

Hipertensión arterial pulmonar

Guías de manejo

*Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas**

Grupo Costarricense de Estudio de Hipertensión Pulmonar
Asociación Costarricense de Neumología y Cirugía de Tórax

San José, Costa Rica. Mayo 2012

* Coordinador

Recibido 09-IV-2012. Aceptado 11-IX-2012

Estas guías son un resumen de las Guías Europeas publicadas en la Revista Española de Cardiología 2009, 62:1464.e, disponible en versión electrónica: www.revesp.cardiol.org

La hipertensión pulmonar es una entidad rara pero fatal, que involucra el manejo por diversos especialistas. La Asociación Costarricense de Neumología y Cirugía de Tórax ha creído conveniente publicar estas guías para facilitar y estandarizar el manejo de estos pacientes. Este trabajo fue desarrollado por el Grupo Costarricense de Estudio de Hipertensión Pulmonar basado en las Guías Europeas, las Colombianas y en otros artículos alusivos.

En nombre de los pacientes, futuros beneficiarios, agradecemos profundamente a la compañía Bayer por el apoyo constante a esta iniciativa

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: arteria 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, doubleblind, placebo-controlled, multicentre, Efficacy Study).

BCC: bloqueador de los canales de calcio.

BENEFIT: efectos del bosentán 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 bosentán sobre terapia con antagonista de la endotelina (del inglés, bosentan randomized trial of endothelin antagonist therapy).

CCD: cateterismo cardiaco derecho.

CF de la OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud.

CIA: comunicación interauricular.

COMBI: terapia de combinación de bosentán e iloprost en aerosol en la hipertensión arterial pulmonar idiopática (del inglés, COMBination therapy of Bosentan and aerolised Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension).

DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono

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 cardiaca 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.

ETC: enfermedad del tejido conectivo.

ETT: eco cardiografía tránsito radica.

EVOP: enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

GC: gasto cardiaco.

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.

HPTEC: hipertensión pulmonar trombo embolica.

I.V.: intravenoso.

IC: índice cardiaco.

IFD5: inhibidores de la fosfodiesterasa

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 sildenafilo 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.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

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 bosentán 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.: 3 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.

Se valoró el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación según escalas conocidas. (Cuadros 1 y 2)

HIPERTENSION PULMONAR

Introducción

Definiciones

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, medida durante

Cuadro 1
Grados de recomendación

GRADOS DE RECOMENDACIONES	DEFINICIÓN
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que 1 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

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

Cuadro 2
Niveles de evidencia

NIVEL DE EVIDENCIA A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos* con distribución aleatoria o meta análisis
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

el cateterismo cardiaco derecho (Cuadro 3); desde el punto de vista hemodinámico se divide en HP precapilar y postcapilar.

Clasificación clínica

La HP puede presentarse en múltiples enfermedades clínicas, que han sido agrupadas por la OMS en 6 diferentes grupos. Según la clasificación actual de Dana Point 2008 (Cuadro 4). En esta nueva

Cuadro 3
Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar^a

DEFINICIÓN	CARACTERÍSTICAS	GRUPOS CLÍNICOS ^b
Hipertensión pulmonar (HP)	PAP media ≥ 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAP media ≥ 25 mmHg PEP ≤ 15 mmHg; GC normal o reducido ^c	1. Hip. Art. pulmonar 3. HP 2ª a enfermedades pulmonares 4. HP trombo embólica crónica 5. HP por mecanismo poco claro o multifactorial
HP postcapilar	PAP media ≥ 25 mmHg; PEP > 15 mmHg; GC normal o reducido ^c	2. HP causada por cardiopatía izquierda
Pasiva	GPT ≤ 12 mmHg	
Reactiva (fuera de proporción)	GPT > 12 mmHg	

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

a. Todos los valores medidos en reposo.

b. Según la tabla 4.

c. Puede haber un GC alto en casos de enfermedad hiperquinética, como los cortocircuitos sistémicos-pulmonares (sólo en la circulación pulmonar), la anemia, el hipertiroidismo, etc.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

clasificación se hicieron cambios con respecto a la previa que son importantes de resaltar:

- Grupo 1 HAP: El término usado de HAP familiar es sustituido por HAP heredable, por existir mutaciones específicas en casos esporádicos sin antecedentes familiares. Dentro de éstas se encuentran la HAP idiopática esporádica (HAPI).

El grupo de HAP asociada a (HAPA) (Cuadro 4), incluye enfermedades con representación clínica e histológica similar,

inclusive lesiones plexiformes similar a las de HAPI; en ella se incluye la esquistosomiasis, la anemia hemolítica crónica como la anemia de células falciformes, la talasemia, la esferocitosis hereditaria, la estomatocitosis, y la anemia microangiopática; también dentro de la HAPA se incluyen las cardiopatías congénitas cuya clasificación clínica se muestra en la Cuadro 6 y su clasificación anatómo-patofisiológica en la Cuadro 6.

- Grupo 1' Incluye Enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis pulmonar. Son enfermedades difíciles de

Cuadro 4

Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar
(Dana Point, 2008)

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Heredable
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endoglin (conosintangiectasia hemorrágica hereditaria)
 - 1.2.3. Desconocido
- 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
- 1.4. Asociado a (HAPA)
 - 1.4.1. Enfermedad es 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 veno-oclusiva 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 trombo-embólica 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, linfangio leiomiomatosis, 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.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

Cuadro 5

Clasificación clínica de cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos asociados a la hipertensión arterial pulmonar

A. Síndrome de Eisenmenger

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) obidireccional. Puede haber cianosis y eritrocitosis y varios órganos pueden verse afectados.

B. HAP asociada a cortocircuitos sistémicos-pulmonares

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

C. HAP con defectos pequeños*

En casos con defectos pequeños el cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática.

D. HAP después de la cirugía cardíaca correctiva

Se ha corregido la enfermedad cardíaca congénita, pero la HAP continúa presente tras la cirugía o 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.

Cuadro 6

Clasificación anatómica-patofisiológica de los cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos asociados a la HAP. (modificado después de Venecia 2003)

1. TIPO

1.1 Cortocircuitos pretricuspidéos 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 postricuspidéos 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 \leq 2 cm y CIV \leq 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.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

clasificar comparten algunas características con HAPI pero con diferencias importantes. Son una categoría distinta pero no totalmente separada del grupo 1 HAP.

PATOLOGIA DE LA HP

Los hallazgos patológicos en la hipertensión pulmonar se pueden resumir en:

GRUPO 1, HAP: hipertrofia de la media, proliferación y fibrosis de la íntima, engrosamiento de la adventicia, lesiones complejas. No afecta las venas pulmonares.

GRUPO 1': Incluye la enfermedad veno oclusiva pulmonar, afecta las venas septales y las vénulas preseptales con lesiones fibróticas oclusivas, y afecta arterias pulmonares distales.

GRUPO 2: causada por cardiopatía izquierda., aumento de tamaño y ensanchamiento de venas pulmonares

GRUPO 3, HP causada por hipoxemia: hipertrofia medial y proliferación obstructiva de la íntima de las arterias pulmonares distales.

GRUPO 4. HPTC: trombos organizados adheridos a las paredes arteriales y en las zonas no ocluidas puede desarrollarse una arteriopatía indistinguible de la HAP, incluyendo lesiones plexiformes.

GRUPO 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales: se incluyen enfermedades heterogéneas con cuadros patológicos de etiología poco clara o multifactorial.

Patobiología de la HP

GRUPO 1. Se desconocen los procesos que inician los cambios patológicos. Tiene una patobiología multifactorial que afecta varias vías bioquímicas y tipos de células. Las resistencias pulmonares aumentan por vasoconstricción, remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, inflamación y trombosis. La disfunción endotelial genera subproducción crónica de vasodilatadores y agentes antiproliferativos (óxido nítrico y prostaciclina) y sobreexpresión de sustancias vasoconstrictores y proliferativos (tromboxano A y endotelina 1).

GRUPO 2. La HP por cardiopatía izquierda se debe a transmisión pasiva retrógrada (Cuadro 3). En estos casos el gradiente transpulmonar y las resistencias pulmonares son normales, aunque estas últimas pueden subir por aumento del tono vasomotor o por remodelado, como hipertrofia de la media y proliferación de la íntima.

GRUPO 3. La HP es causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia. Los mecanismos son múltiples: vasoconstricción hipóxica, la tensión mecánica de los pulmones hiperinflados, pérdida de los capilares, inflamación y efectos tóxicos del humo del tabaco.

GRUPO 4. En este caso la HP es por falta de resolución de masas embólicas agudas que luego se fibrosan y causan obstrucción mecánica de las arterias pulmonares.

GRUPO 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales.

Genética, epidemiología y factores de riesgo de HP

No hay datos comparativos sobre la prevalencia de los diferentes grupos de HP, pero un estudio que utilizó una definición de PAP sistólica de >40 mmHg reportó que 79% eran del grupo 2 (cardiopatía izda.), 10% eran del grupo 3 (enfermedades pulmonares), 4% del grupo 1 (HAP), <1% del grupo 4 y en 7%, no se pudo definir el diagnóstico.

Grupo 1. La prevalencia de HAP y la de HAPI es de 15 y de 5.9 casos/ millón de población adulta. Cuando la HAP se desarrolla en un contexto familiar existen mutaciones de línea germinal en el receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2 en el 70% de los casos. 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 β .

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).

Se han identificado factores de riesgo para HP, que se clasifican en definitivos, probables, posibles o improbables. Definitivos, como en el caso de los inhibidores del apetito en la década de los sesenta, probable es cuando un estudio de casoscontroles de un único centro demostró asociación. Los niveles de riesgo de diferentes fármacos y toxinas aparecen en la Cuadro 7.

Grupo 2. No se han identificado conexiones genéticas específicas. El 60% de los pacientes con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (VI) y el 70% de los pacientes con disfunción diastólica aislada del VI pueden presentar HP. En las enfermedades valvulares izquierdas, la prevalencia de la HP aumenta con la gravedad del defecto y de los síntomas.

Cuadro 7

Nivel de riesgo actualizado de fármacos y toxinas que inducen a la HP

DEFINITIVO	POSIBLE	PROBABLE	IMPROBABLE
Aminorex	Cocaína	Anfetaminas	Anticonceptivos orales
Fenfluramina	Fenilpropanolamina	L-triptofano	Estrógenos
Dexfenfluramina	Hierba de San Juan	Metanfetaminas	Humo de Tabaco
Aceite de colzaTóxico	Agentes quimioterapéuticos		
Benfluorex	Inhibidores de recaptación selectiva de Serotonina		
	Pergolida		

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

Grupo 3. La HP es causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia. El polimorfismo del gen de la serotonina parece determinar la gravedad de la HP en pacientes hipoxémicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Según unas series 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%). En la enfermedad pulmonar intersticial, la prevalencia de HP es del 32 al 39%. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema conlleva una prevalencia más alta de HP.

Grupo 4. HPTC: Reportes recientes indican que la prevalencia de la HPTC es del 3,8% en sobrevivientes de embolias pulmonares agudas, la mayoría cree que la 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).

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.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (GRUPO 1)

El término hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1) se utiliza para la enfermedad clínica caracterizada por la presencia de HP precapilar (Cuadro 3) en ausencia de otras causas de HP precapilar y por tanto es un diagnóstico de exclusión.

