

Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar

Directores

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Juan Antonio Mazzei
Jorge Osvaldo Cáneva

Autores designados por las siguientes instituciones

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Bosio Martín Fernando
Casas Juan Pablo
Ciruzzi Julián
Ossés Juan Manuel
Schönfeld Daniel

Federación Argentina de Cardiología

Echazarreta Diego Federico
Perna Eduardo Roque

Sociedad Argentina de Pediatría

Giubergia Verónica
Haag Dora Fabiana

Sociedad Argentina de Cardiología

Diez Mirta
Vulcano Norberto Oscar

Sociedad Argentina de Reumatología

Laborde Hugo
Nitsche Alejandro

Autores invitados

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Abouzed Roberto
Barro Analía
Bertorello Fancisco Andrés
Bustos Daniela Claudia
Chertcoff Julio Felipe
Coronel María Lorena
Diez Ana Rosa
Echazarreta Andrés
Enghelmayer Juan Ignacio
Figueroa Casas Marcelo
García González Jorge Andrés
Gómez Carmen Beatriz
Malamud Patricia Nora
Maldonado Lorena Vanesa
Manti Ariel Rolando
Mazzei Mariano
Morales Rosana
Naval Norma María
Papucci Tulio
Parpaglione Carlos

Peña David Armando
Picone Alejandro
Romera Andrés
Sabas Mario Fernando
Sheridan Lucas
Silio Julio Sergio
Sveltiza Graciela
Tabaj Gabriela
Uribe Echevarría María Elisa

Federación Argentina de Cardiología

Piñeiro Daniel José

Sociedad Argentina de Cardiología

Amuchástegui Marcos
Atamañuk Andrés Nicolás
Belziti César
Bertolotti Alejandro Mario
Bortman Guillermo
Boughen Roberto
Favaloro Liliana Ethel
Favaloro Roberto

Iglesias Ricardo
Melero Marcelo
Perrone Sergio
Stewart Harris Alejandro
Talavera María Luján
Trivi Marcelo Sergio
Ubal dini Jorge

Sociedad Argentina de Reumatología

Catoggio Luis
Pisoni Cecilia
Scali Juan José

Academia Nacional de Medicina

Miguel de Tezanos Pintos

Ministerio de Salud de la Nación

María Laura Martínez

Facultad de Medicina -

Universidad de Buenos Aires

Marcelo Melero

Revisores externos

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Morandi Valeria
Schottlender Juan

Federación Argentina de Cardiología

Diez Fabián
Gregoretti Valeria

Sociedad Argentina de Cardiología

Acosta Adriana
Lescano Adrián

Sociedad Argentina de Pediatría

D'Alessandro Virginia

Sociedad Argentina de Reumatología

Casado Gustavo

Sumario

PRÓLOGO

1. INTRODUCCIÓN, DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA	272
1.1 Introducción	272
1.2 Definición	273
1.3 Clasificación clínica	274
1.4 Epidemiología y Genética	275
1.4.1 Epidemiología internacional	275
1.4.1.1 Sexo-Edad	276
1.4.1.2 Enfermedades del tejido conectivo	277
1.4.1.3 Hepatopatías crónicas	277
1.4.1.4 Infección por virus de inmunodeficiencia humana	277
1.4.1.5 Anorexígenos	277
1.4.1.6 Cardiopatías congénitas	278
1.4.2 Epidemiología en Argentina	278
1.4.3 Factores genéticos y hereditarios	279
2. DIAGNÓSTICO	279
2.1 Clínica	279
2.2 Electrocardiograma	280
2.3 Radiografía de tórax	281
2.4 Laboratorio	281
2.5 Ecocardiograma	282
2.5.1 Ecocardiograma transesofágico	284
2.6 Laboratorio de Función Pulmonar	284
2.7 Pruebas de esfuerzo	284
2.7.1 Prueba de marcha de seis minutos	284
2.7.2 Prueba de ejercicio cardiopulmonar	285
2.8 Tomografía computada y angiotomografía	285
2.8.1 Tomografía axial computada (TAC) y tomografía axial computada de alta resolución (TACAR)	285
2.8.2 Angiotomografía con contraste	285
2.9 Medicina nuclear	286
2.9.1 Centellograma ventilación/perfusión (V/Q)	286
2.10 Angiografía pulmonar	286
2.11 Resonancia magnética nuclear	286
2.12 Ultrasonografía	286
2.12.1 Ecografía Doppler abdominal	286
2.12.2 Fibroscan o elastografía hepática	286
2.13 Cateterismo cardíaco derecho	287
2.13.1 Prueba de sobrecarga con fluidos	288
2.13.2 Prueba de provocación por ejercicio	288
2.14 Prueba de vasorreactividad pulmonar aguda	288
2.15 Cateterismo cardíaco izquierdo	289
2.16 Cinecoronariografía	289
2.17 Pruebas genéticas	289
2.18 Biopsia pulmonar	290
2.19 Algoritmo diagnóstico	290
3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR - Grupo 1	292
3.1 Evaluación y pronóstico	292
3.1.1 Parámetros clínicos	292
3.1.2 Capacidad funcional	293
3.1.3 Ecocardiograma	293
3.1.4 Resonancia magnética cardíaca	293
3.1.5 Parámetros hemodinámicos	293
3.1.6 Capacidad de ejercicio	293
3.1.6.1 Prueba de la distancia caminada en seis minutos	293
3.1.6.2 Pruebas de ejercicio cardiopulmonar	293
3.1.7 Biomarcadores	294
3.1.8 Otras evaluaciones	294
3.1.9 Consideraciones	294

3.2	Medidas terapéuticas generales	296
3.2.1	Actividad física y rehabilitación supervisada	296
3.2.2	Embarazo, control de la natalidad y terapia hormonal sustitutiva en la posmenopausia	296
3.2.3	Cirugía electiva	296
3.2.4	Prevención de las infecciones	297
3.2.5	Tratamiento de la anemia	297
3.2.6	Soporte psicosocial.....	297
3.2.7	Viajes en avión y zonas de altura	297
3.3	Tratamiento farmacológico inespecífico	297
3.3.1	Anticoagulantes orales.....	297
3.3.2	Digoxina	297
3.3.3	Diuréticos	297
3.3.4	Oxigenoterapia.....	297
3.3.5	Otros	298
3.4	Terapia farmacológica específica	298
3.4.1	Bloqueantes de los canales del calcio	298
3.4.2	Antagonistas de los receptores de la endotelina	298
3.4.3	Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	299
3.4.4	Estimulantes de la guanilato ciclasa	299
3.4.5	Análogos de las prostaciclina (prostanoides) y agonistas de los receptores de prostaciclina	299
3.4.6	Monoterapia	300
3.4.7	Terapia combinada	300
3.5	Abordaje terapéutico de las complicaciones	302
3.5.1	Arritmias.....	302
3.5.2	Hemoptisis	302
3.5.3	Complicaciones mecánicas.....	302
3.6.	Manejo de la insuficiencia ventricular derecha avanzada	303
3.6.1	Internación en Unidad de Terapia Intensiva	303
3.6.2	Septostomía auricular con balón	303
3.7	Trasplante pulmonar y cardiopulmonar	304
3.8	Algoritmo terapéutico	305
3.9	Ética y cuidados al final de la vida	306
4.	HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ESPECIFICA	307
4.1	HAP en pediatría	307
4.1.1	Definición	307
4.1.2	Clasificación.....	307
4.1.3	Cardiopatías congénitas	308
4.1.4	Diagnóstico	308
4.1.5	Seguimiento - Parámetros para el control del tratamiento.....	310
4.1.6	Tratamiento	310
4.1.6.1	Bloqueantes cálcicos.....	310
4.1.6.2	Monoterapia.....	310
4.1.6.3	Terapia combinada	311
4.1.6.4	Cirugía de descompresión del VD.....	311
4.1.6.5	Trasplante pulmonar.....	311
4.1.7	Consideraciones finales.....	311
4.2	HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo	312
4.2.1	Consideraciones diagnósticas	312
4.2.2	Consideraciones terapéuticas.....	312
4.3	HAP asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	313
4.3.1	Consideraciones diagnóstico terapéuticas.....	313
4.4	HAP asociada con hipertensión portal (hipertensión portopulmonar)	313
4.4.1	Consideraciones diagnósticas	313
4.4.2	Consideraciones terapéuticas.....	314
4.5	HAP asociada con enfermedades cardiacas congénitas del adulto	314
4.5.1	Consideraciones pronósticas.....	314
4.5.2	Abordaje terapéutico.....	314
4.5.2.1	Manejo quirúrgico	314
4.5.2.2	Abordaje farmacológico.....	315
4.6	HAP asociada con esquistosomiasis	315
4.7	Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar - Grupo 1'	315
4.7.1	Consideraciones diagnósticas	316
4.7.2	Consideraciones terapéuticas.....	316

