



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

**VOL 79 SUPLEMENTO 2  
MAYO-JUNIO 2011**

## **Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar**

**Sociedad Argentina de Cardiología – SAC  
Asociación Argentina de Medicina Respiratoria – AAMR  
Sociedad Argentina de Reumatología – SAR**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI  
GUILLERMO KREUTZER  
JOSÉ NAVIA  
RAÚL OLIVERI

## COMITÉ EDITOR

### Director

CARLOS D. TAJER

### Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL

### Directores Asociados

RAÚL BORRACCI  
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE  
JORGE TRAININI

### Delegado por la SAC

JORGE LOWENSTEIN

### Vocales

ADRIÁN CHARASK  
DANIEL CRAGNOLINO  
ANA DE DIOS  
MÓNICA DÍAZ  
MARTÍN DONATO  
BENJAMÍN ELENCAWAIG  
JUAN GAGLIARDI  
PABLO OBERTI  
RODOLFO PIZARRO  
RICARDO SARMIENTO  
JORGE THIERER

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE	LUSCHER, THOMAS
ANTZELEVITCH, CHARLES	MARZILLI, MARIO
BADIMON, JUAN JOSÉ	MAURER, GERALD
BARANCHUK, ADRIÁN	MOHR, FRIEDRICH
BAZÁN, MANUEL	MOSS, ARTHUR
BRUGADA, RAMÓN	NANDA, NAVIN
CAMM, JOHN	NILSEN, DENNIS
CHACHQUES, JUAN CARLOS	NOVITZKY, DIMITRI
DEMARIA, ANTHONY N.	PALACIOS, IGOR
DI CARLI, MARCELO	PANZA, JULIO
FEIGENBAUM, HARVEY	PICANO, EUGENIO
FERRARI, ROBERTO	PINSKI, SERGIO
FERRARIO, CARLOS	RASTAN, ARDAWAN
FLATHER, MARCUS	SICOURI, SERGE
FUSTER, VALENTIN	STOLF, NOEDIR
HERREROS, JESÚS	THEROUX, PIERRE
JAIM ETCHEVERRY, GUILLERMO	TOGNONI, GIANNI
JUFFÉ STEIN, ALBERTO	VENTURA, HÉCTOR
KASKI, JUAN CARLOS	WIELGOSZ, ANDREAS
KHANDERIA, BUOY	ZANCHETTI, ALBERTO
KRUCOFF, MITCHELL W.	ZIPES, DOUGLAS
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS	

## Sociedad Argentina de Cardiología

## COMISIÓN DIRECTIVA

### Presidente

CARLOS M. BARRERO

### Vicepresidente 1°

CÉSAR A. BELZITI

### Vicepresidente 2°

MARIO O. MARTINENGGHI

### Secretaria

ANA M. SALVATI

### Tesorero

GUILLERMO FÁBREGUES

### Prosecretario

ALEJANDRO HITA

### Protesorero

CLAUDIO A. MILITELLO

### Vocales Titulares

ROQUE A. CÓRDOBA  
PABLO G. STUTZBACH  
JORGE A. LOWENSTEIN  
HUGO D. BARRIONUEVO

### Vocales Suplentes

SEBASTIÁN SARAVIA TOLEDO  
ADRIÁN A. CHARASK  
ALBERTO A. FERNÁNDEZ  
ALEJANDRO J. SARRIES

### Presidente Anterior

HÉCTOR R. MAISULS

## COMITÉ DE REDACCIÓN

Luis Alday, Aristóbulo Balestrini, José Luis Barisani, Carlos Barrero, Oscar Bazzino, César Belziti, Gustavo Berri, Daniel Berrocal, Fernando Botto, Jorge Blugerman, Guillermo Bortman, Arturo Cagide, Horacio Capelli, Justo Carbajales, Marcelo Cerezo, Alejandra Christen, Tomás Cianciulli, Gianni Corrado, Alberto Domenech, Saul Drajer, Sergio Dubner, Marcelo Elizari, Ricardo Esper, Horacio Faella, Mariano Falconi, Daniel Ferrante, Juan Gagliardi, Alberto Giniger, Luis Girotti, Miguel Ángel González, Hugo Grancelli, Liliana Grinfeld, Eduardo Guevara, Alfredo Hirschson Prado, Ricardo Iglesias, Mariano Ithuralde, Juan Krauss, Guillermo Kreutzer, Carlos Labadet, Jorge Lax, Julio Lazzari, Jorge Leguizamón, Jorge Lerman, Manuel Lewkowicz, Hugo Londero, Jorge Lowenstein, Roberto Madoery, Pablo Marantz, Osvaldo Masoli, Branco Mautner, Eduardo Mele, Ricardo Migliore, José Milei, Eduardo Moreyra, Gerardo Nau, Daniel Navia, José Navia, Carlos M. Nijensohn, Carlos Nojek, Daniel Nul, Ricardo Ottolenghi, Néstor Pérez Baliño, Ricardo Pesce, Daniel Piñeiro, Rodolfo Pizarro, Gastón Rodríguez Granillo, Yankel Plotkin, Catalina Pramparo, Horacio Prezioso, Alberto Ramos, Alfredo Rodríguez, Alberto Rodríguez Coronel, Jorge Rozlosnik, Ramiro Sánchez, Alvaro Sosa Liprandi, Marcelo Trivi, Augusto Torino, Jorge Trongé, Jorge Ubaldini, Elina Valero, Alberto Villamil, Horacio Zylbersztejn.

La Revista Argentina de Cardiología **agradece** a la **FUNDACIÓN COSSIO** su apoyo permanente y comprometido para la concreción de sus proyectos, como lo ha sido la distribución de la RAC al exterior, la edición de un DVD con la colección completa, entre otros, y actualmente la edición bilingüe electrónica.

**Revista Argentina de Cardiología**, Miembro de A.P.T.A.

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual N° 885536

Indexada en SciELO, LILACS, Latindex y DOAJ

**VOL 79 SUPLEMENTO 2 MAYO-JUNIO 2011**

### Dirección Científica y Administración

Azuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

**Administrador** Néstor F. Sarría - **Secretarias** Patricia López Dowling, María Murillo

### Producción gráfica y editorial

Estudio Sigma S.R.L.: J. E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702

e-mail: estigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Suscripción Anual: \$ 300 - Exterior: 150 dólares



**VOL 79 SUPLEMENTO 2  
MAYO-JUNIO 2011**

---

# Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar

**Sociedad Argentina de Cardiología – SAC**

**Asociación Argentina de Medicina Respiratoria – AAMR**

**Sociedad Argentina de Reumatología – SAR**

---

## **AUTORES:**

### **Director General:**

DR. NORBERTO VULCANO

### **Comité de Redacción:**

DR. ROBERTO BOUGHEN  
DR. LUIS CATOGGIO  
DR. PABLO COMIGNANI  
DRA. MIRTA DIEZ  
DR. LILIANA FAVALORO  
DR. ALBERTO FERNÁNDEZ  
DR. MIGUEL ANGEL GONZÁLEZ  
DRA. DORA HAAG  
DR. RICARDO IGLESIAS  
DR. GUILLERMO MENGA  
DRA. SILVIA QUADRELLI  
DR. GUILLERMO RAIMONDI  
DRA. MARÍA ESTELA TETTAMANTI  
DR. JORGE THIERER  
DR. JORGE UBALDINI  
DR. NORBERTO VULCANO

### **Colaboradores:**

DRA. ADRIANA ACOSTA  
DR. LEANDRO ALDUNATE  
DRA. MARISA ÁLVAREZ  
DR. MARCOS AMUCHASTEGUI  
DR. JOSÉ LUIS BARISANI  
DR. CÉSAR BELZITI  
DR. GUILLERMO BORTMAN  
DR. FRANCISCO CAEIRO  
DR. FELIPE CHERTCOFF  
DR. GUSTAVO CITERA  
DRA. MARÍA LORENA CORONEL  
DRA. VALENTINA DI BOSCIO  
DR. ANDRÉS ECHAZARRETA  
DR. DIEGO ECHAZARRETA  
DR. ENRIQUE FAIRMAN  
DR. ROBERTO FAVALORO

DR. ENRIQUE FISCHMAN  
DR. RICARDO GENÉ  
DR. HUGO GRANCELLI  
DR. EDUARDO GUEVARA  
DR. HUGO LABORDE  
DR. LUIS LEMA  
DR. ADRIÁN LESCOANO  
DRA. LILIA LOBO MÁRQUEZ  
DR. JAVIER CLAUDIO MARINO  
DRA. ADRIANA MARTÍNEZ  
DR. SANTIAGO G. MIRIUKA  
DRA. MARIELA MOURATIAN  
DR. DANIEL NUL  
DRA. GABRIELA OBREGÓN  
DRA. GLORIA OLMEDO  
DR. DIEGO PEREZ DE ARENAZA  
DR. EDUARDO ROQUE PERNA  
DR. SERGIO PERRONE  
DR. JUAN QUINTEROS  
DR. RICARDO REY  
DR. SANTIAGO ROSSI  
DR. OSCAR A. SALOMONE  
DR. ALEJANDRO STEWART HARRIS  
DRA. GRACIELA SVETLIZA  
DRA. GABRIELA TABAJ  
DRA. MARÍA LUJÁN TALAVERA MARÍA  
DR. MARCELO TRIVI  
DRA. MALISA URIBE  
DR. SERGIO VARINI  
DR. HORACIO VENAROTTI  
DRA. ALEJANDRA VILLA  
DRA. ISABEL ZANOTTO

### **Por Área de Consensos y**

#### **Normas:**

DR. JORGE UBALDINI  
(DIRECTOR 2008-2009)  
DR. EDUARDO SAMPÓ  
(DIRECTOR 2010-2011)



# Sumario

---

1	1.	Introducción, definición y clasificación
1	1.1	Introducción
1	1.2	Definición
1	1.3	Clasificación clínica
1	2.	Fisiopatología y Genética
1	2.1	Patología de la hipertensión pulmonar
3	2.2	Fisiopatología de la hipertensión pulmonar
3	2.3	Bases genéticas, epidemiología y factores de riesgo de la hipertensión pulmonar
4	3.	Diagnóstico
4	3.1	Clínica de la hipertensión pulmonar
4	3.2	Electrocardiograma en la hipertensión pulmonar
4	3.3	Radiografía de tórax
5	3.4	Laboratorio
5	3.5	Eco Doppler cardíaco
6	3.6	Estudio funcional respiratorio
6	3.7	Pruebas de esfuerzo
6	3.8	Tomografía computarizada de alta resolución y angio-TC
6	3.9	Medicina nuclear
6	3.10	Angiografía pulmonar
6	3.11	Resonancia nuclear magnética
6	3.12	Eco Doppler abdominal
6	3.13	Biopsia pulmonar
6	3.14	Cateterismo cardíaco derecho y test de vasoreactividad pulmonar
7	4.	Evaluación pronóstica
7	4.1	Parámetros clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos
8	4.2	Pruebas de capacidad funcional
8	4.3	Biomarcadores:
	a)	Marcadores de falla cardíaca derecho y daño miocárdico
	b)	Marcadores bioquímicos de disfunción endotelial y/o plaquetaria
	c)	Marcadores bioquímicos del metabolismo oxidativo
8	5.	Objetivos del tratamiento y estrategias de seguimiento
9	6.	Terapéutica
9	6.1	Medidas generales :
		Actividad física y rehabilitación supervisada
		Determinación de la capacidad de ejercicio
		Embarazo
		Contracepción
		Cuidados durante el embarazo, parto y posparto
		Viajes aéreos o exposición a la altura (>2000m)
		Soporte psicosocial
		Prevención de las infecciones
		Cirugía electiva
10	6.2	Tratamiento farmacológico
10	6.2.1	Fármacos no específicos:
		Oxígeno
		Digoxina
		Diuréticos
		Anticoagulantes orales

11	<b>6.2.2. Fármacos específicos :</b>
	<b>Consideraciones sobre la evidencia</b>
	<b>Antagonistas de los canales de calcio</b>
	<b>Prostanoides</b>
	<b>Inhibidores de los receptores de endotelina</b>
	<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa-5</b>
	<b>Tratamiento combinado</b>
	<b>Interacciones</b>
	<b>Algoritmo terapéutico</b>
12	<b>6.3 Septostomía auricular: indicaciones y contraindicaciones</b>
12	<b>6.4 Trasplante pulmonar y cardiopulmonar</b>
	<b>Indicaciones de trasplante bipulmonar en la hipertensión arterial pulmonar</b>
	<b>Indicaciones de trasplante cardiopulmonar</b>
13	<b>6.5 Ética y cuidados al final de la vida</b>
14	<b>7. Miscelánea</b>
	<b>Grupos específicos de hipertensión pulmonar:</b>
14	<b>1. Hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatías congénitas</b>
	<b>Diagnóstico</b>
	<b>Embarazo y contracepción</b>
	<b>Recomendaciones para el tratamiento</b>
	<b>Indicación de trasplante</b>
14	<b>2. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo</b>
	<b>Diagnóstico diferencial entre hipertensión arterial pulmonar idiopática y</b>
	<b>asociada a enfermedades del tejido conectivo</b>
	<b>Terapia</b>
	<b>Recomendaciones</b>
15	<b>3. Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por el virus de la</b>
	<b>inmunodeficiencia humana.</b>
16	<b>4. Hipertensión arterial portopulmonar: diagnóstico y tratamiento</b>
16	<b>5. Enfermedad pulmonar veno oclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar</b>
	<b>a. Enfermedad pulmonar venooclusiva: diagnóstico y tratamiento</b>
	<b>b. Hemangiomatosis capilar pulmonar</b>
16	<b>6. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad cardíaca izquierda (Grupo</b>
	<b>2): fisiopatología, diagnóstico y tratamiento</b>
17	<b>7. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad pulmonar y/o hipoxia</b>
	<b>crónica: diagnóstico y tratamiento</b>
17	<b>8. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Grupo 4): diagnóstico,</b>
	<b>tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, cirugía</b>
	<b>y terapia farmacológica</b>
18	<b>9. Definición de un centro de referencia en hipertensión pulmonar.</b>
19	<b>Bibliografía</b>