HAP incluye un grupo heterogéneo de enfermedades (Cuadro 4), que comparten una similar presentación clínica y hemodinámica, y cambios patológicos en la microcirculación pulmonar virtualmente idénticos. La HP produce un aumento en la RVP que produce sobrecarga del ventrículo derecho (VD), hipertrofia y dilatación, del mismo y finalmente su fracaso y la muerte.

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 genéticos.

Presentación clínica

La alta sospecha clínica del médico es primordial para poder hacer el diagnóstico ya que los síntomas son inespecíficos. El síntoma más común es la disnea de esfuerzo. Otros síntomas son: fatiga, debilidad, dolor torácico y síncope.

Al examen físico se encuentran: elevación paraesternal izquierda, un componente pulmonar del 2do ruido cardíaco acentuado (S2), soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea, soplo diastólico de insuficiencia pulmonar y un 3er sonido del VD. Pacientes con enfermedad más avanzada pueden presentar ingurgitación yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis y extremidades frías.

El examen físico puede aportar datos que sugieren la causa de la HP, por ejemplo la presencia de telangiectasias, ulceración digital y esclerodactilia en la escleroderma y los crépitos pueden indicar enfermedad pulmonar. Si se encuentra acropaquia digital en HAPI, deberían buscarse diagnósticos alternativos, como CC o EVOP.

Electrocardiograma

El ECG puede proporcionar evidencia que respalde la HP: hipertrofia y sobrecarga del VD y dilatación auricular derecha. La hipertrofia del VD se encuentra en el 87% de los pacientes con HAPI y la desviación del eje hacia la derecha en el 79%. La ausencia de estos no excluye la presencia de HP. La sensibilidad (55%) y la especificidad (70%) del ECG son insuficientes para convertirse en una herramienta de exploración para detectar una HP.

Las arritmias ventriculares son raras. Las arritmias supraventriculares pueden estar presentes en estados avanzados, en particular el aleteo (flutter) auricular y la fibrilación auricular.

Radiografía torácica

Es anormal en el momento del diagnóstico en el 90% de los pacientes con HAPI. Los hallazgos incluyen: aumento del tamaño del tronco principal de la arteria pulmonar y sus ramas principales, amputación brusca de la vascularización periférica y cámaras derechas agrandadas en casos avanzados. La radiografía permite excluir enfermedades pulmonares asociadas (grupo 3) (Cuadro 4) y la hipertensión venosa pulmonar causada por cardiopatía izquierda (grupo 2). En general, el grado de la HP no está en correlación con el de las anomalías radiográficas.

La alta sospecha clínica del médico es primordial para poder hacer el diagnóstico ya que los síntomas son inespecíficos. El síntoma más común es la disnea de esfuerzo. Otros síntomas son: fatiga, debilidad, dolor torácico y síncope.

Al examen físico se encuentran: elevación paraesternal izquierda, un componente pulmonar del 2do ruido cardíaco acentuado (S2), soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea, soplo diastólico de insuficiencia pulmonar y un 3er sonido del VD. Pacientes con enfermedad más avanzada pueden presentar ingurgitación yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis y extremidades frías.

El examen físico puede aportar datos que sugieren la causa de la HP, por ejemplo la presencia de telangiectasias, ulceración digital y esclerodactilia en la escleroderma y los crépitos pueden indicar enfermedad pulmonar. Si se encuentra acropaquia digital en HAPI, deberían buscarse diagnósticos alternativos, como CC o EVOP.

Pruebas de función pulmonar y análisis de gases en sangre arterial

Su utilidad es descartar enfermedad pulmonar parenquimatosa, de la vía aérea o trastorno de la ventilación alveolar como causas de HP. Es frecuente que los pacientes con HP tengan una DLCO

disminuida (60-80% del predicho) y una reducción del volumen pulmonar de leve a moderada. En los pacientes con esclerosis sistémica la disminución severa de la DLCO es un factor pronóstico para desarrollar posteriormente HP. En los gases arteriales en reposo, la pO_2 es normal o ligeramente más baja de lo normal y la pCO_2 puede estar disminuida por hiperventilación alveolar.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica debe 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 de regurgitación tricuspídea = $4 \times v^2$ (velocidad de regurgitación tricuspídea). Esta 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 ecocardiografía 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 PAP media a partir de la presión sistólica de la AP es posible (PAP media = $0,61 \times$ presión sistólica de la AP + 2 mmHg). Esto podría permitir la utilización de medidas Doppler, empleando una definición establecida de la HP como PAP media \geq 25 mmHg.

En aquellos con regurgitación tricuspídea grave, el uso de la ecuación de Bernoulli simplificada 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 mmHg.

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.

Siempre deberían considerarse otras variables ecocardiográficas que puedan levantar o reforzar sospechas de HP independientemente de la velocidad de regurgitación tricuspídea. Éstas incluyen:

1. Un aumento de la velocidad de regurgitación de la válvula pulmonar
2. Una breve aceleración del tiempo de eyección del VD hacia la AP.
3. Dilatación de las cavidades derechas del corazón.
4. Forma y función anómalas del tabique interventricular.
5. Aumento en el grosor parietal del VD, dilatación de AD, y dilatación de la AP principal.

Este grupo de trabajo propone criterios para detectar la HP, con base en la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y en la presión sistólica de la AP, calculada según Doppler en reposo suponiendo una presión atrial derecha normal de 5 mmHg y variables ecocardiográficas adicionales. Cuadro 8.

Gamagrafía pulmonar de ventilación /perfusión

Este estudio debe realizarse para descartar enfermedad tromboembólica. Es más sensible que la TC. Un estudio de probabilidad normal o baja excluye HPTC, con sensibilidad del 90-100% y especificidad del 94-100%. En pacientes con HAPI suele ser normal o pueden encontrarse defectos de perfusión de aspecto moteado, pero no segmentarios.

Tomografía axial de alta resolución

La TC sirve para descartar enfermedad pulmonar intersticial y cuando hay sospecha de EVOP o HCP.

Cuadro 8

Criterios arbitrarios para calcular HP, basada en la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y la presión sistólica de la AP en reposo, por Doppler (con presión atrial derecha normal de 5 mmHg) y en las variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP

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

- a. Clase de recomendación.
b. Nivel de evidencia.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

La angiografía por TC se utiliza en la evaluación de los pacientes con HPTEC.

Arteriografía pulmonar

La arteriografía pulmonar convencional se utiliza para determinar en pacientes con HPTEC si son tributarios de EAP y puede ser de utilidad en malformaciones arteriovenosas pulmonares. Imágenes de resonancia magnética. Sirven para la valoración del tamaño, morfología y función del ventrículo derecho y permiten la valoración no invasiva del flujo sanguíneo (volumen latido, GC, distensibilidad de la AP, masa del VD) en el seguimiento de los pacientes. La disminución del volumen latido, el aumento del volumen diastólico final del VD y un descenso del volumen diastólico final de VI son de mal pronóstico. El aumento del volumen diastólico final del VD indica fracaso de esta cámara.

Análisis de sangre e inmunología

Se realizan pruebas de rutina bioquímica, hematológica y de función tiroidea en todos los pacientes. Las serológicas específicas sirven para ETC, VIH, y hepatitis. La esclerosis sistémica es la más importante de las ETC ya que tiene una alta prevalencia de HAP. En HPTC debe descartarse trombofilia realizando anticuerpos antifosfolípidos, los anticoagulantes lúpicos y los anticuerpos anticardiolípinas. La prueba de VIH es obligatoria. Si hay datos de clínicos de hepatopatía se realizan pruebas de función hepática y serología para hepatitis.

Ecografía abdominal

Este estudio puede identificar cirrosis e hipertensión portal.

Cateterismo cardiaco derecho (CCD)

El diagnóstico final de HAP se realiza mediante CCD. También sirve para valorar la gravedad del deterioro hemodinámico y analizar la vasorreactividad de la circulación pulmonar. Se buscan la PAP (sistólica, diastólica y media), presión atrial derecha, PEP y presión de VD. Se determina el GC, las saturaciones de oxígeno de la vena cava superior, de la AP y de la sangre arterial sistémica. Se calculan las RVP. Una PEP > 15 mmHg excluye HAP precapilar.

Las variables hemodinámicas que deben ser efectuadas durante cateterismo cardiaco derecho:

1. Registro de la presión enclavada pulmonar (en cuña), de la presión sistólica – diastólica – y media de arteria pulmonar.
2. Registro de la presión en retiro, de tronco AP – VD - AD
3. EL gasto cardiaco debe medirse por triplicado ya sea termodilución o Fick, este último obligatorio en casos de shunt.
4. Saturación de Oxígeno de vena cava superior, de la arteria pulmonar, y sangre arterial sistémica.
5. Medición de las resistencias vasculares pulmonares.
6. Shunts y lesiones valvulares deben de ser verificados evaluados o excluidos. Angiografía coronaria debe de ser efectuada en los casos específicos.

Prueba de vasorreactividad

Las pruebas de vasorreactividad identifican los pacientes que se pueden beneficiar de una terapia a largo plazo con BCC.

Deben usarse vasodilatadores de acción inmediata, segura y fácil de administrar cuyos efectos sistémicos sean limitados o nulos. El agente más usado en pruebas agudas es el NO (Cuadro 9), aunque el epoprostenol I.V. y la adenosina son alternativas pero pueden generar efectos sistémicos. (Cuadro 9)

Evidencia reciente sugiere un adecuado perfil de respuesta hemodinámica aguda y la posibilidad de identificar pacientes respondedores cuando se realiza la prueba de vasorreactividad con Iloprost; sin embargo falta evidencia para su validación como agente recomendable. No deben usarse los BCC orales o I.V y tampoco existe evidencia para la utilización de Sildenafil. Se define la respuesta aguda positiva aquella en la que la PAP media cae ≥ 10 mmHg para llegar a una PAP media de ≤ 40 mmHg con GC invariable o aumentado.

Los pacientes que responden positivamente en agudo, tienen más probabilidades de mostrar una respuesta constante a tratamientos de larga duración y de altas dosis de BCC y son los únicos que pueden recibir este tratamiento de manera segura. La utilidad de las pruebas vasorreactivas agudas y del tratamiento de larga duración con BCC en pacientes con otros tipos de HAP no está tan clara como en la HAPI.

En la Cuadro 10 están las recomendaciones para las pruebas de CCD y pruebas de vasorreactividad.

Cuadro 9

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	Dosisa	Incrementos ^b	Duración
Epoprostenol	IV	3 min	2-12ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosina	IV	5-10 s	50-350ug/kg/min	50 ng/kg/min	2 min
Óxido Nítrico	Inhalado	15-30 s	10-20 p.p.m.	-	5 mind

- a. Dosis inicial y dosis máxima tolerada aconsejadas (dosis máxima limitada por los efectos secundarios, como hipotensión, dolor de cabeza, enrojecimiento, etc.).
- b. Incrementos de dosis para cada intervalo.
- c. Duración de la administración en cada intervalo.
- d. Para el NO, se aconseja un único intervalo dentro del rango de dosis.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

Cuadro 10

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 planee terapia farmacológica específica para HAP.	I	C
El CCD debe realizarse para confirmar la eficacia de la terapia farmacológica específica para la HAP.	Ila	C
El CCD debería realizarse para confirmar deterioro clínico y como situación basal para evaluar el efecto de la intensificación del tratamiento y/o combinación de la terapia.	Ila	C
B		
La prueba de vasorreactividad es aconsejable en ptes. con HAPI, HAP heredable y HAP asociada a anorexígenos para detectar los tratables con altas dosis de BBC.	I	C
Se define como respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad 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 solo en centros de referencia.	Ila	C
La prueba debería realizarse con óxido nítrico como vasodilatador.	Ila	C
La prueba de vasorreactividad debería realizarse en otros tipos de HAP.	Ila	C
La prueba de vasorreactividad puede realizarse con epoprostenol i.v. o adenosina i.v.	Ilb	C
No se recomienda el uso de un CCB oral o i.v 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 al 5).	III	C

a. Clase de recomendación.

b. Nivel de evidencia.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO (Ver figura 1)

La sospecha de HP es eminentemente clínica y se fundamenta en los síntomas, presencia de factores de riesgo, hallazgos al examen físico y los resultados de la radiografía del tórax y el ECG. Una vez que se sospecha HP se debe realizar la ecocardiografía transtorácica para su detección.

