

ARTÍCULO ESPECIAL



Este artículo completo sólo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Nazzareno Galiè (coordinador) (Italia)*, Marius M. Hoeper (Alemania), Marc Humbert (Francia), Adam Torbicki (Polonia), Jean-Luc Vachiery (Francia), Joan Albert Barberá (España), Maurice Beghetti (Suiza), Paul Corris (Reino Unido), Sean Gaine (Irlanda), J. Simon Gibbs (Reino Unido), Miguel Ángel Gómez-Sánchez (España), Guillaume Jondeau (Francia), Walter Klepetko (Austria), Christian Opitz (Alemania), Andrew Peacock (Reino Unido), Lewis Rubin (Estados Unidos), Michael Zellweger (Suiza) y Gerald Simonneau (Francia)

Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (CPG): Alec Vahanian (coordinador) (Francia), Angelo Auricchio (Suiza), Jeroen Bax (Países Bajos), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Richard Hobbs (Reino Unido), Peter Kearney (Irlanda), Theresa McDonagh (Reino Unido), Keith McGregor (Francia), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Zeljko Reiner (Croacia), Udo Sechtem (Alemania), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polonia), Panos Vardas (Grecia) y Petr Vidimsky (República Checa)

Revisores del documento: Udo Sechtem (coordinador de revisión) (Alemania), Nawwar Al Attar (Francia), Felicità Andreotti (Italia), Michael Aschermann (República Checa), Riccardo Asteggiano (Italia), Ray Benza (Estados Unidos), Rolf Berger (Países Bajos), Damien Bonnet (Francia), Marion Delcroix (Bélgica), Luke Howard (Reino Unido), Anastasia N. Kitsiou (Grecia), Irene Lang (Austria), Aldo Maggioni (Italia), Jens Erik Nielsen-Kudsk (Dinamarca), Myung Park (Estados Unidos), Pasquale Perrone-Filardi (Italia), Suzanna Price (Reino Unido), María Teresa Subirana Domenech (España), Anton Vonk-Noordegraf (Países Bajos) y José Luis Zamorano (España)

Los formularios de autorización de todos los autores y revisores se encuentran en la página web de la ESC www.escardio.org

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Abreviaturas y acrónimos.....	2	6. Genética, epidemiología y factores de riesgo de la hipertensión pulmonar	10
Preámbulo	3	7. Hipertensión arterial pulmonar (grupo 1)	11
1. Introducción	5	7.1. Diagnóstico	12
2. Definiciones	6	7.1.1. Presentación clínica	12
3. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar	6	7.1.2. Electrocardiograma.....	12
4. Patología de la hipertensión pulmonar.....	8	7.1.3. Radiografía torácica.....	12
5. Patobiología de la hipertensión pulmonar.....	9	7.1.4. Pruebas de función pulmonar y análisis de gases en sangre arterial.....	12
		7.1.5. Ecocardiografía.....	14

*Correspondencia: Nazzareno Galiè.
Instituto de Cardiología. Hospital Universitario de Bolonia.
Via Massarenti, 9, 40138 Bolonia, Italia.
Correo electrónico: nazzareno.galie@unibo.it

El contenido de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha sido publicado para uso exclusivamente personal y educacional. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción en ningún formato de las Guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a Oxford University Press, la empresa editorial del *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para gestionar estos permisos.

Responsabilidad: Las Guías de Práctica Clínica recogen la opinión de la ESC y se han elaborado tras una consideración minuciosa de las evidencias disponibles en el momento en que fueron escritas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, las Guías de Práctica Clínica no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con su tutor o representante legal. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

©The European Society of Cardiology 2009. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de permisos, diríjase por correo electrónico a: journals.permissions@oxfordjournals.org

Los comentarios-annotaciones (*) incluidos en esta traducción de la Guía han sido realizados por el Dr. Miguel Ángel Gómez Sánchez (Madrid, España).

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AIR: estudio aleatorizado del iloprost en aerosol (del inglés, *Aerolized Iloprost Randomized study*).

ALPHABET: ensayo europeo de hipertensión arterial pulmonar y beraprost (del inglés, *Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial*).

AP: arterial pulmonar.

ARE: antagonista del receptor de la endotelina.

ARIES: estudio de eficacia aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, del ambrisentan en la hipertensión arterial pulmonar (del inglés, *Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, Efficacy Study*).

BCC: bloqueador de los canales de calcio.
 BENEFIT: efectos del bosentan en formas de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable (del inglés, *Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension*).
 BNP: péptido natriurético cerebral (del inglés, *brain natriuretic peptide*).
 BREATHE: ensayo aleatorizado de bosentan sobre terapia con antagonista de la endotelina (del inglés, *bosentan randomized trial of endothelin antagonist therapy*).
 CCD: cateterismo cardíaco derecho.
 CF de la OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud.
 CIA: comunicación interauricular.
 COMBI: terapia de combinación de bosentan e iloprost en aerosol en la hipertensión arterial pulmonar idiopática (del inglés, *COMbination therapy of Bosentan and aerolised Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension*).
 EAP: endarterectomía de la arteria pulmonar.
 EARLY: ensayo sobre el antagonista de la endotelina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar levemente sintomáticos (del inglés, *Endothelin Antagonist tRial in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients*).
 ECC: enfermedad cardíaca congénita.
 ECDA: ensayo controlado con distribución aleatoria.
 ECG: electrocardiograma.
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 ESPAT: excursión sistólica del plano anular tricúspide.
 ETC: enfermedad del tejido conectivo.
 EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar.
 GC: gasto cardíaco.
 GPT: gradiente de presión transpulmonar (PAP media-PEP media).
 HAP: hipertensión arterial pulmonar.
 HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada.
 HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática.
 HP: hipertensión pulmonar.
 HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
 i.v.: intravenoso.
 IC: índice cardíaco.
 NO: óxido nítrico.
 NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral (del inglés, *N-terminal brain natriuretic peptide*).
 PACES: estudio de la combinación de epoprostenol y sildenafil en la hipertensión arterial pulmonar (del inglés, *Pulmonary*

Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil).
 PAD: presión auricular derecha.
 PAP: presión arterial pulmonar.
 PEP: presión de enclavamiento pulmonar.
 PHIRST: ensayo sobre la hipertensión arterial pulmonar y respuesta al tadalafilo (del inglés, *Pulmonary arterial Hypertension and ReSponse to Tadalafil trial*).
 PM6M: prueba de marcha de 6 min.
 RNI: razón normalizada internacional.
 RVP: resistencia vascular pulmonar.
 SAB: septostomía auricular con balón.
 STEP: ensayo piloto sobre la seguridad y eficacia del iloprost inhalado en combinación con bosentan para la evaluación en la hipertensión arterial pulmonar (del inglés, *Safety and pilot efficacy Trial of inhaled iloprost in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension*).
 STRIDE: sitaxentán para aliviar el ejercicio deficiente (del inglés, *Sitaxentan To Relieve Impaired Exercise*).
 SUPER: ensayo sobre el uso del sildenafil en la hipertensión arterial pulmonar (del inglés, *Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypERTension*).
 t.i.d.: tres veces al día (del latín, *ter in die*).
 TC: tomografía computarizada.
 TRIUMPH: treprostínil sódico inhalado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (del inglés, *inhaled TReprostínil sodIUM in patients with severe Pulmonary arterial Hypertension*).
 VD: ventrículo derecho.
 VI: ventrículo izquierdo.
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo presentar toda la evidencia relevante sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una determinada enfermedad, teniendo en cuenta no sólo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las Guías de Práctica Clínica no sustituyen a los libros de texto. Las implicaciones legales de las guías médicas se han presentado más arriba.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras organizaciones y sociedades relacionadas han elaborado un gran número

TABLA 1. Grados de recomendación

Grados de recomendaciones	Definición
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

TABLA 2. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos* con distribución aleatoria o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico* con distribución aleatoria o de grandes estudios sin distribución aleatoria
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

*O gran exactitud o los resultados de ensayos en el caso de pruebas diagnósticas o estrategias.

de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos. Debido al impacto de las guías en la práctica clínica, se han establecido criterios de calidad para la elaboración de estas guías, de manera que todas las decisiones se presenten de forma clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y edición de Guías de Práctica Clínica y Documentos de Consenso de Expertos se pueden encontrar en la sección de guías de la página web de la ESC (www.escardio.org).

De forma resumida, se designa a una serie de expertos sobre el tema para que realicen una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el manejo y la prevención de una determinada enfermedad.

No se tiene en cuenta los resultados de ensayos clínicos no publicados. Se realiza una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando hay datos disponibles, se incluyen también estimaciones de los resultados de salud esperados para poblaciones más grandes. Se valora el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los expertos de los comités de redacción deben declarar por escrito cualquier relación que se pueda considerar como un conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas se conservan en los archivos de la Casa Europea del Corazón, la sede central de la ESC. Si durante el periodo de redacción se produce una modificación en las relaciones que se pueda considerar conflicto de intereses, debe notificarse a la ESC. El informe del grupo de trabajo se financia conjuntamente y en su totalidad por la ESC y la ERS (Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias) se desarrolla sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la Guías de Práctica Clínica

(CPG) de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas guías de práctica clínica y documentos de consenso de expertos elaborados por los grupos de trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité también es responsable de la aprobación de estas guías de práctica clínica y documentos de consenso de expertos y de sus comunicados. Una vez finalizado el documento y aprobado por todos los expertos que forman parte del grupo de trabajo, se envía a especialistas externos para su revisión. El CPG revisa y finalmente aprueba el documento, que posteriormente se publica. Un Grupo de Trabajo de la ESC y la ERS desarrolló la «Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar», y el CPG de la ESC y el Comité Científico de la ERS aprobaron el documento.

Después de su publicación, es primordial que se produzca una difusión del mensaje. Para ello, resulta de ayuda la publicación de versiones de bolsillo o versiones que puedan ser descargadas a PDA. Sin embargo, los sondeos han demostrado que los usuarios a los que van dirigidas estas guías a menudo no conocen su existencia o simplemente no las ponen en práctica. Por lo tanto, son necesarios los programas de implementación para las nuevas guías, que forman parte importante de la diseminación del conocimiento. La ESC organiza reuniones dirigidas a sus sociedades nacionales y a los líderes de opinión en Europa. También se puede llevar a cabo reuniones para la implementación nacional de estas recomendaciones, una vez que las guías han recibido el respaldo de las sociedades miembro de la ESC y se han traducido al idioma nacional. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven influidos favorablemente por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

En conjunto, la función de las Guías de Práctica Clínica o los Documentos de Consenso de Expertos

TABLA 3. Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar^a

Definición	Características	Grupos clínicos ^b
Hipertensión pulmonar (HP) HP precapilar	PAP media \geq 25 mmHg PAP media \geq 25 mmHg PEP \leq 15 mmHg; GC normal o reducido ^c	Todos 1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP causada por enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP por mecanismo poco claro o multifactorial
HP poscapilar Pasiva	PAP media \geq 25 mmHg; PEP $>$ 15 mmHg; GC normal o reducido ^c GPT \leq 12 mmHg	2. HP causada por cardiopatía izquierda
Reactiva (fuera de proporción)	GPT $>$ 12 mmHg	

GC: gasto cardíaco; GPT: gradiente de presión transpulmonar (PAP media – PEP media); PAP: presión arterial pulmonar; PEP: presión de enclavamiento pulmonar.

^aTodos los valores medidos en reposo.^bSegún la tabla 4.^cPuede haber un GC alto en casos de enfermedad hiperquinética, como los cortocircuitos sistémicos-pulmonares (sólo en la circulación pulmonar), la anemia, el hipertiroidismo, etc.

no es solamente la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de instrumentos educacionales y programas de implementación para las recomendaciones. El círculo entre la investigación clínica, la redacción de las guías y su implementación en la práctica clínica sólo puede completarse si se organizan sondeos y registros para verificar que la práctica clínica actual se hace de acuerdo con lo recomendado en las guías. Este tipo de sondeos y registros también posibilita la evaluación del impacto que la implementación estricta de sus recomendaciones tiene en el resultado clínico de los pacientes. Las guías de práctica clínica y las recomendaciones deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto lo debe tomar el médico responsable de su cuidado.

1. INTRODUCCIÓN (*)

La Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP) pretende proporcionar a la comunidad médica información teórica y práctica actualizada sobre el manejo de pacientes con HP. Dado que son varias las especialidades implicadas en este tema y que cada médico puede precisar un grado diferente de entendimiento, estas guías de práctica clínica deben tomarse como una solución intermedia entre necesidades heterogéneas. Las nuevas características de esta Guía de Práctica Clínica son:

– Un Grupo de Trabajo conjunto de la ESC y la ERS ha desarrollado esta guía. También han participado miembros de la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón y de la Asociación Europea de Cardiología Pediátrica.

– La HP es un estado hemodinámico y patofisiológico (tabla 3) que puede encontrarse en muchas enfermedades clínicas, las cuales han sido clasificadas en seis grupos clínicos con características específicas¹⁻⁶ (tabla 4). Para destacar las diferencias notables entre cada grupo clínico, en la primera parte se detalla una descripción comparativa de patología, patobiología, genética, epidemiología y factores de riesgo. En la segunda parte se describe la información más práctica relacionada con la presentación clínica, las características del diagnóstico y el tratamiento para cada grupo individual.

– Puesto que la estrategia diagnóstica en los pacientes que parecen presentar HP es de suma importancia, se facilita un nuevo algoritmo de diagnóstico en el apartado dedicado a la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1). En este caso, el diagnóstico exige la exclusión de todos los otros grupos de HP.

– La HAP (tablas 4 y 5) representa la enfermedad que cuenta con la descripción más exhaustiva debido a la disponibilidad de tratamientos específicos. Basándose en la publicación de recientes ensayos controlados de distribución aleatoria (ECDA), se ha facilitado un nuevo algoritmo de tratamiento con niveles de evidencia y clases de recomendación actualizados y con la situación de aprobación actual en diferentes zonas geográficas. También incluye definiciones para la evaluación de la gravedad, los objetivos del tratamiento y la estrategia de seguimiento de un paciente. Las características específicas de los diferentes tipos de HAP, incluida la pediátrica, aparecen resaltadas.

– Los otros cuatro grupos clínicos principales de HP, es decir, la enfermedad venooclusiva pulmonar

(*) Las Guías de Práctica Clínica del año 2004 se limitaban al diagnóstico y al tratamiento del Grupo 1 de la clasificación actual de HP. Un aspecto relevante de las guías actuales es que se incluyen mensajes prácticos para el manejo de las formas más frecuentes de HP, a saber la debida a enfermedad del corazón izquierdo y enfermedades pulmonares crónicas. Las directrices actuales ayudan al profesional no experto en esta enfermedad a catalogar de forma adecuada cada grupo de HP.

TABLA 4. Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008)¹

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
 - 1.1. Idiopática
 - 1.2. Heredable
 - 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. Asociado a HAPA
 - 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. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda
 - 2.1. Disfunción sistólica
 - 2.2. Disfunción diastólica
 - 2.3. Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 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 alta altitud
 - 3.7. Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar 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 Langerhans, 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; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

(EVOP) (grupo 1'), la HP causada por cardiopatía izquierda (grupo 2), la HP causada por enfermedades pulmonares (grupo 3) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) (grupo 4), se discuten de manera individual, mientras la heterogeneidad y la rareza de las enfermedades incluidas en el grupo 5 (tabla 4) impiden una descripción adecuada en esta guía de práctica clínica.

TABLA 5. Definiciones importantes

La hipertensión pulmonar (HP) es una *enfermedad hemodinámica y patofisiológica* definida como un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en reposo evaluada por el cateterismo cardíaco derecho (tabla 3). La HP puede darse en múltiples enfermedades clínicas (tabla 4)

Los datos publicados no respaldan la definición de la HP durante el ejercicio como una PAP media > 30 mmHg calculada por el cateterismo cardíaco derecho

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1) es una *enfermedad clínica* que se caracteriza por la presencia de HP precapilar (tabla 3) en ausencia de otras causas de HP precapilar, como la HP causada por enfermedades pulmonares, HP tromboembólica crónica u otras enfermedades raras (tabla 4). La HAP incluye diferentes formas que comparten un cuadro clínico similar y cambios patológicos prácticamente idénticos a los de la microcirculación pulmonar (tabla 4)

2. DEFINICIONES

Se ha definido la HP como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardíaco derecho (CCD) (tablas 3 y 5)^{7,8}. Este valor se ha utilizado para seleccionar a los pacientes en todos los ensayos controlados de distribución aleatoria y registros de HAP^{3,4,8}. La reciente reevaluación de los datos disponibles ha demostrado que la PAP media normal en reposo es 14 ± 3 mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg^{9,10}. La importancia de una PAP normal entre 21 y 24 mmHg no está clara.

Los pacientes que se presentan con la PAP dentro de esa escala necesitan una mayor evaluación en estudios epidemiológicos.

Los datos publicados no respaldan la definición de la HP durante el ejercicio como una PAP media > 30 mmHg calculada por el CCD, y los individuos sanos pueden llegar a alcanzar valores muchos más altos^{9,11}. Por eso, en este momento no se puede proporcionar una definición para la HP durante el ejercicio calculada por el cateterismo cardíaco derecho.

En la tabla 3 figuran diferentes definiciones hemodinámicas de acuerdo con distintas combinaciones de valores de la presión de enclavamiento pulmonar (PEP), la resistencia vascular pulmonar (RVP) y el gasto cardíaco (GC). La HP precapilar incluye los grupos clínicos 1, 3, 4 y 5, mientras que la HP poscapilar incluye el grupo clínico 2 (tabla 4)¹². Las características de cada grupo se tratarán en sus apartados específicos.

3. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La clasificación clínica de la HP ha sufrido una serie de cambios desde la primera versión propuesta

TABLA 6. Clasificación clínica de cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos asociados a la hipertensión arterial pulmonar**A. Síndrome de Eisenmenger**

Incluye todos los cortocircuitos sistémicos-pulmonares causados por defectos grandes que llevan a un aumento grave en la RVP y que resultan en un cortocircuito inverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional. Puede haber cianosis y eritrocitosis y varios órganos pueden verse afectados

B. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémicos-pulmonares

En estos pacientes con defectos entre moderados y grandes, el aumento en la RVP es de ligero a moderado, el cortocircuito sistémico-pulmonar todavía se presenta en gran medida y la cianosis no está presente en reposo

C. Hipertensión arterial pulmonar con defectos pequeños*

En casos con defectos pequeños (normalmente defectos septales ventriculares < 1 cm y defectos septales auriculares < 2 cm de diámetro efectivo, calculados por la ecocardiografía) el cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática

D. Hipertensión arterial pulmonar después de la cirugía cardíaca correctiva

En estos casos, se ha corregido la enfermedad cardíaca congénita, pero la HAP o bien continúa presente tras la cirugía o bien vuelve a presentarse varios meses o años después en ausencia de lesiones postoperatorias congénitas permanentes importantes o de defectos que se originan como una continuación de la cirugía anterior

HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

*El tamaño se refiere a los pacientes adultos.

en 1973 en la primera conferencia internacional sobre hipertensión pulmonar primaria respaldada por la Organización Mundial de la Salud⁷. La versión anterior de la Guía de Práctica Clínica sobre HAP de la ESC adoptó la clasificación de Evian-Venecia presentada en la segunda y la tercera reunión mundial sobre HAP en 1998 y 2003, respectivamente¹³. En dichas clasificaciones, las enfermedades clínicas con HP se dividen en cinco grupos según características patológicas, patofisiológicas y terapéuticas. A pesar del ascenso análogo de la PAP y la RVP en los diferentes grupos clínicos, los mecanismos subyacentes, los planteamientos diagnósticos y las implicaciones terapéuticas y pronósticas son completamente distintos. Durante el cuarto Simposio Mundial sobre HP celebrado en Dana Point, California, expertos de todo el mundo llegaron al acuerdo consensuado de mantener la filosofía y la organización general de las clasificaciones de Evian-Venecia, aunque corrigiendo algunos puntos concretos para mejorar la claridad y tener en cuenta las nuevas informaciones.

La nueva clasificación clínica (basada en la reunión de Data Point) se muestra en la tabla 4¹. Para evitar posibles confusiones entre los términos HP y HAP, sus definiciones específicas se han incluido en la tabla 5. Los cambios, en comparación con la versión anterior, son los siguientes:

TABLA 7. Clasificación anatómica-patofisiológica de los cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos asociados a la hipertensión arterial pulmonar (modificado después de Venecia 2003)**1. Tipo****1.1. Cortocircuitos pretricuspidales simples****1.1.1. Defecto septal auricular (DSA)****1.1.1.1. Ostium secundum****1.1.1.2. Seno venoso****1.1.1.3. Ostium primum****1.1.2. Drenaje venoso pulmonar anómalo no obstruido total o parcialmente****1.2. Cortocircuitos postricuspidales simples****1.2.1. Comunicación interventricular (CIV)****1.2.2. Conducto arterioso persistente****1.3. Cortocircuitos mixtos**

Describir la combinación y definir el defecto predominante

1.4. Enfermedad cardíaca congénita compleja**1.4.1. Defecto septal auriculoventricular completo****1.4.2. Tronco arterioso****1.4.3. Fisiología de ventrículo único con flujo sanguíneo pulmonar no obstruido****1.4.4. Transposición de las grandes arterias con CIV (sin estenosis pulmonar) y/o conducto arterioso persistente****1.4.5. Otros****2. Dimensión (especificar en cada defecto si existe más de una enfermedad cardíaca congénita)****2.1. Hemodinámica (especificar Qp/Qs)****2.1.1. Restrictiva****2.1.2. No restrictiva****2.2. Anatómica*****2.2.1. De pequeña a moderada (CIA ≤ 2 cm y CIV ≤ 1 cm)****2.2.2. Grande (CIA > 2 cm y CIV > 1 cm)****3. Dirección del cortocircuito****3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar****3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico****3.3. Bidireccional****4. Anomalías cardíacas y extracardíacas asociadas****5. Grado de reparación****5.1. No operado****5.2. Paliado (especificar tipos de operaciones; edad en el momento de la cirugía)****5.3. Reparado (especificar tipos de operaciones; edad en el momento de la cirugía)**

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; Qp: cociente flujo sanguíneo pulmonar; QS: cociente flujo sistémico.

*El tamaño se aplica a pacientes adultos.

– Grupo 1, HAP (*) (tablas 4, 6 y 7): el término HAP familiar es sustituido por HAP heredable porque se han identificado mutaciones genéticas específicas en casos esporádicos sin antecedentes

(*) Los datos del REHAP (Registro Español de HAP) muestran resultados consistentes con otros registros nacionales. La prevalencia de HAP es de 15,3 casos por millón de habitantes y la incidencia de 3,15 casos por millón de habitantes y año. La etiología de la HAP corresponde a 41% HAPi, 18% asociada a conectivopatías, 19% asociada a cardiopatías congénitas, 9% VIH, 6% hipertensión portal y 3% a síndrome del aceite tóxico. Jiménez López-Guarch C, Escribano Subías P, Barberà Mir JA, Roman Broto A, Sanchez Roman J, Morales P, et al. Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2009;62 Supl 3:58.

familiares. Dentro de las formas heredables de la HAP se encuentran la HAP idiopática esporádica (HAPI) con mutaciones de línea germinal (principalmente del receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2, al igual que de la cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina o del gen de la endogлина) y casos clínicos con antecedentes familiares con o sin mutaciones de línea germinal identificadas^{14,15}. Esta nueva categoría de HAP heredable no exige la realización de pruebas genéticas en ningún paciente con HAPI ni en casos con antecedentes familiares de HAP, puesto que no cambiaría su manejo clínico. Se ha actualizado la clasificación de la enfermedad cardíaca congénita (ECC) causante de HAP para incluir una versión clínica (tabla 6) y otra anatómica-patofisiológica (tabla 7) con el fin de llegar a definir mejor a cada paciente individualmente¹⁶. La HAP asociada (HAPA) (tabla 4) incluye enfermedades que pueden tener una presentación clínica similar a la ya vista en la HAPI, con resultados histológicos idénticos, incluyendo el desarrollo de lesiones plexiformes¹³. La HAPA representa, aproximadamente, a la mitad de los pacientes con HAP tratados en centros especializados³. La esquistosomiasis se incluye entre las formas de HAPA, ya que publicaciones recientes demuestran que los pacientes con esquistosomiasis y HAP pueden presentar las características clínicas y patológicas específicas necesarias¹⁷. Es probable que el mecanismo de la HAP en pacientes con esquistosomiasis sea multifactorial, e incluye la hipertensión portal, una complicación frecuente de esta enfermedad, y la inflamación vascular local causada por los huevos de esquistosoma. La anemia hemolítica crónica, al igual que la enfermedad de células falciformes¹⁸, la talasemia, la esferocitosis hereditaria, la estomatocitosis y la anemia hemolítica microangiopática, puede derivar en HAP, y todas ellas se incluyen en las formas de HAPA. El mecanismo de la HAP en la hemólisis crónica está relacionado con un alto grado de consumo de óxido nítrico (NO), que resulta en un estado de resistencia a la bioactividad del NO. En la anemia hemolítica crónica, el relajador muscular guanosinmonofosfato cíclico, un potente mediador vasodilatador/antiproliferativo y segundo mensajero del NO, no se encuentra activado¹⁹.

– Continúa siendo difícil clasificar los desórdenes de la EVOP y la hemangiomatosis capilar pulmonar del grupo 1', puesto que comparten algunas características con la HAPI, aunque también manifiestan algunas diferencias. Dada la evidencia actual, pareció lógico que estas enfermedades pertenecieran a una categoría distinta pero no completamente separada de la de la HAP, y por ello se las ha denominado como grupo clínico 1'.

– El grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda, y el grupo 3, HP causada por enfermedades pulmonares e hipoxemia, no ha sufrido cambios considerables.

– El grupo 4, HPTC, puesto que no hay criterios bien definidos para distinguir entre las lesiones obstructivas proximales y las distales de la HPTC, se decidió mantener solamente una única categoría de HPTC sin intentar distinguir entre ambas formas de lesión.

– Grupo 5, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales, comprende una serie heterogénea de enfermedades con mecanismos patogénicos inciertos que resultan en HP, incluidos desórdenes hematológicos, sistémicos, metabólicos y otros raros.

4. PATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Las características patológicas^{20,21} de los diversos grupos clínicos de HP son diferentes:

– Grupo 1, HAP: lesiones patológicas que afectan a las arterias pulmonares distales (< 500 µm de diámetro) en particular. Se caracterizan por hipertrofia medial, cambios proliferativos y fibróticos en la íntima (concéntricos, excéntricos), engrosamiento adventicial con moderado infiltrado inflamatorio perivascular, lesiones complejas (lesiones plexiformes, dilatadas) y trombóticas. Normalmente, las venas pulmonares no se ven afectadas.

– Grupo 1': principalmente incluye la EVOP, que afecta a las venas septales y las vénulas pre-septales (de manera constante) con lesiones fibróticas oclusivas, muscularización de la íntima, proliferación capilar frecuente (dispersa), edema pulmonar, hemorragia alveolar oculta, dilatación linfática y aumento del tamaño de los nódulos linfáticos (transformación vascular del seno) e infiltrado inflamatorio. Las arterias pulmonares distales se ven afectadas por hipertrofia medial, fibrosis intimal y lesiones complejas poco comunes.

– Grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda: los cambios patológicos en este grupo se caracterizan por el aumento de tamaño y el ensanchamiento de las venas pulmonares, la dilatación capilar pulmonar, el edema intersticial, la hemorragia alveolar y el aumento de tamaño de los vasos y nódulos linfáticos. Las arterias pulmonares distales pueden verse afectadas por hipertrofia medial y fibrosis intimal.

– Grupo 3, HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia: en estos casos, los cambios patológicos incluyen la hipertrofia medial y la proliferación obstructiva de la íntima de las arterias pulmonares distales. También puede producirse un

grado variable de destrucción del lecho vascular en zonas enfisematosas o fibróticas.

– Grupo 4, HPTC: las lesiones patológicas se caracterizan por trombos organizados fuertemente pegados a la capa media arterial pulmonar en las arterias pulmonares elásticas, sustituyendo a la íntima normal. Esto puede llegar a ocluir el lumen por completo o formar diferentes grados de estenosis, membranas o bandas²². Curiosamente, en las zonas no ocluidas, se puede desarrollar una arteriopatía pulmonar indiferenciable de aquella de la HAP (incluyendo lesiones plexiformes)²³. Los vasos colaterales de la circulación sistémica (desde las arterias bronquiales, costales, diafragmáticas y coronarias) pueden crecer para realizar la reperusión al menos parcialmente de las zonas distales para completar las obstrucciones.

– Grupo 5, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales: en este grupo se incluyen enfermedades heterogéneas con diferentes cuadros patológicos cuya etiología resulta poco clara o multifactorial.

5. PATOBIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Diferentes procesos²⁴⁻²⁶ patológicos caracterizan los diversos grupos clínicos de HP.

– Grupo 1, HAP: todavía se desconocen los procesos exactos que inician los cambios patológicos vistos en la HAP, aunque sí se sabe que la HAP tiene una patobiología multifactorial que afecta a varias vías bioquímicas y tipos de célula. El aumento en la RVP está relacionado con diferentes mecanismos, que incluyen la vasoconstricción, el remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, la inflamación y la trombosis. Se ha relacionado la excesiva vasoconstricción con la función o expresión anómala de los canales de potasio en las células de músculo liso y con la disfunción endotelial. Esta última genera una producción deficiente crónica de vasodilatadores y agentes antiproliferativos, como el NO y la prostaciclina, junto con la sobreexpresión de sustancias vasoconstrictoras y proliferativas como el tromboxano A₂ y la endotelina 1. También se ha demostrado que en los pacientes con HAP las concentraciones de plasma de otras sustancias vasodilatadoras y proliferativas, como el péptido intestinal vasoactivo, se ven reducidos. Muchas de estas anomalías aumentan el tono vascular y estimulan el remodelado vascular a partir de cambios proliferativos que afectan a varios tipos de células, incluidas las endoteliales y las de músculo liso, al igual que los fibroblastos. Además, en la adventicia hay una producción excesiva de la matriz extracelular, incluidos el colágeno, la elastina, la fibronectina y la tenascina.

Las células inflamatorias y las plaquetas (a través de la serotonina) también pueden llegar a desempeñar un papel importante en la HAP. Los pacientes con HAP manifiestan anomalías protrombóticas y los trombos se encuentran tanto en las arterias pulmonares distales pequeñas como en las arterias pulmonares elásticas proximales.

– Grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda: los mecanismos causales del aumento en la PAP son múltiples e incluyen la transmisión pasiva retrógrada del aumento de la presión (HP precapilar pasiva) (tabla 3). En estos casos, el gradiente de presión transpulmonar (GPT= PAP media – PEP) y la RVP se encuentran dentro de los valores normales. En otras circunstancias, el aumento de la PAP es mayor que el de la PEP (GPT aumentado) y también se observa un aumento en la RVP (HP poscapilar reactiva o «desproporcionada») (tabla 3). El aumento en la RVP se debe a un incremento en el tono vasomotor de las arterias pulmonares y/o al remodelado obstructivo estructural fijo de los vasos de resistencia de la arteria pulmonar²⁷. El primer componente de la HP es reversible con pruebas farmacológicas agudas, mientras que el último, caracterizado por la hipertrofia medial y la proliferación de la íntima de la arteriola pulmonar, no responde a la vasodilatación aguda¹². Poco se sabe de las razones por las que algunos pacientes desarrollan el componente vasoconstrictivo reversible agudo o el obstructivo fijo. Los mecanismos patofisiológicos pueden incluir reflejos vasoconstrictivos que surgen de los receptores de extensión localizados en la arícula izquierda y en las venas pulmonares y la disfunción endotelial de las arterias pulmonares que puede favorecer la constricción y proliferación de las células de la pared vascular.

– Grupo 3, HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia: los mecanismos patobiológicos y patofisiológicos implicados en este proceso son múltiples e incluyen la vasoconstricción hipóxica, la tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados, la pérdida de capilares, la inflamación y los efectos tóxicos del humo del tabaco. Asimismo, existen datos que respaldan un desequilibrio vasoconstrictor-vasodilatador causado por el endotelio.

– Grupo 4, HPTC: el proceso patobiológico más importante en la HPTC es la falta de resolución de masas embólicas agudas que más adelante experimentan la fibrosis y acaban produciendo una obstrucción mecánica de las arterias pulmonares. El tromboembolismo pulmonar o trombosis *in situ* puede iniciarse o verse agravado por anomalías en la cascada de coagulación tanto en las células endoteliales como en las plaquetas, interactuando todas ellas en el proceso de coagulación²⁸. Las anomalías plaquetarias y las características bioquímicas de un

entorno procoagulante dentro de la vasculatura pulmonar desempeñan un papel potencial para la trombosis al desencadenar la enfermedad en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, todavía se desconoce si la trombosis y la disfunción plaquetaria son una causa o una consecuencia de la enfermedad. Normalmente, los infiltrados inflamatorios se detectan en las muestras de la endarterectomía pulmonar (EAP). Diferentes estudios trombofílicos han demostrado que los anticoagulantes lúpicos pueden encontrarse en aproximadamente el 10% de estos pacientes, y el 20% es portador de anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulantes lúpicos, o ambos. Un reciente estudio ha revelado que la concentración de plasma del factor VIII, una proteína relacionada con el tromboembolismo venoso primario y con el recurrente, aumenta en el 39% de los pacientes con HPTC. No se han identificado anomalías de fibrinolisis. Las lesiones obstructivas observadas en las arterias pulmonares distales de las zonas no obstruidas (prácticamente idénticas a las observadas en la HAP) pueden estar relacionadas con una variedad de factores, como el cizallamiento, la presión, la inflamación y la liberación de citocinas y mediadores vasculotróficos.

– Grupo 5, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales: en este grupo la patobiología es poco clara o multifactorial.

6. GENÉTICA, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los datos epidemiológicos comparativos sobre la prevalencia de los diferentes grupos de HP no están disponibles. En un sondeo llevado a cabo en un laboratorio de endocardiografía²⁹ la prevalencia de la HP (definida por una PAP sistólica > 40 mmHg) entre 4.579 pacientes fue del 10,5%. De los 483 casos con HP, el 78,7% padecía cardiopatía izquierda (grupo 2), el 9,7% sufría de enfermedades pulmonares e hipoxemia (grupo 3), el 4,2% tenía HAP (grupo 1) y el 0,6%, HPTC (grupo 4) y fue imposible definir el diagnóstico del 6,8% restante.

– Grupo 1, HAP: recientes registros han descrito la epidemiología de la HAP^{3,4}. La estimación más baja de la prevalencia de la HAP y la HAPI es de 15 casos y 5,9 casos por millón de población adulta, respectivamente. La estimación más baja de la incidencia de la HAP es de 2,4 casos por millón de población adulta al año. Datos recientes provenientes de Escocia y de otros países han confirmado que la incidencia de la HAP se sitúa dentro de los 15-50 casos por millón de habitantes en Europa⁴. En el registro francés, el 39,2% de los pacientes tenía HAPI y el 3,9% tenía antecedentes familiares de HAP. En

el subgrupo de la HAPA, el 15,3% padecía enfermedades del tejido conectivo (ETC) (sobre todo, esclerosis sistémica), el 11,3% sufría una CC, el 10,4% tenía hipertensión portal, el 9,5% tenía HAP asociada al uso de anorexígenos y el 6,2% estaba infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)³.

La HAP puede ocurrir en diferentes situaciones según las enfermedades clínicas asociadas¹. La HAPI se corresponde con enfermedades esporádicas, sin ningún antecedente familiar de HAP ni factor desencadenante conocido. Cuando la HAP se desarrolla en un contexto familiar, se detectan mutaciones de línea germinal en el receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2 en al menos el 70% de los casos^{14,15}. Las mutaciones de este gen también pueden detectarse en el 11-40% de los casos aparentemente esporádicos, representando así el factor genético más importante que predispone para la HAP³⁰. El gen receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2 codifica un receptor para proteínas morfogenéticas óseas tipo 2, que pertenece a la superfamilia del factor transformador del crecimiento beta. Entre diferentes funciones biológicas, estos polipéptidos participan en el control de la proliferación celular vascular. Se han identificado mutaciones de otros receptores para estas sustancias, como la cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina y la endoglin, en su mayoría en pacientes con HAP con antecedentes familiares o personales de telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber)³¹. Se han identificado un número de factores de riesgo para el desarrollo de la HAP y se definen como cualquier factor o enfermedad de los que se sospeche que puedan llegar a desempeñar un papel predisponente o facilitador en el desarrollo de la enfermedad. Los factores de riesgo se clasificaron en definitivos, probables, posibles o improbables, según la fuerza de su asociación con la HP y su probable papel causal¹. Una asociación definitiva se reconoce en el caso de una epidemia, como ocurrió con los inhibidores del apetito en la década de los sesenta, o si extensos estudios epidemiológicos de múltiples centros demostraran una asociación entre la enfermedad clínica o el fármaco y la HAP. Una asociación probable se reconoce si un estudio caso-control de un único centro o una serie de múltiples casos demostraran una asociación. Una asociación posible puede sospecharse, por ejemplo, en el caso de los fármacos con mecanismos de acción similares a los de las categorías definitiva y posible pero que aún no se han estudiado, como los fármacos utilizados para tratar los desórdenes de déficit de atención. Por último, una asociación improbable es aquella en que un posible factor ha sido examinado en estudios epidemioló-

TABLA 8. Nivel de riesgo actualizado de fármacos y toxinas que inducen a la hipertensión arterial pulmonar

Definitivo	Posible
Aminorex	Cocaína
Fenfluramina	Fenilpropanolamina
Dexfenfluramina	Hierba de San Juan
Aceite de colza tóxico	Agentes quimioterapéuticos
Benfluorex	Inhibidores de recaptación selectiva de serotonina
	Pergolida
Probable	Improbable
Anfetaminas	Anticonceptivos orales
L-triptófano	Estrógenos
Metanfetaminas	Humo de tabaco

gicos y en la que no se ha demostrado una asociación con la HAP. Las asociaciones clínicas definitivas se encuentran entre las enfermedades de HAPA (tabla 4); los niveles de riesgo de diferentes fármacos y toxinas aparecen en la tabla 8.

– Grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda: aunque en este grupo los factores constitucionales pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la HP, no se han identificado conexiones genéticas específicas¹². La prevalencia de la HP en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica aumenta junto con el desarrollo del deterioro de la clase funcional. Hasta el 60% de los pacientes con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (VI) y hasta el 70% de los pacientes con disfunción diastólica aislada del VI pueden presentar HP³². En las enfermedades valvulares izquierdas, la prevalencia de la HP aumenta junto con la gravedad del defecto y de los síntomas. La HP puede darse en prácticamente todos los pacientes que sufran una enfermedad sintomática de la válvula mitral grave y en hasta el 65% de aquellos que padezcan estenosis aórtica sintomática^{10,12,33}.

– Grupo 3, HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia: un estudio ha demostrado que el polimorfismo del gen de la serotonina parece determinar la gravedad de la HP en pacientes hipoxémicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³⁴. Según unas series publicadas, la incidencia de HP significativa en pacientes con EPOC con al menos una hospitalización previa por exacerbación de insuficiencia respiratoria es del 20%. En una EPOC avanzada, la HP es altamente prevalente (> 50%)^{35,36}, aunque en general sólo se trata de una gravedad moderada. En la enfermedad pulmonar intersticial, la prevalencia de HP es de entre el 32 y el 39%³⁷. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema conlleva una prevalencia más alta de HP³⁸.

– Grupo 4, HPTC: no se han relacionado mutaciones genéticas específicas con el desarrollo de la HPTC. Aunque los documentos más recientes in-

dican que la prevalencia de la HPTC es de hasta el 3,8% en supervivientes de embolias pulmonares agudas³⁹, la mayoría de los expertos creen que la verdadera incidencia de la HPTC tras una embolia pulmonar aguda es del 0,5-2%. La HPTC puede encontrarse en pacientes sin ningún episodio clínico anterior de embolia pulmonar aguda o trombosis venosa profunda (hasta el 50% en diferentes series)⁴⁰.

– Grupo 5, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales: la heterogeneidad de este grupo impide una descripción adecuada de la genética, la epidemiología y los factores de riesgo en esta guía de práctica clínica.

7. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (GRUPO 1)

La HAP (véase la tabla 5 para conocer la definición) representa el tipo de HP en el que se han producido más avances en cuanto a la comprensión y el tratamiento durante la última década. También es el grupo en el que la HP es la «esencia» de los problemas clínicos y se puede tratar con una terapia específica de fármacos.

Aparentemente, la HAP consta de enfermedades heterogéneas (tabla 4) que comparten cuadros clínicos y hemodinámicos análogos y cambios patológicos de la microcirculación pulmonar prácticamente idénticos. Aunque se han identificado muchos mecanismos patobiológicos en las células y los tejidos de pacientes con HAP, las interacciones exactas entre ellos en el inicio y la evolución de los procesos patológicos no se comprenden del todo. El consiguiente aumento en la RVP produce la sobrecarga del ventrículo derecho (VD), hipertrofia y dilatación, y finalmente el fracaso del VD y la muerte. La importancia de la evolución del fracaso del VD en la evolución de los pacientes con HAPI se confirma por el impacto pronóstico de la presión auricular derecha, el índice cardíaco (IC) y la PAP⁸, los tres parámetros principales de la función de bombeo del VD. La adaptación inadecuada de la

contractilidad miocárdica parece ser uno de los principales sucesos en la evolución de la insuficiencia cardíaca en un VD con sobrecarga crónica. Se han demostrado cambios en las vías adrenérgicas de los miocitos del VD que reducen la contractilidad en los pacientes con HAPI⁴¹. El aumento de la poscarga continúa siendo el principal determinante de la insuficiencia cardíaca en pacientes con HAP y HPTC porque su eliminación, como consecuencia de un trasplante pulmonar o una EAP exitosa⁴², supone casi invariablemente una recuperación habitual de la función del VD. Los cambios hemodinámicos y el pronóstico de los pacientes con HAP se relacionan con las interacciones patofisiológicas complejas entre la tasa de progresión (o regresión) de los cambios obstructivos en la microcirculación pulmonar y la respuesta del VD sobrecargado, que también puede verse influido por determinantes genéticos⁴³.

7.1. Diagnóstico

El proceso de evaluación de un paciente que puede tener HP requiere una serie de investigaciones destinadas a confirmar el diagnóstico, clarificar el grupo clínico de HP y la etiología específica dentro del grupo de HAP y evaluar el deterioro funcional y hemodinámico. Después de realizar la descripción de cada prueba, se muestra un algoritmo de diagnóstico integrado (fig. 1). Puesto que el diagnóstico de la HAP, y especialmente el de la HAPI, se basa en la exclusión, este algoritmo puede resultar útil como punto de partida en cualquier caso en que se sospeche una HP.

7.1.1. Presentación clínica

Los síntomas de la HAP son no específicos e incluyen falta de aire, fatiga, debilidad, angina, síncope y distensión abdominal⁴⁴. Se informa de los síntomas en reposo solamente en casos muy avanzados. En el examen físico de la HAP se encuentran la elevación paraesternal izquierda, un componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco, un soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea, un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar y un tercer sonido del VD. La distensión venosa yugular, la hepatomegalia, el edema periférico, la ascitis y las extremidades frías caracterizan a un paciente en un estado más avanzado⁴⁵. Por lo general, los ruidos pulmonares son normales. La exploración física también puede aportar pistas en lo que se refiere a la causa de la HP. La telangiectasia, la ulceración digital y la esclerodactilia aparecen en la esclerodermia, mientras que los estertores inspiratorios pueden indicar una enfermedad pulmonar intersticial. Deberían tenerse en cuenta los estigmas de las

enfermedades hepáticas, como las arañas vasculares, la atrofia testicular y el eritema palmar. Si se descubre acropaquia digital en «HAPI», debería buscarse un diagnóstico alternativo, como CC o EVOP.

7.1.2. Electrocardiograma

El ECG puede proporcionar evidencias que indiquen o respalden la evidencia de HP, y demuestren hipertrofia y sobrecarga del VD y dilatación auricular derecha. La hipertrofia del VD en el ECG se encuentra en el 87% de los pacientes con HAPI y la desviación del eje hacia la derecha, en el 79%⁴⁴. La ausencia de estos resultados no excluye la presencia de HP ni las anomalías hemodinámicas graves. La sensibilidad (55%) y la especificidad (70%) del ECG son insuficientes para convertirse en una herramienta de exploración para detectar una HP significativa. Las arritmias ventriculares son raras. Las arritmias supraventriculares pueden estar presentes en estados avanzados, en particular el aleteo (*flutter*) auricular, pero también la fibrilación auricular, que casi invariablemente produce un deterioro clínico mayor⁴⁶.

7.1.3. Radiografía torácica

En el 90% de los pacientes con HAPI la radiografía torácica es anormal en el momento de realizar el diagnóstico⁴⁴. Los resultados incluyen dilatación arterial pulmonar central, que contrasta con la «poda» (pérdida) de los vasos sanguíneos periféricos. La aurícula derecha y el aumento de tamaño del VD pueden darse en los casos más avanzados. La radiografía torácica permite excluir las enfermedades pulmonares asociadas de moderadas a graves (grupo 3) (tabla 4) y la hipertensión venosa pulmonar causada por cardiopatía izquierda (grupo 2) (tabla 4). En general, el grado de la HP en cualquier paciente no está en correlación con el de las anomalías radiográficas.

7.1.4. Pruebas de función pulmonar y análisis de gases en sangre arterial

Las pruebas de función pulmonar y los análisis de gases en sangre arterial identificarán la participación de las vías respiratorias subyacentes o de enfermedades pulmonares parenquimatosas. Es habitual que los pacientes con HAP tengan una capacidad de difusión pulmonar disminuida para el monóxido de carbono (en general, entre el 40 y el 80% del valor predicho) y una reducción del volumen pulmonar de leve a moderada. También se puede detectar la obstrucción de la pequeña vía aérea. En reposo, la presión de oxígeno arterial es

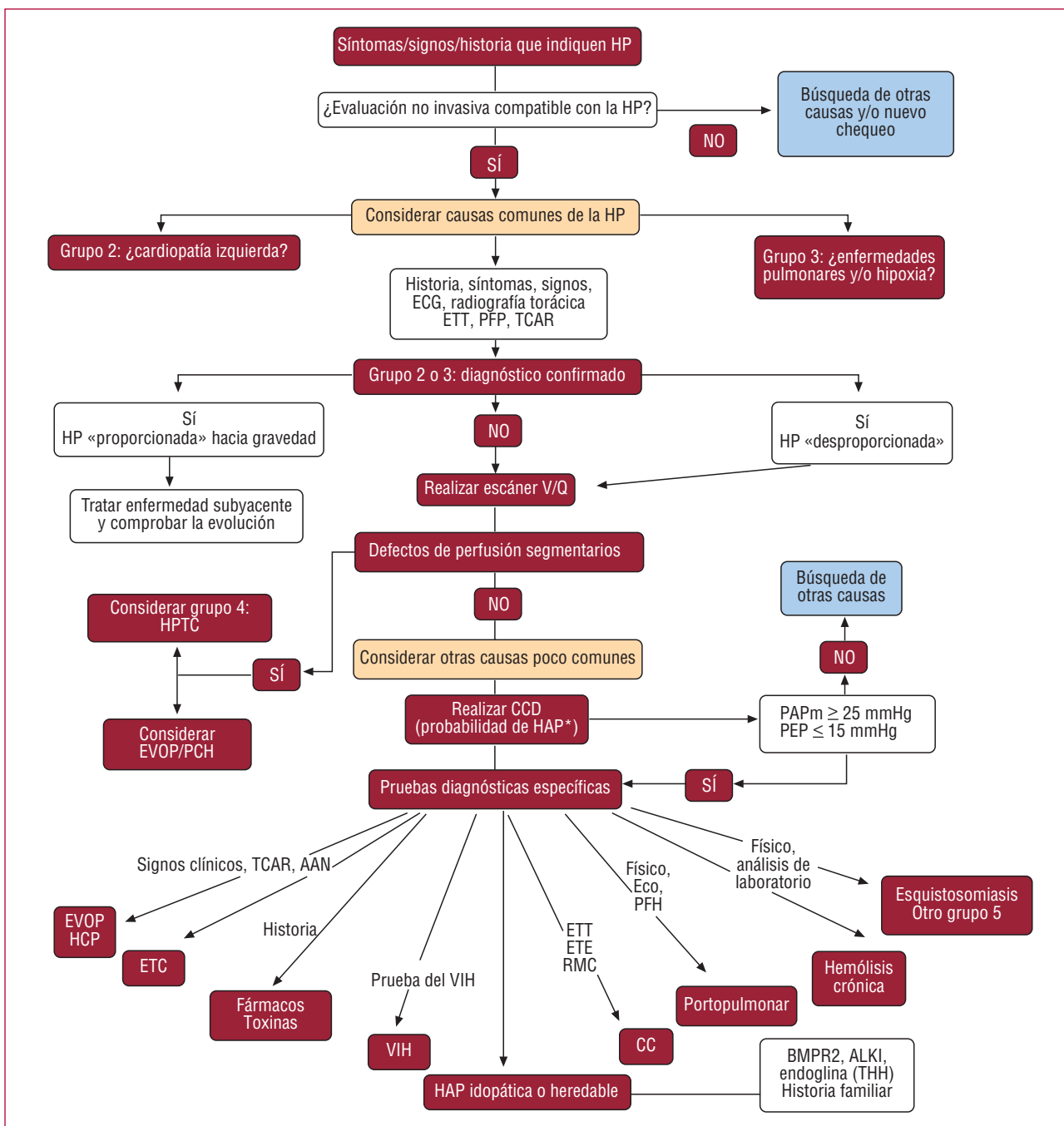


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico. AAN: anticuerpos antinucleares; ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; CC: cardiopatía congénita; CCD: cateterismo cardiaco derecho; Eco: ecografía; ETC: enfermedad del tejido conectivo; ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; Grupo: grupo clínico (tabla 4); HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; PFH: pruebas de función hepática; PFP: prueba de función pulmonar; RMC: resonancia magnética cardiaca; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria; V/Q: escáner pulmonar de ventilación/perfusión; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. *Véase también la tabla 12.

normal o ligeramente más baja de lo normal y la presión de dióxido de carbono arterial se ve disminuida debido a la hiperventilación alveolar. La EPOC, como una de las causas de la HP hipóxica, se diagnostica sobre la evidencia de una obstrucción irreversible del flujo de aire junto con un aumento

de los volúmenes residuales, una disminución de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono y una presión de dióxido de carbono normal o aumentada. Una disminución en el volumen pulmonar, junto con una disminución en la capacidad de difusión pulmonar, puede ser indicio de un diag-

nóstico de enfermedad pulmonar intersticial. La gravedad del enfisema y de la enfermedad pulmonar intersticial puede diagnosticarse mediante una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Si se sospecha clínicamente, una realización de la oximetría o polisomnografía durante la noche excluirá una apnea/hipopnea obstructiva del sueño.

7.1.5. Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica proporciona muchas variables que se correlacionan con la hemodinámica del corazón derecho, incluyendo la PAP, y debería realizarse siempre que se sospecha una HP. El cálculo de la PAP se basa en la velocidad pico del flujo de regurgitación tricuspídea. La ecuación simplificada de Bernoulli describe la relación de la velocidad de regurgitación tricuspídea y el gradiente de presión pico de regurgitación tricuspídea = $4 \times (\text{velocidad de regurgitación tricuspídea})^2$. Esta ecuación permite calcular la presión sistólica de la AP teniendo en cuenta la presión auricular derecha: la presión sistólica de la AP = gradiente de presión de regurgitación tricuspídea + presión auricular derecha calculada. La presión auricular derecha puede calcularse con el diámetro y la variación respiratoria de la vena cava inferior, aunque a menudo se asume un valor fijo de 5 o 10 mmHg. Cuando resulta difícil medir la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (regurgitación tricuspídea muy leve/leve), la utilización de ecocardiografías de contraste (p. ej., solución salina agitada) aumenta de forma significativa la señal Doppler, permitiendo una medición adecuada de la velocidad pico de regurgitación tricuspídea. De la misma manera, habría que considerar los gradientes sistólicos potenciales entre el VD y la AP. Teóricamente, el cálculo de la AP media a partir de la presión sistólica de la AP es posible ($\text{PAP media} = 0,61 \times \text{presión sistólica de la AP} + 2 \text{ mmHg}$)⁴⁷. Esto podría permitir la utilización de medidas Doppler, empleando una definición establecida de la HP como $\text{PAP media} \geq 25 \text{ mmHg}$. Por desgracia, a pesar de la fuerte correlación de la velocidad y el gradiente de presión de regurgitación tricuspídea, el cálculo de la presión según el método Doppler puede ser inexacto en los pacientes individuales. En aquellos con regurgitación tricuspídea grave, el uso de la forma simplificada de la ecuación de Bernoulli puede conducir a la subestimación de la presión sistólica de la AP. También son comunes las sobrestimaciones de la presión sistólica de la AP en $> 10 \text{ mmHg}$ ⁴⁷.

Por ello, la HP no puede definirse con precisión por el valor de corte de la presión sistólica de la AP según el método Doppler.

Un enfoque alternativo del diagnóstico ecocardiográfico de la HP se basa en la comparación de la

velocidad de regurgitación tricuspídea con los valores conocidos en una población sana. Lo ideal sería tener en cuenta la influencia de la edad, el sexo y la masa corporal⁴⁸. Este método evita errores acumulativos pero está menos directamente relacionado con la definición hemodinámica establecida de la HP como $\text{PAP media} \geq 25 \text{ mmHg}$.

En dos grandes estudios de investigación se ha calculado la fiabilidad de varios valores de velocidad de regurgitación tricuspídea, utilizando el CCD como referencia. Un ensayo que evaluaba la fiabilidad de posibles exploraciones de pacientes con esclerodermia, basándose en la velocidad de regurgitación tricuspídea $> 2,5 \text{ m/s}$ en pacientes sintomáticos o $> 3 \text{ m/s}$ sin tomar en consideración los síntomas, descubrió que el 45% de los casos de diagnósticos ecocardiográficos de la HP eran falsos positivos². En pacientes sintomáticos (disnea) con infección por el VIH, se descubrió que el criterio de la HP que se basaba en la velocidad de regurgitación tricuspídea $> 2,5$ y $2,8 \text{ m/s}$ era un falso positivo en el 72 y el 29%, respectivamente⁴⁹.

Otro ensayo seleccionó un gradiente de presión de regurgitación tricuspídea $> 40 \text{ mmHg}$ (velocidad de regurgitación tricuspídea $> 3,2 \text{ m/s}$) con una supuesta presión auricular derecha de 10 mmHg (equivalente así a una PAP sistólica $> 50 \text{ mmHg}$) como valor de corte para los diagnósticos de HP⁵⁰. Estos criterios se aplicaron recientemente de manera prospectiva en pacientes con esclerosis sistémica⁵¹. El diagnóstico Doppler fue confirmado en los 32 pacientes sometidos al CCD. Al igual que en ensayos anteriores, no se pudo calcular el número de casos falsos negativos.

Siempre deberían considerarse otras variables ecocardiográficas que puedan levantar o reforzar sospechas de HP independientemente de la velocidad de regurgitación tricuspídea. Éstas incluyen un aumento de la velocidad de regurgitación de la válvula pulmonar y una breve aceleración del tiempo de eyección del VD hacia la AP. El mayor tamaño de las cámaras del corazón derecho, la forma y función anómalas del tabique interventricular, un aumento en el grosor de la pared del VD y una AP principal dilatada son también indicios de HP, pero tienden a ocurrir más tarde dentro del curso de la enfermedad. Su sensibilidad es cuestionable.

En la tabla 9, este Grupo de Trabajo propone criterios arbitrarios para detectar la presencia de HP, con base en la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y en la presión sistólica de la AP calculada según el método Doppler en reposo (suponiendo una presión auricular derecha normal de 5 mmHg) y variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP.

La ecocardiografía puede ser de ayuda a la hora de detectar una HP confirmada o sospechada. El

TABLA 9. Criterios arbitrarios para calcular la presencia de HP con base en la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y la presión sistólica de la AP en reposo según el método Doppler (suponiendo una presión arterial derecha normal de 5 mmHg) y en las variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP

	Clase ^a	Nivel ^b
Diagnóstico ecocardiográfico: HP improbable		
Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg, y sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP	I	B
Diagnóstico ecocardiográfico: HP posible		
Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg, pero con variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP	Ila	C
Velocidad de regurgitación tricuspídea de 2,9-3,4 m/s, presión sistólica AP de 37-50 mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP	Ila	C
Diagnóstico ecocardiográfico: HP probable		
Velocidad de regurgitación tricuspídea $> 3,4$ m/s, presión sistólica en AP > 50 mmHg, con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar un HP	I	B
La ecocardiografía Doppler durante el ejercicio no es recomendable para explorar la HP	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

examen bidimensional Doppler y de contraste, puede utilizarse para identificar un CCD. Un flujo sanguíneo pulmonar elevado encontrado en la onda pulsada de Doppler, a falta de un cortocircuito detectable o de una dilatación significativa de la AP proximal, a pesar de la HP moderada, puede justificar un estudio transesofágico con contraste o resonancia magnética cardíaca para excluir el defecto septal auricular tipo seno venoso o el drenaje venoso pulmonar anómalo. En los casos en que se sospeche una disfunción diastólica del VI, los típicos signos ecocardiográficos Doppler deberían calcularse aunque se considere que su fiabilidad es baja, y en circunstancias concretas un CCD puede llegar a ser necesario (véase el apartado 9.1).

