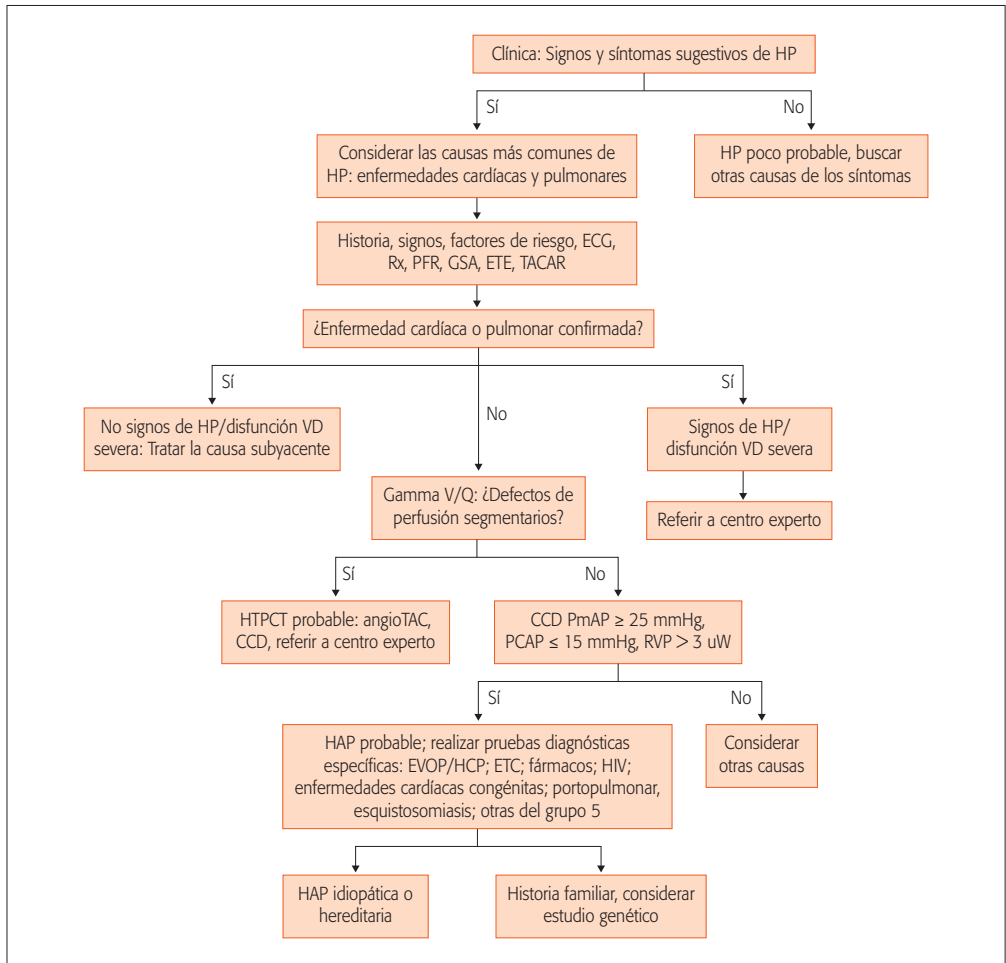
Hemograma, hormonas tiroideas, función hepática; autoanticuerpos (ANA, anticardiolipina en lupus y anticuerpos anticentrómero y U3 RNP en esclerodermia), serología VIH. Estudio de trombofilia si se sospecha HPTC. Valores de BNP y NT-proBNP se han asociado a disminución de la supervivencia si > 180 y > 1.500, respectivamente.

### Test de ejercicio de 6 minutos

Se correlaciona con parámetros hemodinámicos, clase funcional y supervivencia, < 380 m implica mal pronóstico. Se incluye en todos los ensayos terapéuticos para evaluar progresión y respuesta al tratamiento. Si el test de marcha es > 500 m, el test de esfuerzo con cicloergómetro permite detectar reducciones en el consumo máximo de O<sub>2</sub>, umbral anaerobio y del end-tidal CO<sub>2</sub>.