Si la valoración no invasiva es compatible con HP, el siguiente paso es descartar las causas más comunes que son las enfermedades del grupo 2 y 3 con los resultados del ecocardiograma transtorácico, pruebas de función pulmonar (oximetría nocturna, si fuera necesaria), gases arteriales y la TC de alta resolución torácica. Si se descartan esos grupos o si la HP pareciera «desproporcionada» por su gravedad, realizar gammagrafía de ventilación/perfusión. Si muestra múltiples defectos de perfusión segmentaria, se plantea el diagnóstico del grupo 4: HPTC. El diagnóstico final de HPTC (y la valoración de idoneidad de una endarterectomía pulmonar) precisarían angio-TAC, un CCD y una angiografía pulmonar selectiva. La TC también puede mostrar indicios que indiquen el grupo 1': EVOP/HCP.

Si la gammagrafía de ventilación/perfusión es normal o únicamente revela defectos de perfusión dispersos, subsegmentarios, se hace el diagnóstico provisional del grupo 1: HAP o las enfermedades más raras del grupo 5. Pruebas diagnósticas específicas adicionales, que incluyen hematología, bioquímica, inmunología, serología y ultrasonografía, permitirán concretar el diagnóstico final. La Cuadro 11 describe el manejo adicional según la probabilidad de HAP, incluyendo indicaciones para el CCD.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

La Cuadro 12 describe los grados de recomendación en la estrategia diagnóstica.

EVALUACIÓN DE GRAVEDAD

Parámetros clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos

El pronóstico depende de la etiología de la HAP.

La clase funcional de la OMS (Cuadro 14) continúa siendo un poderoso indicador de supervivencia. En pacientes con HAPI o HAP heredable no tratados, los datos revelaron una supervivencia media de 6 meses para la CF IV de la OMS, 2,5 años para la CF III de la OMS y 6 años para las CF I y II de la OMS. 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 mal pronóstico en HAPI.

Los índices ecocardiográficos de mejor valor pronóstico según análisis multivariable son el derrame pericárdico, el área de la aurícula derecha, el índice de excentricidad del VI y el índice Doppler del VD. La excursión sistólica del plano anular tricúspide (ESPA) también tiene valor pronóstico. La PAP sistólica calculada obtenida de la velocidad del flujo de regurgitación tricúspidea no es de valor pronóstico.

Los valores hemodinámicos en reposo medidos durante el CCD predicen el pronóstico. Éstos incluyen la saturación del oxígeno de la AP, la presión auricular derecha, el GC, la RVP y una respuesta vasorreactiva marcada. La PAP es un elemento pronóstico, menos fiable puesto que puede disminuir hacia la fase final de la enfermedad cuando fracasa el VD.

Algoritmo Diagnóstico. Figura 1

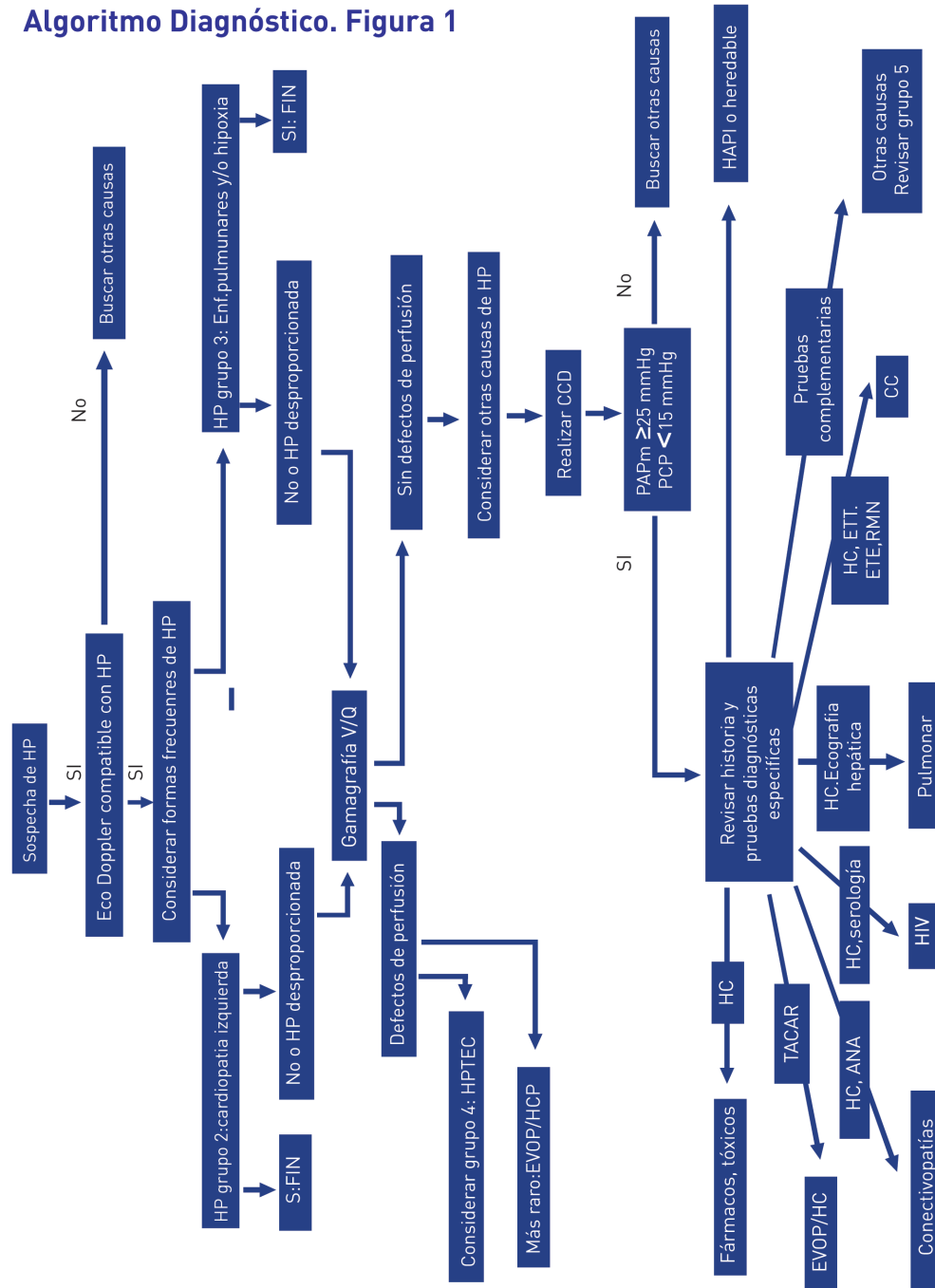


Fig. 1. Algoritmo Diagnóstico.

ANA: anticuerpos antinucleares; CC: HP asociada a cardiopatías congénitas; CCD: cateterismo cardiaco derecho; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; ETE: ecocardiografía transefágica; ETT: ecocardiografía transtorácica; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HCP: hemangiomatosis capilar; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HC: historia clínica; PAPm: presión arteria pulmonar media; PCP: presión de enclavamiento capilar. Adaptada de Galié N. et al³.

Cuadro 11

Probabilidad de diagnóstico de HAP y manejo aconsejable según el diagnóstico ecocardiográfico de HP (Cuadro 9), síntomas e información clínica adicional

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

a. Clase de recomendación.

b. Nivel de evidencia.

Cuadro 12

Recomendaciones para estrategia diagnóstica

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión en pacientes con HP inexplicada para excluir HPTC	I	C
La angiografía de la AP por TC de contraste es aconsejable en el estudio de pacientes con HPTC	I	C
Las pruebas bioquímicas, hematológicas, inmunológicas 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 hipertensión portal	I	C
La TC de alta resolución debería considerarse en todos los pacientes con HP	IIa	C
La angiografía pulmonar convencional debería considerarse en el estudio de los pacientes con HPTC	IIa	C
No se recomienda una biopsia pulmonar abierta o toracoscópica en pacientes con HAP	III	C

a. Clase de recomendación.

b. Nivel de evidencia.

Cuadro 13

Clasificación funcional de HP modificada según la clasificación de la Asociación Cardíaca Internacional de Nueva York (NYHA), OMS 1998

Clase I. Pacientes con HP sin limitación de actividad física. La actividad física habitual no produce disnea o fatiga excesiva, dolor torácico ni presíncope.

Clase II. Pacientes con HP 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 HP resultante en marcada limitación 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 HP e incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas, tienen signos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede haber disnea y/o fatiga incluso en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

Capacidad de ejercicio

Para valorar objetivamente la capacidad de ejercicio de pacientes con HAP se utilizan la prueba de marcha de 6 min (PM6M) y la prueba de ejercicio cardiopulmonar. Además de la distancia caminada, se registran la disnea durante el ejercicio (escala de Borg) y la saturación de O₂ con pulsioxímetro digital. Distancias < 332 m o < 250 m (en diferentes estudios) y desaturación de O₂ > 10% indican un pronóstico deficiente.

En la prueba de ejercicio cardiopulmonar se registran continuamente el intercambio gaseoso y la ventilación durante ejercicio. 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, así como la tasa pico de trabajo, el índice cardiaco pico, el pulso de O₂ y la eficiencia ventilatoria. El análisis multivariable de los parámetros clínicos, hemodinámicos y de ejercicio mostraron que el consumo pico de O₂ (< 10,4 ml O₂/ kg/min) y la presión arterial sistólica pico (< 120 mmHg) durante el ejercicio predicen peor pronóstico en pacientes de HAPI de manera independiente.

Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos son una herramienta no invasiva para la evaluación y observación de la disfunción del VD en pacientes con HP.

El ácido úrico sérico es un marcador del metabolismo oxidativo deficiente del tejido periférico isquémico. Altas concentraciones de ácido úrico se relacionan con menor supervivencia en pacientes con HAPI. Pero muchas veces a estos pacientes se les administra alopurinol y diuréticos lo que hace difícil interpretar esos valores. El péptido natriurético atrial y el péptido natriurético cerebral (BNP) inducen vasodilatación y natriuresis y son liberados por el miocardio en respuesta al aumento en la tensión de la pared. 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.

El valor medio basal del BNP (150 pg/ml) distingue entre los pacientes con buen o con mal pronóstico. El valor supramedio (> 180 pg/ml) se relaciona 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 pacientes con HAP asociada a esclerodermia, el NT-proBNP menor de 553 pg/ml se relaciona con una mejor supervivencia.

Los aumentos en las concentraciones en plasma del NT-proBNP durante el seguimiento se han asociado con un peor pronóstico.