La utilidad clínica práctica de realizar la ecocardiografía Doppler para identificar casos de HP durante el ejercicio es incierta por la falta de datos de confirmación diagnóstica⁵².

7.1.6. Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión

Una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión debería llevarse a cabo en los pacientes con HP con el fin de buscar una HPTC potencialmente tratable. La gammagrafía de ventilación/perfusión continúa siendo el método de exploración más elegido para la HPTC debido a que su sensibilidad es más alta que la de la TC⁵³. Una gammagrafía de ventilación/perfusión de probabilidad normal o baja excluye eficazmente la HPTC con una sensibilidad del 90 al 100% y una especificidad del 94 al 100%. Mientras una gammagrafía de ventilación/perfusión en la HAP puede ser normal, también puede revelar pequeños defectos periféricos únicos y defectos no segmentarios en la perfusión. La TC

de contraste mejorado puede utilizarse como un método de investigación complementario, pero no sustituye a la gammagrafía de ventilación/perfusión o al angiograma pulmonar tradicional. Una advertencia a tener en cuenta es que los defectos de perfusión también aparecen en la EVOP.

7.1.7. Tomografía computarizada de alta resolución, tomografía computarizada de contraste mejorado y angiografía pulmonar

La TC de alta resolución ofrece vistas detalladas del parénquima pulmonar y facilita el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial y del enfisema. La TC de alta resolución puede ser de ayuda cuando existe una sospecha clínica de EVOP. Los cambios característicos del edema intersticial con opacificación difusa central en vidrio esmerilado y ensanchamiento del tabique interlobular indican EVOP; resultados adicionales pueden incluir linfadenopatía y derrame pleural⁵⁴. La hemangiomatosis capilar pulmonar aparece indicada por el ensanchamiento bilateral difuso del tabique interlobular y la presencia de pequeñas opacidades centrolobulares nodulares apenas circunscritas.

La angiografía por TC de contraste es útil para determinar si hay evidencia de una EVOP quirúrgicamente accesible. Puede definir los resultados angiográficos típicos en la EVOP, como una obstrucción completa, bandas, membranas e irregularidades de la íntima, con iguales fiabilidad y exactitud que la angiografía por sustracción digital^{55,56}. Con esta técnica, se pueden identificar las colaterales procedentes de las arterias bronquiales.

La angiografía pulmonar tradicional todavía es necesaria en muchos centros para el estudio de la HPTC con el fin de identificar a los pacientes que

puedan beneficiarse de la EAP²². Un personal experimentado puede llevar a cabo una angiografía de manera segura en pacientes con HP grave utilizando inyecciones con medio de contraste moderno y selectivas. La angiografía también puede ser útil para la evaluación de posibles vasculitis o malformaciones arteriovenosas pulmonares.

7.1.8. Imágenes de resonancia magnética cardíaca

Las imágenes de resonancia magnética cardíaca ofrecen una evaluación directa del tamaño, la morfología y la función del VD y permite la valoración no invasiva del flujo sanguíneo, incluidos el volumen latido, el GC, la distensibilidad de la AP y la masa del VD⁵⁷. Los datos de la resonancia magnética cardíaca pueden ser útiles para evaluar la hemodinámica cardíaca derecha, especialmente para objetivos de seguimiento. Una disminución en el volumen latido, un aumento en el volumen diastólico final del VD y un descenso en el volumen diastólico final del VI medidos en situación basal conllevan un mal pronóstico. Entre la tríada de signos de pronóstico, un aumento en el volumen diastólico final del VD puede ser la señal más apropiada de un fracaso progresivo del VD⁵⁸ en el seguimiento.

7.1.9. Análisis de sangre e inmunología

Las pruebas bioquímicas habituales, las de hematología y las de la función tiroidea son necesarias en todos los pacientes, al igual que otros análisis de sangre. Las pruebas serológicas son básicas e importantes para detectar ETC subyacente, VIH y hepatitis. Hasta el 40% de los pacientes con HAPI han desarrollado anticuerpos antinucleares, normalmente en títulos bajos (1:80)⁵⁹. La esclerosis sistémica es la más importante de las ETC a excluir puesto que esta enfermedad tiene una alta prevalencia de HAP. Normalmente, los anticuerpos anticentrómeros son positivos en la esclerodermia limitada al igual que otros anticuerpos antinucleares como el ADN-cd, el anti-Ro, la ribonucleoproteína U3 (U3-RNP), el B-23, Th/To y la ribonucleoproteína U1 (U1-RNP). Dentro de la variante de esclerodermia difusa, el U3-RNP es normalmente positivo. Los individuos con lupus eritematoso sistémico pueden presentar anticuerpos anticardiolipina. En la HPTC deberían realizarse exploraciones que incluyan los anticuerpos antifosfolípidos, los anticoagulantes lúpicos y los anticuerpos anticardiolipina. La prueba del VIH es obligatoria. Hasta el 2% de los individuos con enfermedad hepática manifestarán HAP y por ello, si se aprecian anomalías clínicas, deberían examinarse las pruebas

de función hepática y la serología para hepatitis. Es común que la enfermedad tiroidea esté junto con la HAP y siempre debería tenerse en cuenta, sobre todo si se producen cambios en la evolución clínica⁶⁰.

7.1.10. Ecografía abdominal

La cirrosis hepática y/o la hipertensión portal pueden excluirse de manera precisa gracias a la ecografía abdominal. El uso de agentes de contraste y la adición de la ultrasonografía Doppler color pueden mejorar la exactitud del diagnóstico⁶¹. La hipertensión portal puede confirmarse por la detección de un gradiente aumentado entre la presión venosa hepática libre y la de oclusión (de enclavamiento) en el momento del CCD⁶².

7.1.11. Cateterismo cardíaco derecho y vasorreactividad (*)

El CCD es necesario para confirmar el diagnóstico de la HAP, valorar la gravedad del deterioro hemodinámico y analizar la vasorreactividad de la circulación pulmonar. Los procedimientos del CCD tienen bajos índices de morbilidad (1,1%) y mortalidad (0,055%) cuando se los lleva a cabo en centros especializados⁶³. Éstas son las variables que hay que registrar durante el CCD: PAP (sistólica, diastólica y media), presión auricular derecha, PEP y presión del VD. A ser posible, el GC debe medirse por triplicado por termodilución o por el método de Fick, si se obtiene el valor del consumo de oxígeno. El método de Fick es obligatorio cuando hay cortocircuitos sistémicos-pulmonares. Asimismo, deberían determinarse las saturaciones de oxígeno de la vena cava superior, de la AP y de la sangre arterial sistémica. Estas mediciones son necesarias para realizar el cálculo de la RVP. Hace falta un registro adecuado de la PEP para el diagnóstico diferencial de la HP causada por cardiopatía izquierda. En casos raros, el cateterismo cardíaco izquierdo puede ser necesario para el cálculo directo de la presión dias-

(*) El diagnóstico final de hipertensión pulmonar se realiza mediante cateterismo cardíaco derecho. Se dan las recomendaciones para los diferentes especialistas de cuándo efectuar la exploración hemodinámica en base a las características clínicas y a la evaluación ecocardiográfica del paciente.

En relación con los criterios de vasorreactividad, existe un pequeño grupo de pacientes que reúnen todos los criterios de positividad excepto que la PAPM queda sensiblemente por encima de 40 mmHg. Existe la recomendación de que debe iniciarse con cautela el tratamiento con antagonistas del calcio para valorar respuesta terapéutica. Recientemente se ha mostrado que la realización del test agudo vasodilatador con iloprost inhalado es útil para identificar a los pacientes con HAPI respondedores mantenidos en el tiempo, tras el tratamiento con antagonistas del calcio. Jing Z-C, Jiang X, Han Z-Y, Xu X-Q, Wang Y, Wu Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:1354-60.

TABLA 10. Ruta de administración, vida media, rangos de dosis, incrementos y duración de la administración de los agentes más comúnmente utilizados para las pruebas de vasorreactividad pulmonar

Fármaco	Ruta	Vida media	Rango de dosis ^a	Incrementos ^b	Duración ^c
Epoprostenol	Intravenoso	3 min	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosina	Intravenosa	5-10 s	50-350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
Óxido nítrico	Inhalado	15-30 s	10-20 p.p.m	—	5 min ^d

^aDosis inicial y dosis máxima tolerada aconsejadas (dosis máxima limitada por los efectos secundarios, como hipotensión, dolor de cabeza, enrojecimiento, etc.).

^bIncrementos de dosis para cada intervalo.

^cDuración de la administración en cada intervalo.

^dPara el NO, se aconseja un único intervalo dentro del rango de dosis.

tólica final del VI. Una PEP > 15 mmHg excluye el diagnóstico de HAP precapilar. Uno de los diagnósticos diferenciales más complicados es la insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección del VI normal y disfunción diastólica (véase también el apartado 9.1)⁶⁴. En esta población, la PEP puede ser ligeramente elevada o bien encontrarse en el intervalo más alto de los valores normales en reposo. El cateterismo de esfuerzo o la sobrecarga de volumen puede revelar un aumento desproporcionado en la PEP, aunque todavía hay que establecer la relevancia de este resultado. La angiografía coronaria puede ser necesaria en los casos con factores de riesgo de enfermedad coronaria y angina o en aquellos que se encuentran en la lista de espera para un trasplante pulmonar doble o EAP en pacientes con HPTC.

En la HAP, las pruebas de vasorreactividad debe realizarse en el momento del diagnóstico del CCD para identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de una terapia a largo plazo con bloqueadores de los canales de calcio (BCC) (véase también el apartado 7.3.3)^{65,66}. La exposición aguda a vasodilatadores sólo debería llevarse a cabo con fármacos de acción inmediata, seguros y fáciles de administrar, que generen efectos sistémicos limitados o nulos. Actualmente, el agente más utilizado en pruebas agudas es el NO (tabla 9)⁶⁶; según la experiencia previa^{65,67,68}, el poprostenol intravenoso (i.v.) y la adenosina i.v. pueden ser una alternativa (pero con un riesgo de generar efectos vasodilatadores sistémicos) (tabla 10).

El iloprost inhalado y el sildenafil oral pueden conllevar importantes efectos vasodilatadores. Su papel en la predicción de la respuesta a la terapia con BCC aún no ha quedado demostrado. Debido al riesgo de complicaciones potencialmente peligrosas para la vida, se recomienda no utilizar BCC por vía oral o i.v. como prueba aguda. Una respuesta aguda positiva (respondedor agudo positivo) se define como una reducción de la PAP media ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAP media ≤ 40 mmHg con un GC⁶⁶ invariable o aumentado. Aproximadamente sólo el 10% de los pacientes con HAPI cumplirán estos criterios. Los respondedores agudos posi-

tivos tienen más probabilidades de mostrar una respuesta constante a tratamientos de larga duración con altas dosis de BCC y son los únicos que pueden recibir este tipo de tratamiento de manera segura. Cerca de la mitad de los respondedores agudos positivos a la HAPI también son respondedores positivos a los BCC⁶⁶ a largo plazo y únicamente en estos casos está garantizada la continuación de un único tratamiento con BCC. La utilidad de las pruebas vasorreactivas agudas y del tratamiento de larga duración con BCC en pacientes con otros tipos de HAP, como la HAP heredable, ETC y en pacientes con el VIH no está tan clara como en la HAPI. No obstante, los expertos recomiendan realizar estudios agudos de vasorreactividad en estos pacientes y buscar una respuesta a largo plazo a los BCC en aquellos en que la prueba sea positiva. No se dispone de datos acerca de la utilidad de una terapia con BCC a largo plazo en pacientes con HP asociada a ECC y es por ello que el valor de llevar a cabo una prueba de vasorreactividad en esta situación resulta controvertido. No se recomienda realizar estudios agudos de vasorreactividad para identificar a los pacientes con una respuesta favorable a largo plazo a los BCC en los grupos clínicos 2, 3, 4 y 5 (tabla 4).

En la tabla 11 se resumen las recomendaciones para las pruebas de CCD y vasorreactividad.

7.1.12. Algoritmo de diagnóstico

El algoritmo de diagnóstico se muestra en la figura 1: el proceso diagnóstico comienza con la identificación de los grupos clínicos de HP más comunes (grupo 2: cardiopatía izquierda, y grupo 3: enfermedades pulmonares), luego distingue el grupo 4: HPTC, y finalmente realiza el diagnóstico y reconoce los diferentes tipos en el grupo 1: HAP, y las enfermedades más raras del grupo 5.

La HAP debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de disnea de esfuerzo, síncope, angina y/o limitación progresiva de la capacidad de ejercicio, especialmente en pacientes sin factores de riesgo, síntomas o signos aparentes de sufrir trastornos comunes cardiovasculares y respiratorios. Sería conveniente tener un especial grado de sos-

TABLA 11. Recomendaciones para las pruebas de cateterismo cardiaco derecho (A) y pruebas de vasorreactividad (B)

	Clase ^a	Nivel ^b
A		
El CCD es aconsejable en todos los pacientes con HAP para confirmar el diagnóstico, evaluar la gravedad y cuando se plantee una terapia específica de fármaco para la HAP	I	C
El CCD debería realizarse para confirmar la eficacia de la terapia específica de fármaco para la HAP	Ila	C
El CCD debería realizarse para confirmar el deterioro clínico y como situación basal para la evaluación del efecto de la intensificación del tratamiento y/o combinación de la terapia	Ila	C
B		
La prueba de vasorreactividad es aconsejable en los pacientes con HAPI, HAP heredable y HAP asociada al uso de anorexígenos para detectar a los pacientes que puedan tratarse con altas dosis de un BCC	I	C
Una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad se define como una reducción de la PAP media ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAP media ≤ 40 mmHg con un GC aumentado o invariable	I	C
La prueba de vasorreactividad debería realizarse solamente en centros de referencia	Ila	C
La prueba de vasorreactividad debería realizarse con óxido nítrico como vasodilatador	Ila	C
La prueba de vasorreactividad debería realizarse en otros tipos de HAP	Ilb	C
La prueba de vasorreactividad puede realizarse con epoprostenol i.v. o adenosina i.v.	Ilb	C
No se recomienda el uso de un BBC oral o i.v. CCB para la prueba aguda de vasorreactividad	III	C
No se recomienda la prueba de vasorreactividad para detectar a quienes puedan tratarse de manera segura con altas dosis de un BCC en pacientes con otros grupos de HP (grupos 2, 3, 4 y 5)	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

pecha de los pacientes con enfermedades concomitantes y/o factores de riesgo para desarrollar una HAP, como los antecedentes familiares, la ETC, el ECC, la infección por el VIH, la hipertensión portal, la anemia hemolítica o una historia de consumo de fármacos y toxinas que inducen a la HAP (tabla 8). En la práctica clínica diaria este grado de sospecha puede ser bajo. Es más habitual que la HP se encuentre inesperadamente en una ecocardiografía transtorácica indicada por otra causa.

Si la valoración no invasiva es compatible con la HP, es necesario obtener la historia clínica, los síntomas, los signos, la radiografía torácica, el ECG, el ecocardiograma transtorácico, las pruebas de función pulmonar (la oximetría nocturna, si fuera necesaria) y la TC de alta resolución torácica para identificar enfermedades pulmonares (grupo 3) y cardiopatía izquierda (grupo 2). Si no las hubiera o si la HP pareciera «desproporcionada» por su gravedad, deberían buscarse causas de HP menos comunes. Habría que considerar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión. Si la gammagrafía de ventilación/perfusión mostrara múltiples defectos de perfusión segmentaria, debería tenerse en cuenta un diagnóstico del grupo 4: HPTC. El diagnóstico final de HPTC (y la valoración de idoneidad de una EAP) precisará una angiografía pulmonar por TC, un CCD y una angiografía pulmonar selectiva. La TC también puede mostrar indicios que indiquen el grupo 1^o: EVOP. Si la gammagrafía de ventilación/perfusión es normal o únicamente revela defectos de perfusión (dispersos)

subsegmentaria, se realizará un diagnóstico provisional del grupo 1: HAP, o las enfermedades más raras del grupo 5. En la tabla 12 se expone el manejo adicional según la probabilidad de la HAP incluyendo indicaciones para el CCD. Pruebas diagnósticas específicas adicionales, que incluyen la hematológica, la bioquímica, la inmunológica, la serológica y la ecográfica, permitirán concretar el diagnóstico final. Una biopsia pulmonar abierta o transtorácica supone un riesgo sustancial de morbilidad y mortalidad. Se recomienda no realizar una biopsia sistemática a los pacientes con HAP, debido a la baja probabilidad de cambiar el diagnóstico y el tratamiento.

Las recomendaciones para la estrategia diagnóstica figuran en la tabla 13.

7.2. Evaluación de gravedad

La evaluación de gravedad de los pacientes con HAP tiene lugar entre el proceso diagnóstico y la toma de una decisión terapéutica. La valoración clínica del paciente tiene un papel fundamental en la elección del tratamiento inicial, la evaluación de la respuesta y la posible intensificación de la terapia, si fuera necesario.

7.2.1. Parámetros clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos

Tanto la valoración clínica como la hemodinámica ofrecen información pronóstica importante

TABLA 12. Probabilidad de diagnóstico de HAP y manejo aconsejable según el diagnóstico ecocardiográfico de la HP (tabla 9), síntomas e información clínica adicional

	Clase ^a	Nivel ^b
Baja probabilidad para diagnóstico de HAP		
Diagnóstico ecocardiográfico de «HP improbable», sin síntomas: no se recomienda ningún estudio adicional	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de «HP improbable», con síntomas y enfermedades concomitantes o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): se recomienda realizar un seguimiento ecocardiográfico	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de «HP improbable», con síntomas y ausencia de enfermedades asociadas o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): se recomienda la evaluación de otras causas para los síntomas	I	C
Probabilidad intermedia para la HAP		
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP posible», sin síntomas y ausencia de enfermedades o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): se recomienda realizar un seguimiento ecocardiográfico	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP posible», con síntomas y enfermedades concomitantes o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): puede considerarse un CCD	IIb	C
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP posible», con síntomas y sin enfermedades asociadas o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): puede considerarse un diagnóstico alternativo y un seguimiento ecocardiográfico.	IIb	C
Si los síntomas son como mínimo moderados, puede considerarse un CCD		
Probabilidad elevada para la HAP		
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP probable», con síntomas y presencia/ausencia de enfermedades asociadas o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): se recomienda un CCD	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP probable», sin síntomas y presencia/ausencia de enfermedades asociadas o factores de riesgo para grupo 1 (HAP): debería considerarse un CCD	IIa	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

que más tarde puede guiar el manejo clínico. Estos datos proceden de cohortes de pacientes y pueden no reflejar con exactitud el pronóstico de cada individuo. El pronóstico se ve considerablemente afectado por la etiología de la HAP⁶⁹.

A pesar de la gran variación interobservadores en la medición, la clase funcional de la OMS (CF de la OMS) (tabla 14) continúa siendo un poderoso indicador de supervivencia. En pacientes con HAPI o HAP heredable no tratados, los datos históricos revelaron una supervivencia media de 6 meses para la CF IV de la OMS, 2,5 años para la CF II de la OMS y 6 años para las CF I y II de la OMS⁸. Los extremos de edad (< 14 años o > 65 años), la capacidad de ejercicio reducida, el síncope, la hemoptisis y los indicios de insuficiencia cardiaca derecha también conllevan un mal pronóstico de HAPI.

La ecocardiografía genera muchos índices, y aquellos con el mejor valor de pronóstico identificados por el análisis multivariable son el derrame pericárdico^{70,71}, el área de la aurícula derecha⁷¹, el índice de excentricidad del VI⁷¹ y el índice Doppler del VD^{72,73}. La PAP sistólica calculada obtenida de la velocidad del flujo de regurgitación tricuspídea no es de valor pronóstico⁷¹. Se sabe que la excursión sistólica del plano anular tricúspide (ESPA) tiene valor pronóstico⁷⁴.

Los valores hemodinámicos en reposo medidos en el CCD predicen el diagnóstico⁸. Estos incluyen la saturación del oxígeno de la AP, la presión auricular derecha, el GC, la RVP y una respuesta vaso-reactiva marcada. La PAP también puede ofrecer

un pronóstico, pero menos fiable puesto que puede disminuir hacia la fase final de la enfermedad cuando fracasa el VD. Algunos estudios indican que la saturación arterial reducida de O₂, la baja presión sanguínea sistólica y el incremento en el índice cardiaco conllevan un pronóstico peor⁷⁵.

La presión auricular derecha, el IC y la PAP media se han incorporado en una fórmula para predecir el pronóstico⁸. No se sabe con seguridad si esta fórmula es aplicable a la práctica clínica actual.

7.2.2. Capacidad de ejercicio

Para una valoración objetiva de la capacidad de ejercicio, normalmente se utilizan la prueba de marcha de 6 min (PM6M) y la prueba de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con HAP.

Técnicamente, la prueba de marcha es simple, económica, reproducible y está bien estandarizada⁷⁷. Además de la distancia caminada, se registran la disnea durante el ejercicio (escala de Borg) y la saturación de O₂ con pulsioxímetro digital. Las distancias < 332 m⁷⁸ o < 250 m⁷⁹ y la desaturación de O₂ > 10%⁸⁰ indican un pronóstico deficiente en HAP. En cuanto a los efectos del tratamiento, los valores absolutos > 380 m seguidos de 3 meses de epoprostenol i.v. están en correlación con una mejora de la supervivencia en los pacientes de HAPI, mientras que el aumento desde la situación basal no⁷⁹. El aumento en la distancia de la prueba de marcha sigue siendo el criterio de valoración principal en la mayor parte de los ECDA de HAP. La

TABLA 13. Recomendaciones para estrategia diagnóstica

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión en pacientes con HP inexplicada para excluir una HPTC	I	C
Una angiografía por TC de contraste de la AP es aconsejable en el estudio de pacientes con HPTC	I	C
Las pruebas bioquímicas sistemáticas, hematológicas y las de función tiroidea son aconsejables en todos los pacientes con HAP para identificar la enfermedad específica asociada	I	C
La ecografía abdominal es aconsejable para la exploración de la hipertensión portal	I	C
La TC de alta resolución debería considerarse en todos los pacientes con HP	Ila	C
La angiografía pulmonar convencional debería considerarse en el estudio de los pacientes con HPTC	Ila	C
No se recomienda una biopsia pulmonar abierta o toracoscópica en pacientes con HAP	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.**TABLA 14. Clasificación de la hipertensión pulmonar modificada según la clasificación funcional de la Asociación Cardíaca Internacional de Nueva York (NYHA) conforme a la OMS 1998⁷⁶**

Clase I	Pacientes con hipertensión pulmonar pero no resultante en limitación de la actividad física. La actividad física habitual no produce disnea o fatiga excesiva, dolor torácico o presíncope
Clase II	Pacientes con hipertensión pulmonar resultante en ligera limitación de la actividad física. Se sienten bien en reposo. La actividad física habitual produce disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope
Clase III	Pacientes con hipertensión pulmonar resultante en limitación marcada de la actividad física. Se sienten bien en reposo. Una actividad menor a la habitual produce disnea o fatiga excesiva, dolor torácico o presíncope
Clase IV	Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede haber disnea y/o fatiga incluso en reposo. El malestar aumenta por cualquier actividad física

prueba no está lo suficientemente confirmada en los subgrupos de HAP y está influida por (pero no corregida para) el peso corporal, el sexo, la estatura, la edad y la motivación del paciente⁷⁷.

En la prueba de ejercicio cardiopulmonar se registran continuamente el intercambio gaseoso y la ventilación durante todo el ejercicio gradual. En la HAP, el consumo de O₂ en el umbral anaeróbico y el pico de ejercicio se ven reducidos en relación con la gravedad de la enfermedad, como la tasa pico de trabajo, el índice cardíaco pico, el pulso de O₂ y la eficiencia ventilatoria⁸¹. El posterior análisis multivariable de los parámetros clínicos, hemodinámicos y de ejercicio de consumo pico de O₂ (< 10,4 ml O₂/kg/min) y de la presión arterial sistólica pico (< 120 mmHg) durante el ejercicio predijeron un pronóstico peor en pacientes de HAPI de manera independiente⁷⁵.

A pesar de que los resultados de ambos métodos se correlacionan en la HAP, la prueba de ejercicio cardiopulmonar falló al confirmar las mejoras observadas con la PM6M en los ECDA^{82,83}. Aunque al llevar a cabo la prueba de ejercicio cardiopulmonar se identificó una falta de estandarización y una experiencia insuficiente como motivos principales para explicar la discrepancia⁸¹, la PM6M continúa siendo el único criterio de valoración de ejercicio aceptado por la FDA y la EMEA para los estudios que evalúan los efectos del tratamiento en la HAP. A pesar

de las recomendaciones detalladas^{84,85}, falta una estandarización generalmente aceptada de la prueba de ejercicio cardiopulmonar en lo que respecta a la adquisición de datos y al análisis en la HAP.

7.2.3. Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos surgieron durante la última década como una atractiva herramienta no invasiva para la evaluación y observación de la disfunción del VD en pacientes con HP.

El ácido úrico en suero es un marcador del metabolismo oxidativo deficiente del tejido periférico isquémico. Se descubrió que las concentraciones elevadas de ácido úrico se relacionaban con una supervivencia escasa en los pacientes con HAPI⁸⁶. Sin embargo, a menudo se administra alopurinol a los pacientes con HAP, y la hiperuricemia y los diuréticos influyen en sus concentraciones plasmáticas, lo que afecta al valor de la observación clínica basada en las concentraciones de ácido úrico.

El péptido natriurético auricular y el péptido natriurético cerebral (BNP) comparten propiedades fisiológicas similares. Ambos inducen la vasodilatación y la natriuresis y son liberados por el miocardio en respuesta a la tensión de la pared. El interés de la aplicación clínica de los péptidos natriuréticos en la observación de la insuficiencia del VD causada por HP crónica se ha centrado en el BNP.

La fase final de la síntesis del BNP consta de un precursor de elevado peso molecular, un proBNP dividido en una fracción N-terminal (NT-proBNP) biológicamente inactiva y en el propio BNP de bajo peso molecular. El NT-proBNP tiene una vida media más larga y una mejor estabilidad tanto en la sangre circulatoria como después de la toma de muestras. La insuficiencia del VD es la principal causa de muerte en la HAP y las concentraciones de BNP/NT-proBNP reflejan la gravedad de la disfunción del VD. Nagaya et al⁸⁷ demostraron que el valor medio de la situación basal del BNP (150 pg/ml) distinguía entre los pacientes con buen o con mal pronóstico. En 49 de cada 60 pacientes, la medición del BNP se repitió después de 3 meses de terapia dirigida y de nuevo el valor supramedio (> 180 pg/ml) estuvo relacionado con un peor resultado a largo plazo. El BNP del plasma disminuye de manera significativa en los supervivientes, pero aumenta en los no supervivientes a pesar del tratamiento. En un ensayo que contó con 68 pacientes con HAP asociada a esclerodermia, el NT-proBNP por debajo de una media de 553 pg/ml estuvo relacionado con una mejor supervivencia de 6 meses y 1 año⁸⁸. Mediante el análisis de las características operativas del receptor (COR), el límite de un NT-proBNP en 1.400 pg/ml predijo un resultado de 3 años en 55 pacientes con HP precapilar grave⁸⁹. El NT-proBNP en suero por debajo de 1.400 pg/ml pareció especialmente útil para identificar a los pacientes con un buen pronóstico, que no necesitarían la intensificación del tratamiento en un futuro inmediato, y esto ha sido confirmado de forma independiente⁹⁰. Ensayos de resultado más extensos todavía son necesarios para verificar los valores límite aconsejables para el NT-proBNP.

Los aumentos en las concentraciones en plasma del NT-proBNP durante el seguimiento se han asociado con un peor pronóstico⁸⁸. Varios ensayos recientes que evaluaron nuevos fármacos en la HAP y la HPTC informaron acerca de un descenso significativo del NT-proBNP en los pacientes activamente tratados frente a pacientes con placebo.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de la troponina T cardíaca y la troponina I se establecieron como marcadores específicos del daño miocárdico y son indicadores pronósticos de síndromes coronarios agudos y de embolia pulmonar aguda. En un único ensayo realizado en 51 pacientes con HAP y 5 con HPTC, la troponina T cardíaca elevada resultó ser un indicador independiente de resultados fatales durante el seguimiento de 2 años⁹¹. En algunos pacientes, la troponina T cardíaca desapareció del plasma temporal o permanentemente tras el comienzo del tratamiento. Todavía es necesario confirmar el valor de observar la concentración de troponina T cardíaca en pacientes con HP.