# Abreviaturas

---

5-PDEI	Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa
6MWT	Prueba de caminata de los 6 minutos
AD	Aurícula derecha
AREs	Antagonistas de los receptores de la endotelina
BMPR2	Receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2
BNP	Péptido natriurético
CF	Capacidad funcional
DLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
EMTC	Enfermedad mixta del tejido conectivo
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETC	Enfermedades del tejido conectivo
GC	Gasto cardíaco
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
HAPH	Hipertensión pulmonar hereditaria
HAPI	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
HP	Hipertensión pulmonar
HPTEC	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
LES	Lupus eritematoso sistémico
PAP	Presión arterial media de la arteria pulmonar
PCP	Presión capilar pulmonar
PSAP	Presión sistólica arterial pulmonar
RIN	Razón Internacional Normalizada
SE	Síndrome de Eisenmenger
TC	Tomografía computarizada
TAPSE	Excursión sistólica del anillo tricuspídeo
TVRP	Test de vasorreactividad pulmonar
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana



# Summary

---

1	1.	Introduction, definition, and classification
1	1.1	Introduction
1	1.2	Definition
1	1.3	Clinical classification
1	2.	Pathophysiology and Genetics
1	2.1	Pathology of pulmonary hypertension
3	2.2	Pathophysiology of pulmonary hypertension
3	2.3	Genetic basis, epidemiology, and risk factors of pulmonary hypertension
4	3.	Diagnosis:
4	3.1	Signs and symptoms of pulmonary hypertension
4	3.2	Electrocardiogram in pulmonary hypertension
4	3.3	Chest X-ray
5	3.4	Laboratory
5	3.5	Doppler echocardiography
6	3.6	Pulmonary function tests
6	3.7	Stress tests
6	3.8	High resolution CT and CT angiography
6	3.9	Nuclear Medicine
6	3.10	Pulmonary angiography
6	3.11	Magnetic resonance imaging
6	3.12	Abdominal Doppler ultrasound
6	3.13	Pulmonary biopsy
6	3.14	Right cardiac catheterization, and test of pulmonary vascular reactivity
7	4.	Prognostic assessment
7	4.1	Clinical, echocardiographic and hemodynamic parameters
8	4.2	Functional capacity evaluation tests
8	4.3	Biomarkers:
		a) Markers of right heart failure and myocardial injury
		b) Biochemical markers of endothelial and/or platelet dysfunction
		c) Biochemical markers of oxidative metabolism
8	5.	Treatment purposes and follow-up strategies
9	6.	Therapeutics
9	6.1	General measures:
		Physical activity and supervised rehabilitation
		Determination of exercise capacity
		Pregnancy
		Contraception
		Care during pregnancy, delivery and postpartum
		Air travel or exposure to high altitude (> 2000 m)
		Psychosocial support
		Infection prevention
		Elective surgery
10	6.2	Drug therapy
10	6.2.1	Non-specific drugs
		Oxygen
		Digoxin
		Diuretics
		Oral anticoagulants

11	6.2.2. Specific drugs:
	Evidence considerations
	Calcium channel antagonists
	Prostanoids
	Endothelin receptor blockers
	Phosphodiesterase-5 inhibitors
	Combined therapy
	Interactions
	Therapeutic algorithm
12	6.3 Atrial septosomy: indications and contraindications
12	6.4 Pulmonary and cardiopulmonary trasplant
	Indication for double-lung transplant in pulmonary arterial hypertension
	Indication for cardiopulmonar transplant
13	6.5 Ethics and end-of-life care
14	7. Miscellaneous
	Specific groups of pulmonary hypertension:
14	1. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases
	Diagnosis
	Pregnancy and contraception
	Recommendations for treatment
	Indication for transplant
14	2. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease
	Differential diagnosis between idiopathic pulmonary arterial hypertension and associated with connective tissue diseases
	Therapy
	Recommendations
15	3. Pulmonary arterial hypertension associated with infection due to human immunodeficiency virus
16	4. Portopulmonary hypertension: diagnosis and treatment
16	5. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis
	a. Veno-occlusive pulmonary disease: diagnosis and treatment
	b. Pulmonary capillary hemangiomatosis
16	6. Pulmonary hypertension due to left heart disease (Group 2): pathophysiology, diagnosis and treatment
17	7. Pulmonary hypertension due to pulmonary disease and/or chronic hypoxia: Diagnosis and treatment
17	8. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Group 4): diagnosis, treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, surgery and drug therapy
18	9. Defining a center of reference in pulmonary hypertension
19	Bibliography



## 1. INTRODUCCIÓN, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

### 1.1 Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad compleja que aparece tempranamente, genera discapacidad a quien la padece y que, según los casos, puede tener elevada mortalidad.

Su etiología es diversa y su diagnóstico suele ser tardío.

Se debe tener una alta sospecha diagnóstica, con el fin de implementar rápidamente los estudios adecuados y un eventual tratamiento.

La redacción de este Consenso se ha basado en un enfoque multidisciplinario, teniendo en cuenta las variadas etiologías de la HP. Se revisó la información bibliográfica disponible adaptándola a nuestra realidad. (1-4)

A continuación, se consignan la clase de recomendación y el nivel de evidencia que se utilizará en esta guía:

#### Clase de

#### recomendación

#### Definición

##### Clase I

Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil o efectivo.

##### Clase II

Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión sobre la utilidad o eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento.

##### Clase IIa

El peso de la evidencia u opinión está a favor de su utilidad y/o eficacia.

##### Clase IIb

La utilidad o eficacia no están claramente establecidas por el peso de la evidencia u opinión.

##### Clase III

Evidencia o acuerdo general en que un determinado tratamiento o procedimiento no es útil o efectivo e incluso, podía ser dañino.

##### Nivel de Evidencia A

Datos derivados de múltiples ensayos clínicos\* aleatorizados y controlados o metaanálisis.

##### Nivel de Evidencia B

Datos derivados de un único ensayo clínico\* o de ensayos grandes no aleatorizados.

##### Nivel de evidencia C

Consenso u opinión de expertos y/o ensayos clínicos pequeños, retrospectivos o registros.

\*O, en caso de estudios o estrategias diagnósticas, ensayos clínicos grandes, precisos y estadísticamente confiables.

### 1.2 Definición

Se define como HP a la elevación de la presión pulmonar media (PAP) con valores superiores a 25 mmHg registrados por cateterismo cardíaco derecho y con el paciente en reposo.

Esta definición, común a todas las formas de HP, según la causa que le dé origen, puede presentarse con presión capilar pulmonar (PCP) normal, elevada o baja (ver Tabla 1).

Debido a que, para la PAP se acepta como normal un valor de hasta 20 mmHg, no resulta claro cómo considerar a los pacientes cuya presión se encuentra entre 21 y 24 mmHg.

Los valores hemodinámicos normales durante el ejercicio tampoco están bien definidos y hay superposición entre los enfermos con HP y la población sana. Por esta razón y a los fines de la definición, no se consideran válidos los registros obtenidos en esas condiciones.

### 1.3 Clasificación clínica

Este Consenso adoptó la clasificación originada en el Cuarto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en Dana Point (3) que se resume en la Tabla 2.

## 2. FISIOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

### 2.1 Patología de la hipertensión pulmonar

La histopatología en la HP muestra diversas alteraciones que comprometen las distintas capas arteriales en forma difusa o focal y que varían aun en el mismo paciente. Afectan predominantemente a las arterias de pequeño calibre, que son los vasos que intervienen en la resistencia pulmonar. Estas lesiones no son patognomónicas. Algunas son comunes a todos los grupos de HP: hipertrofia de la media (reversible), hiperplasia de la íntima, concéntrica o asimétrica, proliferación de la adventicia o trombosis in situ. Otras son lesiones más complejas, tales como las angiomasoides, plexiformes y vasculitis, (5-8) que no se encuentran en todos los tipos de HP y que se correlacionan con mayor gravedad y cifras de presión pulmonar más elevadas.

Se describen las siguientes alteraciones histopatológicas vasculares en los cinco grupos clínicos de HP (3;9-11)

#### Grupo 1: HAP

Están afectadas las arterias distales pequeñas de menos de 500 micrones. Se observa hipertrofia de la media y lesiones de la íntima que pueden ser concéntricas o excéntricas, proliferativas o fibróticas. Puede haber infiltrados inflamatorios perivasculares y lesiones plexiformes o angiomasoides y también trombosis. No están afectadas las venas.

*Grupo 1:* se incluyen en este grupo la hemangiomatosis capilar y la enfermedad venooclusiva. (12-14) Las alteraciones son similares a las del grupo 1, pero se agregan las alteraciones venosas que comprometen venas septales y preseptales; se

Definición	Características	Grupo clínico
HP	PAP $\geq$ 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAP $\geq$ 25 mmHg PCP $\leq$ 15 mmHg, GC normal o disminuido	1. HAP 3. Causada por enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP por mecanismo poco claro o multifactorial
HP poscapilar	PAP $\geq$ 25 mmHg; PCP $>$ 15 mmHg, GC normal o disminuido.	2. HP causada por cardiopatía izquierda
Pasiva	GTP $\leq$ 12 mmHg	
Reactiva	GTP $>$ 12 mmHg	

HAP: hipertensión pulmonar arterial; PAP: presión arterial media; PCP: presión capilar media; GTP: gradiente transpulmonar (PAP- PCP)

**Tabla 1.** Definición y tipos de hipertensión pulmonar

Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar	
1.	HAP
1.1.	Idiopática
1.2.	Hereditaria
1.2.1.	BMPR2
1.2.2.	ALK-1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
1.2.3.	Desconocido
1.3.	Inducida por fármacos y toxinas
1.4.	Asociada a:
1.4.1.	Enfermedades del tejido conectivo
1.4.2.	Infección por el VIH
1.4.3.	Hipertensión portal
1.4.4.	Enfermedad cardíaca congénita
1.4.5.	Esquistosomiasis
1.4.6.	Anemia hemolítica crónica
1.5.	HP persistente del recién nacido
1.	Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2.	HP causada por cardiopatía izquierda
2.1.	Disfunción sistólica
2.2.	Disfunción diastólica
2.3.	Enfermedad valvular
3.	HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia
3.1.	EPOC
3.2.	Enfermedad pulmonar intersticial
3.3.	Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
3.4.	Trastorno respiratorio del sueño
3.5.	Trastornos de hipoventilación alveolar
3.6.	Exposición crónica a la altura
3.7.	Anomalías del desarrollo
4.	HP tromboembólica crónica
5.	HP con mecanismos poco claros o multifactoriales
5.1.	Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
5.2.	Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
5.3.	Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
5.4.	Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis

ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Tabla 2.** Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar

caracterizan por engrosamiento de la pared y por lesiones fibróticas oclusivas o semioclusivas (“en colador”). En el parénquima pulmonar se observa proliferación de los capilares, edema, congestión y fibrosis de los septos alveolares, hemorragia y siderosis. Los cambios remedan a los del pulmón mitral. En las arterias distales puede haber lesiones secundarias como hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima. (5;6)

*Grupo 2:* corresponde a las lesiones secundarias a enfermedades cardíacas izquierdas. Hay dilatación de las venas pulmonares, capilares y linfáticos. Edema intersticial y hemorragia intraalveolar. Las arterias pueden estar secundariamente comprometidas.

*Grupo 3:* se trata de la HP que se desarrolla en las enfermedades respiratorias o en pacientes hipóxicos. Las lesiones vasculares consisten en hipertrofia de la media, proliferación de la íntima y presencia de una banda de músculo longitudinal subintimal en las arterias distales. (15)

*Grupo 4:* corresponde a la enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC). Se observan trombos organizados adheridos a las paredes arteriales, obliterando total o parcialmente la luz del vaso y en este último caso, pueden formar bandas fibrosas delgadas (webs). Los vasos no comprometidos por el tromboembolismo pueden presentar una arteriopatía indistinguible de la de la HAP. (5;6;16)

*Grupo 5:* comprende a la HP que se observa en enfermedades poco comunes con diferentes fisiopatologías, y cuya etiología no es conocida o es poco clara.

## 2.2 Fisiopatología de la hipertensión pulmonar

Las características fisiopatológicas de los distintos grupos son:

### *Grupo 1: Hipertensión Arterial Pulmonar*

Su fisiopatología es multifactorial y existe un desequilibrio entre factores protrombóticos, vasoconstrictores, mitogénicos e inflamatorios, en oposición a factores anticoagulantes, vasodilatadores y antimitóticos. Esto inicia y perpetúa procesos de vasoconstricción, proliferación celular, inflamación y trombosis en la microcirculación pulmonar. Como consecuencia, se produce aumento de la resistencia vascular pulmonar, sobrecarga e insuficiencia del ventrículo derecho (VD) cuya progresión puede llevar a la muerte. (17)

La disfunción endotelial genera el incremento de sustancias vasoconstrictoras, como endotelina y el tromboxano A<sub>2</sub> y una disminución de sustancias vasodilatadoras, como la prostaciclina y el óxido nítrico. (8)

Estas sustancias, junto con las células inflamatorias y las plaquetas, promueven el remodelado vascular, que se caracteriza por cambios proliferativos y obstructivos que incluyen células endoteliales, musculares lisas y fibroblastos asociados a un incremento de la matriz extracelular con aumento en la producción de colágeno, elastina y fibronectina. (18)

### *Grupo 2: Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del corazón izquierdo:*

La elevación de la PAP se produce como transmisión pasiva retrógrada del incremento de las presiones en el circuito izquierdo (HP poscapilar). (19) Este aumento sostenido en el tiempo puede llevar al desarrollo de remodelado vascular, con aumento de la resistencia vascular pulmonar y progresión de la HP. Algunos pacientes desarrollan HP exagerada a la magnitud de la enfermedad cardíaca izquierda, situación conocida como HP “desproporcionada”. (18)

### *Grupo 3: Hipertensión pulmonar secundaria a hipoxia o enfermedad pulmonar crónica*

Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples e incluyen, vasoconstricción hipóxica, pérdida de lecho vascular en zonas de enfisema, compresión vascular por la hiperinsuflación, inflamación y efectos tóxicos del tabaco. Asimismo, existe un desbalance entre mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores derivados del endotelio. (20)

### *Grupo 4: Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica*

El mecanismo fisiopatológico más frecuente de la HPTEC es la obstrucción mecánica secundaria a un tromboembolismo pulmonar agudo no resuelto, con la consiguiente fibrosis de la arteria pulmonar. (21) Otros mecanismos podrían ser el tromboembolismo pulmonar recurrente y la trombosis “in situ” secundaria a la presencia de factores procoagulantes en el circuito pulmonar, de anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidicos y a la elevación del factor VIII. Existen, además, lesiones obliterativas no trombóticas distales en arterias no trombosadas, mediadas por mecanismos inflamatorios, *shear stress*, citoquinas y factores de crecimiento endotelial, de manera similar a los hallazgos en la HP. (16)

### *Grupo 5: Hipertensión pulmonar por mecanismos fisiopatológicos no aclarados y multifactoriales*

Los mecanismos difieren según la patología.