Las concentraciones plasmáticas del NT-proBNP se recomiendan 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.

Evaluación pronóstica completa. Ver Cuadro 14

Definición del estado del paciente

Según los resultados clínicos, invasivos y no invasivos El estado del paciente puede definirse como:

Estable y satisfactorio. Estos pacientes deben cumplir con la mayoría de los resultados de la columna «Mejor pronóstico» (Cuadro 15). No tienen signos clínicos de insuficiencia del VD, CF I o II de la OMS estable o sin síncope, marcha de 6 min > 500 m, según cada paciente individualmente, un VO₂ pico > 15 ml/min/kg, concentraciones plasmáticas de NT-proBNP normales o casi normales, ausencia de derrame pericárdico, ESPAT > 2 cm, presión auricular derecha < 8 mmHg e IC ≥ 2,5 l/min/m².

Estable y no satisfactorio. Este paciente, a pesar de su estabilidad, no alcanza el estado deseable. No se cumplen algunos de los límites descritos antes para estado estable y satisfactorio, incluidos en la primera columna de la Cuadro 15. Ellos precisan una reevaluación y una consideración de tratamiento adicional o diferente con nueva evaluación completa en el centro de referencia.

Inestable y empeorando. Estos pacientes cumplen con lo enunciado en la columna «Peor pronóstico» (Cuadro 15). Hay evidencia de evolución de los síntomas y signos de insuficiencia del VD,

Cuadro 14

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 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
NI o casi normal	BNP/NT-proBNP	Muy elevadas y en aumento
No derrame pericárdico ESPAT ^b > 2 cm	Ecocardiográficos	Derrame pericárdico 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 tricuspídeo;

IC: índice cardiaco; PAD: presión atrial derecha; PM6M: prueba de marcha de 6 min.

a. Depende de la edad.

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

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

Cuadro 15

Valoraciones aconsejables y tiempo para el seguimiento de pacientes con HAP

	Situación basal antes de tratamiento	Cada 3-6 meses	3-4 meses después de iniciar o cambiar el tratamiento	En caso de empeoramiento clínico
VALORACION CLINICA CAP. FUNC. OMS, ECG	SI	SI	SI	SI
PM6M b	SI	SI	SI	SI
PRUEBA DE EJERCICIO CARDIOPULMONAR b	SI	-	SI	SI
BNP/NT-proBNP	SI	SI	SI	SI
ECOCARDIOGRAFIA	SI	-	SI	SI
CCD	SI c	-	SI d	SI d

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

a. Los intervalos deberían ajustarse a las necesidades de cada paciente.

b. Normalmente se realiza una de las 2 pruebas.

c. Se recomienda (tabla 11A).

d. Debería realizarse (tabla 11A).

Cuadro 16

Recomendaciones para evaluar la gravedad y el seguimiento

Enunciado	Clasea	Nivelb
Evaluar la severidad con datos de la evaluación clínica, pruebas de ejercicio, marcadores bioquímicos y valoraciones ecocardiográficas y hemodinámicas (tabla 15)	I	C
Realizar 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

a. Clase de recomendación.

b. Nivel de evidencia.

empeoramiento de la CF de la OMS, sea de II a III o de III a IV, una marcha de 6 min < 300 m, un VO_2 pico < 12 ml/min/kg75, aumento de las concentraciones plasmáticas del BNP/NT-proBNP, evidencia de derrame pericárdico, ESPAT < 1,5 cm, presión auricular derecha > 15 mmHg y en aumento, o un IC \leq 2 l/min/m² y en descenso. Los signos clínicos de aviso son aumento del edema y/o la necesidad de intensificar la terapia diurética, la aparición o aumento de la frecuencia/gravedad de angina, que puede ser un indicio del deterioro de la función del VD, y la aparición o aumento de la frecuencia del síncope, mal signo pronóstico que precisa atención inmediata puesto que anuncia insuficiencia cardiaca con bajo gasto. Las arritmias supraventriculares pueden presentarse en este estado y contribuyen al deterioro clínico.

Objetivos del tratamiento y estrategia de seguimiento

Los objetivos del tratamiento se deben dirigir a cumplir con los criterios de la «Definición de estable y satisfactorio» y los resultados en la columna «Mejor pronóstico» de la Cuadro 15.

Los valores deberían ajustarse a cada paciente individualmente. Por ejemplo, una PM6M > 400 m suele considerarse aceptable para los pacientes con HAP. Los más jóvenes a menudo pueden caminar 500 m o más a pesar de presentar HP grave y disfunción del VD. En ellos, 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 VO_2 pico, el pulso de O_2 , la presión sanguínea sistólica pico durante el ejercicio, la relación ventilación min/producción de dióxido de carbono (eficacia

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

ventilatoria) proporcionan información importante sobre la función del VD durante el ejercicio. 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 no están totalmente definidas, los pacientes con enfermedad más avanzada, datos de falla ventricular derecha, o que requieren terapia de combinación serán valorados cada 3 meses o menos; y los pacientes más estables cada 6 meses. En la Cuadro 15 se recomienda cuando realizar las diferentes pruebas en estos pacientes.

Las recomendaciones para la evaluación de gravedad y seguimiento aparecen resumidas en la Cuadro 16.

TERAPIA

A pesar de nuevos medicamentos y que se ha reportado un descenso en la mortalidad y las hospitalizaciones, esta condición continúa siendo una enfermedad crónica sin cura. El abordaje depende de: 1- fármacos, 2-evaluación de gravedad, 3-medidas generales y de apoyo, 4-la valoración de vasoreactividad, 5- cálculo de la eficacia y la combinación de diferentes fármacos e intervenciones.

Medidas generales

Brindar 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.

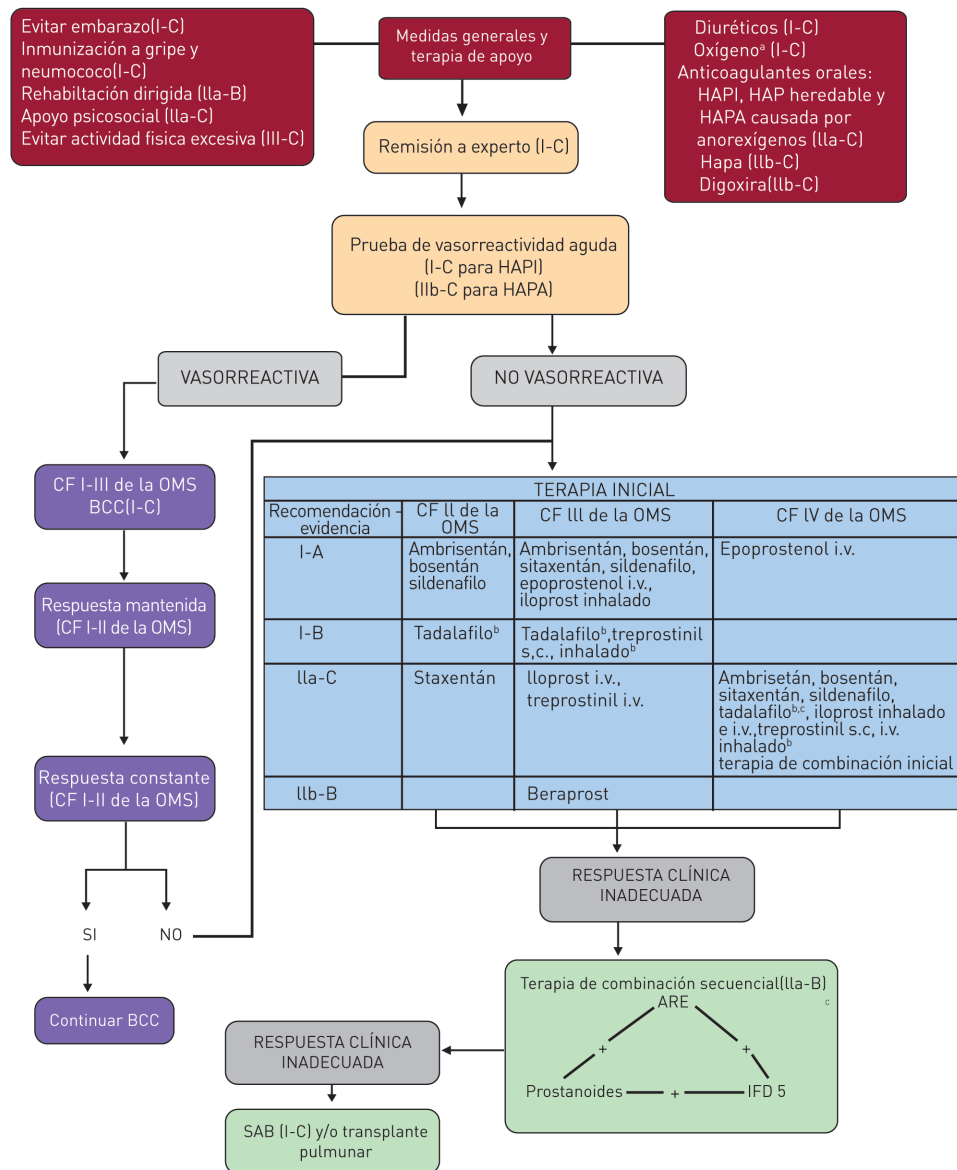


Fig. 2. Algoritmo de tratamiento para HAP Grupo 1.

El diagnóstico suele conferir cierto grado de aislamiento social. Se debe 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**

Los pacientes deben permanecer activos dentro de los límites de sus síntomas. La dificultad leve para respirar es aceptable, pero deberían evitar esfuerzos que les produzcan gran dificultad para respirar, mareos o dolor torácico. Por ello, los pacientes deben evitar una actividad física excesiva que cause síntomas dolorosos, pero si se encuentran en baja forma

física, deberían hacer ejercicios de rehabilitación dirigida. Hay evidencia creciente de 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 documentación de que el embarazo está relacionado en el 30-50% de mortalidad en pacientes con HAP, por ello la HAP es una contraindicación para el embarazo. 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

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

etonogestrel, son efectivos para la anticoncepción y evitan consecuencias potenciales como aquellas incluidas en la minipíldora de la antigua generación.

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, raras veces produce una reacción vasovagal cuando es insertado, lo que puede ser mal tolerado en una HAP grave. También puede utilizarse una combinación de ambos métodos. La paciente que se embaraza debería ser informada del alto riesgo y se le debería hablar 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. 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, además de anticoagulación oral.

• Desplazamientos

Los efectos fisiológicos conocidos de la hipoxia apuntan que durante el vuelo, debe administrarse 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. Los aviones comerciales actuales tienen presurización equivalente a 1600-2500m sobre el nivel del mar, por lo cual los pacientes con HP deberían utilizar oxígeno suplementario durante el vuelo si la duración es mayor a 2 horas. Hay que recomendar a los pacientes que viajen con información escrita acerca de su HAP y que sepan cómo contactar 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. 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, primera causa de muerte en el 7% de los casos. 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 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 toman 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 Cuadro 17.

TERAPIA DE APOYO

Anticoagulantes orales

Dado que se encuentra una alta prevalencia de lesiones trombóticas vasculares en la autopsia de pacientes con HAPI y que se han reportado anomalías en las vías de coagulación y fibrinolíticas amén de la presencia de factores de riesgo no específicos para el tromboembolismo venoso (insuficiencia cardíaca e inmovilidad), se recomienda la anticoagulación oral en la HAP. La evidencia a favor de la anticoagulación oral generalmente es retrospectiva y se limita a pacientes con HAPI, HAP heredable y HAP causada por anorexígenos. 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.