5.	Hipertensión pulmonar por enfermedad cardíaca izquierda – Grupo 2	316
5.1	Definición	316
5.2	Fisiopatología.....	317
5.3	Diagnóstico	318
5.4	Tratamiento	318
6.	Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar y/o hipoxia – Grupo 3	319
6.1	Definición	319
6.2	Diagnóstico	320
6.3	Tratamiento	320
7.	HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA Y OTRAS OBSTRUCCIONES DE LA ARTERIA PULMONAR – Grupo 4	312
7.1	Diagnóstico	322
7.2	Tratamiento	322
7.2.1	Quirúrgico	322
7.2.2	Terapia farmacológica	323
8.	HIPERTENSIÓN PULMONAR CON MECANISMOS MULTIFACTORIALES Y/O NO ESCLARECIDOS – GRUPO 5	324
9.	CENTRO DE REFERENCIA EN HIPERTENSIÓN PULMONAR.....	325
9.1	Derivación al CRHP	325
9.2	Recursos humanos.....	325
9.3	Requisitos de servicios permanentes	326
9.4	Estudios diagnósticos.....	326
9.5	Red de interconexión con otros servicios con posibilidades de rápida derivación	326
9.6	Actividades académicas	326
10.	COMENTARIOS FINALES Y CONCLUSIÓN.....	326
11.	RESUMEN DE ASPECTOS DESTACADOS.....	328

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AD	aurícula derecha	HPTEC	hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
ALK-1	receptor tipo I del TGF- β	IC	índice cardíaco
ANA	anticuerpos antinucleares	IPDE-5	inhibidor de la fosfodiesterasa-5
anti-nRNP	anticuerpos antirribonucleoproteína nuclear	ISRS	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
AR	artritis reumatoidea	LES	lupus eritematoso sistémico
ARE	antagonista receptor de la endotelina	NT-proBNP	propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)
BCC	bloqueantes de canales de calcio	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
BMP	proteína ósea morfogénica	OMS	Organización Mundial de la Salud
BNP	péptido natriurético cerebral	ON	óxido nítrico
CC	cardiopatía congénita	PAP	presión arterial pulmonar
CCD	cateterismo cardíaco derecho	PAPD	presión arterial pulmonar diastólica
CCI	cateterismo cardíaco izquierdo	PAPE	presión arterial pulmonar de enclavamiento
CF	clase funcional	PAPm	presión arterial pulmonar media
CPFE	fibrosis pulmonar combinada con enfisema	PAPS	presión arterial pulmonar sistólica
CRHP	centros de referencia en hipertensión pulmonar	PDAP	presión diastólica arteria pulmonar
D_{LCO}	capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono	PECP	prueba de ejercicio cardiopulmonar
D_{LCOc}	capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono corregida para el nivel de hemoglobina	PETCO₂	presión end-tidal CO ₂
EAP	endarterectomía de la arteria pulmonar	PFdVI	presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo
ECG	electrocardiograma	PM6M	prueba de marcha de seis minutos
EIDPP	enfermedad intersticial difusa del parénquima pulmonar	POAP	presión de oclusión de la arteria pulmonar
EMTC	enfermedad mixta del tejido conectivo	PPs	presión pulmonar sistólica
ENG	endoglin	PVRPA	prueba de vasorreactividad pulmonar aguda
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	RMN	resonancia magnética nuclear
EPVO	enfermedad pulmonar venooclusiva pulmonar	RVP	resistencia vascular pulmonar
ES	esclerosis sistémica	RVS	resistencia vascular sistémica
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>	SCEF	síndrome combinado enfisema/fibrosis
ESR	<i>European of Respiratory Society</i>	SO₂	saturación arterial de oxígeno
ETC	enfermedades del tejido conectivo	SvO₂	saturación de oxígeno en sangre venosa mixta
FAN	factor antinuclear	TAC	tomografía axial computarizada
FR	factor reumatoideo	TACAR	tomografía axial computarizada de alta resolución
GC	gasto cardíaco	TAPSE	excursión sistólica del anillo tricuspídeo
GDTP	gradiente diastólico transpulmonar	TGF-β	factor de transformación del crecimiento beta
GPD	gradiente de presión diastólica	TJV	velocidad del chorro tricuspídeo
GPTP	gradiente de presión transpulmonar	UW	unidades Wood
HP	hipertensión pulmonar	VE/VC₂	equivalente ventilatorio del dióxido de carbono
HAP	hipertensión arterial pulmonar	VD	ventrículo derecho
HAPD	hipertensión arterial pulmonar por drogas y toxinas	VD/VT	espacio muerto
HAPH	hipertensión arterial pulmonar hereditaria	VI	ventrículo izquierdo
HAPI	hipertensión arterial pulmonar idiopática	VIH	virus de inmunodeficiencia humana
HCP	hemangiomas capilar pulmonar	VM	volumen minuto
HPoP	hipertensión portopulmonar	VO_{2max}	consumo máximo de oxígeno
HPpca	hipertensión pulmonar poscapilar aislada	VO_{2AT}	umbral anaeróbico
HPPRN	hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	VPRT	velocidad pico de regurgitación tricuspídea
		V/Q	ventilación/perfusión

Prólogo

Estas Guías Argentinas de Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar compendian y evalúan las evidencias aportadas por el IV Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar realizado en Dana Point, Estados Unidos, el V Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar realizado en Niza, Francia, y la reciente actualización que hicieron las sociedades científicas *European Society of Cardiology (ESC)* y *European of Respiratory Society (ERS)*. El presente documento es una adaptación a nuestro medio de los lineamientos mencionados.

A la hora de interpretar esta información debe tenerse presente que se trata de una patología extremadamente infrecuente y que las recomendaciones emitidas se elaboraron en base a las evidencias disponibles al momento en que fueron escritas. Por lo cual pueden no ser las esperadas para los diversos abordajes propuestos los cuales, por otra parte, están en permanente revisión y cambio.

Es precisamente en estas situaciones que las Guías pueden ayudar al médico en su práctica diaria en la elección de la mejor conducta diagnóstica terapéutica para la Hipertensión Pulmonar a fin de revertir la alta morbilidad y mortalidad. Si bien se alienta al profesional a seguir las recomendaciones de Guías, éstas no anulan el criterio clínico y dejan la decisión final a cargo del médico tratante quien también basa su decisión en la condición clínica general del paciente, la opinión del propio paciente y su familia y las regulaciones vigentes relacionadas con las políticas de salud.

Los especialistas que han contribuido a la confección de estas Guías de Consenso y los revisores externos pertenecen y han sido designados por la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Federación Argentina de Cardiología (FAC), Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) y Sociedad Argentina de Reumatología (SAR); y fueron invitados a participar por los Directores.

1. Introducción, definición, clasificación y epidemiología

1.1 Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) abarca un grupo heterogéneo de entidades clínicas, con un espectro amplio de cambios patológicos a nivel vascular pulmonar que conducen a incrementos de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y de la presión arterial pulmonar (PAP) que determinan finalmente el fallo ventricular derecho y la muerte. Esta entidad no es una enfermedad *per se* sino una condición hemodinámica que comparten múltiples etiologías. Puede aparecer en todas las décadas de la vida aunque predomina en la adultez, genera discapacidad a quien la padece y causa elevada mortalidad. Su diagnóstico es habitualmente tardío por lo que se debe tener una alta sospecha que permita implementar rápidamente los estudios y tratamientos adecuados a fin de evitar el deterioro clínico del paciente.

El Cuarto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar de 2008 realizado en Dana Point, California^{1,6} sirvió como marco para la publicación, en nuestro medio, del artículo de “Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar”⁷. Más adelante, en el año 2013, con los antecedentes de la reunión de 2008 y nuevas evidencias, expertos reunidos en el Quinto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, realizado en Niza en el mes de marzo elaboraron un Consenso de Diagnóstico y Tratamiento para la Hipertensión Pulmonar proponiendo varios cambios, entre ellos modificaciones en la definición, clasificación y diagnóstico (imágenes) y en la descripción patobiológica. Se analizaron los efectos de nuevos fármacos y se incorporaron cambios al algoritmo de tratamiento y se definieron metas u objetivos terapéuticos basados en la evidencia de múltiples ensayos clínicos controlados. Asimismo, se incrementaron los conocimientos relacionados con los factores pronósticos y se estableció la relevancia de la relación diagnóstico temprano – tratamiento temprano; así como la del estudio y seguimiento de la función del ventrículo derecho (VD)^{1,8}. Estas nuevas Guías Argentinas de Consenso se basan, fundamentalmente, en dichos cambios considerando, además, los agregados en las Guías 2015 de Diagnóstico y Tratamiento de las sociedades ESC y ESR; a la vez que se proponen interrogantes acerca de temas en los cuales los conocimientos son aún insuficientes. A continuación, se consignan la Clase de recomendación y el Nivel de evidencia que se utilizarán en esta guía, cuando existiera (**Tablas 1 y 2**).