Otros biomarcadores se encuentran actualmente bajo investigación^{92,93}.

En conclusión, son varios los biomarcadores circulatorios que brindan información pronóstica en pacientes con HAP, pero aún no se ha comprobado su valor en la práctica clínica diaria.

Las concentraciones plasmáticas del NT-proBNP deberían recomendarse para la estratificación del riesgo inicial y pueden tenerse en cuenta para supervisar los efectos del tratamiento, en vista de sus implicaciones pronósticas. Un NT-proBNP bajo y estable o que disminuye puede ser un marcador útil para un control eficaz de la enfermedad en la HAP.

7.2.4. Evaluación pronóstica completa

La evaluación regular de pacientes con HAP debe centrarse en variables con una importancia pronóstica confirmada, como se explicó más arriba. Las decisiones acerca del tratamiento deberían tomarse con base en parámetros que reflejen los síntomas y la capacidad de ejercicio que son relevantes en cuanto al pronóstico del resultado. No todos los parámetros que se obtienen repetidas veces en los pacientes con HAP son igual de apropiados para valorar la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, la PAP se mide con regularidad, bien mediante un CCD o bien con una ecocardiografía. La magnitud de la PAP tiene mala correlación con los síntomas y el resultado, ya que se determina no sólo por el grado de aumento en la RVP, sino también por el rendimiento del VD. Así, no debería utilizarse la PAP sola para tomar decisiones terapéuticas. En la tabla 15 se enumeran varios parámetros de conocida importancia pronóstica de uso extendido como herramientas de seguimiento. No es necesario valorar todos los parámetros en cada visita (tabla 16), pero para obtener un cuadro preciso es importante mirar un panel de datos basado en la evaluación clínica, las pruebas de ejercicio, los marcadores bioquímicos y las valoraciones ecocardiográficas y hemodinámicas. Es crucial no fiarse de un único parámetro, ya que diferentes valoraciones pueden ofrecer resultados divergentes. Además, no es posible identificar umbrales claros para ningún único parámetro con el fin de separar a los pacientes con un buen pronóstico de aquellos con uno malo. En la tabla 15, los pacientes con mejor o peor pronóstico aparecen separados por un grupo intermedio para el que realizar un pronóstico resulta más complicado. En esos casos, habría que tener en cuenta factores adicionales no incluidos en la tabla 15, como la edad, la etiología y las comorbilidades.

7.2.5. Definición del estado del paciente

El estado clínico del paciente puede definirse como estable y satisfactorio, estable pero no satis-

TABLA 15. Parámetros con importancia confirmada para valorar la gravedad, la estabilidad y el pronóstico de la enfermedad en HAP

Mejor pronóstico	Determinantes del pronóstico	Peor pronóstico
No	Evidencia clínica de insuficiencia del VD	Sí
Lento	Velocidad de progresión de evolución de los síntomas	Rápido
No	Síncope	Sí
I, II	CF de la OMS	IV
Más largo (> 500 m) ^a	PM6M	Más corto (< 300 m)
Consumo pico de O ₂ > 15 ml/min/kg	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Consumo pico de O ₂ < 12 ml/min/kg
Normal o casi normal	Concentraciones plasmáticas de BNP/NT-proBNP	Muy elevadas y en aumento
Sin derrame pericárdico	Resultados ecocardiográficos ^b	Derrame pericárdico
ESPAT ^b > 2 cm		ESPAT ^b < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2,5 l/min/m ²	Hemodinámicas	PAD > 15 mmHg o IC ≤ 2 l/min/m ²

BNP: péptido natriurético cerebral; CF de la OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; ESPAT: excursión sistólica del plano anular tricúspide; IC: índice cardíaco; PAD: presión arterial derecha; PM6M: prueba de marcha de 6 min.

^aDepende de la edad.

^bSe han seleccionado la ESPAT y el derrame pericárdico porque pueden medirse en la mayoría de los pacientes.

Adaptado de McLaughlin y McGoon⁹⁴.

factorio e inestable y empeorando, según los resultados clínicos, invasivos y no invasivos:

Estable y satisfactorio. Los pacientes en este estado deben cumplir con la mayoría de los resultados enumerados en la columna «Mejor pronóstico» de la tabla 15. En concreto, el paciente se caracteriza por la ausencia de signos clínicos de insuficiencia del VD⁷⁹, la CF I o II de la OMS estable o sin síncope, una marcha de 6 min > 500 m^{79,95}, según cada paciente individualmente, un VO₂ pico > 15 ml/min/kg^{75,96}, concentraciones plasmáticas de NT-proBNP normales o casi normales^{87,89}, ausencia de derrame pericárdico⁷, ESPAT > 2 cm⁷⁴, presión auricular derecha < 8 mmHg e IC^{8,79,95,97,98} ≥ 2,5 l/min/m².

Estable y no satisfactorio. Este paciente, a pesar de su estabilidad, no ha alcanzado el estado que tanto el médico como el propio paciente considerarían deseable. No se cumplen algunos de los límites descritos más arriba para un estado estable y satisfactorio que se incluyen en la primera columna de la tabla 15. Estos pacientes precisan una reevaluación y una consideración de un tratamiento adicional o diferente con una posterior evaluación completa en el centro de referencia (véase el párrafo específico para conocer la definición).

Inestable y empeorando. Los pacientes en este estado cumplen con la mayor parte de los resultados enumerados en la columna «Peor pronóstico» de la tabla 15. En concreto, el paciente se caracteriza por la evidencia de evolución de los síntomas y signos de insuficiencia del VD, empeoramiento de las CF de la OMS, esto es, de la II a la III o de la III a la IV, una marcha de 6 min < 300 m^{79,95}, un VO₂ pico < 12 ml/min/kg⁷⁵, aumento de las concentraciones

plasmáticas del BNP/NT-proBNP^{87,89}, evidencia de derrame pericárdico⁷¹, ESPAT < 1,5 cm⁷⁴, presión auricular derecha > 15 mmHg y en aumento, o un IC ≤ 2 l/min/m² y en descenso^{8,79,95,97,98}. Los signos clínicos de aviso son el aumento del edema y/o la necesidad de intensificar la terapia diurética, la nueva aparición o el aumento de la frecuencia/gravedad de angina, que puede ser un indicio del deterioro de la función del VD, y la nueva aparición o el aumento de la frecuencia del síncope, que a menudo es un signo pronóstico desalentador y precisa atención inmediata puesto que anuncia insuficiencia cardíaca con bajo gasto. Las arritmias supraventriculares pueden presentarse en este estado y contribuyen al deterioro clínico.

7.2.6. Objetivos del tratamiento y estrategia de seguimiento (véase también el apartado 7.3.7 y la tabla 22)

Los objetivos del tratamiento que deberían tenerse en cuenta son los que aparecen enumerados en «Definición de estable y satisfactorio» y en la columna «Mejor pronóstico» de la tabla 15.

Los valores objetivo y los objetivos del tratamiento deberían ajustarse a cada paciente de forma individual. Por ejemplo, una PM6M > 400 m suele considerarse aceptable para los pacientes con HAP. Los pacientes más jóvenes a menudo son capaces de caminar 500 m o más a pesar de presentar HP grave y disfunción del VD. En estos pacientes, una prueba de ejercicio adicional con una prueba de ejercicio cardiopulmonar y/o un CCD es especialmente útil para obtener una valoración más fiable de la disfunción del VD. El VO₂ pico, el pulso de O₂, la presión sanguínea sistólica pico durante el ejercicio, la relación ventilación min/producción de dióxido de carbono (eficacia ventilatoria) proporcionan infor-

TABLA 16. Valoraciones aconsejables y tiempo para el seguimiento de pacientes con HAP

	Situación basal (antes del tratamiento)	Cada 3-6 meses ^a	3-4 meses después de iniciar o cambiar el tratamiento	En caso de empeoramiento clínico
Valoración clínica, CF de la OMS, ECG	Sí	Sí	Sí	Sí
PM6M ^b	Sí	Sí	Sí	Sí
Prueba de ejercicio cardiopulmonar ^b	Sí		Sí	Sí
BNP/NT-proBNP	Sí	Sí	Sí	Sí
Ecocardiografía	Sí		Sí	Sí
CCD	Sí ^c		Sí ^d	Sí ^d

BNP: péptido natriurético cerebral; CCD: cateterismo cardiaco derecho; CF de la OMS: clase funcional de la OMS; ECG: electrocardiograma; PM6M: prueba de marcha de 6 min.

^aLos intervalos deberían ajustarse a las necesidades de cada paciente.

^bNormalmente se realiza una de las dos pruebas.

^cSe recomienda (tabla 11A).

^dDebería realizarse (tabla 11A).

TABLA 17. Recomendaciones para realizar la evaluación de gravedad y el seguimiento

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda evaluar la severidad de los pacientes con HAP con un panel de datos basado en la evaluación clínica, pruebas de ejercicio, marcadores bioquímicos y valoraciones ecocardiográficas y hemodinámicas (tabla 15)	I	C
Se recomienda realizar un seguimiento regular cada 3-6 meses (tabla 16) también en pacientes estables con HAP	I	C
Se recomienda una estrategia de tratamiento orientada hacia los objetivos en pacientes con HAP	I	C

^aClase de recomendaciones.

^bNivel de evidencia.

mación importante sobre la función del VD durante el ejercicio^{75,96}. Los biomarcadores, la ecocardiografía y el CCD son herramientas adicionales útiles para decidir si el estado del paciente puede considerarse estable o no. Las estrategias de seguimiento aconsejables para los pacientes con HAP figuran en la tabla 16.

No hay un consenso universal acerca de cuándo y con qué frecuencia hay que realizar CCD en el seguimiento. Algunos, pero no todos, centros expertos llevan a cabo el CCD con regularidad, por ejemplo, una vez al año. Algunos centros utilizan el CCD siempre que se plantea algún cambio en el tratamiento, mientras otros realizan el CCD de forma regular de 3 a 6 meses después de que se hayan iniciado nuevos tratamientos para asegurar que la hemodinámica se encuentran en el nivel deseado. Por lo que se refiere a la importancia pronóstica, las variables hemodinámicas más importantes son el gasto cardiaco, la PAD y la saturación venosa mixta de oxígeno; es decir, las variables que reflejan la función del VD. Las recomendaciones para el uso del CCD en pacientes con HAP figuran en la tabla 11.

Las recomendaciones para la evaluación de gravedad y seguimiento aparecen resumidas en la tabla 17.

7.3. Terapia

En los últimos años, el tratamiento de la HAP ha experimentado una evolución extraordinaria, que

ha desembocado en la actual aprobación por las agencias reguladoras de 8 fármacos con diferentes vías de administración. Se esperan fármacos adicionales en el futuro cercano. Las terapias de fármacos modernas producen una mejora considerable en el estado sintomático del paciente y una tasa de deterioro clínico más baja. Además, un metaanálisis llevado a cabo en 23 ECDA en pacientes con HAP (publicado antes de octubre de 2008) informó de un descenso del 43% en la mortalidad y una reducción del 61% en las hospitalizaciones de los pacientes tratados con fármacos específicos frente a pacientes aleatorizados a placebo⁹⁹. Estos resultados, alcanzados tras un periodo medio de tratamiento de 14,3 semanas, respaldan la eficacia de los tratamientos para HAP actualmente aprobados. A pesar de este descubrimiento, la HAP continúa siendo una enfermedad crónica sin cura. Es más, los tratamientos médicos e intervencionistas para casos más avanzados aún son invasivos y propensos a causar efectos secundarios importantes.

El tratamiento de los pacientes con HAP no puede verse como una simple prescripción de fármacos, pero se caracteriza por una estrategia compleja que incluye la evaluación de gravedad, medidas generales y de apoyo, la valoración de vasorreactividad, el cálculo de la eficacia y la combinación de diferentes fármacos e intervenciones. En cualquiera de estos pasos, el conocimiento y la experiencia del médico responsable resultan críticos para optimizar los recursos disponibles.

7.3.1. Medidas generales

Los pacientes con HAP precisan un consejo adecuado sobre las actividades generales de la vida diaria y necesitan adaptarse a la incertidumbre asociada a una enfermedad crónica grave que puede poner en peligro sus vidas. El diagnóstico suele conferir cierto grado de aislamiento social¹⁰⁰. Animar a los pacientes y a los miembros de sus familias a formar parte de grupos de apoyo puede tener efectos positivos a la hora de abordar la enfermedad y ganar seguridad y una perspectiva positiva frente a ella.

Actividad física y rehabilitación dirigida

Hay que animar a los pacientes a que permanezcan activos dentro de los límites de sus síntomas. La dificultad leve para respirar es aceptable, pero los pacientes deberían evitar los esfuerzos que les produzcan gran dificultad para respirar, mareos o dolor torácico. Un reciente estudio ha demostrado la utilidad de un programa de entrenamiento para mejorar la ejecución de los ejercicios¹⁰¹. Por ello, los pacientes deben evitar una actividad física excesiva que les cause síntomas dolorosos, pero si se encuentran en baja forma física, deberían hacer ejercicios de rehabilitación dirigida.

Un estudio reciente ha puesto de manifiesto una mejora en la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP que tomaron parte en un programa de entrenamiento¹⁰¹. No se puede ofrecer recomendaciones adecuadas sin contar con más datos. Hay una evidencia creciente que confirma la pérdida de masa muscular periférica en pacientes con HAP avanzada, y eso puede corregirse con un programa de rehabilitación definido.

Embarazo, control de natalidad y terapia hormonal posmenopáusica

Existe un acuerdo entre la OMS, las guías de práctica clínica existentes y el Documento de Consenso de Expertos de la ESC¹⁰² de que el embarazo está relacionado en el 30-50% de la mortalidad en pacientes con HAP¹⁰³, y como consecuencia la HAP es una contraindicación para el embarazo. El acuerdo es menor cuando se trata de los métodos más apropiados de control de natalidad. Los métodos anticonceptivos de barrera son seguros para la paciente, pero con un efecto impredecible. Los preparados sólo de progesterona, como el acetato de medroxiprogesterona y el etonogestrel, son planTEAMIENTOS efectivos para la anticoncepción y evitan consecuencias potenciales como aquellas incluidas en la minipíldora de la antigua generación¹⁰⁴. Hay que recordar que el bosentán, antagonista de los receptores de la endotelina (ARE), puede reducir la eficacia de los agentes anticonceptivos orales. El

DIU de Mirena también es efectivo, pero raras veces produce una reacción vasovagal cuando es insertado, lo que puede ser mal tolerado en una HAP grave¹⁰⁴. También puede utilizarse una combinación de ambos métodos. La paciente que se queda embarazada debería ser informada del alto riesgo y se debería hablar con ella acerca de la interrupción del embarazo. Las pacientes que deciden continuar con su embarazo deberían recibir un tratamiento basado en terapias orientadas a la enfermedad, con un parto opcional deseado y con una colaboración estrecha efectiva entre los obstetras y el equipo a cargo de la HAP^{105,106}.

No está claro si la aplicación de una terapia hormonal en las mujeres posmenopáusicas con HAP es aconsejable o no. Puede tenerse en cuenta en casos de síntomas menopáusicos intolerables, junto con anticoagulación oral.

Desplazamientos

Ningún estudio ha utilizado la simulación de vuelo para determinar la necesidad de O₂ suplementario durante los vuelos prolongados en pacientes con HAP. Los efectos fisiológicos conocidos de la hipoxia apuntan a que la administración de O₂ durante el vuelo debería considerarse para los pacientes con CF III o IV de la OMS y para aquellos con presión de O₂ en sangre arterial habitualmente < 8 kPa (60 mmHg). Un flujo de 2 l/min aumentará la presión de O₂ inspirado hasta valores observados a nivel del mar. De igual manera, estos pacientes deberían evitar subir a altitudes superiores a los 1.500-2.000 m sin O₂ suplementario. Hay que recomendar a los pacientes que viajen con información escrita acerca de su HAP y que sepan cómo contactar con clínicas de HP locales en la proximidad del lugar al que viajan.

Apoyo psicosocial

Muchos pacientes con HAP desarrollan ansiedad y depresión que les conducen a un deterioro de su calidad de vida. Hay que enviar al paciente a un psiquiatra o psicólogo en el momento oportuno siempre que sea necesario. Se puede acceder a la información acerca de la gravedad de la enfermedad a través de muchos recursos no profesionales y una de las funciones del equipo multidisciplinario a cargo de la HAP consiste en apoyar a los pacientes con información precisa y actualizada. Los grupos de apoyo a los pacientes también pueden desempeñar un papel importante en este aspecto, y hay que aconsejar a los pacientes que se unan a ellos.

Prevención de infecciones

Los pacientes con HAP son susceptibles de desarrollar neumonía, que supone la primera causa de

TABLA 18. Recomendaciones para medidas generales

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda evitar el embarazo en pacientes con HAP	I	C
Se recomienda la inmunización de pacientes con HAP contra la gripe e infección por neumococo	I	C
Los pacientes con HAP en mala forma física deberían realizar una rehabilitación supervisada	IIa	C
Debería considerarse ofrecer apoyo psicológico a los pacientes con HAP	IIa	C
La administración de O ₂ debería considerarse para pacientes en CF III y IV de la OMS y para aquellos con presión de O ₂ en sangre arterial sistemáticamente < 8 kPa (60 mmHg)	IIa	C
La anestesia epidural en lugar de la general debería utilizarse, a ser posible, para la cirugía electiva	IIa	C
No se recomienda una actividad física excesiva que cause síntomas acentuados en pacientes con HAP	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

muerte en el 7% de los casos⁴⁴. Aunque no existen ensayos controlados, se recomienda vacunar a los pacientes contra la gripe y la neumonía neumocócica.

Cirugía electiva

Se supone que la cirugía electiva tiene un mayor riesgo en los pacientes con HAP. No está claro qué forma de anestesia es preferible, pero probablemente la epidural sea mejor tolerada que la anestesia general. Los pacientes que suelen seguir una terapia oral pueden necesitar una conversión temporal a una i.v. o a un tratamiento nebulizador hasta que puedan tragar y absorber fármacos administrados por vía oral.

Las recomendaciones para las medidas generales están resumidas en la tabla 18.

7.3.2. Terapia de apoyo

Anticoagulantes orales

Existe una alta prevalencia de lesiones trombóticas vasculares en el estudio post mórtem de pacientes con HAPI¹⁰⁷. También se ha informado de anomalías en las vías de coagulación y fibrinolíticas¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Esto, junto con la posible presencia de factores de riesgo no específicos para el tromboembolismo venoso, incluyendo la insuficiencia cardíaca y la inmovilidad, representa la base para la anticoagulación oral en la HAP. La evidencia a favor de la anticoagulación oral se limita a los pacientes con HAPI, HAP heredable y HAP causada por anorexígenos; generalmente es retrospectiva y se basa en la experiencia de un único centro^{65,107}. Los beneficios potenciales de la anticoagulación oral deberían contraponerse a los riesgos en los pacientes con otras formas de HAP, especialmente cuando hay mayor riesgo de hemorragia, como es el caso de la hipertensión portopulmonar con varices esofágicas graves. Se anima a realizar una nueva investigación acerca del papel de la anticoagulación oral y la HAP. El asesoramiento en relación con la razón internacional normalizada (RNI) en pacientes con

HAPI varía de 1,5-2,5 en la mayor parte de los centros en Norteamérica a 2-3 en los centros de Europa. Por lo general, los pacientes con HAP que reciben terapia con prostaglandinas i.v. a largo plazo están anticoagulados en ausencia de contraindicaciones debido en parte al riesgo adicional que supone la trombosis asociada al catéter.

Diuréticos

La insuficiencia cardíaca derecha descompensada produce retención de líquidos, un aumento en la presión venosa central, congestión hepática, ascitis y edema periférico. Aunque no hay ningún ECDA de diuréticos en la HAP, la experiencia clínica revela claros beneficios sintomáticos en pacientes con sobrecarga de fluidos tratados con esta terapia. La elección y la dosis de la terapia diurética debe hacerla el médico de HAP. La adición de antagonistas de la aldosterona debería tenerse en cuenta. Es importante observar la función renal y la bioquímica sanguínea en los pacientes para evitar la hipopotasemia y los efectos de la disminución del volumen intravascular que llevan a la insuficiencia prerrenal.

Oxígeno

Aunque se ha demostrado que la administración de O₂ reduce la RVP en los pacientes con HAP, no hay datos aleatorizados que indiquen que una terapia de O₂ a largo plazo resulta beneficiosa. La mayoría de los pacientes con HAP, excepto aquellos con CC y cortocircuitos pulmonares sistémicos, tienen un menor grado de hipoxemia arterial en reposo a menos que tengan un foramen oval persistente. Hay datos que demuestran que la terapia con O₂ nocturno no modifica la historia natural del síndrome de Eisenmenger avanzado¹¹¹. La orientación debe basarse en la evidencia en pacientes con EPOC; cuando la presión de O₂ en sangre arterial es habitualmente < 8 kPa (60 mmHg), se aconseja a los pacientes que tomen O₂ para llegar a una presión de O₂ en sangre arterial > 8 kPa durante al menos 15 h/día¹¹². El O₂ ambulatorio debe conside-

TABLA 19. Recomendaciones para terapia de apoyo

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
El tratamiento diurético está indicado en pacientes con HAP y signos de insuficiencia del VD y retención de líquidos	I	C
La terapia continua con O ₂ a largo plazo está indicada en pacientes con HAP cuando la presión de O ₂ en sangre arterial es sistemáticamente < 8 kPa (60 mmHg) ^c	I	C
El tratamiento con anticoagulantes orales debería considerarse en pacientes con HIPA, HAP heredable y HAP causada por el uso de anorexígenos	IIa	C
El tratamiento con anticoagulantes orales debería considerarse en pacientes con HAPA	IIb	C
La digoxina debería tenerse en cuenta en pacientes con HAP que han desarrollado taquiarritmias auriculares para disminuir la respuesta ventricular	IIb	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cVéanse también las recomendaciones para la HAP asociada a cortocircuitos cardíacos congénitos (tabla 25).

rarse cuando hay evidencia de beneficio sintomático y de desaturación corregible durante el ejercicio.

Digoxina

Se ha demostrado que la digoxina mejora el gasto cardíaco de forma aguda en la HAPI, aunque se desconoce su eficacia cuando se administra de manera crónica¹¹³. Puede tomarse para enlentecer la respuesta ventricular en los pacientes con HAP que desarrollan taquiarritmias auriculares.

Las recomendaciones para las medidas generales están resumidas en la tabla 19.

7.3.3. Terapia específica de fármaco

Bloqueadores de los canales de calcio

Desde hace tiempo se sabe que la hipertrofia, la hiperplasia y la vasoconstricción de las células de músculo liso contribuyen a la patogénesis de la HAPI. Esto llevó, desde mediados de los años ochenta, al uso de los vasodilatadores, principalmente de los BCC. Cada vez es más conocido el hecho de que sólo un pequeño número de pacientes con HAPI que muestran una respuesta favorable a la prueba aguda de vasorreactividad en el momento del CCD (véase también el apartado 7.1.11) se benefician con los BCC^{65,66}.

Los BCC predominantemente utilizados en los estudios conocidos han sido la nifedipina, el diltiazem y el amlodipino, con un énfasis especial en los dos primeros^{65,66}. La elección de BCC se basa en la frecuencia cardíaca del paciente en la situación basal, con bradicardia relativa que favorece el nifedipino y la nifedipina y taquicardia relativa que favorece el diltiazem. Las dosis diarias de estos fármacos con demostrada eficacia en HAPI son relativamente altas, 120-240 mg para la nifedipina, 240-720 mg para el diltiazem, y hasta 20 mg para el amlodipino. Es aconsejable comenzar con una dosis más baja, por ejemplo, 30 mg de liberación lenta de nifedipina dos veces al día, 60 mg de diltiazem tres veces al día (t.i.d) o 2,5 mg de amlodipino una vez al día e ir su-

biendo la dosis prudente y progresivamente hasta llegar a la dosis máxima tolerada. Los factores restrictivos para el aumento de la dosis suelen ser la hipotensión sistémica y el edema periférico en extremidades inferiores. Los pacientes con HAPI que cumplen los criterios para una respuesta vasodilatadora positiva y son tratados con un BCC deberían tener un seguimiento de cerca tanto por la seguridad como por la eficacia, con una revaloración inicial después de 3 o 4 meses de terapia que incluya el CCD.

Si el paciente no muestra una respuesta adecuada (fig. 2), definida por estar en la CF I o II de la OMS y con una mejoría hemodinámica notable, debería iniciarse una terapia de HAP adicional. Los pacientes que no se han sometido a un estudio de vasorreactividad o aquellos con un estudio negativo no deberían empezar con un BCC por los graves efectos secundarios potenciales (p. ej., hipotensión, síncope e insuficiencia del VD).

El grado de reacción vasodilatadora no parece predecir una respuesta favorable a largo plazo a la terapia con BCC en pacientes con HAP en el marco de una ETC y estos pacientes a menudo no toleran bien una dosis alta de BCC¹¹⁴.

Prostanoides

La prostaciclina está producida predominantemente por las células endoteliales e induce una vasodilatación potente de todos los lechos vasculares. Este compuesto es el inhibidor endógeno más potente del agregado de plaquetas y también parece tener actividades citoprotectora y antiproliferativa¹¹⁵. La disregulación de las vías metabólicas de la prostaciclina se ha demostrado en pacientes con HAP, como se comprueba por la reducción de la expresión de la prostaciclina sintetasa en las arterias pulmonares y de los metabolitos urinarios de la prostaciclina¹¹⁶. El uso clínico de la prostaciclina en los pacientes con HAP se ha extendido por la síntesis de análogos estables que poseen diferentes propiedades farmacocinéticas, pero que comparten

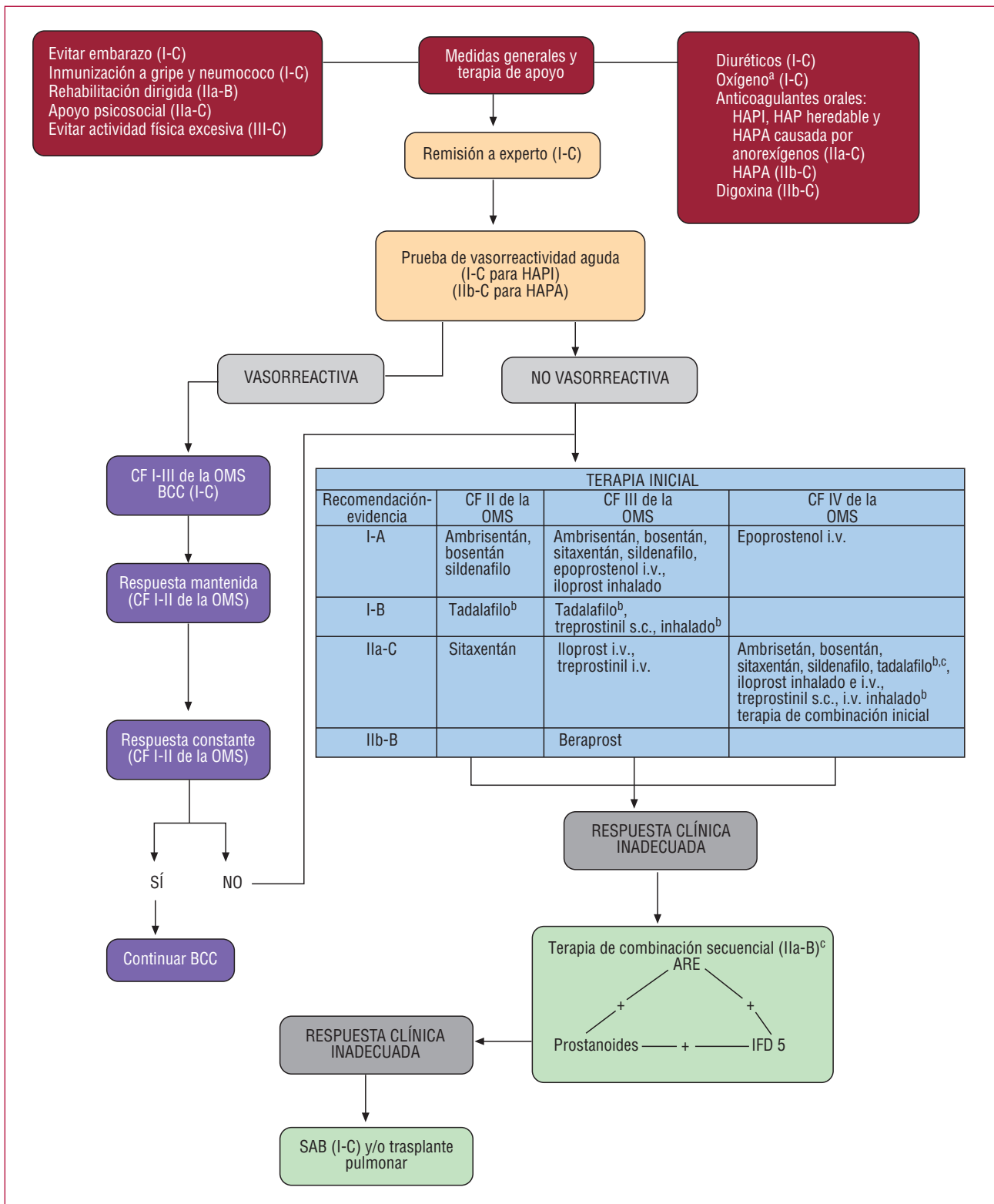


Fig. 2. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (sólo para el grupo 1). ARE: antagonista del receptor de endotelina; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; CF de la OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; IFD 5: inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5; SAB: septostomía auricular con balón.