El INR en HAPI debe mantenerse de 2 a 3. 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, aumento en la presión venosa central, congestión hepática, ascitis y edema periférico. Aunque no hay ningún

Cuadro 17
Recomendaciones para medidas generales

Enunciado	Clasea	Nivelb
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	Ila	C
Debería considerarse ofrecer apoyo psicológico a los pacientes con HAP	Ila	C
Debe administrarse O ₂ en vuelo para pacientes en CF III y IV de la OMS y para aquellos con presión de O ₂ en sangre arterial persistentemente <8 kPa (60 mmHg)	Ila	C
Utilizar anestesia epidural cuando sea posible en vez de general para cirugía electiva	Ila	C
No se recomienda una actividad física excesiva que cause síntomas	III	C

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

ECDA de diuréticos en la HAP, la experiencia clínica revela beneficios sintomáticos en pacientes con sobrecarga de fluidos tratados con esta terapia, 4970% de los pacientes con diagnóstico de HP son tratados con diuréticos. La elección y la dosis del diurético 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 hipokalemia y los efectos de la disminución del volumen intravascular que llevan a la insuficiencia prerrenal.

Oxígeno

Aunque la administración de O₂ reduce la RVP en pacientes con HAP, no hay datos aleatorizados que indiquen que su uso a largo plazo resulta beneficioso. La mayoría de los pacientes con HAP, excepto aquellos con cardiopatías congénicas 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 avanzado. La recomendación se basa en la evidencia de pacientes con EPOC; si la Pa O₂ es consistentemente < 8 kPa (60 mmHg), se les aconseja usar O₂ para llegar a un valor > 8 kPa durante al menos 15 h/día.

Debe considerarse la administración de O₂ ambulatorio si hay evidencia de beneficio sintomático y de desaturación corregible durante el ejercicio. Desaturación nocturna (menor de 90%, en por lo menos 5% del total del registro nocturno de oximetría) se les recomienda la suplencia de oxígeno de la noche por 12 horas, siendo necesario evaluar un registro de oximetría que verifique la efectividad de la terapia.

A los pacientes con síntomas sugestivos de apnea e hipoapnea del sueño e HTP, por lo general leve o moderada, se les realiza una polisomnografía, en cuyo caso la terapia es con CPAP o BiPAP logrando reducciones de 3 a 6 mmHg en la Presión arterial media pulmonar.

Digoxina

La digoxina mejora el gasto cardiaco de forma aguda en la HAPI, pero se desconoce su eficacia cuando se administra de manera crónica. Puede tomarse para enlentecer la respuesta ventricular en los pacientes con HAP que desarrollan taquiarritmias auriculares.

TERAPIA FARMACOLÓGICA ESPECÍFICA

Bloqueadores de los canales de calcio

La hipertrofia, la hiperplasia y la vasoconstricción de las células de músculo liso contribuyen a la patogénesis de la HAPI, por ello se usan los vasodilatadores, principalmente los BCC. Se ha visto que sólo un pequeño número de pacientes con HAPI con respuesta favorable a la prueba aguda de vasoreactividad en el momento del CCD, mejoran con los BCC. Nunca se debe utilizar bloqueadores de canales de calcio sin realizar previamente pruebas de vasoreactividad pulmonar aguda con vasodilatadores.

Los BCC utilizados en estudios conocidos han sido la nifedipina, el diltiazem y el amlodipino. La elección de BCC se basa en la frecuencia cardiaca del paciente en la situación basal, si hay bradicardia relativa se favorece el nifedipino y la amlodipina y taquicardia relativa se 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 de 20 a 40 mg para el amlodipina.

Se aconseja comenzar con una dosis más baja, i.e. 30 mg de nifedipina de liberación lenta b.i.d, 60 mg de diltiazem t.i.d o 2,5 mg de amlodipino una vez al día y subir la dosis prudentemente hasta llegar a la máxima tolerada. La hipotensión sistémica y el edema periférico de extremidades inferiores, constituyen los factores que restringen el aumento de la dosis. Los pacientes con HAPI que cumplen los criterios para una respuesta vasodilatadora positiva y que son tratados con un BCC, deben tener un seguimiento cercano, tanto por la seguridad como por la eficacia y deben ser revalorados a los 3 ó 4 meses de terapia, incluyendo el CCD, pues solo 10-15% tienen test de vasoreactividad positivo y apenas la mitad muestra respuesta clínica.

Si el paciente no muestra una respuesta adecuada (ver Fig. 2), definida por estar en CF I/II de la OMS y notable mejoría hemodinámica, se debe iniciar una terapia de HAP adicional. Aquellos que no fueron sometidos a un estudio de vasoreactividad 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 asociada a ETC y estos pacientes a menudo no toleran bien una dosis alta de BCC.

Cuadro 18
Terapia de Apoyo

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
Los diuréticos están indicados en pacientes con HAP y signos de insuficiencia del VD y retención de líquidos	I	C
O ₂ a largo plazo está indicado en pacientes con HAP si la presión de O ₂ en sangre arterial es consistentemente < 8 kPa (60 mmHg) ^c	I	C
Considerar anticoagulantes orales en pacientes con HAPI, HAP	Ila	C
Heredable y HAP causada por el uso de anorexígenos	Ilb	C
Considerar anticoagulantes orales en pacientes con HAPA Pensar en digoxina en pacientes con HAP y taquiarritmias auriculares para disminuir la respuesta ventricular	Ilb	C

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

Prostanoides

La prostaciclina, producida predominantemente por las células endoteliales, induce una potente vasodilatación de todos los lechos vasculares. Es el inhibidor endógeno más potente del agregado de plaquetas y también parece tener actividades citoprotectora y anti-proliferativa. En pacientes con HAP se ha demostrado la desregulación de las vías metabólicas de la prostaciclina, como se comprueba por la reducción de la expresión de la prostaciclina sintetasa en las arterias pulmonares y de los metabolitos urinarios de la prostaciclina.

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 efectos farmacodinámicos similares desde el punto de vista cualitativo.

Septostomía atrial con balón (SAB)

Como los pacientes con síndrome de Eisenmenger y aquellos con HAPI y foramen oval persistente (FOP) tienen mejor supervivencia que los que no tienen FOP, se recomienda la SAB, como

Cuadro 19

Terapia Farmacológica Específica

BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO	Tratamiento oral Indicado solo si prueba de vasoreactividad es positiva
	Nifedipino de liberación lenta si hay bradicardia relativa, dosis recomendada 120mg a 240mg día vo., iniciar 30mg bid., Diltiazem si hay taquicardia relativa 240 a 720mg día vo., iniciar 60mg tid vo Amlodipina si hay bradicardia relativa de 20mg a 40mg día vo, iniciar 2,5 mg día vo, hasta llegar a la dosis máxima tolerada
Vigilar por	Hipotensión sistémica, edema periférico
Revaloración	Cada 3 4 meses hasta con CCD
Respuesta adecuada	Clase funcional I o II sino iniciar terapia de HAP adicional
PROSTANOIDES	
Epoprostenol	Tratamiento intravenoso Indicado en HAPI, HPTC no quirúrgica, HAPA, clase funcional III y IV
	Dosis óptima 20-40ng/kg/min iniciar con 24ng/kg/min, dosis se aumentan según los efectos
Vigilar por	Disfunción de la bomba de infusión, infección local, obstrucción del catéter y sepsis
Iloprost	Tratamiento intravenoso, oral, aerosol Indicado en HAPI, HAPA HPTC no quirúrgica, clase IIIIV.
	6-9 inhalaciones día, 2,5 5 mcg/inhalación
Vigilar por	Enrojecimiento, dolor mandibular, usualmente bien tolerado
Treprostinil	Tratamiento intravenoso, subcutáneo, inhalado indicado para HAPI, enfermedades congénitas cardiacas, para clase III o IV
	Mejores efectos en aquellos que toleran dosis de 13,8ng/kg/min, dosis inicial es de 12ng/kg/min, dosis óptima varía entre 20-80ng/kg/min
Vigilar por	Dolor local de la infusión

TABLA 20

ANTAGONISTAS DE LA ENDOTELINA

Bosentan antagonistas del receptor endotelina B y A	Tratamiento oral HAPI, HAPA, Síndrome Eisenmenger
	Dosis inicial 62,5 mg bid y se ajusta a 125mg bid después de 4 semanas
Vigilar por	Hepatotoxicidad, reducción de hemoglobina, espermatogénesis deficiente, la elevación de transaminasas por encima de tres veces el valor normal se produce en el 11%, estas elevaciones son asintomáticas, mejoran o se resuelven al disminuir la dosis, monitorizar las PFH mensualmente
Ambrisentan selectivo contra receptor endotelina A	Tratamiento oral HAPI, HAPA, HAP HIV
Vigilar por	Hepatotoxicidad, edema periférico

TABLA 21

INHIBIDORES FOSFODIESTERASA 5

Sildenafil	Tratamiento oral HAPI, HAPA, HPTC
	Dosis varía entre 20 – 80mg tid, dosis aprobada es de 20mg tid, pero el efecto sostenido se obtiene con 80mg tid, se recomienda ajuste ascendente de la dosis
Vigilar por	Cefalea, enrojecimiento, epistaxis
Tadalafil	Dosis 5,10,20,40 mg/día
TERAPIA COMBINADA	
Dudas	Seguridad, eficacia a largo plazo no se ha estudiado
	Terapia combinada simultánea (se inician dos tratamientos a la vez) Terapia combinada aditiva (se adiciona un segundo o tercer tratamiento a la terapia previa) Se desconoce actualmente cual de los 2 es mejor

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

TABLA 22

Interacciones entre fármacos potencialmente importantes con terapias dirigidas a la HAP

FARMACO HP	MECANISMO DE INTERACCION	FARMACO QUE INTERACTUA	INTERACCION
AMBRISENTAN	¿?	Ciclosporina Ketoconazol	La prudencia es necesaria al coadministrar Ambrisentan con ciclosporina y ketoconazol
BOSENTAN	Inductor CYP3A4	Sildenafil	Niveles de Sildenafil caen 50%; niveles de Bosentan aumentan 50%. Pueden no requerir ajustes.
	Sustrato CYP3A4	Ciclosporina	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	HMGCoA reductasa inhibidores	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.
	Inductores CYP2C9 y CYP3A4	Anticonceptivos hormonales	Disminuyen los niveles hormonales. Anticoncepción poco fiable.
SITAXETAN	Inhibidor CYP2C9	Warfarina	Inhibe el metabolismo de la warfarina, es necesario reducir la dosis de warfarina un 80% cuando se comienza con el sitaxentan y se debe intensificar la observación del INR.
	Inhibición del transportador OATP (?)	Ciclosporina	Aumentan las concentraciones de sitaxentan; combinación contraindicada
SILDENAFILO	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 HMGCoA 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.
	cGMP	Nitratos, nicorandil	
	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.
	cGMP	Nitratos, nicorandil	Hipotensión sistémica profunda; combinación contraindicada.

tratamiento para la HAPI. La apertura septal obliga al flujo de derecha a izquierda por la hipertensión derecha, lo que descomprime dichas cámaras, aumentando la precarga del VI y el gasto cardiaco. Esto mejora también el transporte sistémico de O₂ a pesar de la desaturación arterial de oxígeno y disminuye la hiperactividad simpática.