TABLA 1. Clase de recomendación

Clase de recomendación	Definición	Palabra sugerida para usar
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil o eficaz	Recomendado o indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opiniones sobre la utilidad o eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento	Debería ser considerada
Clase IIa	El peso de la evidencia u opinión está a favor de su utilidad y/o eficacia	
Clase IIb	La utilidad o eficacia no están claramente establecidas por el peso de la evidencia u opinión	Puede ser considerado
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que un determinado tratamiento o procedimiento no es útil o eficaz e, incluso, podría ser dañino	No recomendado

TABLA 2. Nivel de evidencia

Nivel de evidencia	
A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos* aleatorizados y controlados o metanálisis
B	Datos derivados de un único ensayo clínico* o de ensayos grandes no aleatorizados
C	Consenso u opinión de expertos y/o ensayos clínicos pequeños, retrospectivos o registros

(*) En caso de estudios o estrategias diagnósticas, ensayos clínicos grandes, precisos y estadísticamente fiables.

1.2 Definición

Se define hemodinámicamente a la HP como la elevación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) con valores iguales o superiores a 25 mmHg registrados por cateterismo cardíaco derecho (CCD) y con el paciente en reposo^{9,10}.

Por otra parte se define hipertensión arterial pulmonar (HAP) cuando a la definición anterior se le agregan una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor de tres Unidades Wood (UW) y una presión arterial pulmonar de enclavamiento (PAPE) menor o igual a 15 mmHg, en ausencia de otras causas de HP precapilar (enfermedades pulmonares, tromboembolismo crónico).

Consideraciones

- Esta definición, común a todas las formas de HP según las causas que la originen, puede presentarse con PAPE normal o elevada (**Tabla 3**).
- Se acepta como normal un valor de PAPm de hasta 20 mmHg. No hay suficientes datos para introducir el término HP *borderline* o limítrofe en pacientes con PAPm entre 21 y 24 mmHg, porque sus implicancias pronósticas y terapéuticas se desconocen. En estos pacientes está indicado un seguimiento estricto, particularmente cuando existe riesgo de desarrollar HAP (colagenopatías, antecedentes familiares de formas idiopática, hereditaria, infección virus de inmunodeficiencia humana [VIH], cirrosis hepática, etc.)^{9, 10}.
- Los valores hemodinámicos normales durante el ejercicio no están bien definidos por lo que no se agregan criterios de diagnóstico relacionados con registros obtenidos en estas condiciones⁹. Se necesitan más estudios para definir qué niveles de elevación de la PAPm y de la RVP inducida por ejercicio tienen implicancias diagnósticas y terapéuticas. Los laboratorios funcionales demuestran valores dispares en la población sana sobre el comportamiento de presión pulmonar intraesfuerzo, por lo cual se ha desaconsejado su utilización en la definición. Sin embargo, existe suficiente evidencia sobre el valor pronóstico del incremento de los valores de presión pulmonar sistólica (PPs) con el ejercicio sobre el ventrículo derecho y en ciertas poblaciones especiales (esclerodermia, HAP hereditaria)¹¹.
- Se debe evitar el uso de unidades internacionales para expresar la RVP, debiendo ser expresada en UW. El límite superior de RVP se mantiene en tres UW, pacientes con valores menores difícilmente tengan HAP⁹. La RVP no debe ser parte de la definición general de la HP, este parámetro se incluye en la definición hemodinámica de la HAP¹⁰.
- Para la caracterización de la HP combinada poscapilar y precapilar se adopta el gradiente diastólico transpulmonar (GDTP) de acuerdo al siguiente cálculo: PAPD (presión arterial pulmonar diastólica) – PAPE, considerando como normal un valor menor de 7 mmHg (**Tabla 3**)¹⁰.
- Se adoptan nueva terminología y subgrupos para la definición hemodinámica de la HP poscapilar¹⁰ (**Tabla 3**).

TABLA 3. Definición hemodinámica y tipos de hipertensión pulmonar¹⁰

Definición	Características	Grupo clínico
HP	PAPm \geq 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm \geq 25 mmHg PAPE \leq 15 mmHg	1. HAP 3. Causada por enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP por mecanismos multifactoriales y/o no esclarecidos
HP poscapilar	PAPm \geq 25 mmHg PAPE $>$ 15 mmHg	2. HP causada por cardiopatía izquierda 5. HP por mecanismos multifactoriales y/o no esclarecidos
HP poscapilar aislada (HPpca)	GDTP $<$ 7 mmHg y/o RVP \leq 3 UW	
HP combinada poscapilar y precapilar	GDTP \geq 7 mmHg y/o RVP $>$ 3UW	

Abreviaturas: HAP: hipertensión arterial pulmonar; PAPm presión media arteria pulmonar; PAPE: presión arterial pulmonar de enclavamiento; GDTP: gradiente diastólico transpulmonar; HPpca: hipertensión pulmonar poscapilar aislada; RVP: resistencia vascular pulmonar.

1.3 Clasificación clínica

Estas Guías Argentinas de Consenso adoptaron la clasificación de las Guías 2015 ESC/ESR las cuales, a su vez, modifican ligeramente la del Consenso de Niza 2013^{9,10} (**Tabla 4**)

TABLA 4. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar¹⁰

1.	Hipertensión arterial pulmonar
1.1	HAP idiopática
1.2	HAP hereditaria
1.2.1	Mutación BMPR2
1.2.2	Otras mutaciones (ALK1; ENG, SMAD)
1.3	Inducida por fármacos o toxinas
1.4	Asociada con:
1.4.1	Enfermedades del tejido conectivo
1.4.2	Infección por VIH
1.4.3	Hipertensión portal
1.4.4	Enfermedades cardíacas congénitas
1.4.5	Esquistosomiasis
1'	Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomas pulmonar capilar
1'.1	Idiopática
1'.2	Hereditaria
1'.2.1	Mutaciones EIF2AK4
1'.2.2	Otras mutaciones
1'.3	Inducida por drogas y fármacos, toxinas y radiaciones
1'.4	Asociada con
1'.4.1	Enfermedades del tejido conectivo
1'.4.3	Infección VIH
1''	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2	Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda
2.1	Disfunción sistólica ventricular izquierda
2.2	Disfunción diastólica ventricular izquierda
2.3	Enfermedad valvular
2.4	Obstrucción congénita o adquirida de los tractos de entrada o salida del corazón izquierdo y cardiomiopatías congénita
2.5	Estenosis de las venas pulmonares congénita o adquirida
3.	Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar y/o hipoxia
3.1	EPOC
3.2	Enfermedades del intersticio pulmonar
3.3	Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto obstructivo/restrictivo
3.4	Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
3.5	Trastornos de hipoventilación alveolar
3.6	Exposición crónica a grandes alturas
3.7	Enfermedades del desarrollo pulmonar
4.	Hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico y otras obstrucciones de la arteria pulmonar
4.1	Hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico
4.2	Otras obstrucciones de la arteria pulmonar
4.2.1	Angiosarcoma
4.2.2	Otros tumores intravasculares
4.2.3	Arteritis
4.2.4	Estenosis congénita de la arteria pulmonar
4.2.5	Parasitosis (hidatidosis)
5.	Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o no esclarecidos
5.1	Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
5.2	Trastornos sistémicos: sarcoidosis, linfangiomiomatosis, histiocitosis pulmonar
5.3	Trastornos metabólicos: enfermedad por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
5.4	Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, obstrucción de origen tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica con o sin diálisis, HP segmentaria

A continuación se enumeran los cambios más prominentes:

- Se incluyeron condiciones frecuentemente halladas en niños
- Se incorporaron mutaciones recientemente identificadas
- La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido pasó a ser subgrupo 1''
- Se agregó la obstrucción congénita/adquirida del tracto de entrada o salida del ventrículo izquierdo (VI), cardiomiopatías congénitas al Grupo 2.
- Se actualizó la clasificación de HAP asociada a enfermedades cardíacas congénitas (**Tabla 5**)

TABLA 5. Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad cardíaca congénita¹⁰

1. <i>Síndrome de Eisenmenger</i> Incluye extensos defectos intracardíacos o extracardíacos que se inician como cortocircuito sistémico/pulmonar y evolucionan a aumento grave de la RVP, y cortocircuitos pulmonar/sistémico o bidireccional. Están usualmente presentes cianosis, eritrosis secundaria y compromiso de múltiples órganos
2. <i>HAP asociada a cortocircuito sistémico/pulmonar prevalente</i> Corregible (cirugía o procedimiento intravascular percutáneo) No corregible Incluye defectos extensos o moderados. Existe un aumento leve a moderado de la RVP; el cortocircuito sistémico/pulmonar aún es prevalente, en tanto la cianosis en reposo no es una característica
3. <i>HAP con coincidencia de pequeños defectos (*)</i> Marcado aumento de la RVP en presencia de defectos cardíacos pequeños (usualmente del septo ventricular < 1 cm, y del septo atrial < 2 cm, del diámetro efectivo evaluado por ecocardiograma) los cuales por sí solos no causan aumento de RVP. El cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática. Está contraindicado el cierre de estos defectos
4. <i>HAP después de la corrección de los defectos</i> En ocasiones se repara la enfermedad cardíaca congénita pero la HAP persiste inmediatamente después de la intervención o recurre o se desarrolla meses o años después en ausencia de lesiones posquirúrgicas hemodinámicas significativas