^aPara mantener la presión de O₂ en sangre arterial (8 kPa ≥ 60 mmHg).

^bBajo revisión reguladora en la Unión Europea.

^cIIa-C para la CF II de la OMS.

efectos farmacodinámicos similares desde el punto de vista cualitativo.

Epoprostenol. El epoprostenol (prostaciclina sintética) está disponible a modo de preparado liofilizado estable que es necesario disolver en un tampón alcalino para conseguir la infusión i.v. El epoprostenol tiene una vida media corta (3-5 min) y se mantiene estable en temperatura ambiente durante sólo 8 h. Esto explica la necesidad de administrarlo continuamente por medio de una bomba de infusión y un catéter con túnel permanente. La eficacia de la administración i.v. continua de epoprostenol ha sido probada en tres ECDA no ciegos en pacientes con HAPI^{117,118} y en aquellos con HAP asociada al espectro de enfermedades de la escleroderma¹¹⁹. El epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica en ambas enfermedades clínicas, ya que es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia en la HAPI en un estudio aleatorizado¹¹⁸. También se ha demostrado la persistencia de la eficacia a largo plazo^{79,97} en la HAPI, al igual que en otras enfermedades de HAPA¹²⁰⁻¹²² y en la HPTC no operable¹²³.

El tratamiento con epoprostenol se inicia con una dosis de 2-4 ng/kg/min, con dosis que van aumentando a un ritmo limitado por los efectos secundarios (enrojecimiento, dolor de cabeza, diarrea, dolor de piernas). La dosis óptima varía de un paciente a otro, que oscila en la mayor parte entre 20 y 40 ng/kg/min^{79,97}.

Los efectos adversos graves relacionados con el sistema de liberación incluyen disfunción de la bomba de infusión, infección local, obstrucción del catéter y sepsis. Recientemente se han propuesto las guías de práctica clínica para la prevención de infecciones en el flujo sanguíneo por catéter venoso central¹²⁴. La interrupción repentina de la infusión de epoprostenol debería evitarse ya que en algunos pacientes puede causar una HP de rebote con deterioro sintomático e incluso la muerte.

Iloprost. El iloprost es un análogo de la prostaciclina químicamente estable disponible para su administración i.v., oral o en aerosol. La terapia inhalada para la HAP es un concepto atractivo que tiene la ventaja teórica de ser selectiva para la circulación pulmonar. El iloprost inhalado ha sido evaluado en un ECDA (AIR) en el que repetidas inhalaciones de iloprost diarias (6-9 veces, 2,5-5 µg/inhalación, una media de 30 µg/día) se compararon con inhalaciones de placebo en pacientes con HAP y HPTC¹²⁵. El estudio reveló un aumento en la capacidad de ejercicio y una mejora en los síntomas, en la RVP y en los efectos clínicos en los pacientes participantes. Un segundo ECDA (STEP) en 60 pacientes que ya habían sido tratados con bosentán

mostró un aumento en la capacidad de ejercicio ($p < 0,051$) en los sujetos aleatorizados a la adición de iloprost inhalado en comparación con aquellos con placebo¹²⁶. En términos generales, el iloprost fue bien tolerado, con enrojecimiento y dolor mandibular como efectos secundarios más frecuentes. La administración i.v. continua de iloprost parece ser tan efectiva como el epoprostenol en una pequeña serie de pacientes con HAP y HPTC¹²⁷. No se ha evaluado los efectos del iloprost oral en la HAP.

Treprostinil. El treprostinil es un bencideno tricíclico análogo del epoprostenol, con la suficiente estabilidad química para poder administrarse a temperatura ambiente. Estas características permiten la administración del compuesto por vía i.v. y subcutánea (s.c.). La administración s.c. de treprostinil puede efectuarse por medio de una bomba de microinfusión y un pequeño catéter subcutáneo. Los efectos del treprostinil en la HAP se estudiaron en el ECDA más extenso del mundo realizado sobre esta enfermedad, y reveló mejoras en la capacidad de ejercicio, en las hemodinámicas y en los síntomas¹²⁸. La mayor mejora del ejercicio se observó en los pacientes que estaban más comprometidos en la línea basal y en los sujetos que podían tolerar la dosis en el cuartil superior ($> 13,8$ ng/kg/min). El efecto adverso más común del treprostinil fue el dolor local de la infusión, que causó el abandono del tratamiento en el 8% de los casos con el fármaco activo y limitó el aumento de la dosis en una proporción adicional de los pacientes¹²⁸. Entre el 15% de los pacientes que continuaron recibiendo sólo treprostinil s.c., la supervivencia parece haber mejorado¹²⁹. Otro estudio abierto, de larga duración, reveló una mejora constante en la capacidad de ejercicio y en los síntomas con treprostinil s.c. en pacientes con HAPI o HPTC, con una media de seguimiento de 26 meses¹³⁰. El tratamiento con treprostinil s.c. se inicia con una dosis de 1-2 ng/kg/min, que se aumenta a un ritmo limitado por los efectos secundarios (dolor local, enrojecimiento, dolor de cabeza). La dosis óptima varía según cada paciente; en la mayoría oscila entre 20 y 80 ng/kg/min. Recientemente, el treprostinil ha sido aprobado en los Estados Unidos también para su uso i.v. en pacientes con HAP; los efectos parecen comparables a aquellos del epoprostenol, pero a una dosis que es entre 2 y 3 veces más alta^{131,132}. Sin embargo, es más conveniente para el paciente puesto que la reserva puede cambiarse cada 48 h en comparación con las 12 h del epoprostenol. La fase III del ECDA (TRIUMPH) de treprostinil inhalado en pacientes en terapia previa tanto del bosentán ERA como del sildenafil, inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, se finalizó recientemente y los datos prelimi-

nares muestran mejorías en la capacidad de ejercicio¹³³. En la actualidad, el treprostinil oral se está evaluando en ECDA sobre la HAP.

Beraprost. El beraprost es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y activo por vía oral. El ECDA ALPHABET¹³⁴ en Europa y un segundo en los Estados Unidos⁸² con este compuesto han mostrado una mejoría en la capacidad de ejercicio que, por desgracia, solamente persiste hasta 3-6 meses. No hubo beneficios no hemodinámicos. Los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, enrojecimiento, dolor mandibular y diarrea.

Antagonistas del receptor de la endotelina

La activación del sistema de la endotelina ha quedado demostrada en el plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con HAP¹³⁵. Aunque no está claro si los aumentos de las concentraciones plasmáticas de la endotelina 1 son una causa o una consecuencia de la HP¹³⁶, estos datos respaldan un papel predominante del sistema de la endotelina en la patogénesis de la HAP¹³⁷. La endotelina 1 tiene efectos vasoconstrictores y mitogénicos uniéndose a dos isoformas de receptores diferentes en las células de músculo liso vascular pulmonar, los receptores de la endotelina A y de la endotelina B. Los receptores de la endotelina B también están en las células endoteliales, y su activación produce la liberación de sustancias vasodilatadoras y antiproliferativas, como el NO y la prostaciclina, que pueden compensar los efectos perjudiciales de la endotelina 1. A pesar de las diferencias potenciales en la actividad de la isoforma del receptor, la eficacia en la HAP de los fármacos duales del antagonista del receptor de la endotelina A y la endotelina B y de los compuestos selectivos del ARE parece ser comparable.

Bosentán. El bosentán es un antagonista dual del receptor de la endotelina B y la endotelina A activo por vía oral y la primera de las moléculas de su tipo en ser sintetizada. El bosentán se ha evaluado en la HAP (idiopática, asociada a ETC y síndrome de Eisenmenger) en 5 ECDA (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 y EARLY) que han mostrado una mejoría en la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la hemodinámica, la ecocardiografía y las variables Doppler y el tiempo de empeoramiento clínico¹³⁸⁻¹⁴². En dos de los ECDA han participado exclusivamente pacientes con CF II de la OMS¹⁴¹ o pacientes con síndrome de Eisenmenger¹⁴². Esto ha resultado en la aprobación de la autoridad reguladora del uso de bosentán en el tratamiento de la HAP en pacientes en la CF II de la OMS y también en pacientes con HAP asociada a cortocircuitos sistémicos pulmonares congé-

nitos y al síndrome de Eisenmenger. El tratamiento con bosentán se inicia a una dosis de 62,5 mg dos veces al día y con un ajuste ascendente de la dosis de 125 mg dos veces al día después de 4 semanas. En pacientes pediátricos las dosis se reducen conforme al peso corporal. Los estudios observacionales de larga duración han demostrado la durabilidad del efecto del bosentán en pacientes adultos con HAPI a lo largo del tiempo⁹⁸. Los aumentos de las aminotransferasas hepáticas ocurrieron en aproximadamente el 10% de los sujetos, pero se descubrió que dependían de la dosis y que eran reversibles después de la reducción de la dosis o de su abandono. Por estos motivos, la prueba de función hepática debería realizarse mensualmente a los pacientes que reciben bosentán. Se han observado reducciones en los valores de hemoglobina y espermatogénesis deficiente.

Sitaxentán. El sitaxentán, un antagonista selectivo del receptor de la endotelina A activo por vía oral, se ha evaluado en dos ECDA (STRIDE 1 y 2) en pacientes con HAP en las CF II y III de la OMS^{83,143}. La etiología incluyó la HAPI y la HAP asociada a ETC o CC. Los estudios demostraron mejorías en la capacidad de ejercicio y en la hemodinámica. Un estudio observacional abierto de un año de duración demostró la durabilidad de los efectos del sitaxentán a lo largo del tiempo¹⁴⁴. La incidencia de pruebas de función hepática anómalas fue del 3-5% para la dosis aprobada de 100 mg una vez al día. Se requiere una comprobación mensual de las pruebas de función hepática. El sitaxentán interactúa con la warfarina y la coadministración precisa una reducción de la dosis de warfarina para evitar aumentos del RNI (tabla 20).

Ambrisentán. El ambrisentán es un ARE de tipo no sulfonamida, perteneciente a la clase ácido propanoico, que es selectivo para el receptor de endotelina A. El ambrisentán se ha evaluado en un estudio piloto¹⁴⁵ y en dos extensos ECDA (ARIES 1 y 2), que han demostrado eficacia sobre los síntomas, la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y el tiempo de empeoramiento clínico de pacientes con HAPI y HAP asociada a ETC e infección por el VIH¹⁴⁶. La continuación abierta del estudio ha demostrado la durabilidad de los efectos del ambrisentán durante al menos un año¹⁴⁶. El ambrisentán está aprobado para el tratamiento de los pacientes en las CF II y III de la OMS. La actual dosis aprobada es de 5 mg una vez al día, que puede aumentarse en hasta 10 mg al día cuando el fármaco es tolerado en la dosis inicial.

La incidencia de pruebas de función hepática anómalas varía desde el 0,8 al 3%. En un pequeño grupo de pacientes cuyo tratamiento tanto con bo-

sentán como con sitaxentán fue suspendido debido a las anomalías de las pruebas de función hepática, el ambrisentán a una dosis de 5 mg fue bien tolerado¹⁴⁷. No obstante, los pacientes tratados con ambrisentán precisan una valoración mensual de la prueba de función hepática. El uso de ambrisentán causa un aumento en la incidencia de edema periférico.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5, enzima que degrada el GMPc, resulta en vasodilatación a través de la vía del NO/GMPc en sitios que expresan esta enzima. Puesto que la vasculatura pulmonar contiene cantidades sustanciales de fosfodiesterasa tipo 5, se ha investigado el beneficio clínico potencial de ésta en la HAP. Además, los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 tienen efectos antiproliferativos^{148,149}. Los tres inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 aprobados para el tratamiento de la disfunción eréctil, el sildenafil, el tadalafil y el vardenafil, producen vasodilatación pulmonar importante, con los efectos máximos observados transcurridos 60, 75-90 y 40-45 min, respectivamente¹⁵⁰.

Sildenafil. El sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 activo por vía oral. Según un número de estudios no controlados, el sildenafil tiene efectos favorables en la HAPI, la HAP asociada a ETC, CC y HPTC¹⁵¹⁻¹⁵³. Un ECDA (SUPER-1) realizado en 278 pacientes tratados con 20, 40 u 80 mg de sildenafil t.i.d ha confirmado los resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas y las hemodinámicas¹⁵⁴. Un análisis *post hoc* de 84 pacientes con HAP asociada a ETC que recibieron sildenafil en el ensayo SUPER-1 reveló una mejoría en la capacidad de ejercicio, en los parámetros hemodinámicos y en la clase funcional a las 12 semanas cuando se comparó con el placebo¹⁵⁵. La dosis aprobada es de 20 mg t.i.d., pero la durabilidad del efecto hasta en un año sólo se ha demostrado con una dosis de 80 mg t.i.d. En la práctica clínica, se necesita un ajuste ascendente de la dosis más allá de 20 mg t.i.d. (principalmente, 40-80 mg t.i.d.) bastante a menudo. El ensayo PACES, que se ocupó de los efectos de añadir sildenafil a epoprostenol, se trata en el apartado «Terapia de combinación»¹⁵⁶. La mayoría de los efectos secundarios del sildenafil fueron de leves a moderados y, sobre todo, en relación con la vasodilatación (dolor de cabeza, enrojecimiento, epistaxis).

Tadalafil. El tadalafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 que se administra una vez al día. En la actualidad está aprobado para los

tratamientos de la disfunción eréctil. Un ECDA (PHIRST) realizado en 406 pacientes con HAP (aproximadamente, el 50% en terapia anterior con bosentán), tratados con 5, 10, 20 o 40 mg de tadalafil una vez al día, dio resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas, las hemodinámicas y el tiempo de empeoramiento clínico en la dosis más elevada¹⁵⁷. Se ha demostrado la durabilidad del efecto. El perfil de efectos secundarios es similar al del sildenafil.

Compuestos experimentales y estrategias médicas alternativas

A pesar de los avances en el tratamiento de la HAP, la limitación funcional y la supervivencia de estos pacientes continúan siendo insatisfactorias. Por estos motivos, se investigan estrategias terapéuticas adicionales orientadas a los diversos cambios patobiológicos para mejorar los síntomas y los pronósticos más en profundidad. En la actualidad se están llevando a cabo las fases I y II de los estudios con los siguientes compuestos: estimuladores y activadores no independientes del GMPc, inhalado de péptido intestinal vasoactivo, antagonistas del receptor de prostaciclina no prostanoides, antagonista dual tisular de los receptores de endotelina, inhibidores de la tirosinasa (inhibidores del factor de crecimiento plaquetario) y antagonistas de la serotonina.

Los siguientes compuestos adicionales se presentan en una fase anterior del desarrollo: inhibidores de la rho-cinasa, inhibidores del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial, inhibidores de la angiopoyetina 1 e inhibidores de la elastasa.

Las estrategias de terapia génica se han probado en animales. La terapia de células madre ha demostrado ser efectiva en ratas y en la actualidad se está poniendo a prueba en estudios de concepto y búsqueda de dosis en pacientes con HAP.

Terapia de combinación

El término terapia de combinación describe el uso simultáneo de más de una clase de fármacos específicos para la HAP, por ejemplo, ARE, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, prostanoides y sustancias nuevas. La terapia de combinación se ha convertido en un estándar de cuidado en muchos centros de HAP, aunque aún no se ha estudiado ampliamente la seguridad ni la eficacia a largo plazo. Numerosas series de casos han indicado que varias combinaciones de fármacos parecen ser seguras y efectivas^{140,158-161}. En una de las series, un uso escalonado de la terapia de combinación, conforme a los objetivos del tratamiento predefinido, conllevó una mejora en el resultado en comparación con un grupo histórico de control¹⁶².

Se han publicado los resultados de unos pocos ECDA que evaluaron la terapia de combinación para la HAP. El estudio relativamente pequeño BREATHE-2¹⁴⁰ mostró una tendencia a un mejor efecto hemodinámico de la combinación epoprostenol-bosentán inicial en comparación con epoprostenol solo. El estudio STEP-1¹⁶³ abordó la seguridad y eficacia de una terapia de 12 semanas con iloprost inhalado sumado a bosentán y mostró un aumento marginal en la inhalación tras la marcha de 6 min de +26 m ($p = 0,051$). Cuando se mide previo a la inhalación, la mejoría corregida con placebo en la marcha de 6 min fue de +19 m ($p = 0,14$). No hubo mejoría en la hemodinámica preinhalación en el grupo del iloprost después de las 12 semanas de tratamiento, pero el tiempo hasta el empeoramiento clínico resultó significativamente prolongado en el grupo del iloprost (0 frente a 5 eventos en el grupo de placebo; $p = 0,02$). En cambio, otro ECDA, COMBI, que también se ocupó de los efectos del iloprost inhalado añadido al bosentán, se canceló prematuramente después de que un análisis dirigido de ineficacia no mostrara ningún efecto en la marcha de 6 min ni en el tiempo de empeoramiento clínico¹⁶⁴.

Se han terminado otros dos ECDA sobre la terapia de combinación: TRIUMPH¹³³ y PACES¹⁵⁶. TRIUMPH estudió los efectos del treprostinil inhalado en pacientes que ya habían sido tratados con bosentán o sildenafil. El principal criterio de evaluación, cambio en la PM6M en la exposición pico, tuvo una mejora de 20 m en comparación con el placebo ($p < 0,0006$). En el punto más bajo de la exposición (p. ej., después de una postinhalación > 4 h), la diferencia fue de 14 m a favor del grupo del treprostinil ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas en el índice de disnea de Borg, en la clase funcional ni en el tiempo de empeoramiento clínico.

El ensayo PACES se ocupó de los efectos de añadir sildenafil al epoprostenol en 267 pacientes con HAP. El resultado más pertinente de este estudio fue la significativa mejora en la PM6M y en el tiempo de empeoramiento clínico después de 12 semanas. Hay que destacar que ocurrieron 7 muertes durante el ensayo, todas ellas en el grupo del placebo.

Hay datos adicionales de los ECDA disponibles sobre la combinación de ARE e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. En el subgrupo de pacientes que participaron en el estudio EARLY¹⁴¹ (bosentán en pacientes con HAP en la CF II de la OMS) que ya habían sido tratados con sildenafil, el efecto hemodinámico de la adición de bosentán fue comparable con el conseguido en los pacientes sin tratamiento anterior con sildenafil. Se ha descrito una interacción farmacocinética entre el bosentán y el sildenafil, que actúan como inductores o inhibi-

dores del citocromo P450 CYP3A4, respectivamente. La coadministración de ambas sustancias resulta en un descenso de las concentraciones plasmáticas del sildenafil y en un aumento de las del bosentán¹⁶⁵. Hasta ahora no hay ningún indicio de que estas interacciones estén asociadas a una menor seguridad¹⁶⁶, pero la cuestión de si la eficacia clínica del sildenafil se reduce significativamente se encuentra todavía en debate. No se conoce ninguna interacción farmacocinética entre el sildenafil y los otros dos ARE disponibles, el sitaxentán y el ambrisentán.

En el estudio PHIRST¹⁵⁷ la combinación de tadalafil y bosentán dio como resultado una mejora en la capacidad de ejercicio de importancia estadística dudosa (análisis de subgrupo). También se ha mostrado una interacción farmacocinética para estos dos compuestos (tabla 20).

Hay muchas preguntas abiertas en relación con la terapia de combinación, que incluyen la elección de los agentes de combinación, el tiempo óptimo (combinación inicial, en pacientes no tratados con anterioridad, o combinación secuencial, según la respuesta al primer fármaco), cuándo hacer el cambio y cuándo combinar. Cuando se piensa en una terapia de combinación, los pacientes deberían recibir un tratamiento dentro de los ensayos clínicos o registros siempre que sea posible. La terapia de combinación de fármacos comprobados para la HAP se recomienda para los pacientes que no respondan adecuadamente a la monoterapia, pero la terapia de combinación debería llevarse a cabo únicamente en centros expertos. Si la respuesta a la monoterapia es suficiente o no, sólo podrá decidirse según cada paciente individualmente. Así, la decisión se tomará sobre un paciente que, a pesar de la monoterapia y del tratamiento optimizado anterior, presenta una respuesta clínica inadecuada (fig. 2 y tabla 22).

La seguridad y la eficacia de los inhibidores de la tirosinasa en la HAP deben evaluarse más y, de momento, el uso de estos fármacos debería restringirse a los ECDA.

Interacción entre fármacos

Las interacciones más importantes que implican tratamientos de enfermedades específicas para la HAP aparecen en la tabla 20. Esta tabla destaca importantes interacciones conocidas, pero no incluye interacciones teóricas no probadas que, de todas formas, pueden ser clínicamente importantes.

El bosentán es un inductor del citocromo P450 isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por estas isoenzimas se reducirán cuando se coadministran con bosentán. El bosentán también se metaboliza por estas isoenzimas, de manera que su inhibición puede aumentar la concentración plas-

TABLA 20. Interacciones entre fármacos potencialmente importantes con terapias dirigidas a la HAP

Fármaco HAP	Mecanismo de interacción	Fármaco que interactúa	Interacción
Ambrisentán	(?)	Ciclosporina, ketoconazol	La prudencia es necesaria al coadministrar ambrisentán con ciclosporina y ketoconazol
Bosentán	Inductor CYP3A4	Sildenafil	Las concentraciones de sildenafil se reducen un 50%; las de bosentán aumentan un 50%. El ajuste de la dosis puede no ser necesario para ninguno de ellos
	Sustrato CYP3A4	Ciclosporina	Las concentraciones de ciclosporina se reducen un 50%; las de bosentán aumentan al cuádruple. Combinación contraindicada
	Sustrato CYP3A4	Eritromicina	Aumentan las concentraciones de bosentán. Puede no ser necesario un ajuste de la dosis de bosentán durante un proceso corto
	Sustrato CYP3A4	Ketoconazol	Se duplican las concentraciones de bosentán
	Sustrato CYP3A4 + inhibidores de la bomba de sal biliar	Glibenclamida	Mayor incidencia de aminotransferasas elevadas. Descenso potencial del efecto hipoglucémico de la glibenclamida. Combinación contraindicada
	Sustrato CYP2C9 y CYP3A4	Fluconazol, amiodarona	Las concentraciones de bosentán aumentan considerablemente. Combinación potencialmente contraindicada
	Inductores CYP2C9 y CYP3A4	Rifampicina, fenitoína	Las concentraciones de bosentán disminuyen un 58%. La necesidad de un ajuste de la dosis es incierta
	Inductor CYP2C9	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Las concentraciones de simvastatina se reducen un 50%; efectos similares probables con atorvastatina. Deberían supervisarse los valores de colesterol
	Inductor CYP2C9	Warfarina	Aumentan el metabolismo de la warfarina, puede requerir el ajuste de la dosis de warfarina. Se recomienda intensificar la observación de la warfarina después del inicio, pero el ajuste de la dosis suele ser innecesario
Sitaxentán	Inductores CYP2C9 y CYP3A4	Anticonceptivos hormonales	Disminuyen los niveles hormonales. Anticoncepción poco fiable
	Inhibidor CYP2C9	Warfarina	Inhibe el metabolismo de la warfarina, es necesario reducir la dosis de warfarina un 80% cuando se comienza con el sitaxentán y cuando se intensifica la observación del INR
Sildenafil	Inhibición del transportador OATP (?)	Ciclosporina	Aumentan las concentraciones de sitaxentán; combinación contraindicada
	Sustrato CYP3A4	Bosentán	Las concentraciones de sildenafil disminuyen un 50%; las de bosentán aumentan un 50%. El ajuste de la dosis puede no ser necesario en ninguno de ellos
	Sustrato CYP3A4	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Las concentraciones de simvastatina/atorvastatina pueden aumentar a través de una competición por el metabolismo. Pueden aumentar los valores de sildenafil. Posible mayor riesgo de rabdomiolisis
	Sustrato CYP3A4	Inhibidores de la proteasa VIH	El ritonavir y el saquinovir aumentan notablemente los valores de sildenafil. Los ajustes de las dosis de sildenafil suelen ser necesarios
	Inductor CYP3A4	Fenitoína	Las cifras de sildenafil pueden disminuir
	Sustrato CYP3A4	Eritromicina	El aumento de las concentraciones de sildenafil puede no requerir un ajuste de la dosis en los procesos cortos
	Sustrato CYP3A4	Ketoconazol	Aumentan las concentraciones de sildenafil. El ajuste de la dosis puede no ser necesario
	Sustrato CYP3A4	Cimetidina	Aumentan las concentraciones de sildenafil. El ajuste de la dosis puede no ser necesario
	GMP	Nitratos, nicorandil	Hipotensión sistémica profunda; combinación contraindicada
Tadalafil	Sustrato CYP3A4	Bosentán	Las concentraciones de tadalafil en plasma disminuyen un 42%; las de bosentán, sin cambios significativos. El ajuste de dosis puede no ser necesario
	GMP	Nitratos, nicorandil	Hipotensión sistémica profunda; combinación contraindicada

cGMP: guanosinmonofosfato cíclico (del inglés *cyclic guanine monophosphate*); OATP: proteínas transportadoras de anión orgánico (del inglés *organic anion transporter proteins*). La tabla ha sido adaptada a partir de los Centros de Hipertensión Pulmonar Nacionales del Reino Unido e Irlanda. Declaración Consensuada en la Gestión de la Hipertensión Pulmonar en la Práctica Clínica en el Reino Unido e Irlanda. Heart. 2008;94 Suppl 1:11-4.

mática del bosentán. Además de las interacciones que figuran en la tabla 20, una combinación de un potente inhibidor del CYP3A4 (ketoconazol o rito-

navir) y/o un inhibidor del CYP2C9 (p. ej., amiodarona o fluconazol) con bosentán puede causar un importante aumento potencialmente contraindi-

cado en las concentraciones plasmáticas del bostán y esto está contraindicado. Teóricamente, las interacciones pueden ocurrir con itraconazol, tacrolimus, sirolimus, carbamazepina, fenitoína, fenobarbitona, dapsona y hierba de San Juan.

El sitaxentán es un inhibidor del citocromo P450 isoenzima CYP2C9 y un inhibidor débil del CYP3A4/5, CYP2C19 y CYP2C8. Se metaboliza por el CYP2C9 y el CYP3A4/5. El sitaxentán también puede ser un sustrato para las proteínas de transporte de anión orgánico, y las concentraciones en plasma del sitaxentán pueden elevarse a causa de los fármacos que interactúan con las proteínas de transporte de anión orgánico, como la ciclosporina, algunas estatinas y fármacos para la tuberculosis. El sitaxentán aumenta la exposición a estrógenos cuando se administra con agentes anticonceptivos orales, lo que puede resultar en un riesgo teóricamente mayor de tromboembolia.

El sildenafil se metaboliza por el citocromo P450 isoenzimas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía secundaria). Hay un aumento en la biodisponibilidad del sildenafil y una depuración reducida con los sustratos CYP3A4 y los sustratos CYP3A4 más los bloqueadores del receptor betaadrenérgico. Los inductores CYP3A4, como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital, la rifampicina y la hierba de San Juan pueden disminuir las concentraciones de sildenafil de manera significativa. Los valores de sildenafil aumentan con moderación con un zumo fresco de pomelo, un inhibidor débil del CYP3A4.

Finalmente, se precisa cuidado cuando se coadministrar las medicaciones específicas para la HAP con los fármacos antihipertensivos, como los bloqueadores del receptor betaadrenérgico, los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, etc., para evitar una hipotensión sistémica excesiva.