El procedimiento debe hacerlo un operador experimentado en el acceso endovascular e intracavitario y realizarse en una sala de hemodinamia debidamente equipada para ello. Se recomienda la técnica de septostomía más dilatación gradual con balón, y no la original de cuchilla. La SAB no está indicada en pacientes en fase terminal y que presenten una PAD basal media > 20 mmHg y una saturación de oxígeno en reposo < 80% en aire ambiente. Antes de plantearse la SAB los pacientes deben seguir una terapia médica óptima, que debe incluir un acondicionamiento con fármacos inotrópicos i.v. Existe clara evidencia de un beneficio en pacientes de CF IV de la OMS con insuficiencia cardiaca derecha refractaria a la terapia médica o con graves ataques sincopales. También se plantea en pacientes que esperan trasplante o cuando ya no hay terapia médica disponible. La HAPI grave ha sido la principal indicación de SAB en adultos, aunque otras incluyen HAP asociada a CC corregida quirúrgicamente, ETC, HPTC distal, EVOP y en la hemangiomatosis capilar pulmonar.

La evidencia muestra mejoría en el IC, descenso de la presión arterial derecha y mejoría en la caminata de 6 minutos. Ningún estudio ha demostrado un impacto de la SAB en la supervivencia a largo plazo. La SAB es un procedimiento paliativo que debe realizarse únicamente en centros experimentados.

Trasplante

A pesar de una terapia específica, hasta el 25% de los pacientes con HAPI pueden no responder y el pronóstico de los que continúan en CF III o IV de la OMS, es malo, por ello el trasplante pulmonar es una opción importante. 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 prostanoïdes, 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 una vez hecho el diagnóstico.

Los pacientes con un mal perfil pronóstico (Cuadro 15) a pesar de terapia médica máxima deberían ser remitidos a la lista de trasplante.

En HAP se ha realizado tanto el trasplante cardiopulmonar como el pulmonar doble, y cada centro ha desarrollado su propia escogencia para cada paciente. 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 único como el doble se han llevado a cabo, aparentemente con una supervivencia similar. Sin embargo, cualquier complicación que ocurra 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 Pulmón. Aunque los pacientes con síndrome de Eisenmenger causado por cortocircuitos simples han sido tratados con trasplante pulmonar aislado y reparación del defecto cardiaco, los pacientes con defectos septales ventriculares pueden obtener un mejor resultado con el trasplante cardiopulmonar. 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.

Algoritmo de tratamiento

En la figura 2 se muestra un algoritmo de tratamiento para pacientes con HAP. Las clases de recomendación y los niveles de evidencia para los tratamientos de HAP también se pueden consultar en la Cuadro 23. La definición de la respuesta clínica a los tratamientos aparece en la Cuadro 24. Las interacciones potenciales entre fármacos están en la Cuadro 22.

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

- El algoritmo de tratamiento es solo para pacientes del grupo 1. 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 referencia a un centro experto.

- La prueba de vasorreactividad aguda debe 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 más probabilidades tienen de manifestar una respuesta aguda positiva y de beneficiarse de la terapia con altas dosis de BCC. Los pacientes vasorreactivos, deben tratarse con dosis altas de BCC; la respuesta debe confirmarse tras 34 meses de tratamiento.

- Los no respondedores a la prueba aguda de vasorreactividad que se encuentran en la clase funcional 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 tratarse con un ARE o bien con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 o un prostanoïde.

- Como no existen comparaciones frente a frente entre diferentes compuestos, se puede proponer un tratamiento de primera línea no basado en la evidencia. Dependiendo de la elección del fármaco 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.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

TABLA 23

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 canal de calcio	ICa	ICa	-
Antagonista de los receptores de endotelina			
Ambrisentán	IA	IA	IlaC
Bosentán	IA	IA	IlaC
Sitaxentán	IlaC	IA	IlaC
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5			
Sildenafil	IA	IA	IlaC
Tadalafil ^b	IB	IB	IlaC
Prostanoides			
Beraprost	-	IIBB	-
Epoprostenol (intravenoso)	-	IA	IA
Iloprost (inhalado)	-	IA	IlaC
Iloprost (intravenoso)	-	IlaC	IlaC
Treprostinil (subcutáneo)	-	IB	IlaC
Treprostinil (intravenoso)	-	IlaC	IlaC
Treprostinil (inhalado) ^b	-	IB	IlaC
Terapia inicial de combinación de fármacos	-	-	IlaC
Terapia secuencial de combinación de fármacos	IlaC	IlaB	IlaB
Septostomía auricular con balón	-	IC	IC
Trasplante pulmonar	-	IC	IC

a. Solamente en respondedores a las pruebas agudas de vasorreactividad, I para HAP idiopática, HAP heredable y HAP causada por anorexígenos; Ila para enfermedades de HAPA.
 b. Bajo revisión reguladora en la Unión Europea

Cuadro 24

Definición de respuesta inadecuada a los tratamientos de HAP

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

Algunos expertos todavía utilizan epoprostenol i.v. en pacientes de la CF III de la OMS debido a sus resultados en cuanto a supervivencia.

Se recomienda el epoprostenol i.v. continuo como terapia de primera línea para pacientes con HAP en la CF IV de la OMS debido a la mejor 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 EEUU. Aunque no se han realizado ECDA con el iloprost administrado i.v.

- Aunque en EUA 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 (Cuadro 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 un ARE prostanoides más 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 combinación.

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 (Cuadro 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.

Cuidados terminales y cuestiones éticas

El curso clínico de la HP consiste en el deterioro progresivo con intervalos de episodios de descompensación aguda. Es difícil prever cuándo morirán los pacientes a causa de una insuficiencia cardiaca. 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.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

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 inducir una orden de «no resucitar». 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 se acercan al 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. Se debe consultar al especialista en cuidados paliativos acerca de los pacientes cuyas necesidades estén más allá de la experiencia del equipo de HP.

SUBGRUPOS ESPECÍFICOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Algunas de las enfermedades incluidas en el grupo 1HAP, aunque presentan similitudes con la HAPI, tienen suficientes diferencias y necesitan comentarios específicos. Estas enfermedades comprenden las formas de HAP y HAPA (Cuadro 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.

Hipertensión arterial pulmonar pediátrica

La HAP pediátrica es similar a la enfermedad del adulto, aunque en un niño los pulmones aún estén desarrollándose. Se desconoce la incidencia y prevalencia exactas de la HAP en niños. No se ha confirmado que el pronóstico sea peor en niños con una vida media estimada en 10 meses, en comparación con los 2,8 años en adultos. Todas las formas de HAP incluidas en la clasificación clásica (Cuadro 4) han sido descritas en niños, pero la mayoría de los pacientes se presentan 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. Cada vez son más los pacientes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. 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 discusión. No se han identificado diferencias claras entre los mecanismos involucrados en el desarrollo de la HAP en niños y adultos.

Diagnóstico

Se creía, por estudios antiguos, 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 adultos, con un alcance del 10-15% de respondedores agudos o incluso menos.

Los niños a menudo se presentan más enfermos que los adultos. Los síntomas comunes son la disnea, fatiga y desarrollo insuficiente. El síncope es más frecuente en los niños, pero la insuficiencia franca del VD es un acontecimiento tardío y el niño puede morir

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

súbitamente antes de que ésta aparezca. Se aconseja realizar un estudio diagnóstico similar al que se hace en adultos. Incluso si algunas asociaciones son raras, deberían excluirse antes del diagnóstico definitivo. Es esencial obtener una historia familiar y personal minuciosa, con detalles del embarazo, el parto y del período posnatal. Puede obtenerse la PM6M y la prueba de ejercicio cardiopulmonar, pero se necesita experiencia y deben adaptarse a la edad. Para realizar el diagnóstico, se necesitan las pruebas del CCD y de vasorreactividad, hechas de la misma manera que en los adultos. En los niños estos procedimientos pueden requerir anestesia general, lo que aumenta los riesgos.

Terapia

La respuesta a la terapia es difícil de prever. El algoritmo terapéutico infantil es similar al utilizado en adultos, aunque falten ECDA específicos. Pocos estudios se han publicado para confirmar la dosis exacta de nuevas terapias aplicables en niños. La terapia debe incluir un seguimiento estricto.

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 es controversial ya que no hay estudios disponibles para niños. El uso de la aspirina en vez de dicumarínicos también resulta polémico. El acuerdo consiste en anticoagular a los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clara. Los BCC se utilizan en los respondedores, pero mantener un seguimiento estricto es obligatorio, ya que la terapia a largo plazo puede fracasar. Si hay datos disponibles con bosentán, y su farmacocinética fue evaluada en un estudio. Recientemente la Agencia Europea del Medicamento aprobó una nueva formulación pediátrica.

Hasta ahora no hay datos disponibles sobre los antagonistas selectivos del receptor de la endotelina A.

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

Las indicaciones para el epoprostenol son similares a las de 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. Hay informes de la administración de iloprost y de treprostinil por vía i.v. como en adultos. El beraprost oral sólo se utiliza en algunos países, pero la falta de pruebas sobre su eficacia es 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, aunque un reporte reciente ha demostrado alguna eficacia.

Cada vez más pacientes pediátricos reciben una terapia de combinación, aunque todavía falta evidencia. La septostomía auricular y el cortocircuito de Pott 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.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuito cardiaco congénito (grupo 1 de la clasificación clínica de la HP)

Una clasificación clínica específica (Cuadro 6) y una clasificación anatómicopatofisiológica (Cuadro 7) son útiles para definir mejor a

cada paciente individualmente con HAP asociada a CC. La prevalencia de la HAP en adultos con CC anda por ahí del 510%. La exposición persistente de la vasculatura pulmonar a un flujo sanguíneo aumentado debido a los cortocircuitos sistémicospulmonares, 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 se invierte (síndrome de Eisenmenger).

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 cerebrovasculares, anomalías de la coagulación y muerte súbita y tienen una esperanza de vida reducida, aunque muchos viven hasta la tercera o cuarta década, y algunos incluso hasta la séptima. 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 a los 3 años del 77% en comparación con el 35% en pacientes con HAPI no tratada.

De todos los pacientes con CC, aquellos con síndrome de Eisenmenger son los más gravemente afectados en términos de intolerancia al ejercicio. Es posible que la preservación de la función del VD resulte en mejor supervivencia, puesto que el VD no recibe remodelado al nacer y permanece hipertrofiado. 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, Cuadro 4) o por enfermedades pulmonares concomitantes (grupo 3, Cuadro 4). En estos casos se recomienda un estudio diagnóstico completo, como se aconseja en el algoritmo de diagnóstico.

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.

Recientemente se ha propuesto un algoritmo de tratamiento específico similar al de la figura 2. 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, aunque parece que las actividades leves son beneficiosas. El embarazo está asociado a un alto riesgo tanto para la

madre como para el feto, por lo que se desaconseja el embarazo y se recomienda la anticoncepción.

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 noche. 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 reduzca 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 hemoptisis. No hay datos acerca de esta interrogante y, por lo tanto, no se pueden realizar recomendaciones definitivas. El tratamiento anticoagulante oral puede plantearse en los pacientes con trombosis de la AP, signos de insuficiencia cardíaca y hemoptisis ausente o leve.

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.

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 OMS.