## 2.3 Bases genéticas, epidemiología y factores de riesgo de la hipertensión pulmonar

No hay datos epidemiológicos disponibles sobre la prevalencia de los diferentes grupos de HP. En diferentes países, se han puesto en marcha registros prospectivos de pacientes.

### *Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar:*

La HAP es una patología poco común, estimándose una prevalencia mínima de 15 casos por cada millón de habitantes adultos. (22) Puede ser hereditaria, idiopática, o estar asociada a otras patologías. En el registro francés, la HAP idiopática (HAPI) representa el 39,2%, el 3,9% tiene historia familiar. (22) Se identificaron mutaciones en el gen que codifica el receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2) en el 70% de

la HAP hereditaria (HAPH) y aproximadamente, en el 20% de las HAPI.(23) Como causas menos comunes de la HAPH han sido identificados otros dos receptores de la familia del factor de crecimiento transformador  $\beta$ . Las mutaciones heterocigotas en la *activine like kinase* tipo 1 y la *endoglin* producen telangiectasia hemorrágica hereditaria y raramente desarrollan HAP.(24)

El patrón de transmisión es autosómico dominante; la enfermedad se expresa con baja penetrancia (20%), siendo muy variable incluso dentro de los miembros de una misma familia. La enfermedad es más frecuente en las mujeres con una relación de 1,7:1.(25-27)

La HAPH y la HAPI tienen un curso clínico similar; a la primera se la asocia con un comienzo más temprano, mayor deterioro hemodinámico al momento del diagnóstico, pero igual supervivencia que la HAPI; aunque los pacientes son menos respondedores en las pruebas de vasorreactividad y se benefician menos con los bloqueantes cálcicos.(28-30)

En las familias con mutaciones BMPR2, se ha comunicado la anticipación genética, es decir, el comienzo más precoz de la enfermedad en las sucesivas generaciones. (27;31)

La BMPR2 está codificada por un gen ubicado en el cromosoma 2q 31-32.(32) La mayoría de las mutaciones son únicas de cada familia. Un hecho importante es la baja penetrancia de las mutaciones en BMPR2. Ello implica que deben existir otros factores asociados a estas, ya sean genéticos o ambientales, para iniciar la enfermedad.

#### *Grupo 2. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda*

No se han identificado vínculos genéticos. La prevalencia de HP en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se incrementa con la progresión de la clase funcional. Más del 60% de los pacientes con disfunción sistólica del VI y más del 70% de los pacientes con disfunción diastólica aislada del VI pueden presentar HP.(33)

#### *Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxemia:*

Un estudio ha demostrado que la gravedad de la HP en pacientes con EPOC estaría determinada por el polimorfismo del gen de la serotonina.(34) La incidencia de HP en la enfermedad pulmonar crónica avanzada es mayor al 50%, y en la enfermedad intersticial pulmonar la prevalencia es del 32-39%.(35;36)

#### *Grupo 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica:*

No se ha asociado a alteraciones genéticas. La prevalencia de HPTEC es mayor al 3,8% en sobrevivientes de un episodio agudo de tromboembolismo pulmonar.(37)

#### *Grupo 5. Hipertensión pulmonar con etiología no aclarada o multifactorial:*

La heterogeneidad de este grupo impide que, en esta guía, se lleve a cabo una descripción adecuada de la genética, la epidemiología y los factores de riesgo.

### 3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HP comienza con la sospecha clínica y requiere de confirmación diagnóstica y de identificación etiológica específica. La sospecha clínica se origina por la presencia de síntomas y signos (que, generalmente, aparecen en forma tardía), los factores de riesgo y los hallazgos del examen físico apoyados por los datos del electrocardiograma y la radiografía de tórax. Si se confirma la sospecha, se continuará con un eco Doppler cardíaco, pruebas de función pulmonar y TC de tórax para identificar enfermedades del corazón izquierdo o pulmonar. Si no hay datos de enfermedad cardíaca o respiratoria, se recomienda excluir al tromboembolismo pulmonar. Descartadas estas posibilidades y confirmado el diagnóstico de HP con un cateterismo derecho, se evaluarán las causas de HAP.

#### 3.1 Clínica de la hipertensión pulmonar

Los síntomas son inespecíficos, siendo la disnea de esfuerzo la presentación más frecuente. La fatiga, la angina, el síncope y la distensión abdominal aparecen ante la falla del VD. Los síntomas en reposo se manifiestan en estadios avanzados.

Los datos del examen clínico incluyen:

- signo de Dressler,
- segundo ruido cardíaco aumentado,
- soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea,
- soplo diastólico de insuficiencia pulmonar,
- tercer ruido derecho,
- distensión yugular.

La hepatomegalia, los edemas periféricos, la ascitis y las extremidades frías son características de la HP avanzada.(38) El examen clínico puede orientar a sus causas; por ejemplo, en pacientes con esclerodermia se pueden observar, el fenómeno de Raynaud, telangiectasias, úlceras digitales y esclerodactilia en enfermedad hepática, arañas vasculares, atrofia testicular y eritema palmar.

#### 3.2 Electrocardiograma en la hipertensión pulmonar

El electrocardiograma tiene una sensibilidad del 55% y una especificidad del 70%, por lo que no es útil como herramienta de detección. Los signos más frecuentes son la hipertrofia ventricular derecha (87%), la desviación del eje a la derecha (79%), el agrandamiento auricular derecho y los trastornos de conducción de la rama derecha (28). Los signos que sugieren gravedad son los complejos de bajo voltaje en todas las derivaciones y la presencia de arritmias supraventriculares.(39) Los trastornos de V1 a V6, según su extensión, aproximan al nivel de gravedad de la HP.

*Nivel de recomendación:* Clase I *nivel de evidencia:* C.

#### 3.3 Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es anormal entre un 80% a 90% en los estadios avanzados. Los hallazgos directos de la

HP son la prominencia del arco medio y de las arterias pulmonares, con afinamiento brusco de los vasos periféricos. La obliteración del espacio aéreo retroesternal en la vista de perfil sugiere aumento del tamaño del VD. Los cambios en el parénquima pulmonar sugieren enfermedad parenquimatosa. En los cortocircuitos de izquierda a derecha, se observa el aumento de la vascularización pulmonar; los signos de hipertensión venosa pulmonar se ven en las patologías del corazón izquierdo.(28)

*Nivel de recomendación:* Clase I *nivel de evidencia:* C.

### 3.4 Laboratorio

Se recomienda realizar en todos los pacientes un laboratorio de rutina, hormonas tiroideas, serologías para el VIH y hepatitis.

Los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta en títulos mayores a 1/100 pueden orientar a varias enfermedades del tejido conectivo (ETC) y deben solicitarse. La presencia de un FAN negativo, prácticamente descarta una ETC asociada. El patrón nucleolar sin otro acompañante es muy sugestivo de esclerodermia. Si ya se sabe que el paciente tiene una esclerodermia u otra ETC por la clínica, la serología es útil para identificar subgrupos (anticentrómero es altamente específico de esclerodermia limitada y asociado con HP, anti-Scl-70 es característico de la forma difusa y está más asociado a enfermedad pulmonar intersticial). La presencia de anti-nRNP es característica de enfermedad mixta del tejido conectivo y ocupa el segundo lugar en riesgo de asociarse con HP, después de la esclerodermia.

Sin embargo, hay que considerar que se ha detectado la presencia FAN en el 40% de HAPI.(40;41) (Tabla 3)

En pacientes con HP tromboembólica se realizarán pruebas para descartar trombofilia (entre ellas, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina).(42)

*Nivel de recomendación:* Clase I *nivel de evidencia:* C.

### 3.5 Eco Doppler cardíaco

Se debe realizar un eco Doppler cardíaco cuando se sospecha HP. Este estudio permite estimar las presiones pulmonares, conocer la estructura y función de los VI y VD y descartar enfermedades valvulares y cortocircuitos sistémico-pulmonares.

*Nivel de recomendación:* Clase I *nivel de evidencia:* C.

El Doppler cardíaco permite la estimación no invasiva, sencilla y repetible de las presiones pulmonares, aunque no tiene la misma exactitud que una medición hemodinámica. La presión sistólica pulmonar (PSAP) se estima midiendo la velocidad máxima del chorro regurgitante de la insuficiencia tricuspídea. Mediante la ecuación de Bernouille, se calcula el gradiente sistólico entre la aurícula derecha (AD) y el VD, que sumado a la presión media de la AD, estima la PSAP. Para este cálculo, es imprescindible que se detecte insuficiencia tricuspídea, una señal espectral clara y que el paciente tenga una ventana ultrasónica adecuada. Cuando

**Tabla 3.** Utilidad de anticuerpos en diagnóstico de ETC y asociación con HP

Estudio	Utilidad para ETC	Relación con HP
FAN por IMF (sustrato HEp 2)	Alta	Variable
Anticentrómero	Alta (CREST)	Alta
Anti-Scl-70	Alta (ES difusa)	Mediana
Anti-nRNP	Alta (EMTC)	Mediana
Anti-Ro (SSA)	Alta (LES/Sjögren)	Baja
Anti-La (SSB)	Alta (LES/Sjögren)	Baja
Anti-Sm	Alta (LES)	Baja
Anti-ADN nativo	Alta (LES)	Baja

FAN por IMF: anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia; anticentrómero: anticuerpos anticentrómero; anti-Scl-70: anticuerpos anti-Scl-70 o antitopoisomerasa I; anti-nRNP: anticuerpos antirribonucleoproteína nuclear (también conocido como anti-U1RNP); anti-Ro: anticuerpos antiantígeno Ro; anti-La: anticuerpos antiantígeno La; anti-Sm: anticuerpo anti-Sm (antígeno Smith); anti-ADN nativo: anticuerpos anti-ADN doble cadena.

resulta difícil medir la velocidad pico de regurgitación tricuspídea, se recomienda el uso de contraste mediante solución salina agitada.(43)

La ecocardiografía permite la exploración del corazón derecho. Los hallazgos que sugieren HP son la dilatación de cavidades derechas y del tronco de la arteria pulmonar, el aplanamiento del septum interventricular hacia el VI, el tiempo a la velocidad máxima del flujo pulmonar < a 80 ms y la presencia de una muesca sistólica en el mismo.

La función sistólica del VD puede evaluarse utilizando la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE). Por otra parte, la evaluación de TAPSE mediante Doppler tisular es una expresión de la resistencia vascular pulmonar.(43-46) Cabe consignar que el TAPSE no es un indicador fidedigno de la función sistólica de VD en pacientes que han sido sometidos a cirugías que involucraron cavidades o válvulas derechas.(47) Otra medición útil para valorar la función global del VD es el índice de Tei.(48) La presencia de derrame pericárdico es un hallazgo frecuente en estadios avanzados y su magnitud se correlaciona con la presión de la AD.(49;50). También puede observarse un aumento del área y volumen de la AD y la protrusión del septum interventricular hacia la cavidad del VI, que se evalúa mediante el índice de excentricidad.(51;52)

Es necesario destacar que el diagnóstico de HP se basa en la PAP y que la estimación de la misma por Doppler está sujeta a error.

Las siguientes son las probabilidades diagnósticas de HP a través del eco Doppler cardíaco:

- **HP probable:** velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea >3,4 m/s y PSAP >50 mmHg. Clase I; nivel de evidencia B.
- **HP posible:** velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea de 2,8 a 3,4 m/s, PSAP de 37 a 50 mmHg

$v \leq 2,8$  m/s, PSAP  $\leq 36$  mmHg con otros signos ecocardiográficos sugestivos de HP.

*Clase IIa; nivel de evidencia C.*

- *HP improbable:* velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea  $\leq 2,8$  m/s, PSAP  $\leq 36$  mmHg, sin otros signos ecocardiográficos sugestivos de HP.

*Clase I; nivel de evidencia B.*

### 3.6 Estudio funcional respiratorio

Habitualmente, los pacientes con HP tienen un test de función pulmonar anormal, con reducción leve de los volúmenes pulmonares y de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Los gases en sangre arterial en reposo, evidencian PaO<sub>2</sub> normal o levemente disminuida y una reducción de la PaCO<sub>2</sub> asociada a hiperventilación. La hipoxemia grave sugiere cortocircuito intracardiaco. Asimismo, la disminución de los volúmenes pulmonares con reducción de la DLCO sugiere que la HP está asociada a enfermedad intersticial pulmonar. Si se observa un patrón de obstrucción en la espirometría con incremento del volumen residual y disminución de la DLCO, es más probable que la causa etiológica sea enfisema.(2)

*Nivel de recomendación: Clase I; nivel de evidencia: C.*

### 3.7 Pruebas de esfuerzo

La prueba de la caminata de los 6 minutos (6MWT) es técnicamente simple y reproducible y está bien estandarizada. Correlaciona con la clase funcional de los pacientes, el estado hemodinámico y la mortalidad. (53;54) El incremento en la distancia recorrida es considerado como un objetivo importante para evaluar el efecto del tratamiento.(55)

En el test de ejercicio cardiopulmonar hay disminución del consumo máximo de oxígeno, del umbral anaeróbico, del pulso de oxígeno y de la reserva respiratoria. No se recomienda este estudio en pacientes con antecedentes de síncope, disnea CF IV e hipotensión arterial.