(*) El tamaño aplica a adultos. No obstante, también en adultos el diámetro puede no ser suficiente para definir la relevancia hemodinámica del defecto y también son importantes el gradiente de presión, el tamaño del cortocircuito y su dirección, y el cociente del flujo pulmonar/sistémico.
Abreviaturas: HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar

- La HP por neumopatía del desarrollo se incorporó al Grupo 3
- Se abandonó el término “HP desproporcionada” incorporándose el gradiente diastólico transpulmonar
- Se anexaron nuevos fármacos y drogas a los factores de riesgo de HP (Tabla 6)

TABLA 6. Hipertensión arterial pulmonar inducida por drogas o toxinas¹⁰

Definitiva	Probable	Posible
Aminorex	Anfetaminas	Cocaína
Fenfluramina	Dasatinib	Fenilpropanolamina
Dexfenfluramina	L-triptofano	Hipérico
Aceite de colza; aceite de canola desnaturalizados	Metanfetaminas	Quimioterápicos alquilantes (mitomicina C, ciclofosfamida) (**)
Benfluorex		Interferón alfa y beta
ISRS (*)		Fármacos tipo anfetamina

(*) Riesgo de HP persistente del recién nacido en hijos de madres tratadas con ISRS durante el embarazo, particularmente cuando la exposición tiene lugar alrededor de semana 20 de gestación.

(**) Posible causa de enfermedad pulmonar venooclusiva.

Abreviaturas: ISRS: Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina

- La HP precapilar asociada a anemia hemolítica crónica se desplazó del Grupo 1 al 5 (multifactorial y/o inespecífico)
- El subgrupo 1' (enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) y/o hemangiomas capilar pulmonar (HCP) se ha expandido
- El Grupo 4 se red denominó como HP por tromboembolismo crónico y otras obstrucciones de la arteria pulmonar
- La HP segmentaria se integró como un subgrupo al Grupo 5

1.4 Epidemiología y Genética

1.4.1 Epidemiología internacional

La HAP es una enfermedad rara. Los datos epidemiológicos provenientes de otros países demuestran una prevalencia de 5 a 25 casos/millón de habitantes y una incidencia de 1 a 2.4 casos/año/millón de habitantes^{12, 13, 14}. El estudio escocés *Scottish Pulmonary Vascular Unit*, que considera aspectos de esta

enfermedad desde una visión clínica en una institución dedicada al diagnóstico y tratamiento de la HAP halló una prevalencia de 52 casos/1.000.000 habitantes de 16 a 65 años de edad con una incidencia de 7.1 casos/1.000.000 habitantes/año⁽¹⁵⁾. Es de destacar que a ninguno de estos pacientes se le había realizado un CCD. Sobre el particular se advierte que los datos epidemiológicos deben ser concretos y que, en el caso de este estudio, la HAP no fue confirmada por CCD tal y como lo exigen actualmente los lineamientos internacionales. El Registro Francés muestra una prevalencia de HAP confirmada por CCD de 15 casos/1.000.000 habitantes adultos y la incidencia de 2.4 casos/1.000.000 habitantes adultos/año. Se considera, internacionalmente, que los resultados de ambos estudios representan los rangos mayor y menor en cuanto a la prevalencia e incidencia de HAP^{12, 15}. Aproximadamente la mitad de los pacientes con HAP padecen las formas idiopática (HAPI), hereditaria o inducida por drogas o fármacos (HAPD); en tanto las causas asociadas más frecuentes son las enfermedades del tejido conectivo, en particular la esclerosis sistémica¹². La hipertensión arterial pulmonar familiar o hereditaria (HAPH) representa aproximadamente un 4-6% de los casos de HAP^{12, 13, 14}. Sin embargo, se estima que esta prevalencia puede estar subestimada y podría ser más elevada. La transmisión es autosómica dominante con penetrancia incompleta, sin relación con el cromosoma X. Uno de los genes responsables denominado PPH1 está localizado en el locus 2q31/32/33/34 del cromosoma 2^{16, 18}. En estas familias nacen más mujeres que hombres¹⁹ hallazgo que podría expresar un mayor número de abortos en los embriones masculinos portadores del gen.

La prevalencia de HP del Grupo 2, asociada a enfermedades del corazón izquierdo, aumenta con el deterioro de la clase funcional, y con la gravedad de los síntomas en el caso de enfermedad valvular¹⁰. Respecto de la HP del Grupo 3, es más frecuente la HP leve en presencia de enfermedad intersticial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) graves, en tanto que la HP grave se presenta en el síndrome combinado enfisema/fibrosis (SCEF)¹⁰. En el Registro Español la prevalencia e incidencia de hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico (HPTEC) fue de 3.2/1.000.000 y 0.9/1.000.000 por año, respectivamente²⁰. Según el *International CTEPH Registry* el 74.8% de los pacientes con HPTEC tienen antecedentes de embolia pulmonar, siendo las condiciones asociadas más prevalentes: el síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos, las deficiencias de proteínas S y C, la resistencia a la proteína C activada y la esplenectomía, entre otras²¹.

En lo que respecta a Sudamérica, Brasil aporta su experiencia con una cohorte de 178 nuevos casos de HAP confirmada por CCD estudiada en un centro de referencia entre 2008 y 2013. La edad promedio de la población examinada era de 46 años; predominaban las mujeres (3.3:1), el 45.5% pertenecía a la clase funcional NYHA III o IV. El 28.7% tenían HAPI, el 25.8% enfermedades del tejido conectivo y el 19.7% eran HAP asociada a esquistosomiasis. El 66% recibía tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (IPDE-5), 27% con antagonistas de los receptores de la endotelina y el 5% con combinación de ambos. La supervivencia a los tres años alcanzó al 73.9%, con una diferencia significativa a favor de la HAPI y la HAP asociada a esquistosomiasis versus la HPTEC ($p= 0.03$)²². La relevancia de este estudio epidemiológico radica, fundamentalmente, en poner de relieve la participación de la esquistosomiasis como causa de HAP en la región, y las diferencias respecto de la información aportada por Estados Unidos y Europa.

Para concluir mencionamos otros datos sobre los cuales llaman la atención las Guías ESC/ERS como son: la ausencia de datos epidemiológicos comparativos entre grupos de HP; la escasa información demográfica y clínica sobre la HP de los Grupos 2 y 3; la carga que representan para la humanidad la HAP asociada a esquistosomiasis (p.ej.: Brasil) y la circunstancia de habitar por encima de los 2.500 metros sobre el nivel del mar¹⁰.

1.4.1.1 Sexo y edad

Las mujeres se ven afectadas dos veces más frecuentemente que los hombres y el riesgo de desarrollar la enfermedad es 1.7 veces mayor en los tres primeros meses después de un parto. Se ha reportado que la predominancia femenina desaparecería en los pacientes de más edad¹⁰. Recientemente, los resultados del Registro Francés modificaron el concepto de que la HAP era una enfermedad de mujeres jóvenes en la etapa fértil de la vida. La edad promedio de los pacientes incluidos en este

estudio fue 50 ± 15 años y un 10% de ellos tenía ≥ 75 años de edad. Este envejecimiento de la población afectada por la HAP también fue observado en un estudio realizado en la *Mayo Clinic* que demostró que uno de cada cuatro pacientes con esta dolencia tenía una edad ≥ 65 años²³. Si bien es cierto que la HAP puede presentarse en cualquier edad, en los registros actuales aparece con mayor frecuencia entre los 50 y 65 años de edad¹⁰. En la infancia la distribución de la enfermedad por sexo es casi la misma¹⁴.

1.4.1.2 Enfermedades del tejido conectivo

La HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC) constituye el 15.3% de los casos de HAP⁽¹²⁾, con incidencias variables en función del método de diagnóstico utilizado. Un meta-análisis incluyó 12 estudios de HAP en esclerosis sistémica (ES), 3 estudios de HAP en lupus eritematoso sistémico (LES), uno de ellos también incluía pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y 2 estudios de HAP en artritis reumatoide (AR)²⁴. La prevalencia total de HAP fue del 13%, al igual que en aquellos con ES (18% en los 7 estudios con ecocardiograma Doppler y 8% en los 5 con confirmación por CCD)²⁴. En los dos estudios de pacientes con LES la prevalencia de HAP confirmada por CCD fue de 3.24%; en AR (estudiada por ecocardiograma Doppler) fue de 22%. Algunas series informan prevalencias muy elevadas de HAP en pacientes con esclerodermia localizada, previamente conocida como Síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, esclerodactilia, esofagitis, telangiectasia), ES y ETC (5 al 75% de los casos diagnosticados)²⁵. Un estudio en 384 pacientes con ES sin enfermedad respiratoria ni cardiopatía izquierda basal grave, seguidos durante una media de 41.03 ± 5.66 meses reveló una incidencia global de HP confirmado por CCD de 1.37/pacientes-año (IC95% 0.74-2.00)²⁶. La HAP es la causa más común de muerte en la esclerodermia²⁷. Se han mejorado las técnicas de rastreo de HP en estos pacientes pero la supervivencia no ha aumentado mayormente lo que se debe, en parte, a las demoras en instaurar adecuados tratamientos y la necesidad de un manejo multidisciplinario.