Las experiencias anecdóticas con sildenafil y tadalafil, 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, mostrando efectos hemodinámicos favorables y en la capacidad de ejercicio, aunque las líneas centrales exponen a los pacientes a un riesgo de embolia paradójica y sepsis.

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.

El trasplante pulmonar o cardiopulmonar 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 espera.

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

Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

Cuadro 25

Recomendaciones para la HAP asociada a los cortocircuito cardiacos congénitos

Enunciado	Clase ^a	Nivel ^b
El bosentán ARE esta indicado enpacientes en clase funcional III de la OMS con síndrome de Eisenmenger	I	C
Otros ARE, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y los prostanoides 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 trom-bosis AP o signos de insuficiencia cardiaca	Ila	C
El uso de 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	IIb	C
El uso de BCC no se recomienda en pacientes con síndrome de Eisenmenger	III	C

a. Clase de recomendación.

b. Nivel de evidencia.

La HAP asociada a ETC es la forma más común de HAP asociada y la más prevalente luego de HAPI; su principal exponente es la esclerosis sistémica, especialmente la variante cutáneo limitada (síndrome de CREST), pero también, lupus eritematoso sistémico, ETC mixta y, en menor grado, artritis reumatoide, dermatomiositis y síndrome de Sjögren.

La prevalencia exacta de ésta complicación es desconocida debido a diferentes criterios diagnósticos utilizados en los estudios, pero se estima entre 7 – 12% mediante la comprobación hemodinámica por CCD en grandes cohortes de pacientes con esclerosis sistémica.

En estos pacientes, la HAP puede ocurrir conjuntamente con fibrosis intersticial o como resultado de una arteriopatía pulmonar aislada. Además, la hipertensión venosa pulmonar por cardiopatía izquierda puede estar presente, por lo tanto, es fundamental determinar qué mecanismo impera, puesto que ello define el tratamiento.

Histológicamente, las lesiones presentadas por la vasculatura pulmonar, no difieren de las encontradas en HAPI, aunque hay una afectación más frecuente de las venas pulmonares. Los mecanismos fisiopatológicos que producen la HAP en pacientes con ETC se desconocen, sin embargo, la presencia de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, inmunoglobulina G y depósitos de fracción de complemento en las paredes de los vasos pulmonares sugieren la acción de un mecanismo inmunológico.

Diagnóstico

En comparación con la HAPI, los pacientes con ETC y HAP son principalmente mujeres (proporción mujeres/varones, 4:1), mayores (media de edad al diagnóstico, 66 años) y pueden presentar desórdenes concomitantes (fibrosis pulmonar, cardiopatía izquierda). Su supervivencia es más corta, de hecho, el riesgo de muerte no corregido para HAP asociada a la esclerosis sistémica en comparación con la HAPI es de 2,9 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, inclusive, pacientes aislados que parecen tener HAPI en verdad padecen ETC al realizar las pruebas inmunológicas. La TC de alta resolución es útil para evaluar la presencia

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

de enfermedad pulmonar intersticial asociada y dentro de las pruebas de función pulmonar, la 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 un ecocardiograma anual para detectar HP en pacientes asintomáticos con el espectro de enfermedades de escleroderma pero únicamente en presencia de síntomas en otras ETC, aunque no se ha aclarado la rentabilidad de esta estrategia en comparación con una exploración basada en los síntomas (véase también apartado de diagnóstico ecocardiográfico). Al igual que en otras formas de HAP, se recomienda el CCD para confirmar el diagnóstico, determinar la gravedad, descartar cardiopatía izquierda y es obligatorio si se plantea la posibilidad de iniciar tratamiento dirigido.

La proporción de respondedores en la prueba vasodilatadora aguda es más baja que en la HAPI.

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 ETC mixta. La respuesta favorable a largo plazo al tratamiento con BCC en pacientes vasoreactivos es menor que en la HAPI. Debido al riesgo-beneficio de la anticoagulación oral no comprendido del todo en estos pacientes, su administración debe ser individualizada.

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 esclerosis sistémica que participó en ECDA realizados con bosentán, sitaxentán, silde-nafilo y treprostinil s.c. ha demostrado tener efectos favorables. En

algunos de estos ensayos, la magnitud de la respuesta en el subgrupo de HAP asociada a ETC fue menor que en la HAPI.

Un ECDA de 3 meses de duración en pacientes con el espectro de enfermedades de escleroderma la terapia continua con epoprostenol i.v. mejoró la capacidad de ejercicio, los síntomas y la hemodinamia. 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.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal

La HAP es una complicación muy conocida de las enfermedades hepáticas. La hipertensión portal, más que el desorden hepático, parece ser el principal factor de riesgo determinante para desarrollar una HAP. 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 HAP. Se cree que el 1-2% de los pacientes con enfermedad hepática e hipertensión portal desarrollan HAP, pero la prevalencia de la HAP puede alcanzar el 5% entre los pacientes con enfermedad hepática avanzada evaluados para trasplante de hígado. 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 ser indistinguible del de los pacientes con HAPI o puede incluir combinaciones de síntomas y signos de la enfermedad hepática subyacente.

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. En todos los casos con una PAP sistólica aumentada debería realizarse un CCD 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 retrospectivo, 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 beta-adrenérgico, a menudo utilizados en pacientes con hipertensión portal para reducir el riesgo de hemorragia por várices, empeoran la hemodinámica y la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP portopulmonar. 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 pacientes seleccionados. En un estudio retrospectivo, el tratamiento con bosentán resultó mejor que con iloprost inhalado. 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 es una contraindicación si la PAP media es ≥ 35 mm Hg y/o la RVP es ≥ 250 dinas·s·cm⁻⁵. Se recomienda emplear la terapia de fármacos específicos para la HAP 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 recomendar en pacientes seleccionados con enfermedad hepática en etapa terminal y HP grave un trasplante combinado hepatopulmonar o hepatocardiopulmonar. La serie más extensa de

Cuadro 26
Recomendaciones para la HAP asociada a la hipertensión portal

Enunciado	Clasea	Nivelb
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	C
En pacientes con HAP asociada a HP debería considerarse el mismo algoritmo de tratamiento que en pacientes con HAPI, teniendo en cuenta las comorbilidades	IIa	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 dians.s.cm-5	III	C

a. Clase de recomendación.
b. Nivel de evidencia.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

trasplante combinado hepatopulmonar hasta ahora cuenta con una supervivencia de 3 años del 62%.

Las recomendaciones para la hipertensión arterial pulmonar asociada a la hipertensión portal están resumidas en la Cuadro 26.

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

La HAP es una complicación infrecuente entre los pacientes con VIH, sin embargo, en comparación con individuos sanos su prevalencia es mayor, estimada en 0,1 – 0,5% con una incidencia estimada de 0,1% al año. A pesar que la terapia antirretroviral altamente efectiva y el manejo agresivo de las infecciones han aumentado la esperanza de vida en estos pacientes, la prevalencia e incidencia de la HAP ha permanecido similar al periodo previo a su uso, por lo que el impacto del tratamiento antirretroviral altamente efectivo sobre la HAP es discutido.

La patogénesis de la HAP relacionada con el VIH continúa siendo incierta y no se han descubierto partículas virales en las lesiones plexiformes complejas de estos pacientes lo que sugiere que puede existir una acción viral indirecta sobre factores de inflamación y el factor de crecimiento, que actúen como desencadenantes en un paciente predispuesto.

Diagnóstico

La HAP relacionada con el VIH tiene una presentación clínica similar a la HAPI y pueden presentar otros factores de riesgo para la HAP, tales como hepatopatías (hepatitis B o C), exposición a fármacos y toxinas o embolismo pulmonar debido a toxicomanía i.v. En el momento del diagnóstico, el 71-81% de los pacientes se encuentran en una CF de la OMS avanzada. Es más probable que los pacientes con HAP relacionada con el VIH sean varones y toxicómanos por vía i.v. Más del 80% se encuentran bien controlados con la terapia antirretroviral altamente activa por lo que el recuento de CD4 no parece ser un factor de riesgo para su desarrollo.

Se recomienda realizar un ecocardiograma en pacientes con VIH y disnea inexplicable para detectar complicaciones cardiovasculares asociadas al VIH incluyendo HAP. La confirmación con un CCD es obligatoria para establecer el diagnóstico de la HAP relacionada con VIH y ausencia de cardiopatía izquierda.

La HAP es un factor de riesgo de muerte independiente en pacientes infectados por el VIH, con una supervivencia a 3 años del 21% en la mayor parte de los casos (CF III/IV de la OMS), en comparación con 84% en pacientes ligeramente sintomáticos.

Terapia

El tratamiento de la HAP relacionada con el VIH no está consolidado en comparación con otras formas de HAP debido a que solamente 3 ECDA (1 que utilizó prostanóide beraprost activo por vía oral y otros 2 con ambrisentán, antagonista de receptor de endotelina) permitieron la inclusión de pacientes con HAP relacionada con el VIH representando menos del 5% de la población total, sin embargo, se recomienda el mismo algoritmo de tratamiento que los pacientes con HAPI tomando en consideración las comorbilidades e interacciones farmacológicas.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

La anticoagulación no está recomendada de forma sistemática debido a mayor riesgo de hemorragia, anticipando adherencia al tratamiento e interacción entre fármacos. Los pacientes con HAP relacionada con el VIH parecen no ser respondedores a las pruebas de vasorreactividad por lo que no deberían recibir BCC. Varios estudios no controlados indican que el epoprostenol i.v., el treprostinil s.c. y el iloprost inhalado pueden mejorar la tolerancia al ejercicio, la hemodinamia y los síntomas en la HAP relacionada al VIH.

En el caso del sildenafil, la dosis debería ajustarse si el ritonavir y el saquinovir se coadministran, debido a la interacción entre ambos fármacos (Cuadro 22). 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.

ENFERMEDAD VENOCLUSIVA PULMONAR Y HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR (GRUPO 1')

Tanto la EVOP como la hemangiomasia capilar pulmonar son enfermedades poco comunes, con menos de 200 casos reportados mundialmente, pero cada vez más se las reconoce como causantes de HAP. Se han incluido en un subgrupo específico de la clasificación clínica (Cuadro 4, grupo 1') por las diferencias patológicas, clínicas y terapéuticas con respecto a otras formas de HAP incluidas en el grupo 1. 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 enfermedad. Estos hallazgos hacen pensar que la HAP y la EVOP pueden representar diferentes manifestaciones fenotípicas de un único espectro de enfermedad. A diferencia de la HAPI, hay un predominio masculino en la EVOP y el pronóstico es peor.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Diagnóstico

El diagnóstico de la EVOP puede confirmarse con alta probabilidad combinando la sospecha clínica, el examen físico, la broncoscopia y los estudios radiológicos. Este enfoque no invasivo puede evitar la biopsia pulmonar (estándar para confirmar el diagnóstico de EVOP) en la mayoría de los casos. La principal sintomatología es disnea de esfuerzo y de fatiga, indistinguible de la HAPI. El reconocimiento físico puede revelar acropaquia digital y crépitos 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. Esto puede explicarse por la presencia de 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 examen a realizar es la tomografía axial de alta resolución. Los hallazgos típicos que indican una EVOP son la presencia de líneas septales subpleurales más engrosadas, opacidades centrolobulares en vidrio esmerilado (que contrastan con la distribución panlobulillar hallada en la HAPI) y linfadenopatía mediastinal. La asociación de estos 3 hallazgos resultó ser el 100% precisa para la EVOP en casos de HAP, con una sensibilidad del 66%. Además, su presencia se

correlaciona cercanamente con el riesgo de edema pulmonar a causa de la terapia con epoprostenol.