### Cateterismo cardíaco derecho

Es necesario para confirmar el diagnóstico y establecer un pronóstico. Evaluación hemodinámica: PAP,



**Figura 1.** Esquema diagnóstico de hipertensión pulmonar.

RVP, gradiente transpulmonar diastólico, medición de presiones de llenado de cavidades izquierda y muy importante para poder diferenciar HAP de la hipertensión venosa pulmonar: PCAP y respuesta a sobrecarga de líquidos. Además nos permite mediciones de saturación de  $O_2$  a distintos niveles para evaluar defectos septales y realizar el test de vasorreactividad. Este solo debe hacerse a los pacientes con HAP para identificar a los respondedores a los antagonistas del calcio. La positividad al test se define por disminución en  $PmAP \geq 10$  mmHg;  $PmAP \leq 40$  mmHg y no cambios o aumento del gasto cardíaco durante el test. Los fármacos de elección son óxido nítrico y epoprostenol, también se admiten adenosina e iloprost.

La medición de presión en aurícula derecha, índice cardíaco y saturación de  $O_2$  venosa mixta son los mejores marcadores de la función del VD y son muy útiles en el pronóstico.

En pacientes con enfermedades del corazón izquierdo se debe evitar el CCD, es fácil identificar a aquellos que tienen fallo cardíaco con reducción de FE o severa afectación valvular pero menos en aquellos que cursan con insuficiencia cardíaca diastólica con FE de eyección preservada. La edad avanzada y presencia de comorbilidades como HTA, cardiopatía isquémica, ausencia de agrandamiento de AD, altas presiones sistólicas en arteria pulmonar y en la aurícula derecha y alto gasto cardíaco son buenas

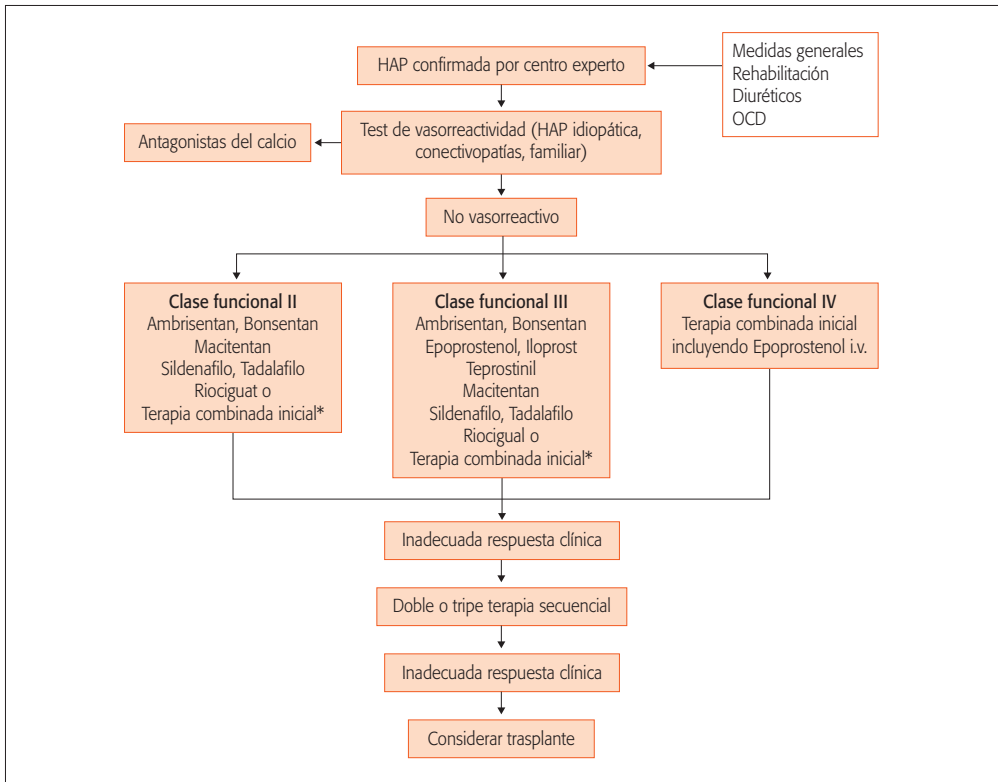


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar.

variables para diferenciar la hipertensión venosa pulmonar de la HAP.

### ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

El tratamiento de la HAP ha ido evolucionando en complejidad y evidencia, incluyendo criterios de valoración de severidad y de respuesta al tratamiento.

### Objetivos del tratamiento

Se considera que los objetivos del tratamiento se han conseguido si se logra:

- Mantener una clase funcional I-II de la NYHA.
- VD normal o casi normal en tamaño y función medido por ecocardiografía o RMN, ausencia de derrame pericárdico y área de aurícula derecha < 18-26 cm<sup>2</sup>.
- Distancia recorrida en 6MWT > 440 m (380 en algunas guías).
- Niveles de BNP normales.

- Parámetros hemodinámicos: presión en aurícula derecha < 8 mmHg e índice cardíaco > 2,5 a 3 L/min/m<sup>2</sup>.
- Test de esfuerzo cardiopulmonar con un pico de consumo de oxígeno > 15 ml/min/kg y equivalentes ventilatorios de CO<sub>2</sub> < 45 L/min.

Se recomienda una valoración multidimensional cada 3-6 meses para evaluar respuesta al tratamiento y el riesgo de empeoramiento o muerte del paciente.

El algoritmo terapéutico actual se muestra en la figura 2.

### Recomendaciones generales y terapia básica

El embarazo se asocia a alta mortalidad y se aconseja su prevención aunque existen recientes publicaciones de embarazos con éxito en pacientes bien controladas.

Se recomienda rehabilitación y entrenamiento bajo supervisión que han demostrado mejorías en calidad de vida y en el test de marcha.

La oxigenoterapia domiciliar está indicada para mantener la saturación de O<sub>2</sub> por encima del 90%.

Los diuréticos, especialmente la espirolactona, pueden mejorar a los pacientes con fallo ventricular derecho. La digoxina se emplea en casos de cor pulmonale y fibrilación auricular.

La utilización de tratamiento anticoagulante específico no está basada en estudios controlados pero la predisposición de estos pacientes a eventos trombóticos, así como el fallo cardíaco, la vida sedentaria y el hallazgo de trombosis en las autopsias de estos pacientes favorecen su recomendación excepto en la hipertensión portopulmonar con varices esofágicas.

La anemia es común en pacientes con HTP (> 40% de pacientes) y se recomienda hacer búsqueda activa y tratamiento de la deficiencia de hierro.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO

El tratamiento vasodilatador pulmonar está indicado en los pacientes del grupo 1 y en los del grupo 4 no candidatos a tromboendarterectomía o con HP residual tras cirugía. En los estudios realizados siempre responden mejor las formas idiopáticas. No se considera indicado para los grupos 2 y 3.

### Antagonistas del calcio

En los pacientes con un test de vasorreactividad agudo positivo, entre un 10 y un 15% de todos los casos, deben utilizarse antagonistas de los canales del calcio a dosis elevadas, nifedipino 120-240 mg/día y diltiazem 240-720 mg/día, pero solo en la mitad de ellos la respuesta es mantenida. Los efectos secundarios suelen ser hipotensión y edema periférico. Están indicados únicamente en HAP primaria, familiar y asociada a drogas en clase funcional I o II.

Los fármacos específicos para la HAP se clasifican según sus vías de acción en tres grandes grupos. Todos han demostrado mejoría en síntomas, capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos y casi todos retrasan el tiempo hasta el deterioro.

### 1. Fármacos de la vía de la endotelina-1

La activación del sistema de la endotelina causa vasoconstricción y proliferación vascular, a través de la unión a las isoformas de receptores A y B en el mus-

culo liso. Los fármacos bloqueadores de los receptores de la endotelina han demostrado su utilidad en HAP idiopática y asociada a colagenopatías. Se administran por vía oral.

**Ambrisentan:** bloqueador selectivo del receptor de la endotelina A. Es poco hepatotóxico (0,8-3%). Puede producir edema periférico.

**Bosentan:** antagonista dual de los receptores de la endotelina. Es del que se dispone más experiencia. También se ha utilizado en niños y en pacientes con síndrome de Eisenmenger. Se metaboliza en el hígado y puede producir un aumento de la ALT hasta en un 10% de los casos, este efecto es dosis dependiente y reversible tras la interrupción. Requiere control mensual de la función hepática.