*Nivel de recomendación: Clase I; nivel de evidencia: B.*

### 3.8 Tomografía computarizada de alta resolución y angiogramografía

La tomografía de alta resolución es imprescindible para evaluar el parénquima pulmonar y diagnosticar enfermedades intersticiales y enfisema, así como cuando se sospecha enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar.(56)

*Nivel de recomendación: Clase I; nivel de evidencia: C ante sospecha de HP grupo 1 y 3.*

La angiogramografía es útil en el diagnóstico de trombo embolismo pulmonar crónico recurrente, mostrando las obstrucciones e irregularidades de los vasos pulmonares. (57;58)

*Nivel de recomendación: Clase I; nivel de evidencia: C.*

### 3.9 Medicina nuclear

Con la finalidad de diagnosticar HPTEC, se debe realizar un centellograma de ventilación-perfusión,

cuya sensibilidad es mayor que la de la TC. Un estudio normal o de baja probabilidad excluye HPTEC, con una sensibilidad del 90-100% y una especificidad del 94% al 100%.(59;60)

*Nivel de recomendación: Clase I; nivel de evidencia C ante la sospecha de HPTEC.*

El ventriculograma radioisotópico permite evaluar la función ventricular derecha en pacientes con ecocardiograma no categórico.(61)

### 3.10 Angiografía pulmonar

Es la técnica de elección para definir la presencia de trombos endoluminales y la anatomía vascular. Se recomienda su utilización en pacientes con HPTEC en plan de tromboendarterectomía o ante la sospecha de malformaciones vasculares o vasculitis. Puede realizarse en forma segura en servicios con experiencia, mediante la inyección de contraste selectivo.(42)

*Nivel de recomendación: Clase I; nivel de evidencia: C.*

### 3.11 Resonancia magnética

La RM cardíaca es la técnica de referencia para evaluar los volúmenes de fin de diástole y sístole, la masa y la función ventricular derecha. Permite también estimar el volumen eyectivo del VD y evaluar el colapso de las cavidades izquierdas por el movimiento paradójico del septum interventricular. Asimismo, puede detectar cardiopatías asociadas con HP como enfermedades infiltrativas del VI, miocardiopatía hipertrófica y cardiopatías congénitas.(62)

*Nivel de recomendación: Clase IIa; nivel de evidencia: C.*

### 3.12 EcoDoppler abdominal

El ecoDoppler abdominal está indicado para diagnosticar la HP asociada a hipertensión portal. El estudio permite determinar el compromiso cirrótico y, a través del Doppler, analizar la hipertensión portal y los cortocircuitos portosistémicos. El uso de contraste puede ayudar a mejorar el diagnóstico.(63)

*Nivel de recomendación: Clase I; nivel de evidencia: C ante sospecha de hepatopatía.*

### 3.13 Biopsia pulmonar

La biopsia quirúrgica pulmonar no está indicada rutinariamente por su morbimortalidad y porque es improbable que modifique el diagnóstico. Sin embargo, puede considerarse frente a la sospecha de microangiopatía pulmonar, hemangiomas capilar o enfermedad venooclusiva pulmonar.(12;14;15) Asimismo, puede demostrar la presencia de vasculitis, de enfermedad granulomatosa o de enfermedad pulmonar intersticial.

### 3.14 Cateterismo cardíaco derecho y test de vasorreactividad pulmonar

La realización del cateterismo derecho es obligatoria para confirmar el diagnóstico de HP. Realizado en centros de referencia, el procedimiento tiene morbilidad y mortalidad bajas y un rédito muy alto.(64) Permite

diferenciar la HP precapilar de la postcapilar (Tabla 1), evaluar la gravedad hemodinámica y la vasorreactividad de la circulación pulmonar.

Para una correcta interpretación de los datos obtenidos, deben registrarse las siguientes variables:

- Presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media,
- presión auricular derecha,
- PCP (medida al final de la espiración),
- presión ventricular derecha;
- gasto cardíaco (debe medirse en triplicado por termodilución; en caso de cortocircuito izquierda-derecha, debe utilizarse el método de Fick).

Con estos datos, se calcularán las resistencias vasculares pulmonares. También deben determinarse las saturaciones de O<sub>2</sub> de la vena cava superior, la arteria pulmonar y la sangre sistémica arterial.

*Nivel de recomendación:* Clase I; *nivel de evidencia C.*

En los pacientes con HP, el test de vasorreactividad pulmonar (TVRP) debe realizarse en el mismo momento del cateterismo diagnóstico para identificar a quienes puedan beneficiarse del tratamiento a largo plazo con bloqueantes cálcicos.(65;66)

*Nivel de recomendación:* Clase I, *nivel de evidencia C.*

El agente ideal debe ser selectivo para la circulación pulmonar y tener un comienzo y finalización de acción rápidos (Tabla 4). El óxido nítrico es la droga de elección por ser mejor tolerada y requerir menos tiempo; pero la elección del vasodilatador depende de la preferencia y experiencia del operador, así como de la disponibilidad de las drogas (67-72).

*Nivel de recomendación:* Clase IIa; *nivel de evidencia C.*

La respuesta aguda positiva se define como una disminución de la PAP  $\geq 10$  mmHg, alcanzando un valor absoluto por debajo de los 40 mmHg, con un gasto cardíaco mantenido o aumentado con respecto al basal. Solamente el 10% de los pacientes con HP cumplirán estos criterios, siendo, en su mayoría, idiopáticos. Cuando el valor basal de la PAP sea  $< 40$  mmHg o, cuando luego del TVRP, este parámetro hemodinámico quede discretamente por encima de dicho valor, parece

razonable iniciar tratamiento con bloqueantes cálcicos y valorar la respuesta terapéutica reevaluando hemodinámicamente al paciente en un plazo no mayor a 90 días desde el inicio del tratamiento para certificar que sigue siendo efectivo.

*Nivel de recomendación:* Clase IIb, *nivel de evidencia C.*

Un 50% de los respondedores agudos serán también respondedores a largo plazo y podrán mantenerse en el tiempo con bloqueantes cálcicos como monodroga; para el resto, será necesario modificar el tratamiento.

El cateterismo derecho permite evaluar la eficacia del tratamiento y, de ser necesario, optimizarlo de manera objetiva intensificándolo o combinándolo con otras drogas. También es útil para detectar un eventual deterioro clínico.

El TVRP no se recomienda para los grupos 2, 3, 4 y 5 de HP(2)

*Nivel de recomendación:* clase III, *nivel de evidencia C.*

#### 4. EVALUACIÓN PRONÓSTICA

##### 4.1 Parámetros clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos

Si bien la sintomatología es semejante para todas las entidades que causan HP, el pronóstico está significativamente determinado por su etiología. Las asociadas a cardiopatías congénitas tienen el mejor pronóstico; le sigue la idiopática (73) y, en menor medida, la secundaria a colagenopatías. La asociada a enfermedad venooclusiva es la de peor evolución.(74;75)

La evaluación de la capacidad funcional (CF) según la NYHA en la HP Grupo 1 es una forma sencilla de evaluar la gravedad. La CF según la clasificación de la NYHA o de la Organización Mundial de la Salud se correlaciona con la gravedad y el pronóstico. Proporciona información sobre la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. En el registro del NIH, se encontró que la CF estaba íntimamente relacionada con la supervivencia, cuya mediana a los seis meses en los pacientes en CF I-II y III- IV era de 6 y 2,5 años, respectivamente.(76)

**Tabla 4.** Fármacos utilizados para realizar el TVRP

Fármaco	Vía de administración	Vida media	Rango de dosis	Incremento	Duración de cada intervalo	Nivel de recomendación
Óxido nítrico	Inhalado	15-30 seg.	10-20 partes por millón	-	5 min. (medición basal e intrainhalación)	Ila C
Epoprostenol	IV*	3 min.	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min. (medición en cada intervalo)	IIb C
Adenosina	IV*	5-10 seg.	50-350 ug/kg/min	50 ug/kg/min	2 min. (medición en cada intervalo)	IIb C
Ilprost	Inhalado en 12 min.	20 a 30 min.	50 ug	-	3 min. (medición en cada intervalo)	IIb C

\* IV = intravenosa, a través de un catéter venoso central.

Nota: Los pacientes deberían llegar vírgenes de terapia específica al momento del cateterismo diagnóstico y TVRP. En caso de estar medicados, el tratamiento debe suspenderse 2,5 vidas medias antes.

Otros estudios demostraron que la CF basal también tenía impacto pronóstico en pacientes con HAPI tratados posteriormente con prostanoides EV, evidenciándose una sobrevida a los 3 y 5 años, mayor en los pacientes en CF III que en aquellos en CF IV.(77) Asimismo, la persistencia en CF III-IV después de 3 meses de tratamiento con epoprostenol se relacionó con elevada mortalidad a 3 y 5 años.(55)

En relación a los parámetros ecocardiográficos, el derrame pericárdico se ha relacionado consistentemente con el pronóstico en los pacientes con HAPI. Su magnitud se correlaciona con muerte o necesidad de trasplante pulmonar al año. (50;78) El área de la AD también es predictora de sobrevida. En los últimos años, se ha incorporado como parámetro pronóstico el TAPSE: valores <18 mm se correlacionan con mayor disfunción del VD y, por ende, con peor pronóstico. Pacientes con un TAPSE <18 mm presentan sobrevida a 1 y 2 años, de 60% y 50%, respectivamente, comparada con 94% y 88% en pacientes con TAPSE >18mm.(43)

La determinación de la capacitancia vascular pulmonar por ecocardiografía parece agregar información a los parámetros tradicionales.(79)

Algunas variables hemodinámicas también tienen valor pronóstico. El incremento de la presión de la AD y la caída del índice cardíaco se asocian a mayor mortalidad. La elevación de la presión de la arteria pulmonar tiene una relación pronóstica más débil con la sobrevida.(76;80;81)

#### 4.2 Pruebas de capacidad funcional

El 6MWT es una prueba sencilla, económica y con un fuerte valor pronóstico. La distancia caminada es menor en los pacientes que fallecen a corto plazo que en aquellos que sobreviven.(82) Muestra muy buena correlación con la clase funcional en todas las formas de HP.(22) Se han señalado valores de corte de 332 (53) o 250 metros (55) para discriminar pronóstico.

La prueba cardiopulmonar de ejercicio con la determinación del consumo máximo de oxígeno permite una valoración más objetiva de la CF. Un consumo máximo de O<sub>2</sub> menor de 14 ml/kg/min o una tensión arterial sistólica máxima <120 mmHg durante la actividad son predictores independientes de peor evolución.(83)

#### 4.3 Biomarcadores

Su aplicación clínica en HP ha sido menos estudiada que en otras cardiopatías. Se presentan los más relevantes.

##### a) Marcadores de falla cardíaca derecha y daño miocárdico.

El péptido natriurético tipo B (BNP) y su fragmento biológicamente inactivo NT-proBNP son secretados principalmente por los ventrículos. Su elevación indica disfunción ventricular derecha e izquierda. Valores elevados de NT-proBNP se asociaron a menor capacidad de ejercicio, peor clase funcional y a disfunción del VD. Un valor mayor de 1400 pg/ml indica peor pronóstico.(84)

La presencia de BNP mayor a 150 pg/ml, así como el incremento del mismo en el seguimiento (>180 pg/ml) se relacionaron con mayor mortalidad.(85) Contrariamente, un descenso mayor del 50% durante los primeros tres meses de tratamiento con epoprostenol es un potente predictor de sobrevida libre de eventos.(86) Los valores de BNP y de NT-proBNP presentan como limitación que pueden estar influenciados por otras condiciones, como insuficiencia renal, enfermedad coronaria y falla cardíaca izquierda, por lo que deben ser interpretados cuidadosamente. El NT-proBNP ofrece como ventaja una estabilidad y una exactitud interna mayores que el BNP.

La *troponina T* es un marcador pronóstico establecido en la embolia pulmonar aguda; su papel en la HP aún debe ser establecido. La *proteína ligadora de ácidos grasos específica del corazón* es un marcador de lesión miocárdica. Ha sido comunicado su rol como biomarcador de falla ventricular derecha y de riesgo de eventos en HTEC.(87)

##### b) Marcadores bioquímicos de disfunción endotelial y/o plaquetaria.

En pequeños estudios se han asociado a supervivencia algunos marcadores de uso poco frecuente en la clínica como el *Dímero D*,(88) el *factor de Von Willebrand* (89) y la *Dimetil arginina asimétrica*.(90)

##### c) Marcadores bioquímicos del metabolismo oxidativo.

Las concentraciones elevadas de *ácido úrico* se han relacionado con menor supervivencia en HAPI.(91) Sin embargo, su valor como biomarcador se ve afectado por la influencia del tratamiento con diuréticos y allopurinol.

### 5. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO Y ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO

El objetivo del tratamiento es lograr la estabilidad clínica y mantener los parámetros de buena evolución dentro de los valores normales.(92)

Indican condición estable y satisfactoria:

1. Clase funcional I-II.
2. Ausencia de signos clínicos de falla cardíaca derecha.
3. Caminata mayor a 500 m en 6MWT.
4. Ausencia de derrame pericárdico o TAPSE mayor a 20 mm.
5. Consumo máximo de oxígeno mayor a 15 ml/kg/min.
6. Valores de BNP o NT pro-BNP normales o ligeramente elevados.
7. Presión en la AD menor a 8 mmHg o IC mayor a 2,5 L/min/m<sup>2</sup>.

Indican mal pronóstico:

1. Signos clínicos de falla de VD.
2. Rápida evolución de los síntomas.
3. Síncope.
4. Clase funcional IV.
5. Caminata de seis minutos menor a 300 m.



- 6. Consumo máximo de oxígeno menor a 12 mL/kg/min.
- 7. Valores de BNP o NT pro-BNP muy elevados o en ascenso.
- 8. Derrame pericárdico o TAPSE menor a 15 mm.
- 9. Presión en AD mayor a 15 mmHg o IC menor a 2 L/min/m<sup>2</sup>.

La forma y los momentos de seguimiento de los pacientes varían según la etiología de la HP. Para HAPI y HAPH, las recomendaciones se resumen en la tabla 5.

**6. TERAPÉUTICA**

La terapéutica de la HAP ha experimentado un importante avance en la última década debido a los adelantos en el conocimiento de la enfermedad. Los diferentes tratamientos actúan sobre los tres pilares fisiopatológicos básicos: la vasoconstricción, el remodelamiento de la pared de los vasos pulmonares y la trombosis; además deben individualizarse según la CF y la etiología de la HP.

Antes de implementar el tratamiento farmacológico específico se debe instruir al paciente sobre los cuidados generales, establecer el grado de severidad de la HP y evaluar la vasorreactividad pulmonar. En la actualidad, existen varios fármacos que pueden ser administrados por vía oral, endovenosa, inhalatoria o subcutánea, solos o combinados. La disponibilidad y la dificultad técnica de su uso hacen que, por ahora, se disponga de un limitado número de drogas en la práctica clínica.

**6.1 Medidas generales**

*Actividad Física y Rehabilitación supervisada*

La HAP restringe la capacidad física, afecta la calidad de vida y genera depresión y ansiedad. El entrenamiento respiratorio y el ejercicio se asocian a una mejoría sintomática. A pesar de los numerosos estudios, poco se sabe sobre si la actividad física beneficia a estos pacientes en términos de sobrevida. (93;94) Debido a la gravedad de la enfermedad, se recomienda el inicio del entrenamiento en el ámbito hospitalario o en un centro de rehabilitación

especializado en enfermedades cardiovasculares y respiratorias graves.(95)

*Recomendación*

- Ejercicio aeróbico suave y progresivo, a baja carga con una frecuencia de 4-5 días a la semana (95;96). *Nivel de recomendación:* Clase IIa; *nivel de evidencia:* B.
- Debe evitarse el ejercicio que produzca síntomas graves (síncope, lipotimia) o desaturación.(96) *Nivel de recomendación:* Clase III; *nivel de evidencia:* C.