7.3.4. Tratamiento de las arritmias

Las arritmias son un problema clínico en aumento en los pacientes con HAP. Al contrario de lo que ocurre en los pacientes con cardiopatía izquierda, las arritmias ventriculares malignas, como la taquicardia, el aleteo y la fibrilación ventricular son raras en los pacientes con HAP. En una serie de 132 paradas cardíacas presenciadas en pacientes con HAP, la fibrilación ventricular se observó en sólo el 8% de los casos¹⁶⁸. En otra serie de 231 pacientes con HAP o HPTC observados durante un periodo de 6 años, no se produjo ningún caso de arritmia ventricular maligna⁴⁶. En esa serie, las taquiarritmias supraventriculares tuvieron lugar con una incidencia anual del 2,8%. El aleteo y la fibrilación auricular resultaron ser igual de comunes, y ambas arritmias invariablemente produjeron el deterioro clínico con signos de

insuficiencia cardíaca derecha. El tratamiento del aleteo auricular demostró ser más eficaz que el tratamiento de la fibrilación auricular. La restauración del ritmo sinusal estable se asoció a una supervivencia a largo plazo, mientras que la fibrilación auricular persistente se asoció a una mortalidad a los 2 años > 80%⁴⁶. Aunque faltan datos prospectivos y controlados, estos resultados indican que el mantenimiento del ritmo sinusal estable debería ser un objetivo importante en los pacientes con HAPI. Para conseguir el ritmo sinusal estable, la profilaxis con fármacos antiarrítmicos sin efectos inotrópicos negativos, como la amiodarona (véanse las interacciones en la tabla 20), también debería considerarse aunque falten datos específicos en relación con su eficacia.

7.3.5. Septostomía auricular con balón

Los pacientes con síndrome de Eisenmenger y los pacientes con HAPI con un foramen oval persistente tienen una ventaja en cuanto a la supervivencia sobre aquellos sin un foramen oval persistente¹⁶⁹, esto confirma el concepto de septostomía auricular con balón como un tratamiento para la HAPI. La creación de un cortocircuito interauricular de derecha a izquierda puede descomprimir las cámaras cardíacas derechas y aumentar la precarga del VD y el GC^{170,171}. Además, esto mejoraría el transporte sistémico de O₂ a pesar de la desaturación arterial de oxígeno¹⁷⁰ y disminuye la hiperactividad simpática. La técnica recomendada es septostomía auricular más dilatación gradual con balón, que produce mejoras equivalentes en las hemodinámicas y los síntomas en comparación con la técnica original de cuchilla, pero con un riesgo menor. Se considera que otras técnicas son experimentales¹⁷².

Una cuidadosa evaluación de los riesgos del procedimiento asegura una reducción de la mortalidad. La septostomía auricular con balón (SAB) debe evitarse en pacientes en fase terminal que presenten una PAD media en línea basal > 20 mmHg y una saturación de oxígeno en reposo < 80% respirando aire ambiente. Los pacientes deberían seguir una terapia médica óptima, que puede incluir un acondicionamiento con fármacos inotrópicos i.v., antes de plantearse una SAB. La evidencia indica que se produce un beneficio en los pacientes que se encuentran en la CF IV de la OMS con insuficiencia cardíaca derecha refractaria a la terapia médica o con graves síntomas sincopales^{171,172}. También habría que plantearlo en pacientes que esperan un trasplante o cuando no hay terapia médica disponible. La HAPI grave ha sido el principal indicio de SAB en adultos, aunque otros indicios incluyen HAP asociada a CC corregida quirúrgicamente, ETC, HPTC distal, EVOP y hemangiomatosis capilar pulmonar.

La evidencia muestra mejoras en el IC y descensos en la presión auricular derecha con mejora en la PM6M^{170,171}.

Ningún ECDA ha comprobado el impacto de la SAB en la supervivencia a largo plazo^{170,171}. Hay que ver la SAB como un procedimiento paliativo o puente que únicamente hay que realizar en centros con experiencia en el método⁴².

7.3.6. Trasplante

El advenimiento de una terapia específica de enfermedad para la HAP grave ha reducido la remisión de pacientes para programas de trasplante pulmonar⁴². Los resultados a largo plazo de los pacientes médicamente tratados continúan siendo inciertos y el trasplante debería permanecer como una opción importante para aquellos en que fracasa dicha terapia. Los estudios indican que hasta el 25% de los pacientes con HAPI pueden fracasar al mejorar en la terapia específica de enfermedad y el pronóstico de los pacientes que continúan en la CF III o IV de la OMS es malo^{79,97}. La Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón ha publicado guías de práctica clínica internacionales de ayuda para referir y colocar en lista de espera a los pacientes¹⁷³.

El pronóstico de la HAP varía según la etiología, y el de la HAP asociada a ETC es peor que el de la HAPI incluso cuando se trata con prostanoides, mientras que la supervivencia de los pacientes con HAP asociada a CC es mejor. El peor pronóstico es el de los pacientes con EVOP y hemangiomatosis capilar pulmonar debido a la falta de tratamientos médicos efectivos. Estos pacientes deberían ser incluidos en la lista para el trasplante desde el diagnóstico.

En cualquier caso, los pacientes con características que identifican un perfil de pronóstico peor (tabla 15) a pesar de la terapia médica máxima deberían ser remitidos a la lista de trasplante.

Tanto el trasplante cardiopulmonar como el pulmonar doble se han llevado a cabo en la HAP, aunque se desconoce el umbral de la disfunción sistólica irrecuperable del VD y/o de la disfunción diastólica del VI. Como consecuencia, cada centro ha desarrollado su propia estrategia para la elección del tipo de trasplante en cada paciente. Sin embargo, debido a la escasez de donantes de órganos, se propone a la mayoría de los pacientes para el trasplante pulmonar doble. Aunque la descarga del VD se reduce inmediatamente después de un trasplante pulmonar doble, la función sistólica del VD y la función diastólica del VI no mejoran de inmediato y la inestabilidad hemodinámica es un problema común en el primer periodo postoperatorio. Tanto el procedimiento único como el bilateral se

han llevado a cabo, aparentemente con una supervivencia similar. Sin embargo, cualquier complicación que tenga lugar en el aloinjerto posterior al trasplante pulmonar único está asociada a una hipoxemia grave. En la actualidad, la gran mayoría de los pacientes de todo el mundo reciben trasplantes pulmonares bilaterales, según lo demuestran las cifras del Registro de la Sociedad de Trasplantes de Corazón y Pulmón¹⁷⁴.

Aunque los pacientes con síndrome de Eisenmenger causado por cortocircuitos simples han sido tratados con trasplante pulmonar aislado y reparación del defecto cardíaco¹⁷⁴, los pacientes con defectos septales ventriculares pueden obtener un mejor resultado con el trasplante cardiopulmonar¹⁷⁵.

La supervivencia global a los 5 años después de un trasplante es del 40-45% para la HAP; con evidencia de una buena calidad de vida prolongada¹⁷⁴.

7.3.7. Algoritmo de tratamiento

– En la figura 2 se muestra un algoritmo de tratamiento para pacientes con HAP¹⁷⁶. Las clases de recomendación y los niveles de evidencia para los tratamientos de HAP¹⁷⁷ también se pueden consultar en la tabla 21. La definición de la respuesta clínica a los tratamientos aparece en la tabla 22. La aprobación regulatoria y la medicación específica de cada país para los tratamientos médicos de la HAP figuran en la tabla 23. Las interacciones potenciales entre fármacos están en la tabla 20.

– Las clases de fármacos están en orden alfabético (ARE, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, prostanoides) y los compuestos únicos aparecen en orden alfabético dentro de cada clase en la figura 2 y en las tablas 21 y 23.

– El algoritmo de tratamiento no se aplica a los pacientes de otros grupos clínicos, y sobre todo no se aplica a aquellos que tienen HP asociada al grupo 2, cardiopatía izquierda, o al grupo 3, enfermedades pulmonares. Además, los diferentes tratamientos han sido evaluados en ECDA principalmente en la HAPI, la HAP heredable, la HAP causada por los fármacos anorexígenos y en la HAP asociada a ETC o CC (corregida quirúrgicamente o no). Las clases de recomendación y los niveles de evidencia de los otros subgrupos de HAP están más abajo (véase el apartado sobre los subconjuntos específicos de HAP).

– El planteamiento inicial propuesto tras el diagnóstico de HAP consiste en la adopción de las medidas generales, el comienzo de la terapia de apoyo y la remisión a un centro experto.

– La prueba de vasorreactividad aguda debería realizarse a todos los pacientes con HAP del grupo 1, aunque los pacientes con HAPI, HAP heredable y HAP asociada al uso de anorexígenos son los que

TABLA 21. Recomendaciones para la eficacia de terapia específica de fármacos, septostomía auricular con balón y trasplante pulmonar para la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) según la clase funcional de la OMS (CF OMS)

Medida/tratamiento	Clases de recomendación-nivel de evidencia		
	CF OMS II	CF OMS III	CF OMS IV
Bloqueadores de los canales de calcio	I-C ^a	I-C ^a	–
Antagonista de los receptores de endotelina			
Ambrisentán	I-A	I-A	Ila-C
Bosentán	I-A	I-A	Ila-C
Sitaxentán	Ila-C	I-A	Ila-C
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5			
Sildenafil	I-A	I-A	Ila-C
Tadalafilo ^b	I-B	I-B	Ila-C
Prostanoides			
Beraprost	–	IIb-B	–
Epoprostenol (intravenoso)	–	I-A	I-A
Iloprost (inhalaado)	–	I-A	Ila-C
Iloprost (intravenoso)	–	Ila-C	Ila-C
Treprostinil (subcutáneo)	–	I-B	Ila-C
Treprostinil (intravenoso)	–	Ila-C	Ila-C
Treprostinil (inhalaado) ^b	–	I-B	Ila-C
Terapia inicial de combinación de fármacos	–	–	Ila-C
Terapia secuencial de combinación de fármacos	Ila-C	Ila-B	Ila-B
Septostomía auricular con balón	–	I-C	I-C
Trasplante pulmonar	–	I-C	I-C

^aSolamente en respondedores a las pruebas agudas de vasorreactividad, I para HAP idiopática, HAP heredable y HAP causada por anorexígenos; Ila para enfermedades de HAPA.

^bBajo revisión reguladora en la Unión Europea.

más probabilidades tienen de manifestar una respuesta aguda positiva y de beneficiarse de la terapia con altas dosis de BCC. Los pacientes vasorreactivos, como se definen más arriba, deberían tratarse con dosis de BCC toleradas de manera óptima (véase el apartado 7.3.3); la respuesta adecuada debería confirmarse tras 3-4 meses de tratamiento.

– Los no respondedores a la prueba aguda de vasorreactividad que se encuentran en la FC II de la OMS deberían tratarse con un ARE o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5.

– Los no respondedores a la prueba aguda de vasorreactividad o los respondedores que permanecen en (o evolucionan hacia) la CF III de la OMS deberían tenerse en cuenta como candidatos al tratamiento con un ARE o bien con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 o un prostanoides.

– Puesto que las comparaciones frente a frente entre diferentes compuestos no están disponibles, se puede proponer un tratamiento de primera línea no basado en la evidencia. En este caso, la elección del fármaco depende de una variedad de factores, que incluyen el estado de aprobación, la vía de administración, el perfil de efectos secundarios, las preferencias del paciente y la experiencia del médico. Algunos expertos todavía utilizan epoprostenol i.v. en pacientes de la CF III de la OMS debido a sus beneficios para la supervivencia.

– Se recomienda el epoprostenol i.v. continuo como terapia de primera línea para los pacientes con HAP en la CF IV de la OMS debido al beneficio para supervivencia en este subconjunto. El treprostinil s.c. e i.v. también ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes de la CF IV de la OMS en Estados Unidos. Aunque no se han realizado ECDA con el transporte de iloprost i.v., ese análogo de la prostaciclina ha sido aprobado en Nueva Zelanda.

– Aunque en Estados Unidos el ambrisentán, el bosentán y el sildenafil están aprobados en los pacientes de la CF IV de la OMS, en el ECDA de estos agentes se incluyó sólo un pequeño número de esos pacientes. Por lo tanto, la mayoría de los expertos consideran estos tratamientos como de segunda línea en los pacientes gravemente enfermos.

– La terapia de combinación inicial también debería utilizarse en los pacientes de la CF IV de la OMS.

– En caso de una respuesta clínica inadecuada (tabla 22, fig. 2), habría que considerar una terapia de combinación secuencial. La terapia de combinación puede incluir un ARE más un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, un prostanoides más un ARE o un prostanoides más un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5. Todavía quedan por definir los protocolos apropiados para el tiempo y la dosis con el fin de limitar los efectos secundarios de la combina-

TABLA 22. Definición de respuesta inadecuada a los tratamientos de HAP (véanse también los apartados 7.2.5 y 7.2.6)

Respuesta clínica inadecuada para pacientes que inicialmente se encontraban en la CF II o III de la OMS:

1. Estado clínico resultante definido como estable y no satisfactorio
2. Estado clínico resultante definido como inestable y empeorando

Respuesta clínica inadecuada para pacientes que inicialmente se encontraban en la CF IV de la OMS:

1. No hay mejora rápida a la CF III de la OMS o mejor
2. Estado clínico resultante definido como estable y no satisfactorio

TABLA 23. Aprobación reguladora específica de cada país y etiquetado de las terapias de fármacos específicos para la HAP

Tratamiento	País	Etiquetado, etiología	CF de la OMS
Bloqueadores del canal de calcio	—	—	—
Ambrisentán	EE.UU., Canadá	HAP	II-III-IV
	Unión Europea	HAP	II-III
Bosentán ^a	Unión Europea	HAP	II-III
	EE.UU., Canadá	HAP	II-III-IV
Sitaxentán	Unión Europea	HAP	III
Sildenafil	EE.UU., Canadá	HAP	II-III-IV
	Unión Europea	HAP	II-III
Tadalafil ^b	EE.UU.	HAP	II-III-IV
Beraprost	Japón, Corea	HAP	II-III-IV
Epoprostenol (intravenoso)	Europa ^c	HAP	III-IV
	EE.UU., Canadá	HAPI y HAP-ETC	III-IV
Iloprost (inhalaado)	Unión Europea	HAPI	III
	EE.UU.	HAP	III-IV
Iloprost (intravenoso)	Nueva Zelanda	HAPI, HAP-ETC y HPTC	III-IV
Treprostinil (subcutáneo)	EE.UU.	HAP	II-III-IV
	Canadá	HAP	III-IV
	Unión Europea ^d	HAPI	III
Treprostinil (intravenoso)	EE.UU. ^e	HAP	II-III-IV
	Canadá	HAP	III-IV
Treprostinil (inhalaado) ^b	EE.UU.	HAP	III

CF de la OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; ETC: enfermedad del tejido conectivo; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

^aEspecíficamente aprobado también para la HAP asociada con los cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos y la fisiología de Eisenmenger.

^bBajo revisión regulatoria en la Unión Europea.

^cEl epoprostenol en Europa no ha sido registrado por el procedimiento centralizado de la AME, pero está aprobado en diferentes países europeos.

^dEl treprostinil en Europa no ha sido registrado por el procedimiento centralizado de la AME, pero está aprobado en Francia y en otros países por el proceso de reconocimiento mutuo en el ámbito nacional.

^eEn el caso de intolerancia a su forma subcutánea.

ción. En los centros expertos también se plantea la terapia de combinación triple.

— La SAB y/o el trasplante pulmonar están indicados para la HAP con una respuesta clínica inadecuada (tabla 22) a pesar de la óptima terapia médica o en los casos en que los tratamientos no estén disponibles. Estos procedimientos deberían realizarse sólo en centros experimentados.

7.3.8. Cuidados terminales y cuestiones éticas

El curso clínico de la HP consiste en el deterioro progresivo con intervalos de episodios de descompensación aguda. Es complicado prever cuándo

morirán los pacientes a causa de una insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que los médicos a cargo de estos pacientes tienden a ser demasiado optimistas en su pronóstico y a menudo malinterpretan los deseos de sus pacientes.

La comunicación abierta y confidencial con los pacientes permite tener una planificación avanzada y hablar acerca de sus miedos, preocupaciones y deseos, lo que es esencial para ofrecer un buen cuidado. Las oportunidades de hablar sobre el pronóstico deberían surgir en el momento del diagnóstico inicial. El reconocimiento de que la reanimación cardiopulmonar en la HAP grave tiene malos resultados puede posibilitar una orden de «no re-

animar». Esto puede aumentar la posibilidad de que los pacientes se encuentren en su lugar de cuidado preferido al final de sus vidas.

Los pacientes que enfocan el final de su vida necesitan una valoración frecuente de todas sus necesidades por parte de un equipo multidisciplinario. Hay que prestarles atención para controlar los síntomas dolorosos y recetar los fármacos apropiados al mismo tiempo que se retira la medicación innecesaria. También es vital un apoyo psicológico, social y espiritual. Debería consultarse al especialista en cuidados paliativos acerca de los pacientes cuyas necesidades estén más allá de la experiencia del equipo de HP.

7.4. Subgrupos específicos de la hipertensión arterial pulmonar

Algunas de las enfermedades incluidas en el grupo 1-HAP, aunque presentan similitudes con la HAPI, tienen las suficientes diferencias para necesitar comentarios específicos. Estas enfermedades comprenden las formas de HAP y HAPA (tabla 4) como CC, ETC, hipertensión portal e infección por el VIH. El reconocimiento de estas diferencias es crucial ya que pueden influir no sólo en el enfoque del diagnóstico, sino también en el manejo global de la HAP.

7.4.1. Hipertensión arterial pulmonar pediátrica

La HAP pediátrica es similar a la enfermedad adulta, aunque en un niño en edad de crecimiento los pulmones aún estén desarrollándose. No se ha confirmado el peor pronóstico en niños con una supervivencia media estimada en 10 meses en comparación con los 2,8 años en adultos⁸. Se desconoce la incidencia y prevalencia exactas de la HAP en niños. Todas las formas de HAP incluidas en la clasificación clásica (tabla 4) han sido descritas en niños, pero la mayoría de los pacientes se presentan con HAP asociada a CC o a las formas idiopática y heredable. En cambio, la prevalencia de la HAP asociada a ETC, hipertensión portal, infección por el VIH y fármacos y toxinas es más baja. Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad cada vez son más. La HAP persistente del neonato también está clasificada dentro de la HAP. Su historia natural, tratamiento y resultado son lo suficientemente diferentes para justificar su exclusión de esta discusión¹⁷⁸.

No se han identificado diferencias claras entre los mecanismos involucrados en el desarrollo de la HAP en niños y adultos.

Diagnóstico

Se creía, por los antiguos estudios, que el 40% de los niños con HAPI presentaban vasorreactividad, pero parece que las nuevas cifras son más cercanas

a las de la población de pacientes adultos, con un alcance del 10-15% de respondedores agudos o incluso menos^{179,180}.

Los niños a menudo se presentan más enfermos que los adultos. Los síntomas comunes son la disnea, la fatiga y la insuficiencia del desarrollo. El síncope es más frecuente en los niños, pero la insuficiencia clara del VD es un acontecimiento tardío y el niño puede morir súbitamente antes de la aparición de la insuficiencia del VD. Se aconseja realizar un estudio diagnóstico similar al realizado en los adultos. Incluso si algunas asociaciones son raras, deberían excluirse antes del diagnóstico definitivo. Una historia familiar y personal minuciosa con detalles del embarazo, el parto y posnatales es esencial. Pueden llevarse a cabo la PM6M y la prueba de ejercicio cardiopulmonar, pero precisan experiencia y deben adaptarse a la edad. Para realizar el diagnóstico se necesitan las pruebas del CCD y de la vasorreactividad, llevadas a cabo de la misma manera que en los adultos. En los niños estos procedimientos pueden requerir anestesia general, que aumenta los riesgos.

Terapia

La respuesta a la terapia es difícil de prever. Algunos pacientes tienen una respuesta drástica y otros precisan una rápida intensificación de la terapia. El algoritmo terapéutico utilizado para los niños es similar al utilizado para los adultos aunque falten ECDA específicos. Varios centros expertos han planteado algoritmos de tratamiento específicos pero en verdad muy parecidos¹⁷⁹. Solamente se han llevado a cabo unos pocos estudios para confirmar la dosis exacta de nuevas terapias que hay que aplicar en los niños.

La terapia debería incluir un seguimiento estrecho. El tratamiento rápido de cualquier infección de las vías respiratorias superiores o inferiores es esencial debido al peligro de un deterioro rápido. El uso de anticoagulación resulta controvertido puesto que no hay estudios disponibles en el caso de los niños. El uso de la aspirina en lugar de dicumarínicos también resulta polémico. El acuerdo consiste en anticoagular a los pacientes con una insuficiencia cardíaca derecha clara.

Los BCC se utilizan en los respondedores, pero mantener un seguimiento estrecho es obligatorio, ya que los pacientes pueden fracasar con la terapia a largo plazo.

Los datos sí están disponibles con bosentán, cuya farmacocinética fue evaluada en un estudio¹⁸¹. Recientemente la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado una nueva formulación pediátrica. Hasta ahora no hay datos disponibles sobre los antagonistas selectivos del receptor de la endotelina A.

TABLA 24. Recomendaciones para la HAP pediátrica

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
El estudio diagnóstico de la HP propuesto para adultos debería considerarse también en niños	Ila	C
El algoritmo terapéutico de la HAP propuesto para adultos también debería considerarse en niños	Ila	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

El sildenafil ha demostrado alguna eficacia¹⁸³, y un ECDA está en camino para definir la dosis y la eficacia.

Las indicaciones para el epoprostenol son similares a aquellas en adultos. La dosis inicial habitual es de 2 ng/kg/min, con un rápido aumento. Las dosis óptimas varían de manera considerable dependiendo del paciente y por eso es necesaria una valoración^{184,185}. Hay informes acerca de la administración de iloprost y de treprostinil por vía i.v. en adultos. El beraprost oral sólo se utiliza en algunos países, pero la falta de pruebas sobre su eficacia supone un problema. El treprostinil s.c. puede ser una opción, pero el dolor local es un problema grave en los niños. El iloprost inhalado también resulta complicado, pero un reciente informe ha demostrado alguna eficacia¹⁸⁶.

Cada vez más pacientes pediátricos siguen una terapia de combinación, aunque todavía hay falta de evidencia¹⁸⁷. La septostomía auricular y el cortocircuito de Pott¹⁸⁸ son posibles en los niños, con buenos resultados. Al igual que en los adultos, la curación de la HAP únicamente se consigue con un trasplante pulmonar, pero la falta de donantes apropiados es un problema grave.

Las recomendaciones para la HAP pediátrica están resumidas en la tabla 24.

7.4.2. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuito cardiaco congénito

La HAP asociada a CC se incluye en el grupo 1 de la clasificación clínica de la HP (tabla 4). Una clasificación clínica específica (tabla 6) y una clasificación anatómica-patofisiológica (tabla 7) son útiles para definir mejor a cada paciente individualmente con HAP asociada a CC^{1,16}.

Los datos epidemiológicos siguen siendo escasos ya que no se diseñó ningún estudio para evaluar la prevalencia de la HAP en adultos con CC, aunque un reciente estudio indicó que se trata del 5-10%¹⁸⁹. La exposición persistente de la vasculatura pulmonar a un flujo sanguíneo aumentado debido a los cortocircuitos sistémicos-pulmonares, al igual que a una presión aumentada, puede resultar en una arteriopatía pulmonar obstructiva típica (idéntica a otras formas de HAP) que produzca el aumento en la RVP. Si la RVP se aproxima o excede

la resistencia vascular sistémica, el cortocircuito es invertido (síndrome de Eisenmenger)¹⁹⁰.

Diagnóstico

Los signos y síntomas del síndrome de Eisenmenger son consecuencia de la HP, la baja saturación arterial de oxígeno y la eritrocitosis secundaria. Incluyen disnea, fatiga y síncope. En pacientes con HAP asociada a CC sin inversión del cortocircuito, el grado de cianosis y eritrocitosis puede ser de leve a moderado. Los pacientes con síndrome de Eisenmenger también padecen hemoptisis, accidentes cardiovasculares, abscesos cerebrales, anomalías de la coagulación y muerte súbita. Los sujetos con síndrome de Eisenmenger tienen una esperanza de vida reducida, aunque muchos viven hasta su tercera o cuarta década, y algunos incluso hasta la séptima¹⁹¹. En los pacientes que esperaban un trasplante pulmonar o cardiopulmonar cuando no había disponible ningún tratamiento médico, el síndrome de Eisenmenger tuvo una mejor supervivencia en comparación con la HAPI, con una tasa de supervivencia de 3 años del 77% en comparación con el 35% de la HAPI no tratada¹⁹². De todos los pacientes con CC, aquellos con síndrome de Eisenmenger son los más gravemente afectados en términos de intolerancia al ejercicio¹⁹³.

Es posible que una supervivencia mejorada resulte de la preservación de la función del VD, puesto que el VD no recibe remodelado al nacer y permanece hipertrofiado¹⁹⁴. El VD también se ve aliviado por el cortocircuito de derecha a izquierda, manteniendo el GC sistémico, a costa de la hipoxemia y la cianosis.

Los pacientes con CC (sobre todo aquellos sin cortocircuitos) también pueden desarrollar la HP causada por cardiopatía izquierda (grupo 2, tabla 4) o por enfermedades pulmonares concomitantes (grupo 3, tabla 4). En estos casos se recomienda un estudio diagnóstico completo, como se aconseja en el apartado 7.1.12.

Terapia

La estrategia de tratamiento para los pacientes con HAP asociada a CC, y en particular para los sujetos con síndrome de Eisenmenger, se basa fundamentalmente en la experiencia clínica de los expertos antes que en la evidencia formal¹⁹⁰.

Recientemente se ha propuesto un algoritmo de tratamiento específico similar al de la figura 2¹⁶.

Los pacientes con síndrome de Eisenmenger deberían tratarse en centros especializados. La educación del paciente, las modificaciones del hábito de vida y el conocimiento de factores de riesgo médicos potenciales son aspectos importantes de su manejo.

Los pacientes con síndrome de Eisenmenger pueden presentarse con deterioro clínico en diferentes circunstancias, que incluyen la cirugía no cardíaca con anestesia general, la deshidratación, las infecciones pulmonares y la gran altitud. Se recomienda evitar el ejercicio intenso, pero al parecer las actividades leves son beneficiosas. El embarazo está asociado a un alto riesgo tanto para la madre como para el feto. El embarazo está desaconsejado, y la anticoncepción, indicada.

La terapia de O₂ en casa a largo plazo puede mejorar los síntomas, pero no se ha demostrado que modifique la supervivencia, al menos cuando se aplica sólo durante la noche¹¹. El uso de la terapia de O₂ suplementario se recomienda en casos en los que genera un aumento consistente de la saturación arterial de oxígeno y reduce los síntomas.

El uso de un tratamiento anticoagulante oral en el síndrome de Eisenmenger resulta polémico: se sabe de la alta incidencia de trombosis de la AP e infarto cerebral, pero también existe un riesgo de hemorragia y hemoptisis¹⁹⁵. No hay datos acerca de esta cuestión y, por lo tanto, no pueden realizarse recomendaciones definitivas. El tratamiento anticoagulante oral puede plantearse en los pacientes con trombosis de la AP, signos de insuficiencia cardíaca y hemoptisis ausente o leve¹⁹⁵.

La eritrocitosis secundaria es beneficiosa para un transporte y entrega de O₂ adecuados y debería evitarse la flebotomía sistemática. Si aparecen síntomas de hiperviscosidad, debe practicarse una flebotomía con sustitución isovolumétrica, normalmente cuando el hematocrito es > 65%. Habría que corregir la deficiencia de hierro. No hay datos claros que apoyen el uso de BCC en pacientes con síndrome de Eisenmenger, y el uso empírico de BCC es peligroso y debería evitarse.

Hay un ECDA disponible con una terapia específica de fármacos: se ha demostrado que el bosentán mejora la PM6M y disminuye la RVP después de 16 semanas de tratamiento en pacientes con la CF III de la OMS¹⁴². El seguimiento a largo plazo (40 semanas) mostró una mejora constante¹⁹⁶. En la actualidad, el bosentán está aprobado en Europa para los pacientes con síndrome de Eisenmenger de la CF III de la OMS. No hay estudios disponibles con el uso de otros ARE en este marco.

Las experiencias anecdóticas con sildenafil¹⁹⁷ y tadalafil¹⁹⁸, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo

5, muestran resultados funcionales y hemodinámicos favorables en pacientes con HAP asociada a CC y síndrome de Eisenmenger.

Se ha probado el uso de epoprostenol i.v. en pacientes con síndrome de Eisenmenger, con efectos favorables en la hemodinámica y la capacidad de ejercicio, aunque las líneas centrales exponen a los pacientes a un riesgo de embolia paradójica y sepsis¹²⁰. No hay datos disponibles con el uso de otros prostanoides.

Tampoco hay datos publicados acerca de la terapia de combinación, pero la base es la misma que en la HAPI. Desde la introducción de las terapias dirigidas en el síndrome de Eisenmenger, hay un interés creciente en los pacientes que aún no lo han presentado y que están considerados inoperables por los cambios hemodinámicos (RVP demasiado alta) para remodelar el lecho vascular pulmonar y desarrollar una corrección intervencional o quirúrgica. No pueden ofrecerse recomendaciones en este marco puesto que sólo se ha informado de casos anecdóticos.