1.4.1.3 Hepatopatías crónicas

El 2 a 10% de los pacientes con hepatopatías crónicas graves con hipertensión portal y hasta el 20% de los que candidatos a trasplante por cirrosis hepática tienen HAP^{28,29}. En las guías europeas se cita el trabajo de Krowka y cols. (2006) el cual comunica que desarrollan HAP el 1 a 2% de los paciente con enfermedad hepática e hipertensión portal y hasta el 5% de los candidatos a trasplante hepático. La distinción entre hipertensión porto pulmonar e HP en el marco de un estado hiperdinámico es de gran importancia. La HP hiperdinámica no representaría un factor de riesgo para la aparición de efectos adversos significativos durante la intervención y el seguimiento de un trasplante hepático³⁰.

1.4.1.4 Virus de inmunodeficiencia humana

La HAP tiene una incidencia aproximada de 5.4 a 7.5% y una prevalencia de 0.46-0.57% en los pacientes con infección por VIH^{12, 13, 31, 32}. Si bien es más común en los estadios avanzados de la infección, puede presentarse en cualquier momento evolutivo. El riesgo para desarrollar HAP es 2500 veces superior al de la población general y estaría relacionado con la presencia de los antígenos HLA-DR6 (subtipos DRB1*1301/2) y HLA-DR52 (subtipos DRB3*0301)^{31,33}. Algunos estudios han demostrado que la terapia antirretroviral de alta efectividad administrada en forma sostenida es capaz de modificar favorablemente las variables hemodinámicas de la HAP en estos enfermos^{34, 35}; sin embargo este conocimiento es motivo de controversia.

1.4.1.5 Anorexígenos

El consumo de anorexígenos fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de HAP en la década de 1960, cuando se describió la asociación de la HP primaria y el uso de fumarato de aminorex³⁶. El 9.5% de las formas clínicas de HAP del Registro Francés estuvieron relacionadas con la exposición a estos fármacos¹². El 24% de los pacientes que consumieron fenfluramina desarrollaron HAP en un periodo de 2 años, el 32% entre los 2 y 5 años y el 44% después de 5 años del tratamiento¹².

1.4.1.6 Cardiopatías congénitas

La HAP es frecuente en los pacientes adultos con enfermedades cardíacas congénitas. En Europa y América del Norte la prevalencia de HAP asociada a cortocircuitos congénitos sistémico-pulmonares ha sido estimada entre 1,6 y 12,5 casos por millón de adultos, con un 25 a 50% de esta población afectada por el síndrome de Eisenmenger³⁶. El Registro Francés demostró que las cardiopatías congénitas representaron el 11.3% de todas las formas clínicas de HAP¹². El registro CONCOR (Holanda) reveló que el 4.2% de 5970 pacientes adultos con cardiopatías congénitas tenían HAP³⁷.

1.4.2 Epidemiología en Argentina

En la Argentina se ha realizado más de un estudio epidemiológico con relevancia regional. El primero de ellos analizó todos los egresos hospitalarios identificados con el número de registro I27.0 (CIE10) con el diagnóstico básico de HAPI, registrados en la Dirección de Estadística e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina³⁸. La información correspondiente al año 2005 da cuenta que durante ese año egresaron 160 pacientes con el diagnóstico de HAPI, el 43% tenía menos de 30 años de edad. Casi el 40% se concentró en la provincia de Buenos Aires. Al considerarse las defunciones se observó que en los años 2005 y 2006 fallecieron 115 pacientes con HAPI como causa básica de muerte; más del 50% de éstos eran mayores de 50 años; el 62,6% se concentraba en las provincias de Buenos Aires y Santa Fe y en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se atribuyen las diferencias en la concentración de casos a la localización de los centros especializados en la atención de esta enfermedad.

Más tarde, en 2014, se dieron a conocer los resultados del primer Registro Argentino de casos de HAP diagnosticados por CCD³⁹. Se trata de 125 pacientes admitidos por primera vez en el consultorio de HP de la Fundación Favaloro, entre enero de 2004 y marzo de 2012. La población estudiada consistía en pacientes con HAP Grupo 1 (Dana Point 2008) confirmada por CCD. El 26.4% eran casos incidentales (síntomas iniciados en los 6 meses previos al CCD). La edad promedio era de $34 \pm 15,7$ años, con un claro predominio del sexo femenino 79,2% (3,8:1). El 48.8% tenía HAPI; el 28% HAP asociada a cardiopatías congénitas (n= 28 síndrome de Eisenmenger; n= 7 comunicación interauricular cerrada); el 14,4% tenía HAP asociada a ETC; el 6.4% HAP portopulmonar; el 1.6% HAP familiar y en el 0.8% (n= 1) de los casos se diagnosticó HAP asociada a infección por VIH. El seguimiento se extendió por 39.1 meses, al cabo de los cuales la supervivencia libre de trasplante fue de 63.2%; con tasas de supervivencia a los 12, 24 y 36 meses del 94%, 90% y 83%, respectivamente. En los pacientes pediátricos la supervivencia libre de trasplante fue del 62,5%. La supervivencia resultó mayor en los individuos con cardiopatías congénitas en comparación con el grupo de HAPI y HAP asociada a ETC. Las variables basales con asociación significativa a mortalidad y/o trasplante fueron la clase funcional III/IV, la distancia recorrida en la prueba de la caminata de 6 minutos < 380 metros, el derrame pericárdico, el deterioro significativo de la función sistólica del VD; y el índice cardíaco < 2.2 L/min/m². Se destaca la similitud de sus resultados con otras series a nivel mundial.

El más reciente estudio publicado, comprendió la población total del país en el periodo 2000-2009 (datos del Censo Nacional 2001 y proyecciones del INDEC) Nuevamente se incluyeron los fallecimientos identificados como I27.0 CIE10 en la base de datos de la Dirección de Estadística e Información de Salud del Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación de la Republica Argentina⁴⁰. La tasa anual de mortalidad por HAPI fue similar durante 10 años oscilando entre 1.39 y 2.39 muertes/1.000.000 habitantes (promedio 76 muertes/año); con un predominio en el sexo femenino (1.76 a 3.16/1.000.000) en comparación con los varones (0.9 a 2.11/1.000.000). La mortalidad más elevada se registró en los mayores de 70 años. Las tasas de mortalidad más altas se encontraron en las provincias de Tierra del Fuego (31.42/ 1.000.000) y San Juan (17.61/1.000.000); sin embargo, las tasas de mortalidad específica ajustadas por edad y sexo, en el año 2009, no muestran diferencias significativas entre las provincias. Para una población argentina de 40.091.359 habitantes, según el Censo Nacional 2010, se estima que habrá 601 a 2.085 casos prevalentes de HAP y 96 a 285 nuevos casos de HAP/año. Se ha recomendado implementar un Registro Nacional para disponer

de información más confiable sobre la morbilidad y mortalidad por HAPI y poder así promover la estandarización de las conductas diagnósticas y terapéuticas en todo el país, optimizando los recursos disponibles. Por el momento, está en marcha el Primer Registro Colaborativo de HP en Argentina (RECOPIRAR) que mostrará el estado actual de la HAP nuestro país, ya que los datos epidemiológicos actuales no se correlacionan con las estimaciones. Los datos parciales disponibles no han sido publicados aún.