*Determinación de la Capacidad de Ejercicio*

*Recomendaciones*

El 6MWT debe ser realizado al inicio de la rehabilitación y en el seguimiento. La prueba de ejercicio cardiopulmonar puede utilizarse también en aquellos pacientes que no presenten síntomas graves en el esfuerzo.(96)

*Nivel de recomendación:* Clase IIa *nivel de evidencia:* C

*Embarazo*

La HP es una condición hemodinámica mal tolerada durante el embarazo y en el periparto.

Pese a los avances terapéuticos en la última década,(97) la mortalidad materna continúa siendo inaceptablemente elevada, por lo que se contraindica el embarazo.(2)

*Nivel de recomendación:* Clase I, *nivel de evidencia:* C.

*Contracepción*

No hay evidencias del método contraceptivo de elección. Los estrógenos aumentan el riesgo de tromboembolismo; pueden utilizarse los progestágenos en monodroga. Otra opción es la utilización de métodos de barrera, solos o combinados con progestágenos. Se sugiere la ligadura tubaria como método anticonceptivo de elección.

Existe controversia con respecto a la indicación de los dispositivos intrauterinos por posibles complicaciones en su colocación y, luego, por el riesgo de endocarditis.(2)

**Tabla 5.** Cronograma de seguimiento para pacientes con HAP

Valoración	Basal	Cada 3-6 meses	3 meses después de iniciar o cambiar	Ante un tratamiento clínico
Clinica, CF	Sí	Sí	Sí	Sí
6MWT	Sí	Sí	Sí	Sí
Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Sí		Sí	Sí
BNP	Sí	Sí	Sí	Sí
Ecocardiograma	Sí	Sí	Sí	Sí
Cateterismo derecho	Sí*		Individualizando cada caso	Sí

\*La valoración hemodinámica basal en estos subgrupos clínicos debe incluir el TVRP. Todas estas indicaciones son Clase I, con nivel de evidencia C.

### *Cuidados durante el embarazo, parto y posparto*

Frente a un embarazo se recomienda la asistencia en un centro de referencia. (2;98;99) Según la clase funcional y el grado de compromiso hemodinámico, el tratamiento debe iniciarse precozmente con prostanoides inhalados. (100-102)

El sildenafil puede ser indicado, pero no es recomendable el uso de antiendotelinas orales por su potencial teratogénesis. (99)

Se aconseja la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (especialmente a partir de segundo trimestre) que se suspenderá entre 24 y 48 horas antes del parto y se reinstalará en el posparto inmediato, considerando siempre el riesgo/beneficio en cada paciente. Si bien, hasta ahora se ha propiciado el parto vaginal, actualmente se debate sobre sus beneficios, por lo que se recomienda la discusión del caso en forma multidisciplinaria e individualizada. (98;99;103;104)

Durante el parto y periparto, es necesario un monitoreo hemodinámico estricto.

Algunas pacientes requerirán internación en una unidad de cuidados intensivos durante los primeros 14 días. (98;99;105)

### *Viajes aéreos o exposición a la altura (>2000 m)*

Si bien es cierto que se ha descrito una aceptable tolerancia durante los vuelos en pacientes estables, (106) en ausencia de estudios de simulación de altura en HAP, se considera prudente recomendar oxígeno suplementario a pacientes en clase funcional III/IV de la Organización Mundial de la Salud o aquellos con saturación de O<sub>2</sub> <92% o PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, respirando aire. (107) Un flujo de oxígeno promedio de 2 L/min. lleva los valores inspirados de oxígeno a los obtenidos al del nivel del mar.

*Nivel de recomendación:* Clase IIa *nivel de evidencia:* C

### *Soporte psicosocial*

Muchos pacientes con HAP desarrollan ansiedad y depresión con el consiguiente deterioro en su calidad de vida. (108)

Han sido comunicados los efectos de la HAP sobre la función cognitiva, tales como trastornos de la memoria y la atención. (109) Los grupos de ayuda de pacientes con HAP podrían jugar un rol importante y los pacientes deberían ser estimulados a unirse a este tipo de grupos.

*Nivel de recomendación:* Clase IIa *nivel de evidencia:* C

### *Prevención de las infecciones*

La neumonía es la causa de muerte en el 7% de los casos. (28) Si bien no existen ensayos clínicos controlados, se recomienda la aplicación de la vacuna antigripal y de la antineumocócica.

*Nivel de recomendación:* Clase I *nivel de evidencia:* C

### *Cirugía electiva*

Los pacientes con HAP tendrían mayor riesgo de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias. A la fecha, no existen datos disponibles para determinar la

mejor estrategia anestésica, pero se admite que, probablemente, la anestesia epidural sea mejor tolerada que la anestesia general.

Los pacientes con terapéutica oral requerirían pasar a tratamiento intravenoso o nebulizado hasta que sean capaces de deglutir y absorber las drogas administradas por vía oral. (110)

*Nivel de recomendación:* Clase IIa *nivel de evidencia:* C

## **6.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

### **6.2.1 Fármacos no específicos**

#### *Oxígeno*

Se considera que la hipoxemia presente en la HAP es causada por el gasto cardíaco y la saturación venosa bajos. También por los trastornos de la relación entre ventilación y perfusión o alteraciones de la difusión. (111-113) Cuando es producida por un cortocircuito sistémico pulmonar, el oxígeno no la corrige. (111;114) La administración de O<sub>2</sub> puro en agudo es capaz de disminuir la resistencia vascular y la PAP. (115) No está probado que la oxigenoterapia crónica domiciliar sea beneficiosa en la HAP; pues no ha sido capaz de modificar la evolución del síndrome de Eisenmenger severo. (116;117) Ante esta falta de evidencia, podría plantearse el uso de oxigenoterapia, de la misma forma que en el EPOC. (118;119)

*Nivel de recomendación:* Clase IIa; *nivel de evidencia:* C.

#### *Digoxina*

Existe escasa evidencia en favor del uso de digoxina en la HAP. Se recomienda su indicación en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca derecha y fibrilación auricular asociada. (1)

*Nivel de recomendación:* Clase IIa; *nivel de evidencia:* C.

#### *Diuréticos*

Los diuréticos se encuentran indicados en pacientes con sobrecarga hídrica para tratar de mantener una precarga ventricular derecha óptima. En ciertos casos, es deseable su uso endovenoso, monitoreando la función renal y el medio interno. (10;97) El uso en la esclerodermia no está recomendado por la posibilidad de desencadenar crisis renal.

*Nivel de recomendación:* Clase IIa; *nivel de evidencia:* C.

#### *Anticoagulantes orales*

Está indicada la anticoagulación para la HAP asociada a HPTEC con razón internacional normatizada (RIN) de 2 a 3.

También se recomienda para los pacientes con HAPI, con un RIN 1,5 a 2,5.

*Nivel de recomendación:* Clase IIa; *nivel de evidencia:* C.

La evidencia favorable sobre el uso de anticoagulantes orales en la HAPI, HAPH o asociada al uso de

drogas anorexígenas se basa en los trabajos publicados por Fuster (120) y Rich (65), en los que se observó una mejoría en la supervivencia comparada con aquellos pacientes que no recibían tratamiento anticoagulante. Son pocas las evidencias de su indicación en las HP asociadas a otras patologías.

## 6.2.2 Fármacos específicos

### *Consideraciones sobre la evidencia*

Debe considerarse que los ensayos clínicos con estos fármacos incluyeron casi exclusivamente a pacientes con HAPI, HAPH, HAP asociada a esclerodermia o uso de anorexígenos y tuvieron un tiempo medio de duración de sólo 14 semanas.

Esta es la razón por la cual debemos actuar con precaución al extrapolar las recomendaciones a otros subgrupos de HAP. La mayoría de los ensayos clínicos incluyeron pacientes en CF III-IV, a excepción del ensayo EARLY.(121)

A pesar de la falta de evidencia en los pacientes en CF I en grupos de alto riesgo, se podría considerar iniciar tratamiento farmacológico.

Por otro lado, la eficacia de los diferentes fármacos se ha basado en objetivos como la distancia recorrida en la 6MWT, la hemodinamia cardiopulmonar y la clase funcional (NYHA), sin tener en cuenta la sobrevida. Sólo el epoprostenol demostró reducción de la mortalidad.(82) En consecuencia, se necesitan estudios aleatorizados con tiempos de seguimientos más largos y con puntos finales clínicos relevantes.

### *Antagonistas de los canales de calcio*

Los antagonistas de los canales de calcio son vasodilatadores utilizados en el tratamiento crónico, exclusivamente de los pacientes “respondedores” a la prueba aguda de vasorreactividad.(65;66) Se considera una respuesta positiva a largo plazo cuando el paciente permanece en CF I o II. Es esperable que alrededor del 50% de los pacientes respondedores dejen de serlo dentro del año de tratamiento (122) por lo que debe realizarse un seguimiento cercano con estudios complementarios, considerando, incluso, la posibilidad de un nuevo cateterismo derecho, que se llevará a cabo en caso de constatarse deterioro clínico.

Los fármacos más utilizados son la nifedipina, el diltiazem y la amlodipina.(123;124) La dosis diaria de nifedipina, diltiazem y amlodipina es de 120-240 mg, 240-720 mg y 20 mg, respectivamente. Se sugiere titular las drogas en forma progresiva hasta alcanzar la dosis máxima tolerada, para minimizar los efectos adversos. No se recomienda el uso de estos fármacos cuando el paciente tiene disfunción del VD.(125)

*Nivel de recomendación:* Clase I; *nivel de evidencia:* C.

### *Prostanoides*

*Epoprostenol:* en estudios aleatorizados y controlados, ha mejorado los síntomas, la capacidad al

ejercicio y los parámetros hemodinámicos, tanto en la HAPI como en la asociada a colagenopatías. El tratamiento con epoprostenol fue el único que consiguió disminuir la mortalidad en estudios clínicos.(82) Se administra a través de un catéter venoso central; la dosis de inicio es 2-4 ng/kg/min., incrementándose hasta la aparición de efectos adversos (calor, cefalea, diarrea o dolor de miembros inferiores). No debe suspenderse la infusión de manera abrupta, para evitar un efecto rebote de la HP con deterioro sintomático y riesgo de muerte. El epoprostenol no está disponible en nuestro país.

*Iloprost:* análogo de la prostaciclina, disponible para administración endovenosa, oral o en forma aerosolizada. En estudios clínicos aleatorizados con iloprost inhalado en dosis de 2,5-5 mcg/inhalación, repetidas de 6-9 veces diarias, se observó un incremento en la capacidad al ejercicio y mejoría sintomática.(126;127) En nuestro medio, disponemos sólo de la forma inhalatoria.

*Treprostinil:* disponible para su administración por vía inhalatoria, intravenosa o subcutánea en forma continua. Sólo en un estudio aleatorizado se observó una mejoría en la capacidad de ejercicio, con treprostinil en infusión subcutánea.(128)

La dosis varía entre 20 y 80 ng/kg/min., según cada paciente. Está disponible en nuestro medio para infusión parenteral.

### *Inhibidores de los receptores de endotelina*

*Bosentan:* es una molécula activa por vía oral. Fue evaluada en varios estudios aleatorizados, incluyendo pacientes en clase funcional II y portadores de cardiopatías congénitas, observándose mejoría en la capacidad al ejercicio, clase funcional y variables ecocardiográficas.(121;129-132) Las dosis iniciales son de 62,5 mg, dos veces por día, llegando, a las cuatro semanas, a dosis de 125 mg, dos veces por día. Debe controlarse la función hepática basal y mensualmente, ya que, en un 10% de los pacientes aumentan los valores de transaminasas. Otros efectos adversos observados fueron anemia, disminución de la espermatogénesis y efectos teratogénicos.

*Ambriasantan:* con su utilización, se observó mejoría de la clase funcional y hemodinámica.(133) Se administra por vía oral, la dosis inicial es de 5 mg, incrementándose a 10 mg una vez por día. Los efectos adversos más frecuentes son la alteración de la función hepática en el 0,8-3% y el edema periférico.

### *Inhibidores de la fosfodiesterasa-5*

*Sildenafil:* es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5, activo por vía oral. Fue evaluado en la HAPI, en la HP asociada a ETC, en cardiopatías congénitas y tromboembólica crónica, donde se observó mejoría en la capacidad al ejercicio y en la clase funcional, a las 12 semanas de seguimiento. (134-137) La dosis recomendada es de 75 a 150 mg/día repartido en tres tomas.

*Tadalafil:* es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5, activo por vía oral se observa mejoría durante

el ejercicio y también de la clase funcional.(138), con una dosis de 5 a 40 mg una vez por día. Se espera que, en breve, esté disponible en nuestro país.

#### Tratamiento combinado

Se ensayaron numerosos esquemas combinados de drogas que mostraron utilidad clínica, entre ellos, la asociación de epoprostenol más bosentán, epoprostenol más sildenafil y treprostínil más bosentán o sildenafil. Los resultados fueron contradictorios con iloprost inhalado más bosentán.(127;131;139) (Tabla 6)

#### Interacciones

Pueden existir importantes interacciones relacionadas con los fármacos utilizados en el tratamiento de la HAP. El bosentán es un inductor de la citocromo P450 isoenzima CYP3A4 y CYP2C9; el uso concomitante con sildenafil puede disminuir los niveles plasmáticos de este último e incrementar los del bosentán. La concentración plasmática del bosentán puede incrementarse con el uso combinado con ciclosporina, fluconazol, amiodarona y otras, pero no se recomienda su uso concomitante. Puede también disminuir el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida e incrementar la incidencia de elevación de enzimas hepáticas, por lo cual, se recomienda evitar su asociación.

El sildenafil y el tadalafil son metabolizados por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4 y CYP2 C9, por lo cual, inductores de la CYP3A4 como la carbamazepina, fenitoina, fenobarbital y rifampicina, pueden disminuir

su concentración plasmática. El uso asociado de sildenafil o tadalafil con nitritos están contraindicados por el riesgo de hipotensión grave. El ritonavir y saquinovir incrementan los niveles del sildenafil por lo cual se requiere ajuste de dosis. El sildenafil puede incrementar los niveles de simvastatina o atorvastatina con posible incremento del riesgo de rabdomiólisis.