El trasplante pulmonar o cardiopulmonar con cirugía cardíaca es una opción en casos especiales que no responden al tratamiento médico, pero está limitado por la disponibilidad de los órganos. Las tasas de supervivencia a corto y largo plazo después del trasplante cardiopulmonar son similares a las de otras formas de HAP. La supervivencia prolongada estimada de los pacientes con síndrome de Eisenmenger hace difícil estimar la decisión de cuando se debería incluir a los pacientes en lista de espera¹⁶.

Las recomendaciones para la hipertensión arterial pulmonar asociada a los cortocircuitos cardíacos congénitos están resumidas en la tabla 25.

7.4.3. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo

La HAP es una complicación muy conocida de las ETC, como esclerosis sistémica¹¹⁴, lupus eritematoso sistémico, ETC mixta y, en menor grado, artritis reumatoide, dermatomiositis y síndrome de Sjögren. La HAP asociada a ETC es el segundo tipo de HAP más prevalente después de la HAPI en los registros^{3,4}.

La esclerosis sistémica, especialmente en su variante limitada (síndrome de CREST), representa la principal ETC asociada a la HAP. La prevalencia de la HAP probada hemodinámicamente en grandes cohortes de pacientes con esclerosis sistémica es de entre el 7 y el 12%^{2,114}. En estos pacientes, la HAP puede ocurrir conjuntamente con la fibrosis intersticial o como resultado de una arteriopatía pulmonar aislada. Además, la hipertensión venosa pulmonar

TABLA 25. Recomendaciones para la HAP asociada a los cortocircuitos cardiacos congénitos

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
El bosentán ARE está indicado en pacientes en CF III de la OMS con síndrome de Eisenmenger	I	B
Otros ARE, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y los prostanoïdes deberían considerarse en pacientes con síndrome de Eisenmenger	Ila	C
En ausencia de hemoptisis significativa, debería considerarse el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con trombosis AP o signos de insuficiencia cardíaca	Ila	C
El uso de la terapia de O ₂ suplementario debería considerarse en casos en que produce un aumento consistente en la saturación arterial de oxígeno y reduce los síntomas	Ila	C
Si los síntomas de hiperviscosidad están presentes, la flebotomía con sustitución isovolumétrica debería considerarse por lo general cuando el hematocrito es > 65%	Ila	C
La terapia de combinación puede considerarse en pacientes con síndrome de Eisenmenger	Ilb	C
El uso de BCC no se recomienda en pacientes con síndrome de Eisenmenger	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

por cardiopatía izquierda puede estar presente. Es imperativo determinar qué mecanismo está operativo, puesto que esto impone el tratamiento.

Los cambios histopatológicos en la HAP asociada a ETC son, por lo general, indistinguibles de los de la HAPI clásica, aunque hay una afectación más frecuente de las venas pulmonares¹⁹⁹. Los mecanismos patofisiológicos que producen la HAP en pacientes con ETC se desconocen. La presencia de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, inmunoglobulina G y depósitos de fracción de complemento en las paredes de los vasos pulmonares indica una función de un mecanismo inmunológico.

Diagnóstico

En comparación con la HAPI, los pacientes con ETC y HAP son principalmente mujeres (proporción mujeres/varones, 4:1) y mayores (media de edad al diagnóstico, 66 años), que pueden presentar desórdenes concomitantes (fibrosis pulmonar, cardiopatía izquierda) y tienen una supervivencia más corta¹¹⁴. El riesgo de muerte no corregido para la HAP asociada a la esclerosis sistémica en comparación con la HAPI es de 2,9²⁰⁰ y los indicadores de resultados son los mismos que para la HAPI (PAD, PAP y IC). Los síntomas y la presentación clínica son muy similares a los de la HAPI y es posible saber que los pacientes aislados que parecen tener HAPI en verdad padecen ETC gracias a las pruebas de exploración inmunológica. La TC de alta resolución es útil para evaluar la presencia de enfermedad pulmonar intersticial asociada. Una reducción aislada de la capacidad de difusión de monóxido de carbono es una anomalía frecuente en la esclerosis sistémica asociada a la HAP.

Se recomienda practicar exploración ecocardiográfica anualmente para detectar HP en pacientes asintomáticos con el espectro de enfermedades de escleroderma pero únicamente en presencia de sín-

tomas en otras ETC. No se ha aclarado la rentabilidad de esta estrategia en comparación con una exploración basada en los síntomas (véase también el apartado 7.1.5). Al igual que en otras formas de HAP, se recomienda el CCD para confirmar el diagnóstico, determinar la gravedad y descartar cardiopatía izquierda. Si se plantea la posibilidad de iniciar tratamientos dirigidos, el CCD es obligatorio. La proporción de respondedores en la prueba vasodilatadora aguda es más baja que en la HAPI⁶⁶.

Terapia

El tratamiento de pacientes con HAP asociada a ETC es más complejo que el de los pacientes con HAPI. La terapia inmunosupresora que combina glucocorticoides y ciclofosfamida puede resultar en una mejoría clínica en pacientes con HAP asociada a lupus eritematoso sistémico o a ETC mixta²⁰¹.

La respuesta favorable a largo plazo al tratamiento con BCC en pacientes vasorreactivos se ve menos a menudo que en la HAPI. La proporción riesgo-beneficio de la anticoagulación oral no se comprende del todo.

El tratamiento de pacientes con ETC y HAP debería seguir el mismo algoritmo de tratamiento que en la HAPI (fig. 2). Esta recomendación se basa en el hecho de que los pacientes con ETC han participado en la mayor parte de los ECDA más importantes para la aprobación reguladora de la terapia de HAP, incluyendo aquellos con terapia de combinación.

El análisis del subgrupo de pacientes con esclerodermia que participó en ECDA realizados con bosentán¹³⁹, sitaxentán²⁰², sildenafil¹⁵⁵ y treprostinil s.c.²⁰³ ha demostrado tener efectos favorables. En algunos de estos ensayos, la magnitud de la respuesta en el subgrupo de HAP asociada a ETC fue más baja que en la HAPI.

TABLA 26. Recomendaciones para la HAP asociada a la enfermedad del tejido conectivo

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes con HAP asociada a ETC se recomienda el mismo algoritmo de tratamiento que en pacientes con HAPI	I	A
Se recomienda la exploración ecocardiográfica para la detección de HP en pacientes sintomáticos con espectro de enfermedades de escleroderma	I	B
Se recomienda la exploración ecocardiográfica para la detección de HP en pacientes sintomáticos con todas las demás ETC	I	C
El CCD está indicado en todos los casos en que se sospeche de una HAP asociada a ETC, en particular si se considera una terapia específica de fármacos	I	C
La anticoagulación oral debería considerarse individualmente	Ila	C
La exploración ecocardiográfica para la detección de la HP puede considerarse en pacientes asintomáticos con un espectro de enfermedades de escleroderma	Ilb	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

En un ECDA de 3 meses de duración en pacientes con el espectro de enfermedades de escleroderma la terapia continua con epoprostenol i.v. ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, los síntomas y la hemodinámica¹¹⁹. Sin embargo, un análisis retrospectivo revela que el efecto del epoprostenol i.v. en la supervivencia de los pacientes de HAPI parece ser mejor que en los pacientes con esclerodermia. La presencia de ETC no es una contraindicación para el trasplante pulmonar *per se* si el tratamiento médico fallara.

Las recomendaciones para la hipertensión arterial pulmonar asociada a ETC están resumidas en la tabla 26.

7.4.4. Hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal

La HAP es una complicación muy conocida de las enfermedades hepáticas^{204,205}. La hipertensión portal, antes que el desorden hepático, parece ser el principal factor de riesgo determinante para desarrollar una HAP²⁰⁴.

La enfermedad no es poco común, ya que la HAP asociada a la hipertensión portal (también llamada hipertensión portopulmonar) representa cerca del 10% de la población con HAP³. Se cree que el 1-2% de los pacientes con enfermedad hepática e hipertensión portal desarrolla HAP, pero la prevalencia de la HAP puede alcanzar el 5% entre los pacientes con enfermedad hepática avanzada evaluados para trasplante de hígado²⁰⁶. La patogenia no está clara y puede estar relacionada con sustancias tóxicas provenientes del tracto gastrointestinal no eliminadas por el hígado debido a los cortocircuitos portosistémicos, dañando así el endotelio pulmonar. Otra posibilidad es que un estado de alto GC genere la HAP.

Diagnóstico

El cuadro clínico de los pacientes con hipertensión portopulmonar puede resultar indistinguible

del de los pacientes con HAPI o puede incluir combinaciones de síntomas y signos de la enfermedad hepática subyacente²⁰⁴.

La exploración ecocardiográfica para la detección de la HP en pacientes con enfermedades hepáticas es apropiada en pacientes sintomáticos y/o en candidatos a un trasplante de hígado. Un CCD debería realizarse en todos los casos con una PAP sistólica aumentada para clarificar los cambios hemodinámicos subyacentes y definir las implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los pacientes con hipertensión portopulmonar tienen un GC significativamente alto y unas RVP y resistencia vascular sistémica significativamente más bajas, en comparación con los pacientes con HAPI. En un estudio retrospectivo²⁰⁴, los pacientes con hipertensión portopulmonar tuvieron una tasa de supervivencia mayor que los pacientes con HAPI, aunque sobre esto no hay acuerdo.

Terapia

La hipertensión portopulmonar es parte del espectro de enfermedad de la HAP y en general a estos pacientes hay que tratarlos de manera similar a aquellos con otras formas de HAP, al mismo tiempo que se tiene en cuenta la presencia de enfermedad hepática y sus consecuencias para su manejo. El algoritmo de tratamiento (fig. 2) también puede aplicarse en este marco con adaptaciones.

La terapia anticoagulante debería evitarse en pacientes con riesgo elevado de hemorragia. Los bloqueadores del receptor betaadrenérgico, a menudo utilizados en pacientes con hipertensión portal para reducir el riesgo de hemorragia por varices, empeoran la hemodinámica y la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP portopulmonar²⁰⁷.

Los pacientes con hipertensión portopulmonar se han excluido de casi todos los ECDA en la HAP. La serie de casos indica que el epoprostenol, el bosentán y el sildenafil pueden tener efectos hemodinámicos y clínicos beneficiosos en los pa-

TABLA 27. Recomendaciones para la HAP asociada a la hipertensión portal

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
La exploración ecocardiográfica para la detección de la HP se recomienda en los pacientes sintomáticos con enfermedades hepáticas y/o candidatos a un trasplante de hígado	I	B
En pacientes con HAP asociada a hipertensión portal debería considerarse el mismo algoritmo de tratamiento que en pacientes con HAPI, teniendo en cuenta las comorbilidades	Ila	C
La anticoagulación no se recomienda en pacientes con alto riesgo de hemorragia	III	C
La HAP significativa es una contraindicación para el trasplante de hígado si la PAP media es ≥ 35 mmHg y/o la RVP es ≥ 250 dinas·s·cm ⁻⁵	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

cientes seleccionados²⁰⁸⁻²¹⁰. En un estudio retrospectivo, el tratamiento con bosentán resultó mejor que con iloprost inhalado²¹¹. Si el tratamiento de ARE se inicia debido a la hepatotoxicidad de estos compuestos, debería realizarse una cuidadosa observación.

La HAP puede aumentar sustancialmente el riesgo asociado al trasplante de hígado y normalmente la HAP^{206,212} es una contraindicación si la PAP media es ≥ 35 mmHg y/o la RVP es ≥ 250 dinas·s·cm⁻⁵. Se ha apuntado a que la terapia específica de fármacos para la HAP debería emplearse para mejorar la hemodinámica antes de realizar el trasplante de hígado, pero los efectos en el resultado del trasplante de hígado no se han evaluado lo suficiente.

Se puede tener en cuenta a los pacientes seleccionados con enfermedad hepática en etapa terminal y HP grave para un trasplante combinado hepatopulmonar o hepatocardiopulmonar. La serie más extensa de trasplante combinado hepatopulmonar hasta ahora cuenta con una supervivencia de 3 años del 62%. Solamente unos pocos centros en todo el mundo ofrecen esta opción de tratamiento²¹³.

Las recomendaciones para la hipertensión arterial pulmonar asociada a la hipertensión portal figuran resumidas en la tabla 27.

7.4.5. Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

El uso de una terapia antirretroviral altamente activa y de un manejo agresivo de las infecciones ha colaborado a aumentar la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH. Por lo tanto, el espectro de complicaciones ha cambiado hacia otras enfermedades a largo plazo, que incluyen las enfermedades cardiovasculares, como cardiomiopatía dilatada, trastornos pericárdicos, endocarditis trombotica no infecciosa, aterosclerosis acelerada y HAP. La prevalencia inicial de la HAP resultó ser del 0,1-0,5% con una inci-

dencia estimada del 0,1% al año²¹⁴. Se apuntó a que el uso de la terapia antirretroviral altamente activa podría reducir el índice de HAP asociada a la infección por VIH, pero un reciente estudio sobre la población, llevado a cabo en Francia, contradice esta hipótesis porque la prevalencia mínima calculada de la HAP relacionada con el VIH fue del 0,46%, muy similar a la época anterior a la terapia antirretroviral altamente activa⁴⁹.

La patogénesis de la HAP relacionada con el VIH continúa siendo incierta. La ausencia de partículas virales descubiertas en las lesiones plexiformes complejas de estos pacientes indica que una acción indirecta de la infección viral sobre factores de inflamación y crecimiento puede manifestarse como un desencadenante en un paciente predispuesto⁴⁹.

Diagnóstico

La HAP relacionada con el VIH comparte una presentación clínica similar con la HAPI. En el momento del diagnóstico, el 71-81% de los pacientes se encuentran en una CF de la OMS avanzada^{49,122}. Los pacientes pueden presentarse con otros factores de riesgo para la HAP, como enfermedades hepáticas (hepatitis B o C crónica), exposición a fármacos y toxinas o embolia pulmonar causada por toxicomanía por vía i.v. Es más probable que los pacientes con HAP relacionada con el VIH sean varones y toxicómanos por vía i.v.⁴⁹. Más del 80% están bien controlados gracias a la terapia antirretroviral altamente activa, y el recuento de CD4 no parece ser un factor de riesgo para la HAP^{49,122}.

No se debería explorar a los pacientes infectados por el VIH asintomático en busca de HAP. La ecocardiografía debe realizarse en pacientes con disnea inexplicada para detectar complicaciones cardiovasculares relacionadas con el VIH, como la miocarditis, la cardiomiopatía o la HAP. La confirmación de un CCD es obligatoria para establecer el diagnóstico de la HAP relacionada con el VIH y la ausencia de cardiopatía izquierda.

La HAP es un factor de riesgo de muerte independiente en pacientes infectados por el VIH, con una tasa de supervivencia de 3 años tan baja como el 21% en la mayor parte de los casos (CF III/IV de la OMS), en comparación con el 84% en pacientes ligeramente sintomáticos¹²². En un estudio de un único centro, un mejor resultado se asoció al recuento de CD4 > 212 células/ μ l, a la terapia anti-retroviral altamente activa y a la terapia con epoprostenol¹²².

Terapia

El tratamiento de la HAP relacionada con el VIH se encuentra peor consolidado en comparación con otras formas de HAP. Solamente tres ECDA, uno de ellos con el prostanoide beraprost activo por vía oral¹³⁴ y los otros dos con ambrisentán¹⁴⁶, antagonista receptor de la endotelina, permitieron la inclusión de pacientes con HAP relacionada con el VIH, que representaban menos del 5% de la población total.

La anticoagulación no está recomendada de forma sistemática debido al riesgo más elevado de hemorragia, aspectos anticipados de cumplimiento y la interacción entre fármacos. Los pacientes con HAP relacionada con el VIH no parecen ser respondedores a las pruebas de vasorreactividad⁶⁶ y por ello no deberían recibir BCC.

Varios estudios no controlados indican que el epoprostenol i.v.¹²², el treprostinil s.c.²¹⁵ y el iloprost inhalado²¹⁶ pueden mejorar la tolerancia al ejercicio, la hemodinámica y los síntomas en la HAP relacionada al VIH.

Dos estudios abiertos investigaron los efectos del bosentán en pacientes con HAP relacionada con el VIH^{217,218} y mostraron una mejora en todas las medidas de eficacia, incluyendo la PM6M, las CF de la OMS, las variables hemodinámicas basadas en el método Doppler y la hemodinámica invasiva. La tolerancia hepática resultó similar a las observaciones documentadas anteriormente en otras formas de HAP. La interpretación de estos estudios está limitada por el pequeño tamaño de las muestras y por su propia naturaleza abierta.

En el caso del uso de sildenafil, la dosis debería ajustarse si el ritonavir y el saquinovir se coadministran, debido a la interacción entre ambos fármacos (tabla 20).

Por lo general, se considera que la infección por el VIH es un criterio de exclusión para el trasplante pulmonar, incluso si algunos centros cuentan con un programa específico.

Las recomendaciones para la hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el VIH están resumidas en la tabla 28.

8. ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA PULMONAR Y HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR (GRUPO 1')

Tanto la EVOP como la hemangiomasia capilar pulmonar son enfermedades poco comunes, pero cada vez más se las reconoce como causantes de la HAP²¹⁹. Se han incluido en un subgrupo específico de la clasificación clínica (tabla 4, grupo 1') por las diferencias patológicas, clínicas y terapéuticas con respecto a otras formas de HAP incluidas en el grupo 1. Se conocen menos de 200 casos de EVOP y hemangiomasia capilar pulmonar en los estudios. La EVOP y la hemangiomasia capilar pulmonar son similares en algunos aspectos, sobre todo en relación con los cambios en el parénquima pulmonar, ya descrito²⁰. Se ha informado de la ocurrencia familiar de la EVOP, y se ha descubierto una mutación del receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2 en un paciente con esta enfermedad²²⁰. Estos hallazgos hacen pensar que la HAP y la EVOP pueden representar diferentes manifestaciones fenotípicas de un espectro de una única enfermedad. A diferencia de la HAPI, hay un predominio masculino en la EVOP²²¹ y el pronóstico se presenta peor.

8.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar

8.1.1. Diagnóstico

El diagnóstico de la EVOP puede confirmarse con una alta probabilidad por la combinación de la sospecha clínica, el reconocimiento físico, la broncoscopia y los resultados radiológicos²²¹. Este enfoque no invasivo puede evitar la biopsia pulmonar (el estándar para confirmar un diagnóstico de EVOP) en la mayoría de los casos. La mayor parte de los pacientes se quejan de disnea durante el esfuerzo y de fatiga, una presentación clínica que resulta indistinguible de la HAPI. El reconocimiento físico puede revelar acropaquia digital y estertores bibasales a la auscultación pulmonar, hechos inusuales en otras formas de HAP. Una serie de casos indica que los pacientes con EVOP tienen hipoxemia más grave y una capacidad de difusión del monóxido de carbono mucho menor que aquellos con otras formas de HAP^{54,221,222}. Esto puede explicarse por la presencia de un edema pulmonar intersticial crónico típico de la EVOP y/o un estado de bajo GC y/o la presencia de un foramen oval persistente.

La radiografía torácica puede revelar líneas B de Kerley e infiltrado intersticial periférico, además de otros signos típicos de la HP.

El método a seguir es el escáner de TC de alta resolución. Los típicos hallazgos que indican una

TABLA 28. Recomendaciones para la HAP asociada a la infección por el VIH

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
La ecocardiografía está indicada en pacientes con disnea inexplicada para detectar complicaciones cardiovasculares relacionadas con el VIH	I	C
En pacientes con HAP asociada con la infección por el VIH debería considerarse el mismo algoritmo de tratamiento que en pacientes con HAPI, teniendo en cuenta las comorbilidades y las interacciones entre fármacos	IIa	C
No se recomienda la anticoagulación en pacientes con un alto riesgo de hemorragia	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

EVOP son la presencia de líneas septales subpleurales más engrosadas, opacidades centrolobulares en vidrio esmerilado (que contrastan con la distribución panlobular hallada en la HAPI) y linfadenopatía mediastínica⁵⁴. La asociación de estos tres hallazgos resultó ser el 100% precisa para la EVOP en casos de HAP, con una sensibilidad del 66%⁵⁴. Además, su presencia se correlaciona de manera estrecha con el riesgo de edema pulmonar a causa de la terapia con epoprostenol^{223,224}.

Dado que la EVOP puede estar asociada a una hemorragia alveolar oculta, la broncoscopia con lavado broncoalveolar puede ser una herramienta útil en la estrategia diagnóstica. En un estudio retrospectivo se analizaron los resultados del lavado broncoalveolar realizado a 19 pacientes con posible HAPI²²². En comparación con la HAPI, los 8 casos de EVOP se presentaron con un recuento celular significativamente elevado, un porcentaje de macrófagos cargados con hemosiderina más alto y una escala de Golde notablemente elevada. El porcentaje de macrófagos, linfocitos y neutrófilos fue similar.

La presentación hemodinámica de la EVOP es parecida a la de la HAPI. En gran medida, la PEP es casi invariablemente normal porque los cambios patológicos tienen lugar en pequeñas vénulas que no afectan a las venas pulmonares más grandes. La prueba de vasorreactividad puede complicarse por el edema pulmonar agudo.

8.1.2. Terapia

No hay ninguna terapia médica establecida para la EVOP. Lo que es más importante, los vasodilatadores y, sobre todo, los prostanoides deben utilizarse con gran precaución debido al alto riesgo de edema pulmonar^{223,224}. Sin embargo, no existen informes de mejoría clínica constante en pacientes individuales tratados con estos fármacos. Tampoco hay datos en relación con el uso de terapias médicas más nuevas, como los ARE o los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en el tratamiento de la EVOP y la hemangiomatosis capilar pulmonar. Por lo tanto, la terapia para la EVOP solamente debería llevarse a cabo en centros con una amplia experiencia en el manejo de la HP y se debería informar

completamente a los pacientes acerca de los riesgos. La septostomía auricular puede considerarse, pero normalmente se ve limitada por la hipoxemia. La única terapia curativa para la EVOP y la hemangiomatosis capilar pulmonar es el trasplante pulmonar, y al igual que sucede con la HAPI, no hay informes sobre la recurrencia de la enfermedad después del trasplante. Los pacientes con EVOP deberían ser remitidos a un centro de trasplante para proceder a su evaluación tan pronto como se conozca el diagnóstico.

Las recomendaciones para la EVOP figuran resumidas en la tabla 29.

8.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar

Esta enfermedad muy rara puede resultar complicada de diferenciar de la EVOP, y los aspectos de diagnóstico y tratamiento son muy similares. A menudo, sólo el reconocimiento patológico permite distinguir las dos enfermedades²⁰.

9. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR CARDIOPATÍA IZQUIERDA (GRUPO 2)

La mayor parte de los avances en el tratamiento de la HP se han producido en la HAP. Al mismo tiempo, no se ha producido prácticamente ningún progreso para las formas de HP mucho más comunes, como se encontró en pacientes con cardiopatías izquierdas, enfermedades pulmonares o HPTC. A pesar de la falta de datos, los fármacos con eficacia demostrada en la HAP se utilizan cada vez más para otras formas de HP. Esto se puede justificar clínicamente en algunos pacientes seleccionados cuidadosamente, pero puede resultar inútil o incluso perjudicial en muchos otros. Esto es preocupante, y se desaconseja el uso de fármacos para la HAP en otras formas de HP fuera de centros especialistas.

La patología, patofisiología y epidemiología de la HP causada por cardiopatía izquierda ya se han tratado con anterioridad.

La HP conlleva un pronóstico malo para los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica²²⁵. En un estudio, la tasa de mortalidad después de 28 meses

TABLA 29. Recomendaciones para la enfermedad venooclusiva pulmonar

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
La remisión de pacientes con EVOP a un centro de trasplantes para la evaluación está indicada tan pronto como se establezca el diagnóstico	I	C
Los pacientes con EVOP deberían tratarse únicamente en centros con amplia experiencia en HAP debido al riesgo de edema pulmonar tras el inicio de la terapia de fármacos específica para la HAP	Ila	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

de seguimiento fue del 57% en pacientes con HP moderada en comparación con el 17% en pacientes sin HP. Además, los pacientes que tienen una RVP que supera las 6-8 unidades Wood (480-640 dinas·s·cm⁻⁵) tienen también un mayor riesgo de sufrir insuficiencia postoperatoria del VD tras un trasplante de corazón.

9.1. Diagnóstico

El enfoque diagnóstico de la HP causada por cardiopatía izquierda es similar al de la HAP; la ecocardiografía Doppler es la mejor herramienta de exploración. Debería sospecharse la disfunción diastólica del VI en presencia de aurícula derecha dilatada, fibrilación auricular, cambios característicos en el perfil del flujo mitral, perfil del flujo venoso pulmonar, señales Doppler tisular del anillo mitral e hipertrofia del VI^{64,226}.

Los datos de una valoración Doppler tisular muestran que la proporción E/E' de la velocidad de flujo precoz de la válvula mitral (E) dividida por la velocidad de prolongación diastólica temprana (E') está íntimamente relacionada con las presiones de llenado del VI: cuando la proporción E/E' es superior a 15, las presiones de llenado del VI se elevan y cuando la proporción es inferior a 8, las presiones de llenado del VI son bajas; si $15 > E/E' > 8$, se precisan investigaciones no invasivas adicionales⁶⁴. Las características clínicas y ecocardiográficas típicas de la HP asociada a disfunción diastólica del VI figuran en la tabla 30²²⁷.

Aunque un aumento en las presiones de llenado del lado izquierdo pueden calcularse con la ecocardiografía Doppler^{64,228}, las mediciones invasivas de la PEP o la presión diastólica final del VI pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico de la HP causada por cardiopatía izquierda (véase también el apartado 7.1.11)⁶⁴. La PEP y la presión diastólica final del VI pueden ser «seudonormales», sobre todo cuando los pacientes han sido tratados con diuréticos. En este marco, se ha indicado que una importante evaluación hemodinámica al esfuerzo y sobrecarga de columna permite identificar disfunciones en el VI, pero estas herramientas diagnósticas precisan una mayor estandarización. Un

gradiente transpulmonar elevado (PAP media menos PEP media) > 12 mmHg indica cambios intrínsecos en la circulación pulmonar anulando el aumento pasivo en la PEP. En algunos pacientes, puede resultar difícil distinguir la HAP de la HP asociada a disfunción del VI, sobre todo en aquellos con valores de la PEP en el límite (15-18 mmHg).

La utilidad de las concentraciones plasmáticas del BNP para el diagnóstico de la cardiopatía izquierda en presencia de HP no se ha demostrado del todo porque las elevaciones en el BNP pueden observarse en ambas enfermedades patofisiológicas. La utilidad de una evaluación con hemodinámica de esfuerzo o sobrecarga de fluidos no se ha determinado lo suficiente.

El papel, la importancia y el marco de la prueba farmacológica permanecen poco claros en la HP causada por cardiopatía izquierda, aunque se recomienda identificar a los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia postoperatoria aguda del VD²²⁹. En los candidatos a trasplante cardiaco, un aumento persistente en la RVP > 2,5 unidades Wood y/o un GPT > 15 mmHg están asociados a un triple aumento en el riesgo de insuficiencia del VD y mortalidad postoperatoria prematura²³⁰. Cuando la RVP puede disminuirse farmacológicamente (p. ej., con nitroprusiato i.v.), el riesgo puede reducirse²³¹. La ausencia de acuerdo acerca de un protocolo estandarizado genera el uso de varios agentes para analizar la respuesta de la circulación pulmonar, incluyendo agentes inotrópicos, vasodilatadores, prostanoideos, NO e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. La insuficiencia postoperatoria aguda del VD también puede observarse en pacientes con hemodinámica pulmonar en situación basal normal, lo que indica que hay otros mecanismos que pueden estar implicados.

9.2. Terapia

En la actualidad no existe ninguna terapia específica para la HP causada por cardiopatía izquierda. Hay algunos fármacos (que incluyen los diuréticos, nitratos, la hidralazina, los inhibidores de ACE, los bloqueadores del receptor betaadrenérgico, el nesi-

TABLA 30. Factores que favorecen el diagnóstico de la disfunción diastólica ventricular izquierda en presencia de hipertensión pulmonar demostrada por la ecocardiografía Doppler**Características clínicas**

Edad > 65 años
 Presión sanguínea sistólica elevada
 Presión de pulso elevada
 Obesidad, síndrome metabólico
 Hipertensión
 Enfermedad de la arteria coronaria
 Diabetes mellitus
 Fibrilación auricular

Ecocardiografía

Aumento de tamaño de la aurícula izquierda
 Remodelado concéntrico del VI (grosor relativo de la pared < 0,45)
 Hipertrofia del VI
 Presencia de indicadores ecocardiográficos de la presión de llenado del VI elevada^{64,226}

Evaluación provisional (después de la ecocardiografía)

Respuesta sintomática a los diuréticos
 Aumento exagerado en la presión arterial sistólica durante el ejercicio
 Reevaluación de la radiografía torácica concordante con insuficiencia cardíaca²²⁶

VI: ventrículo izquierdo.