**Macitentan:** es un antagonista dual de los receptores de la endotelina, último fármaco aprobado de este grupo para pacientes en clase funcional II-III con HAP idiopática, asociada a colagenopatías y cardiopatías congénitas corregidas. Se asoció a anemia en un 4% de los casos.

### 2. Fármacos de la vía del óxido nítrico (NO) y GMP-cíclico (GMP-c)

La disminución de la síntesis de NO y de su señal a través de la NO guanilciclase soluble, el GMP-c, está involucrada en la patogénesis de la HAP aumentando el tono muscular y la proliferación vascular.

**Los inhibidores de la fosfodiesterasa V:** mejoran la actividad del óxido nítrico endógeno, enlenteciendo la degradación del GMP-c al impedir la ruptura de este por la fosfodiesterasa V.

**Sildenafil:** dosis de 20 mg v.o./8 h. Existe también formulación i.v. Los efectos secundarios están relacionados con el efecto vasodilatador.

**Tadalafilo:** es otro inhibidor con mayor potencia, que se administra 40 mg una vez al día. Se han realizado estudios en combinación con antagonistas de la endotelina con buenos resultados.

**Estimulador de de la guanilciclase soluble (GCs):** esta enzima GCs actúa como receptor del óxido nítrico, aumentando la síntesis de GMPc, potenciando el efecto del NO endógeno.

**Riociguat:** ha sido aprobado para el uso en la hipertensión pulmonar postembólica crónica. Su efecto secundario más importante es el síncope (4%). Está contraindicada su asociación a inhibidores de la fosfodiesterasa V por hipotensión.



### 3. Fármacos de la vía de la prostaciclina

La prostaciclina es un derivado del metabolismo del ácido araquidónico del endotelio vascular. Es un potente vasodilatador, inhibe el crecimiento de las células musculares lisas y la agregación plaquetaria.

**Epoprostenol** (prostaciclina sintética): se utiliza desde principios de los 80, es el tratamiento del que se dispone más experiencia clínica y más evidencia científica, habiendo demostrado en ensayos clínicos controlados una mejora en la supervivencia de los pacientes en clase funcional III y IV en pacientes con la forma primaria de la HAP y en las formas asociadas a esclerodermia. Las limitaciones mayores con esta droga son que tiene una vida media de 3 minutos y debe administrarse por un catéter central de forma continua con bomba de infusión. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor mandibular, cefalea, náuseas, enrojecimiento cutáneo, diarrea, que están relacionados con la dosis y suelen ser aceptablemente tolerados. El mayor riesgo lo supone la sepsis relacionada con el catéter (0,1-0,6/paciente y año) o el mal funcionamiento de este.

**Iloprost inhalado:** es un análogo de la prostaciclina con vida media de 20 minutos que se administra por vía inhalada. El mayor inconveniente proviene de su vida media corta por lo que debe inhalarse entre 6 y 12 veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes son la tos y los síntomas ligados a la vasodilatación sistémica que produce.

**Teprostitil:** análogo sintético de la prostaciclina, con vida media entre dos y tres horas, por lo que se puede administrar por vía subcutánea en infusión continua. En el 85% de los casos produce dolor local en el punto de infusión, provocando hasta en un 8% la interrupción del tratamiento.

**Beraprost:** análogo de la prostaciclina oral solo aprobado en Japón y Corea.

**Selexipag:** agonista del receptor de la prostaciclina IP, con acción similar a la prostaciclina endógena pero químicamente distinto y con diferente farmacología. Un estudio de 1.156 pacientes ha demostrado un 39% de reducción de eventos negativos incluyendo mortalidad. Todavía no está aprobado para comercialización

No hay comparaciones uno a uno entre los fármacos por lo que la elección dependerá de las características del paciente, vía de administración, experiencia con el fármaco y coste.

### Terapia combinada

La experiencia con terapia de combinación está aumentando. Se ha publicado un reciente metaanálisis que muestra una reducción de empeoramiento clínico con terapia combinada aunque no en mortalidad. Siempre que no se alcancen los objetivos de tratamiento descritos anteriormente, que incluyen alcanzar una clase funcional II y una casi normalización de índice cardíaco y BNP se debe iniciar terapia combinada secuencial. Un reciente estudio de tratamiento en combinación desde el inicio con ambrisentan y tadalafilo mostró un 50% de reducción de eventos adversos frente a la monoterapia por lo que la reciente guía europea plantea su uso desde el inicio en pacientes de alto riesgo.