*Ambrientán*: se debe tener precaución al usar en forma concomitante ambrientán con ketoconazol y ciclosporina. Iloprost: El Iloprost puede potenciar la acción antihipertensiva de los betabloqueantes, los antagonistas del calcio y los inhibidores de la ECA. Debido a que iloprost inhibe la función plaquetaria, puede incrementar el riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados.(96) (Ver Algoritmo Terapéutico)

#### 6.3 Septostomía auricular

La septostomía auricular consiste en realizar un cortocircuito de derecha-izquierda a nivel del foramen oval, mediante un catéter que dispone de un balón. Esto permite disminuir la presión de la AD, descomprimir el VD y aumentar la precarga izquierda, mejorando así el gasto cardíaco y el transporte tisular de O<sub>2</sub>. La desaturación arterial de oxígeno es compensada por la aparición de policitemia.

#### Indicaciones

- De acuerdo a lo publicado, el síncope, la ausencia de respuesta a la terapia farmacológica máxima y la insuficiencia cardíaca derecha fueron las principales indicaciones para realizar el procedimiento, como puente al trasplante pulmonar (TxP). La mortalidad de la septostomía auricular en manos de expertos es de 7,1% y 14,8% A las 24 hs y 30 días (140) Debe realizarse en centros con amplia experiencia.

#### Contraindicaciones

- No debe ser realizada en pacientes con:
  - riesgo de muerte inminente o falla ventricular derecha grave;
  - presión de AD media >20 mmHg;
  - índice de resistencia vascular pulmonar >5,5 unidades Wood/m<sup>2</sup>;
  - saturación en reposo con aire ambiente <90%; hemoglobina <12 g/dL;
  - predicción de supervivencia <40% al año.(2)

*Nivel de recomendación: Clase I; nivel de evidencia: C.*

#### 6.4 Trasplante pulmonar y cardiopulmonar

El trasplante pulmonar bilateral o el cardiopulmonar en la HAP es una opción ante el fracaso del tratamiento en pacientes seleccionados La necesidad del trasplante ha disminuido por la eficacia del tratamiento específico. Sin embargo, los pacientes en clase IV o los que permanecen en clase III a pesar de la terapia combinada deben ser referidos a un centro de trasplante.

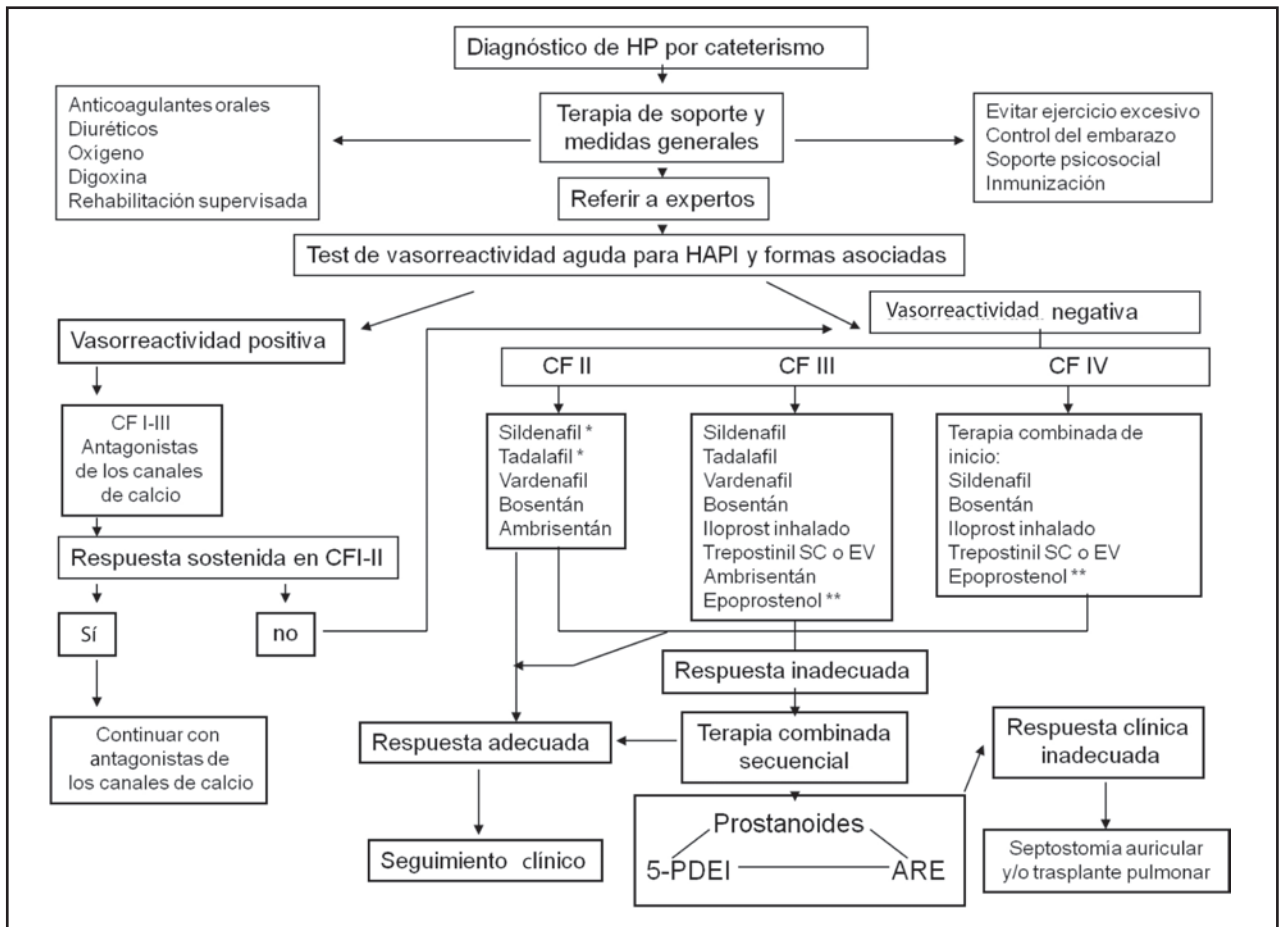
Los pacientes deben ser derivados tempranamente antes de la aparición de insuficiencia renal, cardíaca

**Tabla 6.** Niveles de recomendación y evidencia del tratamiento específico en HAP

Recomendación	CF II	CF III	CF IV
<b>Evidencia</b>			
I-A	Ambrisentán	Ambrisentán	Epoprostenol
IV	Bosentán Sildenafil	Bosentán Epoprostenol IV* Iloprost inhalado Sildenafil	
I-B	Tadalafil	Tadalafil, Treprostínil SC**	
Ila-C		Iloprost IV Treprostínil IV	Ambrisentán Bosentán Iloprost inhalado e IV Sildenafil Tadalafil Treprostínil IV, SC, inhalado Terapia combinada

\*IV: intravenoso

\*\*SC: subcutáneo



**Algoritmo Terapéutico**

o hepática, porque son entidades que aumentan la mortalidad en lista de espera.

En la enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar, la terapia farmacológica es inefectiva y los pacientes deben ser derivados para trasplante en el momento del diagnóstico. En los pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica la opción del trasplante debe ser discutida más tempranamente, evaluando cuidadosamente el compromiso sistémico. En el síndrome de Eisenmenger es más difícil establecer el momento para ingreso en lista de espera, porque la supervivencia es mayor.

En pacientes con HAP se recomienda el trasplante pulmonar bilateral o cardiopulmonar, cuya elección dependerá del grado de deterioro de la función del VD. (140;141)

*Nivel de recomendación:* Clase I; *nivel de evidencia:* C.

**Indicaciones de trasplante bipulmonar en la HAP**

- Edad < 55-60 años.
- Ausencia de afectación significativa en órganos extratorácicos.
- Persistencia en CF III-IV a pesar del tratamiento farmacológico máximo.
- Enfermedad rápidamente progresiva.

**Indicaciones de trasplante cardiopulmonar**

- Disfunción importante del VI u otras estructuras cardíacas.
- Síndrome de Eisenmenger con cardiopatía congénita no reparable.
- Deterioro grave de la fracción de eyección del VD.(1-3)

**6.5 Ética y cuidados al final de la vida**

El curso clínico de la HP es variable pero finalmente en muchos casos resulta fatal. Esto implica para el equipo tratante, la responsabilidad de discutir, con honestidad y realismo, las opciones que el paciente y su familia prefieren para el fin de la vida. El equipo médico deberá encontrar el cómo, cuánto y cuándo para transmitir la verdad sobre la enfermedad y su pronóstico, de modo de permitir al paciente tomar decisiones esenciales sobre su propia vida, como la aceptación o rechazo de medidas terapéuticas heroicas ante situaciones de extrema gravedad.

Es función del médico no faltar a la verdad y, al mismo tiempo, lograr un apoyo firme en el difícil proceso de toma de decisiones. Un equipo multidisciplinario con experiencia en cuidados paliativos facilitará este proceso, pero el médico tratante tiene la responsabi-

lidad indelegable de discutir estas decisiones con el paciente y su familia. (142;143)

## 7. MISCELÁNEA

### Grupos específicos de hipertensión pulmonar

#### 1. Hipertensión arterial pulmonar asociada con cardiopatías congénitas

Los defectos cardíacos congénitos ocurren en el 10 % de los recién nacidos vivos; de estos, entre el 50-60%, son casos de cortocircuitos sistémico-pulmonares, y aproximadamente un 5-10% de estos pacientes, presentarán HAP en la edad adulta. (144)

La forma más avanzada de HAP asociada a cardiopatías congénitas es el síndrome de Eisenmenger SE, en el que la persistente exposición del lecho vascular a un incremento del flujo sanguíneo conduce a un aumento en la presión pulmonar produciendo una arteriopatía obstructiva pulmonar. Las resistencias pulmonares se elevan a nivel sistémico o suprasistémico y se invierte el cortocircuito de derecha a izquierda generando cianosis central.

La probabilidad de desarrollarse depende del tamaño y localización del defecto. Se produce en el 10% en la comunicación interauricular, en el 3% en la comunicación interventricular mediana (<1 cm de diámetro) y en el 50% en la comunicación interventricular grande (>1 cm de diámetro), en el 100% con tronco arterioso y en el 50% en el ductus arterioso permeable.(145)

#### Diagnóstico

Clínicamente, el SE compromete múltiples órganos y genera un progresivo deterioro de su función. Los signos y síntomas en los estadios avanzados son: cianosis central, disnea, fatiga, hemoptisis, síncope y falla ventricular derecha. Los síntomas están dados por la HAP, la baja saturación de  $O_2$ , y la eritrocitosis secundaria.

Las complicaciones más frecuentes en el SE son las alteraciones de la coagulación, la hiperviscosidad sanguínea, los accidentes cerebrovasculares, las trombosis, y embolias paradójicas, la hiperuricemia y también la osteoartropatía hipertrófica, colelitiasis y disfunción renal.(146;147)

La supervivencia de los pacientes con el SE es claramente menor que la de la población general, pero mejor que la de otras formas de HP. Los pacientes con el síndrome tienen un 80% de sobrevida a los 10 años, del 77% a los 15 años y del 42% a los 25 años. (146) La mayoría fallece de muerte súbita. Otras causas de muerte descriptas son la insuficiencia cardíaca derecha, la hemoptisis, las tromboembolias y las complicaciones vinculadas al embarazo y las cirugías no cardíacas.

#### Embarazo y contracepción

El SE es una de las pocas cardiopatías en las que el embarazo está "contraindicado" (Clase I; nivel de evidencia B) y se sugiere la ligadura tubaria como

método anticonceptivo de elección (Clase I; nivel de evidencia C). Los anticonceptivos orales incrementan el riesgo de eventos tromboembólicos (Clase III; nivel de evidencia C). Y los dispositivos intrauterinos poseen escaso riesgo de endocarditis, aunque tendrían mayor riesgo de sangrado.(148)

La mortalidad materna durante el embarazo, el parto y hasta el primer mes posterior al parto puede llegar al 50%. El aborto espontáneo es frecuente (40%), también el retardo de crecimiento intrauterino; la prematuridad se acerca al 30%, con una mortalidad perinatal del 28%. (149)

#### Recomendaciones para el tratamiento

El objetivo principal en el tratamiento de los pacientes con SE es evitar cualquier factor que desestabilice su delicado equilibrio fisiológico. El apropiado manejo de estos pacientes, con sus complejas necesidades, requiere de la experiencia combinada en el campo de las cardiopatías congénitas y de la HAP; estos pacientes deben ser tratados en forma multidisciplinaria y en centros especializados.(150) (Clase I; Nivel de evidencia C). (Tabla 7)

#### Indicación de trasplante

En pacientes con SE, el trasplante pulmonar con reparación del defecto cardíaco o el trasplante cardiopulmonar están indicados, cuando se producen síncope recurrentes, falla ventricular derecha, clase funcional III-IV o grave hipoxemia.(17)

#### 2. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo

Luego de la HAPI, la HAP asociada a ETC es la más frecuente en los registros, (151) siendo la esclerodermia limitada (CREST) la forma preponderante, con una prevalencia de 7-12%.(151) Le siguen en frecuencia la forma difusa de la ES y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), aunque la HAP puede presentarse en cualquier otra ETC, como lupus eritematoso sistémico (LES), miopatías inflamatorias, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, etc.

La HAP puede ocurrir en forma aislada o ser secundaria a enfermedad pulmonar intersticial. Es esencial distinguir entre ambas porque el tratamiento puede diferir y pueden coexistir hasta en un 30% de los pacientes.(152;153)

#### Diagnóstico diferencial entre hiperplasia arterial pulmonar idiopática y asociada a ETC

El fenómeno de Raynaud o ciertas lesiones en la piel de las manos pueden ser indicadores de una ETC. La presencia de autoanticuerpos característicos puede contribuir al diagnóstico diferencial (ver Tabla 2).