1.4.3 Factores genéticos y hereditarios

Grupo 1: La proteína ósea morfogénica (BMP por su sigla en inglés) es importante en la proliferación de las células vasculares^{41, 42}. La mutación heterocigota del gen del receptor tipo II de la BMP (BMPR2) causa la muerte de algunas células y la proliferación de otras en el interior de las arterias pulmonares de pequeño calibre, siendo estas alteraciones responsables de los cambios histológicos de la HAP^{16, 17, 43}. Se describe también una sobreexpresión de angiopoyetina-1 que interferiría con la función del gen produciendo cambios en el músculo liso y estimulando la angiogénesis. En el Grupo 1 estas mutaciones acontecen en el 75% de los casos de HAPH y el 25% de las HP esporádicas¹⁰. Se acepta actualmente que la mutación del BMPR2 es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de HP. La enfermedad genética tiene una penetración menor del 50%; sólo el 10% a 20% de los portadores de la mutación desarrollan HAP y existen ejemplos de mellizos idénticos con mutaciones del BMPR2, en los que sólo uno enferma⁴⁴. Además, esta mutación se describe, también, en la HAP relacionada con anorexígenos⁴⁵. Otras mutaciones, BMPR1B y SMAD9, sustentan el rol del Factor de Transformación del Crecimiento Beta (TGF- β) en la HAP¹⁰. En el 25% de las formas esporádicas de HCP y (EPVO) y, en el 100% de la HAPH frecuentes en familias consanguíneas se han observado mutaciones del gen EIF2AK4 codificador de una quinasa inductora de cambios en la expresión genética en respuesta a la privación de aminoácidos¹⁰. También se ha descubierto una mutación del receptor tipo I del TGF- β (ALK-1) o del receptor accesorio de la endoglina (ENG) que induce el desarrollo de la HP en el síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria de Rendu-Weber-Osler^{44, 46, 47}. En los pacientes con infección VIH y HAP no se ha encontrado el gen PPH1⁴⁸ y se presume que algunos mediadores inflamatorios podrían desencadenar los cambios histológicos.

Grupo 3: se sugiere que el polimorfismo contribuiría a la gravedad de la enfermedad en pacientes con EPOC e hipoxia¹⁰.

Grupos 2 y 4: no se han identificado mutaciones asociadas¹⁰.

Grupo 5: la heterogeneidad de este grupo no permite relacionarlo con factores genéticos¹⁰.

2. Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico se debe seguir un procedimiento ordenado. Para estas Guías Argentinas de Consenso se ha tomado como base el algoritmo propuesto por la ESC/ERS^{7, 9, 10}. Este proceso comienza con la sospecha clínica a partir de los síntomas, signos e historia sugestiva de HP y requiere la confirmación de los criterios hemodinámicos además de la identificación etiológica específica. Su abordaje es complejo y debe llevarse a cabo en instituciones especializadas⁹. Los programas de detección precoz (cribado) se aplican únicamente a pacientes de alto riesgo (p.ej.: enfermedades del tejido conectivo en el espectro de la ES, cardiopatías congénitas, infección por VIH, hepatopatías crónicas), antecedentes heredofamiliares, consumo de drogas o fármacos de probada influencia en la génesis de la enfermedad⁹.

2.1 Clínica

La mayoría de los signos y síntomas se relacionan con el deterioro de la función del VD^{7, 9, 10} (Tabla 7).

TABLA 7. Signosintomatología clínica de la HP*Signos y síntomas inespecíficos sospechosos de HP*

- Disnea de esfuerzo
- Fatiga
- Dolor torácico
- Síncope o presíncope, de reposo o esfuerzo
- Palpitaciones
- Tos seca
- Náuseas y vómitos inducidos por el ejercicio
- Insuficiencia cardíaca derecha
 - Hepatomegalia
 - Ascitis
 - Edemas periféricos

Otros

- Hemoptisis
- Disfonía
- Sibilancias
- Angina de pecho

Examen cardiovascular

- Signo de Dressler
- Componente pulmonar del segundo ruido cardíaco aumentado
- Soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea
- Soplo diastólico por regurgitación pulmonar
- Tercer ruido derecho
- Ingurgitación yugular
- Reflujo hepatoyugular
- Pulso hepático positivo

Signos sospechosos de enfermedad subyacente

- Telangiectasias
- Fenómeno de Raynaud
- Úlceras digitales
- Esclerodactilia
- Rales crepitantes (tipo velcro)
- Nevo rubí
- Atrofia testicular
- Eritema palmar
- Hipocratismo digital

2.2 Electrocardiograma

Los cambios del electrocardiograma (ECG), cuando se observan, ya hablan de HP establecida. El ECG tiene una sensibilidad del 56% y una especificidad del 70% en la HP por lo que resulta inadecuado como prueba de detección de la enfermedad^{7, 49}. Sin embargo, se debe señalar que su realización es imprescindible en la evaluación de un paciente con el diagnóstico confirmado. La taquicardia sinusal es la alteración del ritmo más frecuentemente encontrada, en tanto la arritmia supraventricular es un indicador de gravedad de la enfermedad (**Tabla 8**). Es importante tener en cuenta que un ECG normal no excluye el diagnóstico¹⁰ y la presencia de fibrilación auricular orienta hacia diagnósticos alternativos a la HAPI.

TABLA 8. Alteraciones ECG más frecuentes en pacientes con HP

- Taquicardia sinusal
- Criterios de hipertrofia ventricular derecha siempre que la duración del QRS sea menor de 0.12 segundos
 - Desviación del eje a la derecha en el plano frontal $\geq 110^\circ$
 - Relación R/S > 1 en V1
 - Onda R en V1 ≥ 7 mm
- La patente electrocardiográfica de HVD suele acompañarse de:
 - Onda P pulmonar por agrandamiento auricular derecho
 - Trastornos de conducción de la rama derecha incompleto o completo
 - Cambios en el ST-T: ondas T negativas y simétricas en derivaciones precordiales, patrón S1, Q3, T3.

Indicadores de gravedad

- Complejos de bajo voltaje en todas las derivaciones
- Arritmias supraventriculares

2.3 Radiografía de tórax

La radiografía de tórax presenta cambios en el 80% a 90% de los pacientes con HP en estadios avanzados⁵⁰ (**Tabla 9**). No obstante, no existe correlación entre la gravedad de la HP y la magnitud de las alteraciones radiológicas y, una Rx normal no excluye el diagnóstico¹⁰.

TABLA 9. Signos radiográficos directos de HP

– Rectificación o prominencia del arco medio y las arterias pulmonares con afinamiento brusco de los vasos periféricos	
– Obliteración del espacio aéreo retroesternal en la vista de perfil (aumento del tamaño del VD)	
– Dilatación de las arterias pulmonares centrales (arteria pulmonar interlobar derecha > 17 mm)	
– Hiperclaridad de los campos pulmonares por oligohemia periférica por afinamiento vascular	
– Índice cardiotorácico > 50%	
<i>Signos orientadores de la etiología de la HP</i>	
– Cambios en el parénquima pulmonar (enfermedad parenquimatosa)	
– Aumento de la vascularización pulmonar (cortocircuitos izquierda a derecha)	
– Signos de hipertensión venosa pulmonar (patologías del corazón izquierdo)	
– Calcificación vascular en la HPTEC, cardiopatía congénita, HAPI, todas de larga data	

2.4 Laboratorio

Se recomienda realizar en todos los pacientes exámenes de rutina; dosajes de hormonas tiroideas; serología para VIH, hepatitis B y C; y cribado básico para identificar ETC y hepatograma^{5,9}.

El cribado básico para ETC debería incluir factor antinuclear (FAN), antiDNA y factor reumatoideo (FR). Títulos de FAN mayores a 1/100 sugieren ETC. En pacientes con diagnóstico definido, ya sea de esclerodermia u otra ETC, es útil la determinación de otros autoanticuerpos (**Tabla 10**). El anticuerpo anticentrómero se expresa con más frecuencia en la variante limitada de esclerodermia que es la que más se asocia a HP. El anti-Scl-70 es más característico de la variante difusa y está más relacionado con la enfermedad pulmonar intersticial.

TABLA 10. Utilidad de los anticuerpos para diagnosticar enfermedades del tejido conectivo y su relación con hipertensión pulmonar⁵

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

Abreviaturas: HP: hipertensión pulmonar; ES: esclerosis sistémica; ETC: enfermedades del tejido conectivo, LES lupus eritematoso sistémico
Acrónimos: FAN por IMF: factor antinuclear por inmunofluorescencia; anti-Scl-70: anticuerpos anti-Scl-70 o antitopoisomerasa I; anti-nRNP: anticuerpos antirribonucleoproteína nuclear (también conocido como anti-U1RNP); anti-Ro: anticuerpos antiantígeno Ro; anti-La: anticuerpos antiantígeno La; anti-Sm: anticuerpo anti-Sm (antígeno Smith); anti-ADN nativo: anticuerpos anti-ADN doble cadena

La presencia de anticuerpos antirribonucleoproteína nuclear (anti-nRNP) también conocido como anti-U1RNP, es característica de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y ocupa el segundo lugar en riesgo de asociarse con HP, después de la esclerodermia. Sin embargo, hay que considerar que se ha detectado la presencia FAN en el 40% de HAPI^{5,51}. El hallazgo de un FAN negativo hace poco probable el diagnóstico de LES pero no descarta otras ETC; vale tener presente que títulos elevados de FAN pueden observarse en pacientes con Enfermedad de Hashimoto. El LES puede asociarse a anticuerpos anticardiolipina¹⁰.

En pacientes con HPTEC se recomienda descartar trombofilia (títulos de anticoagulante lúpico, anticardiolipinas IgG e IgM, anti β 2Glicoproteína IgG e IgM) y razón internacional normatizada (RIN) cuando esté en tratamiento con anticoagulantes^{5, 52, 53}.