Dado que la EVOP puede estar asociada a una hemorragia alveolar oculta por lo que la broncoscopia con lavado broncoalveolar puede ser una herramienta útil en la estrategia diagnóstica. 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.

Terapia

No hay ninguna terapia médica establecida para la EVOP. Lo que es más importante, los vasodilatadores y, sobre todo, los prostanoïdes deben utilizarse con gran precaución debido al alto riesgo de edema pulmonar. 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 hemangiomas capilar pulmonar. Por lo tanto, se recomienda referir con prontitud una vez establecido su diagnóstico a un centro de trasplante pulmonar para su evaluación así como para la administración de tratamiento específico por personal con amplia experiencia en donde se informe a los pacientes de sus riesgos.

La septostomía atrial puede considerarse, pero normalmente se ve limitada por la hipoxemia. La única terapia curativa para la EVOP y la hemangiomas capilar pulmonar es el trasplante pulmonar, al igual que sucede con la HAPI, no hay informes sobre la recurrencia de la enfermedad después del trasplante.

Hemangiomas capilar pulmonar

Enfermedad muy rara que puede ser difícil de diferenciar de la EVOP. Los aspectos de diagnóstico y tratamiento son muy similares. A menudo, sólo el reconocimiento patológico permite distinguir las 2 enfermedades.

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 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 no se aconseja el uso de fármacos para la HAP en otras formas de HP en centros no especializados.

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

después de 28 meses 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 mayor de 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.

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 izquierda dilatada, fibrilación auricular, cambios característicos en el perfil del flujo mitral, perfil del flujo venoso pulmonar, señales Doppler del anillo mitral e hipertrofia del VI. Datos de la evaluación del 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 adicionales.

Las características clínicas y ecocardiográficas típicas de la HP asociada a disfunción diastólica del VI son:

- Manifestaciones clínicas: mayores de 65 años, aumento de la presión arterial sistólica, aumento de la presión de pulso, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, fibrilación atrial
- Ecocardiograma: crecimiento atrio izquierdo, remodelación concéntrica del VI (pared engrosada $> 0,45$), hipertrofia del VI, hallazgos que indiquen aumento de la presión de llenado del VI
- Evaluación posterior al ecocardiograma: respuesta de síntomas con diuréticos, aumento exagerado de la presión arterial con el ejercicio, re-evaluación de la radiografía de tórax consistente con insuficiencia cardíaca.

Aunque un aumento en las presiones de llenado del lado izquierdo pueden calcularse con la ecocardiografía Doppler, las mediciones invasivas de la PEP o la presión diastólica final del VI pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico de HP causada por cardiopatía izquierda (véase cateterismo cardíaco). 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, cambios hemodinámicos del volumen en ejercicio se han propuesto para identificar disfunción del VI, pero estas herramientas diagnósticas precisan una mayor estandarización.

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

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 izquierda dilatada, fibrilación auricular, cambios característicos en el perfil del flujo mitral, perfil del flujo venoso pulmonar, señales Doppler del anillo mitral e hipertrofia del VI. Datos de la evaluación del 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 adicionales.

Las características clínicas y ecocardiográficas típicas de la HP asociada a disfunción diastólica del VI son:

- Manifestaciones clínicas: mayores de 65 años, aumento de la presión arterial sistólica, aumento de la presión de pulso, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, fibrilación atrial
- Ecocardiograma: crecimiento atrio izquierdo, remodelación concéntrica del VI (pared engrosada $> 0,45$), hipertrofia del VI, hallazgos que indiquen aumento de la presión de llenado del VI
- Evaluación posterior al ecocardiograma: respuesta de síntomas con diuréticos, aumento exagerado de la presión arterial con el ejercicio, re-evaluación de la radiografía de tórax consistente con insuficiencia cardíaca.

Aunque un aumento en las presiones de llenado del lado izquierdo pueden calcularse con la ecocardiografía Doppler, las mediciones invasivas de la PEP o la presión diastólica final del VI pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico de HP causada por cardiopatía izquierda (véase cateterismo cardíaco). 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, cambios hemodinámicos del volumen en ejercicio se han propuesto para identificar disfunción del 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).

No se ha demostrado la utilidad de las concentraciones plasmáticas del BNP para el diagnóstico de la cardiopatía izquierda en presencia de HP, porque ambas enfermedades fisiopatológicas pueden elevarlo. Tampoco la utilidad de la evaluación hemodinámica con esfuerzo o sobrecarga de fluidos. 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 VD.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas

En los candidatos a trasplante cardíaco, 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 prematura. Cuando la RVP puede disminuirse farmacológicamente (p. ej., con nitroprusiato i.v.), el riesgo puede reducirse. La insuficiencia postoperatoria aguda del VD también puede observarse en pacientes con hemo-dinámica pulmonar en situación basal normal, lo que indica que hay otros mecanismos que pueden estar implicados.

Terapia

En la actualidad no existe ninguna terapia específica para la HP causada por cardiopatía izquierda. Existen algunos fármacos (diuréticos, nitratos, hidralazina, inhibidores de ACE, los bloqueadores del receptor betaadrenérgico, el nesideritide 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 rápido por medio de una reducción en las presiones de llenado del lado izquierdo. Por lo tanto, se recomienda que el manejo de la HP causada por cardiopatía izquierda debería dirigirse hacia optimizar el tratamiento de su enfermedad subyacente. Ningún fármaco para la insuficiencia cardíaca está contraindicado a causa de la HP. 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 epoprostenol y bosentán 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 izquierda.

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.

Por lo tanto no se recomienda el uso de fármacos específicos para la HAP hasta que estudios a largo plazo no ofrezcan datos seguros, en particular de la HP «desproporcionada» asociada a cardiopatía izquierda (Cuadro 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.

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

Incluye una gama de entidades que mediante la vasoconstricción hipóxica, estrés mecánico de la hiperinsuflación pulmonar, pérdida de capilares, inflamación, efectos tóxicos del cigarro o su combinación, pueden desarrollar HP. Histológicamente pueden presentar hipertrofia de la media, proliferación obstructiva de la íntima de las arterias pulmonares distales y varios grados de destrucción del lecho vascular en enfisema, así como, zonas de fibrosis. En la EPOC, la presencia de la HP está asociada a supervivencia corta y a episodios frecuentes de exacerbación. La incidencia de HP significativa en estos pacientes con antecedente de una hospitalización

por exacerbación de su insuficiencia respiratoria es 20% y aumenta considerablemente en EPOC avanzado (> 50%). La HP es un factor pronóstico malo en las enfermedades pulmonares intersticiales, con una prevalencia estimada de 32 – 39% y la PAP es el indicador de mortalidad más importante.

Diagnóstico

Puede ser complicado identificar los síntomas clínicos y los signos físicos de la HP en pacientes con desórdenes respiratorios. En la EPOC por ejemplo, el edema periférico puede resultar de los efectos de la hipoxemia e hipercapnia sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y no por insuficiencia del VD. Por otra parte, una cardiopatía izquierda concomitante puede contribuir a elevar la PAP. Como en otras formas de HP, la ecocardiografía es la mejor herramienta de exploración para su valoración, sin embargo, una valoración fiable de la PAP sistólica solamente es factible en un número limitado de casos y es inexacta sobre todo en enfermedades respiratorias avanzadas, no obstante, el valor predictivo negativo es aceptable.

Los indicaciones para ecocardiografía de tamizaje en busca de 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.

El diagnóstico definitivo de la HP depende de las mediciones que se obtengan en el CCD. Sus indicaciones en 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 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.

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 nunca regresa a sus valores normales con este tratamiento y las anomalías estructurales de los vasos pulmonares permanecen inalteradas. 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 y a su falta de eficacia tras un uso a largo plazo. La experiencia publicada con terapia específica de fármacos para la HAP es escasa y consiste en la valoración de los efectos agudos y en pequeñas series de estudios no controlados. 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 PAPmedia < 40 mmHg porque no hay datos sistémicos con respecto a su seguridad o eficacia. 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.

convencionales porque pueden afectar al intercambio de gas debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y a su falta de eficacia tras un uso a largo plazo. La experiencia publicada con terapia específica de fármacos para la HAP es escasa y consiste en la valoración de los efectos agudos y en pequeñas series de estudios no controlados. 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 PAPmedia < 40 mmHg porque no hay datos sistémicos con respecto a su seguridad o eficacia 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.

HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (GRUPO 4)

Existe evidencia de que la HPTC también puede desarrollarse en ausencia de una embolia pulmonar previa. 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 tromboembólicos. Ciertas enfermedades se asocian a un aumento del riesgo de HPTC, incluyendo esplenectomía previa, la presencia de un cortocircuito ventriculo-auricular para el tratamiento de la hidrocefalia, desórdenes mieloproliferativos y enfermedades inflamatorias intestinales crónicas.

Diagnóstico

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 debe practicar un ecocardiograma de seguimiento después del egreso (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.

Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo

Dra. Ileana Bolaños Campos, Dr. Randall Guadamuz Vásquez, Dra. Marlen Jiménez Carro, Dra. Betty Rocha Contreras, Dr. Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Salazar Vargas



La TAC de múltiples cortes 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 cortes, no existe suficiente evidencia que indique que un angio TC normal excluya la presencia de una HPTC operable.

Si 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 tromboendarterectomía y con factores de riesgo de enfermedad coronaria. Con el fin de minimizar los riesgos y los procedimientos repetidos, estas investigaciones tendrían que ser llevadas a cabo en un centro experto en vez de en los hospitales de referencia. El diagnóstico final de la HPTC se basa en la presencia de HP precapilar (PAP media \geq 25 mmHg, PEP \leq 15 mmHg, RVP $>$ 2 unidades Wood) en pacientes con múltiples trombos/émbolos oclusivos crónicos/organizados en las arterias pulmonares elásticas (principal, lobular, segmentaria, subsegmentaria).

Terapia

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

La decisión de cómo tratar a los pacientes con HPTC debería tomarse en un centro con experiencia con base en un discusión interdisciplinaria 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 postoperatorio preoperatoria del paciente, la técnica y la experiencia quirúrgicas y el meticuloso manejo son prerequisites esenciales para conseguir el éxito después de esta intervención. 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 efectiva, la RVP puede descender drásticamente y la hemodinámica pulmonar pueden casi normalizarse. Un centro tiene suficiente experiencia en este campo si realiza al menos 20 operaciones EAP al año con una mortalidad $<$ 10%.

La terapia específica de fármacos para la HAP puede desempeñar un papel en los pacientes de HPTC, principalmente para 3 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 inoperables.

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 semanas. 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.

El trasplante pulmonar bilateral es una opción para los casos avanzados que no encajan en la EAP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol, 2009; 62: 1464 e. Disponible en versión electrónica: www.revesp.cardiol.org
2. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar. 2010. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
3. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases Ann Thorac Surg 2003;76:1457- 1464.
4. Favaloro R, Peradejordi M.A., Gómez C., Santos M., Caneva J., Klein F et.al Rev Am Med Resp 2011, 2: 74-83
5. Oudiz R.J. Pulmonary hypertension associated with left - sided heart disease. Clin Chest Med 2007; 28: 233-41
6. Reichenberger F, Voswinckel R., Encke B, Rutsch M, Fechtalli EE., Schmehl et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 922-927.