Los pacientes con HAP asociada a ETC tienen menor sobrevida que aquellos con HAPI.(154)

En la ES, la reducción aislada de la DLCO en ausencia de compromiso intersticial en la TC o con

**Tabla 7.** Recomendaciones terapéuticas en pacientes con SE

Recomendación	Clase	Nivel
Antagonistas de los receptores endotelínicos (ARE): Bosentan está indicado en pacientes con SE en CF III.	I	B
Otros AREs, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y prostanoideos pueden ser considerados en pacientes con SE.	Ila	C
En ausencia de hemoptisis significativa, el tratamiento con anticoagulantes orales puede ser considerado en pacientes con trombosis de la arteria pulmonar o signos de falla cardíaca.	Ila	C
El suplemento de O2 puede ser considerado en los casos en los cuales, se produce un consistente incremento en la saturación arterial y disminución de los síntomas.	Ila	C
Si los síntomas de hiperviscosidad están presentes, la flebotomía con reemplazo isovolumétrico puede ser considerada usualmente cuando el hematocrito es $\geq$ a 70%.	Ila	C
La terapia combinada puede ser considerada en pacientes con SE.	Ilb	C
Los antagonistas de los canales del calcio no se recomiendan en pacientes con SE.	III	C

SE: síndrome de Eisenmenger .

volúmenes pulmonares normales implica la necesidad de descartar HAP. Por esta razón, se recomienda continuar el estudio con un ecocardiograma Doppler. Si la PSAP es mayor o igual a 40 mmHg y/o la velocidad de reflujo tricuspídeo, igual o mayor a 2,8 m/s, se sugiere realizar un cateterismo derecho para confirmar HAP.

En estos pacientes, se indica la realización anual de una tomografía computada de alta resolución y un examen funcional respiratorio con DLCO.

*Tratamiento*

El algoritmo de tratamiento es igual al de la HAPI. La respuesta al TVRP suele ser negativa y, cuando existe, la eficacia de los bloqueantes cálcicos se extingue a lo largo del tiempo.(155)

No hay estudios que demuestren la efectividad de la anticoagulación en las ETC pero hay consenso en anticoagular, salvo contraindicaciones.

En aquellos casos con evidencia de inflamación vascular (LES, EMTC, etc.), el uso de esteroides e inmunosupresores (ciclofosfamida) ha sido efectivo y debería evaluarse su uso.(156) (Tabla 8)

**Tabla 8.** Recomendaciones para el manejo de la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo

Recomendación	Recomendación	Nivel de evidencia
Tratamiento similar al de los pacientes con HAPI	I	A
Búsqueda por eco Doppler cardíaco en pacientes con ES asintomática	Ilb	C
Rastreo mediante eco Doppler cardíaco en pacientes con ES sintomática	I	B
Rastreo por eco Doppler cardíaco en pacientes sintomáticos con otras ETC	I	C
Cateterismo derecho indicado en todos los casos de ETC con sospecha de HAP	I	C
Anticoagulación oral basada en cada caso	Ila	C

**3. Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH**

La prevalencia de HAP en pacientes con VIH es de 0,1-0.5%, con una incidencia estimada de 0,1% por año. La patogénesis de esta asociación no es clara; se estima que el mecanismo no es un efecto directo del virus. Se encontró una mayor frecuencia en el sexo masculino y usuarios de drogas endovenosas. Los pacientes pueden tener otros factores de riesgo para HAP como enfermedad hepática (hepatitis crónica B o C), exposición a drogas o embolismo pulmonar en los usuarios de drogas endovenosas.

La búsqueda rutinaria de la HAP no está indicada, pero en presencia de disnea de causa no clara, se debe realizar un ecocardiograma con Doppler.(157)

*Recomendación y nivel de evidencia: Clase I C.*

Se recomienda iniciar tratamiento como en la HAPI, considerando las comorbilidades e interacciones con el tratamiento antirretroviral.(158)

*Recomendación y nivel de evidencia: Clase II C.*

La anticoagulación no es rutinariamente recomendada, debido a un mayor riesgo de sangrado e

interacciones con el tratamiento de la infección del VIH. *Recomendación y nivel de evidencia: Clase III C.*

En algunos centros, la infección por VIH se considera un criterio de exclusión para el trasplante de pulmón.

#### 4. Hipertensión arterial portopulmonar

Actualmente, se estima que entre el 1% y 5% de los pacientes con hipertensión portal desarrollan HAP. (159) En el registro francés, esto representó, aproximadamente, el 10% de todas las formas de HAP. (22)

Las hipótesis acerca de la patogénesis involucra a sustancias tóxicas provenientes del tracto gastrointestinal (2) que provocan daño endotelial en el lecho vascular pulmonar.

##### Diagnóstico

En general, los signos y síntomas son similares a los de HAPI, con el agregado, en algunos pacientes, de fenómenos asociados a la hipertensión portal (circulación colateral, ascitis, etc.). (160;161)

En los pacientes con hipertensión portal que son candidatos a trasplante hepático, debe realizarse un ecocardiograma con Doppler para descartar la presencia de HP. Cuando la PSAP es  $>50$  mmHg o muestra cifras menores pero existen síntomas sospechosos de HP, deberá confirmarse el diagnóstico de HAP con un cateterismo derecho, ya que la hipertensión portopulmonar es de mal pronóstico y condiciona la posibilidad de recibir un trasplante hepático. (2, 159). Los pacientes con diagnóstico confirmado de hipertensión portopulmonar requieren un tratamiento multidisciplinario, por lo que deben ser derivados a centros de referencia.

*Recomendación I; nivel de evidencia B.*

##### Tratamiento

La anticoagulación está limitada por los trastornos espontáneos de la coagulación. (2) La presencia de hipertensión portopulmonar contraindica el uso de betabloqueantes habitualmente utilizados en hipertensión portal asociada a várices esofágicas. (162)

*Recomendación IIb; nivel de evidencia C.*

Algunas series mostraron que el sildenafil y los prostanoideos (epoprostenol) podrían ser útiles, pues se observó una mejoría en la hemodinamia y los síntomas. (163) El uso de bosentán requiere cuidadosa evaluación del grado de disfunción hepática, debido a su potencial toxicidad. (161)

La presencia de hipertensión portopulmonar determina un marcado aumento de la mortalidad para los pacientes candidatos a trasplante hepático, y lo contraindica si la PAP es  $\geq 35$  mmHg y/o las resistencias vasculares son  $\geq 250$  dynas/cm<sup>2</sup>/s.<sup>5</sup>

*Recomendación IIb; nivel de evidencia C.*

Como último recurso y en enfermos altamente seleccionados, existe la posibilidad de realizar la combinación de trasplante hepático y trasplante pulmonar

(o cardiopulmonar), con tasas de sobrevida del 49% a cinco años en centros especializados. (2)

#### 5. Enfermedad pulmonar venooclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar

##### a. Enfermedad pulmonar venooclusiva

Es una causa poco frecuente de HP (se han publicado apenas 200 casos).

##### Diagnóstico

La presentación clínica es similar a otras formas de HAPI (disnea progresiva) pero son frecuentes el hipocratismo digital y los rales crepitantes bibasales (75;164).

La TC de tórax de alta resolución muestra imágenes de tipo opacidades en vidrio esmerilado, centrolobulillares, engrosamientos septales y linfadenopatías mediastinales. La presencia de estas tres características tomográficas, junto con un cuadro clínico compatible, determina una especificidad cercana al 100% y una sensibilidad de casi el 70% en el diagnóstico de la enfermedad.

Si bien la espirometría puede ser normal, la DLCO está generalmente disminuida, probablemente debido al daño alveolar crónico.

La broncofibroscopia con lavado broncoalveolar puede demostrar la presencia de macrófagos cargados de hemosiderina.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante biopsia quirúrgica del parénquima, pero por tratarse de pacientes con riesgo operatorio y posoperatorio muy aumentado, no suele recomendarse. (75;165)

##### Tratamiento

No hay comunicaciones de trabajos de investigación que avalen el uso de los inhibidores del receptor de endotelina, prostanoideos o inhibidores de la fosfodiesterasa en este contexto. La única alternativa terapéutica actual es el trasplante pulmonar.

##### b. Hemangiomatosis capilar pulmonar

Es una variante de HP extremadamente infrecuente. El diagnóstico diferencial de certeza con la enfermedad venooclusiva es anatomopatológico. (5) La terapia con epoprostenol está contraindicada. Se han comunicado cinco casos de tratamiento efectivo con trasplante pulmonar. (166)

#### 6. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad cardíaca izquierda (Grupo 2)

Las cardiopatías izquierdas, la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada o deprimida y las valvulopatías son las causas más frecuentes de HP. En líneas generales, el aumento de las presiones pulmonares obedece al incremento de las presiones de llenado del VI, que lentamente van generando cambios histopatológicos en la vasculatura pulmonar.

En aproximadamente el 60% de los pacientes con falla sistólica grave y el 70% de pacientes con falla dias-



tólica aislada se observa HP, que deteriora su capacidad funcional y es determinante de mayor mortalidad.(33)

### *Fisiopatología*

La circulación pulmonar normal se caracteriza por presión y resistencias bajas y una gran distensibilidad de su lecho vascular. Estas condiciones permiten la adaptación a los cambios del flujo sanguíneo y el mantenimiento de un gradiente transpulmonar en valores de 5 a 7 mmHg sin una repercusión importante en las presiones pulmonares.

Ante la persistencia de elevadas presiones de llenado ventricular izquierdo, se producen cambios en la vasculatura pulmonar. En un principio, son reversibles (HP reactiva) y responden al tratamiento vasodilatador, pero luego se establece una HP fija con cambios histopatológicos característicos (gran hipertrofia de la media y fibrosis excéntrica de la íntima). La activación neurohormonal propia de la insuficiencia cardíaca aumenta la producción global y pulmonar de citoquinas vasoconstrictoras y disminuye la producción de óxido nítrico vasodilatador.

### **Diagnóstico**

- Ecocardiograma Doppler: permite valorar la función sistólica y diastólica del VI y también determinar la presencia de valvulopatías. La insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada suele ofrecer mayores dificultades diagnósticas con los criterios ecocardiográficos.
- Cateterismo derecho: entre el 10% y 20% de los pacientes presentan HP desproporcionada a la falla izquierda, con un patrón hemodinámico caracterizado por un gradiente transpulmonar  $\geq 18-20$  mmHg. Si son candidatos a trasplante cardíaco debe descartarse la HP fija. La persistencia de una resistencia vascular pulmonar superior a 5 unidades Wood y/o un gradiente transpulmonar mayor a 15 mmHg, luego de la administración de vasodilatadores e inodilatadores, predice mayor mortalidad posoperatoria. No se ha estandarizado qué drogas deben utilizarse para esta prueba.(167)

### **Tratamiento**

Es fundamental tratar la patología de base ya que podría permitir un descenso de la PAP.(168)

*Indicación clase I; nivel de evidencia C.*

La presencia de HP no contraindica ninguna droga de las actualmente recomendadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.(167)

En pacientes con HP asociada a enfermedad del corazón izquierdo, no hay evidencias para el uso del tratamiento vasodilatador específico utilizado en la HAP.

*Indicación clase III; nivel de evidencia C.*

A pesar de algunos estudios preliminares favorables,(167;169) el uso de prostanoides, 5 - PDEI y AREs, no está rutinariamente recomendado.

*Indicación clase III; nivel de evidencia C.*

### **7. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad pulmonar y/o hipoxia crónica**

La enfermedad pulmonar, en especial la EPOC, es la causa más frecuente de HP, después de la asociada a cardiopatía izquierda. Suele presentarse con cifras moderadas de presión pulmonar y tiene mal pronóstico, tanto en la EPOC como en la enfermedad intersticial. (36;170;171)

### *Diagnóstico*

En estos pacientes, los síntomas son difícilmente separables de los de la enfermedad respiratoria de base. En la EPOC, la PAP tiene mejor correlación con la hipoxemia en reposo que con el grado de deterioro que permite investigar la espirometría. El ecocardiograma Doppler tiene bajo rédito diagnóstico por la escasa correlación entre los valores estimados por este método y los del cateterismo cardíaco derecho (172;173). Este último debería tenerse presente en el plan diagnóstico de los pacientes; aun así, es necesaria su realización en todos los casos en los que se plantee trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen.

### *Tratamiento*

El tratamiento aceptado para los pacientes con HP hipóxica es la oxigenoterapia crónica domiciliaria ya que reduce su progresión.(119;174) El tratamiento con vasodilatadores no está recomendado ya que estos inhiben la vasoconstricción hipóxica y empeoran el intercambio gaseoso. Esto se ha observado por ejemplo con los bloqueantes cálcicos, (175;176) bosentán,(177) sildenafil,(178;179) y con óxido nítrico e iloprost inhalado. (180;181)

Los pacientes con HP desproporcionada (PAP >40 mmHg) que no guardan relación con el grado de obstrucción de la vía aérea o hipoxemia deben ser derivados a centros especializados para evaluar la eventual necesidad de tratamientos específicos.(35)

### **8. HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (GRUPO 4)**

La HPTEC se produce por una oclusión de los vasos pulmonares por coágulos de sangre organizados.(21;37) Afecta principalmente a vasos grandes, lo que la hace pasible de tratamiento quirúrgico.(182) En Estados Unidos, se han estimado 2500 casos por año. El 3,8% de los pacientes que sobrevivieron al tromboembolismo pulmonar agudo vuelven a embolizar en los dos años siguientes. Sin embargo, el 40% de los pacientes no tiene ese antecedente clínico.

La patogenia de la HPTEC no está clara. No se ha identificado una base genética y aunque se considera un trastorno secundario a tromboembolismo venoso, solo algunos factores de riesgo tromboembólicos clásicos están ocasionalmente presentes (factor VIII elevado y anticuerpos antifosfolípidos).(183;184) Han sido descritas otras asociaciones como la esplenectomía, la derivación ventriculo-auricular por hidrocefalia, la

osteomielitis crónica y la enfermedad inflamatoria intestinal.(185)

### Diagnóstico

El centellograma de ventilación perfusión es el examen fundamental para excluir la HPTEC. Un examen normal o de baja probabilidad excluye el diagnóstico.(186) La angiotomografía computarizada helicoidal multicorte permite observar trombos dentro de las arterias pulmonares centrales, aumento del flujo colateral en arterias bronquiales, cambios en el calibre de las arterias pulmonares, anomalías parenquimatosas como infartos previos y perfusión en mosaico. También permite el diagnóstico diferencial con otras causas que pueden simular enfermedad embólica como tumores obstructivos, fibrosis mediastinal y adenomegalias. Todavía no es concluyente si una tomografía multicorte normal excluye el diagnóstico.(58)

*Nivel de evidencia I; recomendación C.*

La arteriografía pulmonar es una herramienta fundamental para el diagnóstico y la conducta a seguir. Debe hacerse junto con el cateterismo derecho que es obligatorio para definir la indicación quirúrgica.(187)

### Tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Los pacientes deben permanecer anticoagulados de por vida con un RIN de 2 a 3 para prevenir recurrencias. La decisión sobre la modalidad de tratamiento debe ser realizada en forma multidisciplinaria en un centro de referencia.(188)

### Cirugía

La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección y, cuando es técnicamente posible, es la opción curativa para estos pacientes. Como regla, esta opción nunca debe ser descartada.(189) Generalmente, es necesaria una evaluación preoperatoria detallada, el acceso a un equipo quirúrgico con experiencia y un adecuado manejo perioperatorio. La selección de los pacientes depende de la extensión y localización de los trombos organizados en relación con el grado de HP, la edad y las comorbilidades de los pacientes. Los trombos proximales organizados constituyen la situación óptima, mientras que las obstrucciones distales no posibilitan un tratamiento efectivo. Un centro ideal debe realizar 20 cirugías anuales con una mortalidad menor al 10%.(2)

### Terapia farmacológica

Aunquela cirugía es el tratamiento de elección, la terapia medicamentosa está indicada en:

1. Pacientes con enfermedad distal en los cuales la cirugía no es accesible.
2. Presencia de comorbilidades que contraindiquen la cirugía.
3. Como paso previo a la realización de la endarterectomía.