La concentración plasmática de ácido úrico, péptido natriurético cerebral (BNP)⁵⁴ o del propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), conjuntamente con el nivel de troponina⁵⁵ están relacionados con la gravedad y pronóstico de la enfermedad⁵⁶⁻⁶¹.

El BNP plasmático es un predictor independiente de mortalidad y la magnitud de su aumento se correlaciona positivamente con las cifras de PAPm, RVP y CF NYHA, y negativamente con los metros recorridos en la prueba de marcha de seis minutos, el volumen minuto (VM) y la supervivencia⁵⁴. Al interpretar estos resultados es necesario tener en cuenta la existencia de factores que modifican estos valores, bien aumentándolos (esfuerzo, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, hipertensión arterial, hipertiroidismo, tratamiento con glucocorticoides, cirrosis hepática con ascitis o hemorragia subaracnoidea) o disminuyéndolos (obesidad, tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, bloqueadores beta, espirolactona y otros diuréticos⁶²).

2.5 Ecocardiograma

La ecocardiografía es el paso inicial obligado para la evaluación de pacientes con sospecha de HP. En la valoración mediante eco-Doppler de la HP se pueden incluir tres objetivos diferentes: detección de valores elevados de la PAPm, evaluación funcional del VD y realización de un diagnóstico diferencial con el fin de detectar condiciones subyacentes, tales como cardiopatías congénitas, enfermedad valvular, enfermedad cardíaca izquierda, o trombos centrales responsables de la presencia de la enfermedad tromboembólica crónica. Es, además, útil para monitorear la progresión de la enfermedad en el tiempo y es una herramienta fundamental con valor pronóstico^{5, 9, 63}. El ecocardiograma se debe realizar siempre que se sospeche HP y se puede usar para inferir el diagnóstico en pacientes cuyas múltiples mediciones sean consistentes con la enfermedad (**Tabla 11**)¹⁰. Para analizar la probabilidad ecocardiográfica de HP, se recomienda, en las nuevas Guías 2015, medir con Doppler de onda continua la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (VPRT) en reposo (**Tabla 11**) y no utilizar la estimación de la presión pulmonar sistólica (PPs)¹⁰.

TABLA 11. Ecocardiograma: probabilidad de HP en pacientes sintomáticos con sospecha

Velocidad pico de regurgitación tricuspídea m/seg	Otros signos	Probabilidad
≤ 2.8 o no medible	NO	Baja
≤ 2.8 o no medible	SÍ	Intermedia
2.9-3.4	NO	Intermedia
2.9-3.4	SÍ	Alta
> 3.4	No requerido	Alta

La presencia de variables de dos categorías diferentes (A/B/C) (**Tabla 12**) modifica la probabilidad ecocardiográfica de HP¹⁰; conocer la probabilidad de desarrollar HP a futuro o padecerla en el momento del examen permite implementar estrategias adicionales de diagnóstico y/o seguimiento (**Tabla 13**). El ecocardiograma Doppler provee varios parámetros que correlacionan con el pronóstico de la enfermedad. El derrame pericárdico se asocia a peor perfil hemodinámico, su persistencia tras el tratamiento demostró ser un marcador independiente de disminución de supervivencia⁶⁴. En ocasiones, cuando existe sospecha de comunicaciones interauriculares o interventriculares la realización de un ecocardiograma contrastado con burbujas permite detectar o descartar la patología. En la **Tabla 14** se describen otros hallazgos ecocardiográficos que sugieren HP. Para acceder a una guía detallada de la evaluación ecocardiográfica del corazón derecho se remite al lector a la Guía de la *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI).

TABLA 12. Otros signos ecocardiográficos para evaluar la probabilidad de HP¹⁰*Categoría A: ventrículos*

- Cociente entre el *diámetro del VD/VI* > 1,0
- Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI > 1,1 en sístole y/o diástole)

Categoría B: arteria pulmonar

- Tiempo de aceleración del flujo de salida del VD medido por Doppler < 105 ms y/o muesca mesodiastólica
- Velocidad de regurgitación diastólica temprana > 2,2 m/s
- Diámetro de la arteria pulmonar > 25 mm

Categoría C: vena cava inferior y aurícula derecha

- Diámetro de la vena cava inferior > 21 mm con disminución colapso inspiratorio (< 50% con un sniff o < 20% con una inspiración tranquila)
- Área de la aurícula derecha (fin de sístole) > 18 cm²

Abreviaturas: VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; mseg metro/segundo

TABLA 13. Seguimiento según las probabilidades ecocardiográficas de HP (10)

Probabilidad ecocardiográfica de HP	Sin factores de riesgo o condiciones asociadas para HAP o HPTEC	Clase/ Nivel	Con factores de riesgo o condiciones asociadas para HAP o HPTEC	Clase/ Nivel
Baja	Considerar diagnóstico alternativo	Ila/C	Considerar seguimiento con ecocardiograma	Ila/C
Intermedia	Considerar diagnóstico alternativo y seguimiento con ecocardiograma Considerar evaluaciones adicionales para HP	Ila/C Ilb/C	Considerar evaluaciones adicionales para HP incluyendo CCD	Ila/B
Alta	Considerar evaluaciones adicionales de HP incluyendo CCD	I/C	Se recomienda considerar evaluaciones adicionales de HP incluyendo CCD	I/C

Abreviaturas: CCD cateterismo cardiaco derecho; Clase de recomendación; HP hipertensión pulmonar; HAP hipertensión arterial pulmonar; HPTEC hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, Nivel de evidencia

TABLA 14. Otros hallazgos ecocardiográficos que sugieren HP

- Dilatación de cavidades derechas
 - Área del VD
 - Función y grosor de la pared del VD

Otros parámetros a los que permite acceder el ecocardiograma

- Función diastólica y sistólica del VI
- Función valvular
- Detección de derrame pericárdico
- Medición del TAPSE (*)
- Medición del índice Tei (**)

Índice TAPSE: mide el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo hacia el vértice del VD en el plano longitudinal, lo que correlaciona con su fracción de eyección. El TAPSE es un parámetro de función ventricular derecha. Un valor < 1,8 cm es parámetro de mal pronóstico, de supervivencia⁶⁵. Es necesario destacar que el diagnóstico de HP se basa en la PAPm y que la estimación de este parámetro por Doppler está sujeta a error.

Índice Tei o de performance miocárdica sirve para la evaluación global de la función del VD por Doppler. Puede ser calculado a partir del flujo de salida y de entrada del VD. El valor normal del índice Tei es de 0,50 mm⁶⁶.

Abreviaturas: VD, ventrículo derecho VI, ventrículo izquierdo

El ecocardiograma tiene como ventajas ser un método no invasivo, reproducible, relativamente económico y fácil de obtener. Sus desventajas incluyen la imposibilidad de calcular la PPs en caso de ausencia de regurgitación tricuspídea y la baja correlación entre este valor estimado y el valor medido por CCD en algunas patologías. Asimismo, no permite calcular directamente la RVP ni la PAPE. En el caso de insuficiencia tricuspídea masiva y obstrucción tracto salida ventrículo derecho no existe correlación.

2.5.1 Ecocardiograma transesofágico

En algunas oportunidades es necesario recurrir al ecocardiograma transesofágico. Este estudio es útil para evaluar las aurículas y las válvulas auriculoventriculares, la integridad del septum interauricular y para detectar el pasaje de burbujas a través de un potencial defecto del septum. También se emplea para examinar las venas pulmonares, e investigar la presencia de trombos^{67, 68}. El principal aporte de este estudio es descartar comunicación interauricular, anomalías del retorno venoso y valorar la cuantía de la insuficiencia mitral (Eco no diagnóstico)

2.6 Laboratorio de función pulmonar e intercambio gaseoso

La espirometría en la HAPI es en la mayoría de los casos normal; en otras ocasiones puede mostrar obstrucción leve de la vía aérea. Puede también hallarse leve a moderada reducción de los volúmenes pulmonares medidos mediante pletismografía (**Tabla 15**)^{10, 69, 70}.

El hallazgo más frecuentemente identificado en la HP es una reducción de la capacidad de difusión con monóxido de carbono (D_{LCO}), un valor $< 45\%$ es signo de mal pronóstico⁽¹⁰⁾. Este hallazgo requiere aún más esfuerzo para poder discriminar cuánto de dicha reducción es producida por la vasculopatía pulmonar y cuánto se debe al agregado de un componente intersticial cuando se trate de HAP asociada a ES o HP secundaria enfermedades del parénquima pulmonar, EVOP o HCP (**Tabla 15**). Se destaca la relevancia de interpretar los resultados del laboratorio de función pulmonar en el contexto de las imágenes radiológicas¹⁰.