Modificado por Hoeper et al²²⁷.

ritide y los agentes inotrópicos) o intervenciones (implantación de un dispositivo de asistencia del VI, cirugía valvular, terapia de resincronización y trasplante de corazón) que pueden disminuir la PAP más o menos rápidamente por medio de una reducción en las presiones de llenado del lado izquierdo¹². Por lo tanto, el manejo de la HP causada por cardiopatía izquierda debería dirigirse hacia el tratamiento óptimo de la enfermedad subyacente. Ningún fármaco para la insuficiencia cardíaca está contraindicado a causa de la HP²²⁶. Pocos son los estudios que han investigado el papel de los fármacos que actualmente se recomiendan en la HAP. Los ECDA que evaluaban los efectos del uso crónico de epoprostenol²³² y bosentán^{233,234} en la insuficiencia cardíaca avanzada se han interrumpido prematuramente debido al aumento en el índice de acontecimientos en el grupo de investigación tratado con los fármacos en comparación con la terapia convencional. Un pequeño estudio indicó recientemente que el sildenafil puede mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en pacientes con HP causada por cardiopatía izquierda²³⁵. La historia de la terapia médica para la insuficiencia cardíaca está llena de ejemplos en los que los fármacos tuvieron efectos positivos en los resultados, pero al final resultaron ser perjudiciales, como los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 3. Así, el uso de fármacos específicos para la HAP no se recomienda hasta que estudios a largo plazo no

ofrezcan datos seguros, en particular de la HP «desproporcionada» asociada a cardiopatía izquierda (tabla 3). La reducción constante de la HP se espera en semanas o meses en la mayoría de los pacientes eficazmente operados de la enfermedad de la válvula mitral, aunque la HP representara un factor de riesgo para la cirugía^{33,236}.

Las recomendaciones para la HP causada por cardiopatía izquierda están resumidas en la tabla 31.

10. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXEMIA (GRUPO 3)

La patología, patofisiología y epidemiología de estas enfermedades ya se han tratado con anterioridad. En la EPOC, la presencia de la HP está asociada a una supervivencia corta²³⁷ y episodios frecuentes de exacerbación²³⁸. La HP es un factor pronóstico malo en las enfermedades pulmonares intersticiales y la PAP es el indicador de mortalidad más importante³⁷.

10.1. Diagnóstico

Puede ser complicado identificar los síntomas clínicos y los signos físicos de la HP en pacientes con desórdenes respiratorios. Además, en la EPOC, el edema periférico puede no ser un signo de insuficiencia del VD, ya que puede resultar de los efectos de la hipoxemia y la hipercapnia en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por otra parte, la cardiopatía izquierda concomitante también puede contribuir a elevar la PAP.

Al igual que en otras formas de HP, la ecocardiografía es la mejor herramienta de exploración para la valoración de la HP. No obstante, su valor diagnóstico en enfermedades respiratorias avanzadas es más bajo que en la HAP. Una valoración fiable de la PAP sistólica solamente es factible en un número limitado de casos; el cálculo de la PAP sistólica puede ser inexacto. La precisión de la PAP sistólica en la detección de la HP es baja, aunque el valor predictivo negativo es aceptable^{239,240}. Los indicios para realizar una ecocardiografía en busca de la HP en la EPOC y en enfermedades pulmonares intersticiales incluyen: a) exclusión de HP significativa; b) evaluación de cardiopatía izquierda concomitante, y c) selección de pacientes para el CCD.

Un diagnóstico definitivo de la HP depende de las mediciones que se obtengan en el CCD. Los indicios para un CCD en una enfermedad pulmonar avanzada son: a) diagnóstico de HP en candidatos a tratamientos quirúrgicos (trasplante, reducción del volumen pulmonar); b) posible HP «desproporcionada» potencialmente susceptible de entrar a

TABLA 31. Recomendaciones para la HP causada por enfermedad cardiaca izquierda

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento óptimo para la cardiopatía izquierda subyacente en pacientes con HP causada por cardiopatía izquierda	I	C
Los pacientes con HP «desproporcionada» causada por cardiopatía izquierda (tabla 3) deberían participar en ECDA dirigidos hacia los fármacos específicos para la HP	Ila	C
El aumento de las presiones de llenado del lado izquierdo puede calcularse con la ecocardiografía Doppler	Ilb	C
Las mediciones invasivas de la PEP o la presión diastólica final del VI pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico de la HP causada por cardiopatía izquierda	Ilb	C
El CCD puede considerarse en pacientes con signos ecocardiográficos que indican HP grave y con cardiopatía izquierda	Ilb	C
El uso de una terapia específica de fármacos para la HAP no se recomienda en pacientes con HP causada por cardiopatía izquierda	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

formar parte de un ECDA con terapia específica de fármacos para la HAP; *c*) episodios frecuentes de insuficiencia del VD, y *d*) estudio ecocardiográfico no concluyente en casos con un alto grado de sospecha.

10.2. Terapia

En la actualidad no hay ninguna terapia específica para la HP asociada a la EPOC o a las enfermedades pulmonares intersticiales. Se ha demostrado que la administración de O₂ a largo plazo reduce parcialmente la evolución de la HP en la EPOC. No obstante, la PAP casi nunca retorna a sus valores normales con este tratamiento y las anomalías estructurales de los vasos pulmonares permanecen inalteradas¹¹². No está claro el papel que tiene el tratamiento de O₂ a largo plazo en la evolución de la HP en las enfermedades pulmonares intersticiales. No se recomienda aplicar el tratamiento con vasodilatadores convencionales porque pueden afectar al intercambio de gas debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica^{241,242} y a su falta de eficacia tras un uso a largo plazo^{243,244}. La experiencia publicada con terapia específica de fármacos para la HAP es escasa y consiste en la valoración de los efectos agudos^{245,246} y en pequeñas series de estudios no controlados²⁴⁷⁻²⁵¹.

El tratamiento de elección para pacientes hipoxémicos con EPOC o enfermedades pulmonares intersticiales y HP asociada es la terapia de O₂. Los pacientes con HP «desproporcionada» causada por enfermedades pulmonares (caracterizada por disnea insuficientemente explicada por trastornos mecánicos pulmonares y por una PAP media \geq 40-45 mmHg en reposo) deberían acudir a centros expertos y participar en ensayos clínicos orientados hacia la terapia específica de fármaco para la HAP. En la actualidad no se aconseja el uso de una terapia centrada en la HAP en pacientes con EPOC o enfermedades pulmonares intersticiales y una PAP

media $<$ 40 mmHg porque no hay datos sintomáticos con respecto a su seguridad o eficacia.

Las recomendaciones para la HP causada por enfermedades pulmonares están resumidas en la tabla 32.

11. HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (GRUPO 4) (*)

La patología, patofisiobiología y epidemiología de esta enfermedad ya se han tratado más arriba. La HPTC es una de las formas de HP más prevalentes. No obstante, es casi imposible determinar la prevalencia total de la HPTC puesto que no todos los pacientes tienen una historia de embolia pulmonar aguda. Aunque la embolia pulmonar aguda puede ser clínicamente silenciosa²⁵², existe una evidencia acumulativa de que la HPTC también puede desarrollarse en ausencia de una embolia pulmonar previa⁴⁰. En estos casos, la enfermedad probablemente comience por lesiones trombóticas o inflamatorias en la vasculatura pulmonar. Una vez que la obstrucción del vaso es suficiente para causar aumentos en la PAP, se inicia un proceso de remodelado vascular pulmonar que autoperpetúa la evolución de la HP, incluso en ausencia de acontecimientos tromboembólicos²⁵³. Ciertas enfermedades se asocian a un aumento del riesgo de HPTC, incluyendo la esplenectomía previa, la presencia de un cortocircuito ventriculoauricular para el tratamiento de la hidrocefalia, desórdenes mieloproliferativos y enfermedades inflamatorias intestinales

(*) En la actualidad el conocimiento sobre la epidemiología de la HPTC es escaso. Se ha finalizado la recogida de datos en un Registro Europeo de HPTC cuyos resultados aún no han sido publicados. El Registro Español de HAP (REHAP) muestra una prevalencia de esta forma de HP de 3,2 pacientes por millón de habitantes y una incidencia de 0,89 pacientes por millón de habitantes y año. Jiménez López-Guarch C, Escribano Subías P, Barberà Mir JA, Román Broto A, Sánchez Román J, Morales P, et al. Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62 Supl 3:58.

TABLA 32. Recomendaciones para la HP causada por enfermedades pulmonares

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la ecocardiografía como una herramienta de exploración para la evaluación de la HP causada por enfermedades pulmonares	I	C
Se recomienda el CCD para un diagnóstico definitivo de la HP causada por enfermedades pulmonares	I	C
Se recomienda el tratamiento óptimo de la enfermedad pulmonar subyacente incluyendo O ₂ en pacientes con hipoxemia crónica y HP causada por enfermedades pulmonares	I	C
Los pacientes con HP «desproporcionada» causada por enfermedades pulmonares deberían participar en ECDA orientados hacia los fármacos específicos para la HAP	IIa	C
El uso de la terapia específica de fármacos para la HAP no se recomienda en los pacientes con HP causada por enfermedades pulmonares	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

crónicas. Los mecanismos que unen estas enfermedades con la HPTC no se han estudiado del todo, pero la inflamación crónica o la infección crónica del flujo sanguíneo pueden desempeñar un papel fundamental²⁵⁴.

11.1. Diagnóstico

Todos los pacientes con HP inexplicada deberían ser evaluados para confirmar la presencia de la HPTC. La sospecha debería ser mayor cuando el paciente se presenta con una historia de tromboembolismo venoso anterior. Los supervivientes de una embolia pulmonar aguda deberían tener un seguimiento tras el episodio agudo para detectar signos o síntomas de HPTC. A los pacientes con embolia pulmonar aguda que muestren signos de HP o disfunción del VD en cualquier momento durante su estancia hospitalaria se les debería practicar una ecocardiografía de seguimiento después de haber recibido el alta (normalmente, 3-6 meses) para determinar si la HP se ha solucionado o no.

En pacientes con HP inexplicada se recomienda realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión para excluir la HPTC. Una gammagrafía de ventilación/perfusión normal descarta la HPTC. La TC de múltiples caras por angiografía está indicada cuando la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión es indeterminada o revela defectos de perfusión. Incluso en la era de los modernos escáneres de TC con múltiples caras, no existe suficiente evidencia que indique que una TC por angiografía normal excluya la presencia de una HPTC operable. Cuando la gammagrafía de ventilación/perfusión y/o la TC por angiografía muestran signos compatibles con la HPTC, es necesario referir al paciente a un centro con experiencia en el manejo médico y quirúrgico de estos casos. Para determinar la estrategia terapéutica adecuada, normalmente se utilizan herramientas invasivas como el CCD y la angiografía pulmonar tradicional. La

angiografía coronaria es aconsejable en candidatos a una EAP y con factores de riesgo para una enfermedad de la arteria coronaria. Con el fin de minimizar los riesgos y los procedimientos repetidos, estas investigaciones tendrían que ser llevadas a cabo en el centro experto en lugar de en los hospitales de referencia⁶³. El diagnóstico final de la HPTC se basa en la presencia de HP precapilar (PAP media ≥ 25 mmHg, PEP ≤ 15 mmHg, RVP > 2 unidades Wood) en pacientes con múltiples trombos/émbolos oclusivos crónicos/organizados en las arterias pulmonares elásticas (principal, lobular, segmentaria, subsegmentaria).

11.2. Terapia

Los pacientes con HPTC deberían recibir anticoagulación de por vida, normalmente con antagonistas de vitamina K regulados a un RNI entre 2,0 y 3,0.

La decisión acerca de cómo tratar a los pacientes con HPTC debería tomarse en un centro con experiencia con base en un debate interdisciplinario entre internistas, radiólogos y cirujanos expertos. La EAP es el tratamiento elegido para los pacientes con HPTC, puesto que es una opción potencialmente curativa. Como norma, no debería considerarse que un paciente sea inoperable mientras el caso no haya sido revisado por un cirujano con experiencia. Las detalladas evaluación y selección preoperatoria del paciente, la técnica y la experiencia quirúrgicas y el meticuloso manejo postoperatorio son prerequisites esenciales para conseguir el éxito después de esta intervención⁵⁵. La selección de pacientes para la cirugía depende del alcance y la ubicación de los trombos organizados en relación con el grado de HP y de la edad y las comorbilidades. Los trombos organizados proximales representan la indicación ideal, mientras que las obstrucciones más distales pueden impedir un procedimiento eficaz. Tras una intervención efec-

TABLA 33. Recomendaciones para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
El diagnóstico de la HPTC se basa en la presencia de HP precapilar (PAP media ≥ 25 mmHg, PEP ≤ 15 mmHg, RVP > 2 unidades Wood) en pacientes con múltiples trombos/émbolos oclusivos crónicos/organizados en las arterias pulmonares elásticas (principal, lobular, segmentaria, subsegmentaria)	I	C
En pacientes con HPTC la anticoagulación de por vida es aconsejable	I	C
La endarterectomía pulmonar es el tratamiento recomendado para los pacientes con HPTC	I	C
Cuando la gammagrafía de perfusión y/o la angiografía por TC muestran signos compatibles con la HPTC, el paciente debería ser referido a un centro con experiencia en endarterectomías pulmonares	Ila	C
La selección de los pacientes para la cirugía debería basarse en el alcance y la ubicación de los trombos organizados, en el grado de la HP y en la presencia de comorbilidades	Ila	C
La terapia específica de fármacos para la HAP puede ser aconsejable en pacientes con HPTC seleccionados, los que no son candidatos a una cirugía o en aquellos con HP residual tras una endarterectomía pulmonar	Ilb	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

tiva, la RVP puede descender drásticamente y la hemodinámica pulmonar puede ser casi normales. Puede ocurrir que se crea que un centro tiene suficiente experiencia en este campo si realiza al menos 20 operaciones EAP al año con una tasa de mortalidad $< 10\%$.

La terapia específica de fármacos para la HAP puede desempeñar un papel en los pacientes de HPTC, principalmente para tres casos diferentes: a) si el paciente no es un candidato para la cirugía; b) si se considera que el tratamiento preoperatorio es apropiado para mejorar las hemodinámicas, y c) si el paciente se presenta con HP sintomática residual/recurrente tras la endarterectomía pulmonar. Varios estudios clínicos no controlados parecen indicar que los prostanoideos, los ARE y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 pueden producir beneficios hemodinámicos y clínicos en los pacientes con HPTC, sin importar si se consideraba a esos pacientes operables o inoperables²⁵⁵⁻²⁶⁰. El único ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que ha abordado hasta ahora la seguridad y la eficacia del tratamiento médico fue el estudio BENEFIT, que investigó los efectos del bosentán en pacientes con HPTC inoperable durante un periodo de 16 semanas²⁶¹. Este estudio reveló un descenso significativo en la RVP en el grupo del bosentán, pero no se produjo ningún cambio en la PM6M, en la clase funcional ni en el tiempo de empeoramiento clínico.

Con estos datos limitados, es necesario llevar a cabo más estudios para obtener datos fiables a largo plazo acerca de los efectos de las terapias médicas en pacientes con HPTC, y estos pacientes deberían tratarse dentro de los ensayos clínicos siempre que fuera posible. En la actualidad no se ha aprobado ninguna terapia médica ni en Europa ni en los Estados Unidos para la HPTC. El trasplante pulmonar bilateral es una opción para los casos avanzados que no encajan en la EAP.

Las recomendaciones para la HP causada por HPTC aparecen resumidas en la tabla 33.

12. DEFINICIÓN DE CENTRO DE REFERENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (*)

El objetivo de los centros de referencia es ocuparse de la evaluación y la investigación de todas las causas de HP, tratar sistemáticamente de manera apropiada a los pacientes que siguen una terapia específica de fármacos para la HAP, trabajar con otros profesionales de la salud para obtener los mejores resultados para los pacientes y emprender auditorías, investigación y educación. Puesto que, en general, los centros con un elevado volumen de pacientes suelen obtener los mejores resultados, los centros de referencia precisarán tener el suficiente número de pacientes en terapia crónica y nuevos pacientes referidos para merecer ese rango. Un centro de referencia debe realizar el seguimiento de al menos 50 pacientes con HAP o HPTC y debe recibir al menos dos pacientes referidos nuevos al mes con HAP o HPTC documentada. Estas cifras pueden adaptarse conforme a las características específicas de cada país (distribución de la población, restricciones geográficas, etc.).

Servicios y técnicas en un centro de referencia¹⁸⁰:

1. Los centros de referencia prestarán asistencia por medio de un equipo multiprofesional, que como mínimo deber constar de:

(*) Con respecto a los requisitos mínimos que debieran cumplir una unidad de hipertensión pulmonar se basan principalmente en la experiencia, calidad y volumen de actividad y la participación en ensayos clínicos. Estos criterios se han adaptado con anterioridad a nuestro entorno. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:170-84.

TABLA 34. Recomendaciones para un centro de referencia de hipertensión pulmonar

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
Se exige que los centros de referencia presten asistencia mediante un equipo multiprofesional (médicos especialistas en cardiología y medicina respiratoria, especialistas en enfermería clínica, radiólogos, asistencia social y psicológica y experiencia competente en las guardias)	I	C
Se exige que los centros de referencia cuenten con enlaces directos y con pautas de referencia rápidas a otros servicios (como el servicio de ETC, el de planificación familiar, de EAP, de trasplante pulmonar y de cardiopatías congénitas en adultos)	I	C
Un centro de referencia debe hacer el seguimiento de al menos 50 pacientes con HAP o HPTC y debe recibir al menos dos nuevas referencias al mes con HAP o HPTC documentadas	Ila	C
Los centros de referencia deben realizar al menos 20 pruebas de vasorreactividad al año en pacientes con HAP	Ila	C
Los centros de referencia deben participar en investigaciones clínicas de colaboración sobre la HAP, lo que incluye las fases II y III de los ensayos clínicos	III	C

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

– Dos médicos especialistas (normalmente de cardiología o medicina respiratoria, de cualquiera de las dos o de ambas) con un interés especial en la HP.

– Un especialista en enfermería clínica.
– Un radiólogo con experiencia en imágenes de la HP.

– Un cardiólogo con experiencia en ecocardiografía.
– Acceso a asistencia social y psicológica.
– Experiencia y cobertura de guardias competentes.

2. Los centros de referencia contarán con los siguientes servicios:

– Una sala en la que el personal tenga una experiencia especial en la HP.
– Una unidad de terapia intensiva con una experiencia relevante.

– Un servicio especializado en pacientes externos.
– Asistencia de emergencia.
– Investigaciones diagnósticas que incluyan ecocardiografía, TC radiográfica, radiografía nuclear, imágenes por resonancia magnética, ecografía, prueba de ejercicio y laboratorio de cateterismo (con experiencia en realizar pruebas de vasorreactividad).

– Acceso a la línea completa de terapia específica de fármaco para la HAP en sus países.

3. Habrá enlaces establecidos (p. ej., criterios de referencia, trayectoria del paciente y protocolos de manejo clínico) con otros servicios, que no se encontrarán necesariamente en el mismo lugar:

– Servicio de genética (con fines de investigación).

– Servicio de ETC.

– Servicio de planificación familiar.

– Servicio de EAP.

– Servicios de trasplante pulmonar.

– Servicio de cardiopatía congénita en adultos.

4. Se exige que los centros de referencia se sometan a un programa de auditoría clínica de resultados, que incluirá análisis de la supervivencia.

5. Los centros de referencia participarán en investigaciones clínicas de colaboración sobre la HAP, que incluye las fases II y III de los ensayos clínicos.

6. Los centros de referencia ofrecerán educación regular sobre todos los aspectos clínicos de la HP a los profesionales de la salud correspondientes.

7. Los centros de referencia tendrán una relación con la asociación de pacientes de hipertensión pulmonar europea y/o nacional.

Las recomendaciones para un centro de referencia de HP están resumidas en la tabla 34.

El texto CME de «Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar» está acreditado por el European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC). El EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME), institución dependiente de la European Union of Medical Specialists (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME. Las preguntas sobre esta CME para este artículo están disponibles en *European Heart Journal* (http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj) y en la página web de la Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S43-54.
2. 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.
3. 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.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104-9.
5. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, Van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007;120:198-204.
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122-7.
7. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
8. 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.
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J*. 2009;doi: 10.1183/09031936.00145608.
10. Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S55-6.
11. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol*. 1993;74:1666-71.
12. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:233-41.
13. 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:S5-12.
14. 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.
15. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S32-42.
16. Galiè 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.
17. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of São Paulo]. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52:139-43.
18. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886-95.
19. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO III, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med*. 2002;8:1383-9.
20. 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:S25-32.
21. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S3-9.
22. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-72.
23. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:571-6.
24. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S13-24.
25. 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.
26. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S20-31.
27. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1011-6.
28. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004;350:2236-8.
29. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:A713.
30. 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.
31. 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.
32. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-8.
33. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230-68.
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, Lévy 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. 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.

37. 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.
38. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586-93.
39. 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.
40. Hooper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
41. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest*. 1992;89:803-15.
42. Keogh A, Benza RL, Corris P, Dartevelle P, Frost A, Kim NH, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S67-77.
43. Abraham WT, Raynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology*. 1995;10 Suppl 1:9-15.
44. 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.
45. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.
46. 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.
47. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 2009;179:615-21.
48. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802.
49. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, 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.
50. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004;43:461-6.
51. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, De Groote P, Remy-Jardin M, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2007;34:1005-11.
52. Grunig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*. 2009;119:1747-57.
53. Tunariu N, Gibbs SJR, 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.
54. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:65-70.
55. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, De Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:637-48.
56. Reichelt A, Hooper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2009;71:49-54.
57. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:750-7.
58. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J*. 2007;28:1187-9.
59. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1307-11.
60. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002;122:1668-73.
61. 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.
62. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly*. 2003;133:163-9.
63. Hooper MM, Lee SH, Voswinckel 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.
64. Faul JW, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50.
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. Galiè 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. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:78S-92S.
70. 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.
71. 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.
72. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for

- assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:838-47.
73. 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.
 74. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1034-41.
 75. 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.
 76. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S40-7.
 77. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7.
 78. 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.
 79. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García 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.
 80. Paciocco G, Martínez F, 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.
 81. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;97:123-6.
 82. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2125.
 83. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:441-7.
 84. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1451.
 85. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007;29:185-209.
 86. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest.* 2000;117:19-24.
 87. 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.
 88. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006;27:1485-94.
 89. Fijalkowska A, Kurzya M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk 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.
 90. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;98:525-9.
 91. Torbicki A, Kurzya M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108:844-8.
 92. 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.
 93. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:534-41.
 94. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006;114:1417-31.
 95. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax.* 2005;60:1025-30.
 96. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104:429-35.
 97. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
 98. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:244-9.
 99. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30:394-403.
 100. Loewe B, Graefe K, Ufer C, Kroenke K, Grünig E, Herzog W, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med.* 2004;66:831-6.
 101. Merelles 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.
 102. The 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.
 103. 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.
 104. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2006;32:75-81.
 105. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1206-10.
 106. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology.* 2005;102:1133-7.
 107. 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.

108. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med*. 2001;22:451-8.
109. Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998;12:1446-9.
110. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczech J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:929-33.
111. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martínez-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.
112. 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.
113. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114:787-92.
114. 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.
115. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*. 1995;48:890-6.
116. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003;2:123-37.
117. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990;112:485-91.
118. 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.
119. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:425-34.
120. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
121. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999;30:641-8.
122. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1433-9.
123. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:357-62.
124. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl*. 2008;160:5-9.
125. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
126. 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.
127. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart*. 1998;80:151-5.
128. Simonneau G, Barst RJ, Galiè 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. Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J*. 2006;28:1195-203.
130. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1636-43.
131. Tapson VF, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Wildtitz AC, Krichman A, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-Week trial. *Chest*. 2006;129:683-8.
132. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49:1-5.
133. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, Channick R, Vosswinkel R, Tapson V, et al. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;177:A965.
134. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-502.
135. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328:1732-9.
136. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*. 1991;114:464-9.
137. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;61:227-37.
138. 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.
139. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
140. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-9.
141. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-100.

142. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
143. Barst RJ, Langen D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2049-56.
144. Benza RL, Barst RJ, Galiè N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest*. 2008;134:775-82.
145. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:529-35.
146. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. 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.
147. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galiè N, Olschewski H, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*. 2009;135:122-9.
148. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:105-13.
149. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*. 2005;100:131-8.
150. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1488-96.
151. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, Durst LA, McGoon MD. Immediate and longterm hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1207-13.
152. 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.
153. 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.
154. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
155. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007;34:2417-22.
156. Simonneau G, Rubin L, Galiè N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, et al, for the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;149:521-30.
157. Galiè N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
158. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:158-64.
159. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004;24:1007-10.
160. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J*. 2003;22:330-4.
161. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:469-75.
162. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26:858-63.
163. 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.
164. Hoeper M, 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;4:691-4.
165. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:107-12.
166. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:338-44.
167. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:610-8.
168. Hoeper MM, Galiè N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:341-4.
169. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1986;55:449-58.
170. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:297-304.
171. Kurzyrna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszycki P, Opolski G, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2007;131:977-83.
172. Althoff TF, Knebel F, Panda A, McArdle J, Gliech V, Franke I, et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occlude in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2008;133:283-5.
173. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific

- Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:745-55.
174. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report—2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:880-92.
 175. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:731-7.
 176. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S78-84.
 177. Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Website. Disponible en: <http://www.escardio.org/scinfo/Recommendations.pdf>
 178. Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol*. 2004;31:591-611.
 179. Rosenzweig EB, Widlitz A, Barst R. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmon*. 2004;38:2-22.
 180. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart*. 2008;94:i1-41.
 181. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:372-82.
 182. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:697-704.
 183. Hupl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation*. 2005;111:3274-80.
 184. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999;99:1197-208.
 185. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007;93:739-43.
 186. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:161-9.
 187. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2006;92:969-72.
 188. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2004;350:623.
 189. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T, Boersma E, Tijssen JGP, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:682-7.
 190. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:733-40.
 191. D'Alto L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19:1845-55.
 192. 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.
 193. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115:1039-50.
 194. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis*. 2005;16:19-25.
 195. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:634-42.
 196. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2007;127:27-32.
 197. Palazzini M, Manes A, Romanazzi S, Gambetti S, Leci E, Grossi M, et al. Effects of sildenafil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts. *Eur Heart J*. 2007;28:308.
 198. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation*. 2006;114:1807-10.
 199. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sánchez 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.
 200. 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.
 201. Jais X, Launay D, Yaici A, Le PJ, 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.
 202. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, et al. Selective endothelinA receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1467-72.
 203. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galiè N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*. 2004;126:420-7.
 204. 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.
 205. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363:1461-8.
 206. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*. 2006;44:1502-10.
 207. 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.
 208. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:502-8.
 209. Reichenberger F, Voswinkel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28:563-7.
 210. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol

- for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 1997;63:604-6.
211. Hoepfer 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.
 212. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:443-50.
 213. Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM, Gottlieb J, Luck R, Becker T, et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation*. 2008;85:524-31.
 214. Opravil M, Peche're M, Speich R, Joller Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:990-5.
 215. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, Lázaro Salvador M, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez JF, et al. [Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:421-5.
 216. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:321-6.
 217. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1212-7.
 218. 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.
 219. Holcomb BW Jr, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000;118:1671-9.
 220. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, Loyd JE, Wheeler L, Robbins IM, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:889-94.
 221. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1964-73.
 222. Rabiller A, Jais X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2006;27:108-13.
 223. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jaïs X, Yaïci A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009;33:189-200.
 224. Humbert M, Maitre S, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1681-5.
 225. Grigioni F, Potena L, Galiè N, Fallani F, Bigliardi M, Cocco F, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1241-6.
 226. 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 JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, 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.
 227. Hoepfer M, Barbera JA, Channick R, Hassoun PM, Lang I, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S85-96.
 228. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:1097-105.
 229. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:3593-612.
 230. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, et al. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:998-1007.
 231. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:48-54.
 232. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiadu M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134:44-54.
 233. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail*. 2005;11:12-20.
 234. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol*. 2002;85:195-7.
 235. 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.
 236. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, De Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:816-22.
 237. Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving longterm oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107:1193-8.
 238. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:158-64.
 239. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advance lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:735-40.
 240. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2007;30:914-21.
 241. 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.
 242. Barbera 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.
243. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2005;6:88-95.
244. Saadjan AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J*. 1988;1:716-20.
245. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:895-900.
246. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrmath 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.
247. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19:386-90.
248. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:897-9.
249. Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J*. 2007;29:713-9.
250. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol*. 2006;44:372-6.
251. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J*. 2008;31:759-64.
252. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
253. 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.
254. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325-31.
255. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:595-600.
256. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003;123:338-43.
257. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128:2363-7.
258. Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005;60:707.
259. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128:2599-603.
260. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:922-7.
261. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. 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.