4. HP residual o persistente luego de la endarterectomía.

Se han realizado algunos estudios con prostanoides, ERAs e inhibidores de la 5-PDE sugiriendo mejoría hemodinámica y clínica, con mejor supervivencia que los grupos control históricos.(190) Se necesitan más estudios para evaluar los beneficios de los nuevos tratamientos en esta patología.

### 9. DEFINICIÓN DE UN CENTRO DE REFERENCIA EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

Un centro que se dedique al diagnóstico y tratamiento de la HP debe tener el volumen de trabajo, la dotación de personal y los recursos tecnológicos que hagan posible el cuidado seguro y responsable de estos pacientes.

#### 1. Requisitos de personal:

- a. El cuidado de estos pacientes debe ser multidisciplinario y un servicio de HP debe contar con, al menos, un cardiólogo, un neumonólogo (y en el caso de las ETC, un reumatólogo) especialmente entrenados e interesados en HP. Estos pacientes deben ser evaluados en forma multidisciplinaria.
- b. Es necesario contar con, al menos, una enfermera especializada en el manejo de estos pacientes.
- c. Un experto en imágenes en HP.
- d. Un ecocardiografista con experiencia en HP.
- e. Capacidad de respuesta a la emergencia durante las 24 horas, con acceso a consulta de personal experto.

#### 2. Requisitos de servicios accesibles:

- a. Personal médico en internación con experiencia en HP.
- b. Unidad de cuidados intensivos con experiencia en el manejo de HP.
- c. Servicio de consulta externa.
- d. Servicio de emergencias disponible las 24 horas.
- e. Acceso a las drogas y experiencia para el tratamiento de la HAP.

#### 3. Requisitos de estudios diagnósticos:

- a. Ecocardiografía Doppler
- b. TC de fácil acceso (con capacidad para realizar angiografía por TC helicoidal y TC de alta resolución).
- c. Estudios completos de función pulmonar.
- d. Estudio de ejercicio cardiopulmonar.
- e. Servicio de Hemodinamia con experiencia en la realización de cateterismo derecho y pruebas de vasoreactividad pulmonar.

#### Volumen de actividad.

El volumen de actividad mínimo exigible es el de tres casos nuevos al año por tres años consecutivos, manteniendo en seguimiento no menos de diez pacientes.

**Tabla 9.** Recomendaciones para el manejo de la HAP debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia crónica.

	Recomendación	Nivel evidencia
EcoDoppler cardíaco	I	C
Cateterismo derecho	I	C
Tratamiento óptimo de la enfermedad pulmonar subyacente, y oxigenoterapia crónica domiciliaria	I	C
Derivación a centros especializados de los pacientes con HAP desproporcionada	Ila	C
Drogas específicas (vasodilatadoras) en pacientes con HAP debida a enfermedad pulmonar	III	C

**BIBLIOGRAFÍA**

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619.

2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.

3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.

4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.

5. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:25S-32S.

6. Wagenvoort C, Mooi W. Chapter 6. In: Chapman and Hall Medical, editor. *Biopsy Pathology of the pulmonary vasculature*. London: 1989.

7. Tuder RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:23-42.

8. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S3-S9.

9. Galiè N, Rubin L. Introduction: New insights into a challenging disease - A review of the third World Symposium on pulmonary arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1S.

10. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al; Task Force. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.

11. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S-12S.

12. Tron V, Magee F, Wright JL, Colby T, Churg A. Pulmonary capillary hemangiomas. *Hum Pathol* 1986;17:1144-50.

13. Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TL, Ozbudak IH, Galvin JR. From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Radiographics* 2007;27:867-82.

14. Wagenvoort C, Mooi W. Chapter 11. In: Chapman and Hall Medical, editor. *Biopsy Pathology of the pulmonary vasculature*. London: 1989; 1989.

15. Wright JL, Levy RD, Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005;60:605-9.

16. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc. Am Thorac Soc* 2006;3:571-6.

17. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.

18. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S10-9.

19. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1011-6.

20. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94.

21. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *N.Engl.J Med* 2004;350:2236-8.

22. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.

23. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737-44.

24. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, Prince MA, Robbins IM, Hedges LK, et al. High frequency of BMP2R2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:590-8.

25. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325-34.

26. Szymf B, Yaici A, Girerd B, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2007;74:123-32.

27. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA 3rd, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth

- in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:93-7.
28. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
29. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1377-83.
30. Elliott CG, Glissmeyer EW, Havlena GT, Carlquist J, McKinney JT, Rich S, et al. Relationship of BMPR2 mutations to vasoreactivity in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;113:2509-15.
31. Loyd JE, Atkinson JB, Pietra GG, Virmani R, Newman JH. Heterogeneity of pathologic lesions in familial primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:952-7.
32. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121-32.
33. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233-41.
34. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;108:1839-44.
35. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531-6.
36. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-52.
37. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
38. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.
39. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:127-32.
40. Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll. Cardiol* 1986;8:1307-11.
41. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;122:1668-73.
42. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
43. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Hosten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BAM et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-41.
44. Gurudevan SV, Malouf PJ, Kahn AM, Auger WR, Waltman TJ, Madani M, et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance using Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1167-71.
45. Briere G, Blot-Souletie N, Degano B, Tetu L, Bongard V, Carrie D. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:516-22.
46. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526-31.
47. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, Celeste F, Maffessanti F, Caiani EG, et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:630-4.
48. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157-61.
49. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989;80:353-60.
50. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.
51. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:918-27.
52. Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;1510:1160-4.
53. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
54. 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.
55. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
56. Fuster V, Sanz J. Pulmonary hypertension: new insights from techniques imaging. *Rev Esp Cardiol* 2007;60 Suppl 3:2-9.
57. Ghofrani HA, Wilkins MW, Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;118:1195-201.
58. Coultren R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:577-83.
59. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-4.
60. Bajc M, Olsson C, Palmer J, Jonson B. In: Freeman LM, editor. Quantitative ventilation/perfusion SPECT (QV/PSPECT): a primary method for diagnosis of pulmonary embolism. Philadelphia: 2004; 2010. p. 173-86.
61. Ramani GV, Gurm G, Dilsizian V, Park MH. Noninvasive assessment of right ventricular function: will there be resurgence in radionuclide imaging techniques? *Curr Cardiol Rep* 2010;12:162-9.
62. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1407-24.
63. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579-83.
64. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinkel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-52.
65. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
66. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
67. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A-62A.

68. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.
69. Morales-Blanchir J, Santos S, de Jover L, Sala E, Pare C, Roca J, et al. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2004;98:225-34.
70. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982;66:334-8.
71. Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, Vestal RE, Rich S. Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1060-4.
72. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, Xu XQ, Wang Y, Wu Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:1354-60.
73. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:100-5.
74. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344-50.
75. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1964-73.
76. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
77. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:580-6.
78. Hinderliter AL, Willis PW, Long W, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. Primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999;84:481-4.
79. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, McGoon MD. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1045-50.
80. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89:1733-44.
81. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
82. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
83. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319-24.
84. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Floreczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-21.
85. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
86. Park MH, Scott RL, Uber PA, Ventura HO, Mehra MR. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a predictor of treatment outcome in pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2004;10:221-5.
87. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Olschewski M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:1024-9.
88. Shitrit D, Bendayan D, Bar-Gil-Shitrit A, Huerta M, Rudensky B, Fink G, et al. Significance of a plasma D-dimer test in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002;122:1674-8.
89. Lopes AA, Maeda NY. Circulating von Willebrand factor antigen as a predictor of short-term prognosis in pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:1276-82.
90. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Hesse G, Martens-Lobenhoffer J, Takacs A, Fliser D, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1414-8.
91. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:487-92.
92. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-31.
93. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-S66.
94. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482-9.
95. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Arch Bronconeumol* 2008;44:87-99.
96. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;63:ii1-ii41.
97. Galie 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.
98. Weiss BM, Hess OM. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives. *Eur Heart J* 2000;21:104-15.
99. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-65.
100. Elliott CA, Stewart P, Webster VJ, Mills GH, Htchinson SP, Howart ES, et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:168-73.
101. Geogas C, McLaughlin VV. Successful management of pregnancy in a patient with Eisenmenger syndrome with epoprostenol. *Chest* 2003;124:1170-3.
102. Stewart R, Tuzson D, Olson G, Duarte AG. Pregnancy and primary pulmonary hypertension: successful outcome with epoprostenol therapy. *Chest* 2001;119:973-5.
103. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-81.
104. O'Hare R, McLoughlin C, Milligan K, McNamee D, Sidhu H. Anaesthesia for caesarean section in the presence of severe primary pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* 1998;81:790-2.
105. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-7.
106. Thamm M, Voswinkel R, Gall H, Karadas B, Schermuly R, Weismann N, et al. Air travel is safe and well tolerated in clinically stable PH patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A3371.
107. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2002;57:289-304.

108. Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, Hlatky MA, Gould MK. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:1452-9.
109. Hopkins RO, Morton J, Glissmeyer E, Dewsnup N, Elliott CG. Cognitive dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A273.
110. Gordon C, Collard CD, Pan W. Intraoperative management of pulmonary hypertension and associated right heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:49-56.
111. Dantzker DR, Bower JS. Mechanisms of gas exchange abnormality in patients with chronic obstructive pulmonary vascular disease. *J Clin Invest* 1979;64:1050-5.
112. Gazetopoulos N, Salonikides N, Davies H. Cardiopulmonary function in patients with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1974;36:19-28.
113. Puy RJ, Roncoroni AJ, Raimondi GA, Raimondi AC, Olmedo G. Función pulmonar en la hipertensión pulmonar idiopática. *Medicina (B Aires)* 1978;791. Ref Type: Abstract
114. Raimondi GA. Efecto del diazóxido en la hipertensión pulmonar severa. *Medicina (B Aires)* 1990;50:198-204.
115. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, Semigran MJ, Ginns LC. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120:1547-55.
116. Nagasaka Y, Fujita E, Hazu R, Nishimura N, Nakajima S. Long-term oxygen treatment of pulmonary primary hypertension: possible improvement of its prognosis. *Acta Med Kinki Univ* 1995;20:83-9.
117. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682-7.
118. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
119. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-8.
120. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
121. Galie N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
122. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 2005;258:199-215.
123. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1323-7.
124. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76:135-41.
125. Packer M, Medina N, Yushak M. Adverse hemodynamic and clinical effects of calcium channel blockade in pulmonary hypertension secondary to obliterative pulmonary vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:890-901.
126. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
127. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-63.
128. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
129. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23.
130. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
131. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-9.
132. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48-54.
133. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9.
134. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1207-13.
135. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-9.
136. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-41.
137. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
138. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903.
139. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:691-4.
140. 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-S77.
141. Bertolotti AM, Klein F R, Caneva J, Osses J, Favalaro RR. Pulmonary artery hypertension as a prognostic factor in patients with advanced lung disease on the lung transplant waiting list. 6th International Congreso on Lung Transplantation Paris 2004 Ref Type: Abstract
142. Lamont EB, Christakis NA. Prognostic disclosure to patients with cancer near the end of life. *Ann Intern Med* 2001;134:1096-105.
143. Pellegrino ED. Some things ought never be done: moral absolutes in clinical ethics. *Theor Med Bioeth* 2005;26:469-86.
144. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N.Engl.J Med* 2000;342(4):256-63.
145. Mouratian DM, Capelli HA. Cardiopatías Congénitas del Adulto. PROSAC 2009;Módulo 4 Fascículo 2:1851-708.
146. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1039-50.
147. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of

- death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006;27:1737-42.
- 148.** Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease); American Society of Echocardiography; Heart Rhythm Society; International Society for Adult Congenital Heart Disease; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-121.
- 149.** Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994;89:2673-6.
- 150.** Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;68:1049-66.
- 151.** Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-800.
- 152.** Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-22.
- 153.** Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2006;33:269-74.
- 154.** Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-93.
- 155.** Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Muller KM, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007;38:893-902.
- 156.** Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521-31.
- 157.** Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-13.
- 158.** Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92:1164-6.
- 159.** Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502-10.
- 160.** Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
- 161.** Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
- 162.** Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120-6.
- 163.** Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:1096-102.
- 164.** Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;33:189-200.
- 165.** Montani D, O'Callaghan DS, Savale L, Jais X, Yaici A, Maitre S, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. *Respir Med* 2010;104:S23-S32.
- 166.** Almagro P, Julia J, Sanjaume M, Gonzalez G, Casalots J, Heredia JL, et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with primary pulmonary hypertension: report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:417-24.
- 167.** Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
- 168.** Silke B. Haemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology* 1994;84 Suppl 2:115-23.
- 169.** Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555-62.
- 170.** Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chauat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-8.
- 171.** Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105-11.
- 172.** Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735-40.
- 173.** Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al; NETT Research Group. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;30:914-21.
- 174.** Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998;113:65-70.
- 175.** Raimondi GA, Raimondi AC, Dzienisik RS, Borrajo MC, Gonzalez SB. Lack of effect of nifedipine and pulmonary hypertension in a group of COPD decompensated patients. *Medicina (B Aires)* 1986;46:311-9.
- 176.** Agusti AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:268-75.
- 177.** Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619-28.
- 178.** Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270-8.
- 179.** Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:897-9.
- 180.** Barberá JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-40.

- 181.** Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600-7.
- 182.** Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy. *Heart* 1998;79:118-20.
- 183.** Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:372-6.
- 184.** Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395-9.
- 185.** Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115:2153-8.
- 186.** Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S85-S96.
- 187.** Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992;182:393-8.
- 188.** Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:601-7.
- 189.** Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14:274-82.
- 190.** Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al; Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34.