### INDICACIONES DE CIRUGÍA

Los pacientes en clases III y IV y aquellos que tienen mal pronóstico a pesar del tratamiento médico deben ser referidos para evaluación de trasplante bipulmonar o cardiopulmonar. Los pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva y con hemangiomatosis capilar tienen peor pronóstico y deben ser enviados para evaluación de trasplante desde el diagnóstico.

Otra posibilidad es considerar la septostomía atrial con balón, creando un *shunt* derecha-izquierda que descomprima las cavidades derechas, como paliativa o puente hasta el trasplante aunque debe ser evitada en estadios finales en pacientes con  $\text{SaO}_2 < 85\%$  y presión en aurícula derecha  $< 20$  mmHg.

### TRATAMIENTO EN OTRAS FORMAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Superponible a la HAP idiopática en la asociada a enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas corregidas y en la inducida por tóxicos.

En los casos asociados a lupus y enfermedad mixta del tejido conectivo la terapia inmunosupresora puede ser útil. La anticoagulación conlleva un mayor riesgo de sangrado.

Los pacientes con hipertensión portopulmonar han sido excluidos de casi todos los estudios. Existen problemas con el bosentan por hepatotoxicidad.

Las recomendaciones para el tratamiento de HAP asociada a VIH son similares a las de la HAP idiopática junto con la terapia antirretroviral de alta intensidad. La supervivencia es del 70% a los 5 años. Se han descrito casos de remisión espontánea de la enfermedad. No se recomienda anticoagulación por riesgo de sangrado.



La enfermedad venooclusiva y la hemangiomatosis capilar pulmonar pueden presentar edema pulmonar con el tratamiento; el trasplante pulmonar se considera la terapia de elección.

### **Hipertensión pulmonar en pacientes con patología cardíaca y respiratoria (Grupos 2 y 3)**

En la HP asociada a cardiopatía izquierda el tratamiento es el de la enfermedad subyacente, ya que no se han objetivado beneficios del tratamiento específico de HAP.

En los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño, el tratamiento debe ser CPAP o ventilación no invasiva y si hiciera falta, oxigenoterapia. Los pacientes con EPOC raramente tienen cifras de presión arterial pulmonar por encima de 50 mmHg, si esto ocurre habrá que valorar si existen otras enfermedades asociadas. El diagnóstico mediante ecocardiografía de HP, es muchas veces poco fiable, sobreestimando las cifras en más del 50% de los casos. Aparte de los tratamientos habituales en la EPOC avanzada, no hay estudios que avalen el uso de fármacos específicos.

### **Hipertensión pulmonar tromboembólica (Grupo 4)**

En la enfermedad tromboembólica crónica proximal la tromboendarterectomía es el tratamiento de elección, si las comorbilidades del paciente lo permiten (mortalidad quirúrgica del 5-7%). Es el único tratamiento capaz de curar una forma de hipertensión

pulmonar. Si los pacientes se consideran inoperables (en algunos centros hasta el 37%) o si persiste HAP > 25mmHg tras la intervención quirúrgica (hasta en un 17% de pacientes), el tratamiento de elección es el riociguat. El bosentan también ha demostrado efectos positivos. Se recomienda anticoagulación a largo plazo.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46: 903-75.
2. McLaughlin VV, Sanjiv J, Souza R, Humbert M. Management of pulmonary arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1976-97.
3. Haeck M, Vliegen HW. Diagnosis and treatment of pulmonary Hypertension. *Heart*. 2015; 101: 311-9.
4. McGoon MD, Benza RI, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial Hypertension. *Epidemiology and registries*. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(Suppl D): 51-9.
5. Ismail K, Roberts K, Manning P. OSA and pulmonary hypertension: Time for a new look. *Chest*. 2015; 147: 847-61.
6. Forfia PR, Trow TK. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013; 34: 665-81.
7. Rich JD, Rich S. Clinical diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2014; 130: 1820-30.
8. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(Suppl): D60-72.
9. Escribano-Subias P, Blanco I, López-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.