TABLA 15. Función pulmonar e intercambio gaseoso: hallazgos habituales en hipertensión arterial pulmonar idiopática

-
- Espirometría normal
 - Obstrucción leve de la vía aérea
 - Reducción leve a moderada de los volúmenes pulmonares
 - Disminución de la DLCOc (corregida para el nivel de hemoglobina)
 - PaO₂ normal o con distintos grados de disminución (en reposo)
 - PaCO₂ normal o disminuida asociada a hiperventilación (en reposo)
-

En aquellas enfermedades que producen HP asociadas con enfermedades pulmonares, los hallazgos del laboratorio de función pulmonar orientan a las patologías que la acompañan^{2-5, 10}. En caso de sospecharse apnea obstructiva del sueño o hipoventilación se recomienda realizar oximetría nocturna, poligrafía respiratoria o polisomnografía¹⁰.

2.7 Pruebas de esfuerzo

2.7.1 Prueba de marcha de seis minutos (PM6M)

La PM6M es una prueba submáxima técnicamente simple, reproducible y bien estandarizada. Se reconoce una relación entre la distancia recorrida en la evaluación basal y la supervivencia, una distancia recorrida en la evaluación basal inferior a 332 mt se ha correlacionado con peor pronóstico. Resultados similares se obtuvieron en pacientes tratados con infusión de epoprostenol con una distancia recorrida inicial < 250 metros, en quienes se notó asociación con una menor tasa de supervivencia⁷². El incremento en los metros recorridos es considerado como un objetivo importante para evaluar el efecto del tratamiento. Las Guías de Niza y las ESC/ERS adoptan un umbral de 440 metros derivado de la mayor cohorte estudiada; sin embargo se recomienda adaptar las exigencias a cada paciente dado que en individuos de más edad o con comorbilidad pueden aceptarse distancias más cortas, en tanto que esta distancia podría parecer corta en jóvenes¹⁰. También se ha propuesto que este objetivo es difícil de lograr en pacientes que tienen enfermedad poco avanzada (“ceiling effect”, efecto cielo o techo) (estudio EARLY). Sobre esta base se resalta la importancia de una evaluación integral. A propósito, el metaanálisis de Savarese y cols (JACC, 2012), con 22 ensayos clínicos, refleja una escasa correlación entre el aumento de la distancia recorrida y endpoints clínicamente relevantes que reflejan morbilidad.

2.7.2 Prueba de ejercicio cardiopulmonar

Este estudio es el que mejor define la condición cardiorrespiratoria del paciente a través de la medición de los siguientes parámetros funcionales: consumo máximo de oxígeno ($VO_{2\text{máx}}$), umbral anaeróbico ($VO_{2\text{AT}}$), pulso de oxígeno, equivalente ventilatorio del dióxido de carbono (VE/VCO_2), espacio muerto (VD/VT), presión end-tidal CO_2 ($PETCO_2$) (**Tabla 16**)⁷³. No se recomienda la realización de este estudio en pacientes con antecedentes de síncope, con presión sistólica sistémica < 90 mmHg y clase funcional grado IV⁵. Se ha establecido que el $VO_{2\text{máx}}$ es un predictor pronóstico independiente, así como la presión sistólica sistémica al $VO_{2\text{máx}}$. Estas pruebas están específicamente recomendadas en los más jóvenes ya que aportan información objetiva sobre la función del VD y la capacidad de ejercicio¹⁰.

TABLA 16. Función cardiorrespiratoria en hipertensión pulmonar⁷³

-
- Reducción consumo máximo de O_2 ($VO_{2\text{máx}}$)
 - Reducción umbral anaeróbico ($VO_{2\text{AT}}$)
 - Aumento espacio muerto (VD/VT)
 - Disminución de la presión de CO_2 de fin de espiración (end-tidal CO_2) ($PETCO_2$)
 - Aumento equivalente ventilatorio CO_2 (VE/VCO_2)
 - Bajo pulso de O_2 (VO_2/FC)
-

2.8 Tomografía computada y angiotomografía

2.8.1 Tomografía axial computada (TAC) y tomografía axial computada de alta resolución (TACAR)

Tanto la TAC como la TACAR orientan el diagnóstico en pacientes con sospecha de HP, y contribuyen a identificar enfermedades involucradas en la fisiopatogenia de la HP (**Tabla 17**). En particular la TACAR es muy útil en caso de sospecha clínica de EPVO y HCP (**Tabla 18**)^{5, 7, 10, 74}.

TABLA 17. Tomografía computada: signos sospechosos de hipertensión pulmonar¹⁰

-
- Diámetro arteria pulmonar ≥ 29 mm
 - Diámetro arteria pulmonar izq. o der. > 15 mm (*)
 - Cociente del diámetro arteria pulmonar/aorta ascendente $\geq 1,0$
 - Cociente arteria segmentaria/bronquio > 1:1 en tres o cuatro lóbulos pulmonares
-

(*) Este número surge de la experiencia de los tomografistas.

TABLA 18. Indicación de tomografía computarizada de alta resolución

-
- Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
 - EPOC
 - Tromboembolismo crónico
 - Enfermedades del intersticio pulmonar
 - Enfermedades congénitas (drenaje anormal de la vena pulmonar)
 - Vasculitis
 - Sarcoidosis
 - Histiocitosis X
 - Linfangioleiomiomatosis
 - Enfermedades por depósito
 - Obstrucciones tumorales
 - Mediastinitis fibrosante
-

2.8.2 Angiotomografía con contraste

Este estudio es útil para diagnosticar cortocircuitos arteriovenosos pulmonares, tromboembolismo pulmonar agudo y crónico recurrente ya que pone en evidencia las obstrucciones e irregularidades de los vasos pulmonares; y, asimismo, orienta acerca de la posibilidad de un acceso quirúrgico^{5, 10, 75, 76}.

2.9 Medicina nuclear

2.9.1 Centellograma ventilación/perfusión (V/Q)

Debe realizarse siempre en la evaluación diagnóstica de la HP a fin de descartar la HPTEC^{10, 77}. Un estudio normal o de baja probabilidad excluye HPTEC con una sensibilidad del 90-100% y una especificidad del 94% al 100%; sin embargo, muchos de estos exámenes no son suficientes para establecer el diagnóstico ya que algunos pequeños defectos pueden también estar presentes en la EPVO^{10, 78, 79}. En la HAPI el estudio es habitualmente normal o de baja probabilidad con una imagen de piqueteado difuso “en sal y pimienta” en la perfusión⁵. No se utiliza el centellograma V/Q para el diagnóstico de las HAP asociadas a EVOP y HCP. Los criterios diagnósticos en este subgrupo incluyen la imagen de la TACAR que es sumamente característica, asociada a otros exámenes complementarios¹⁰.

2.10 Angiografía pulmonar

La angiografía pulmonar continúa siendo el procedimiento “de oro” para definir la anatomía vascular pulmonar y confirmar el diagnóstico de HPTEC. Permite visualizar defectos de llenado que traducen los trombos endoluminales y las alteraciones en la vascularización pulmonar. Se recomienda su utilización en pacientes con HPTEC para determinar la extensión y localización de los trombos lo cual contribuye a identificar a los potenciales beneficiarios de una endarterectomía pulmonar o angioplastia pulmonar con balón^{5, 10}. En la HAPI las arterias pulmonares están dilatadas con un brusco afinamiento e hipovascularización periférica mostrando una imagen en “árbol de invierno”. Permite además el diagnóstico de malformaciones vasculares y vasculitis. La angiografía pulmonar no está contraindicada en los enfermos con HP severa y puede realizarse en forma segura en servicios con experiencia, mediante la inyección de contraste selectivo, tomando las medidas de seguridad apropiadas^{5, 10, 80}. En el Simposio de Niza se estableció que este examen puede formar parte del CCD pero no debe realizarse hasta después de haberse completado la totalidad de las evaluaciones hemodinámicas⁹.

2.11 Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca es el gold standard para la evaluación de la función del ventrículo derecho. Es un método confiable para visualizar el tamaño, masa, forma y volumen del VD, el volumen sistólico y diastólico y el volumen de eyección del VD, además de la distensibilidad de la arteria pulmonar. Permite la valoración dinámica de la arteria pulmonar principal relacionada con respuesta vasodilatadora aguda⁸¹. También es útil para evaluar el colapso de las cavidades izquierdas por el movimiento paradójico del septum interventricular. Asimismo, puede detectar cardiopatías asociadas con HP como enfermedades infiltrativas del VI, miocardiopatía hipertrófica y cardiopatías congénitas, y drenajes venosos anómalos^{5, 82}. En pacientes con HAP aporta información con valor pronóstico¹⁰. La angio-RMN puede ser utilizada en mujeres embarazadas, y pacientes con alergia al contraste yodado con sospecha de tromboembolismo⁸³.

2.12 Ultrasonografía

2.12.1 Ecografía Doppler abdominal

En presencia de hepatopatías, especialmente cirrosis con hipertensión portal, la ecografía Doppler abdominal está indicada para diagnosticar hipertensión portal que pueda producir HP asociada a la misma, aunque un resultado normal no excluye el diagnóstico¹⁰. Este examen permite detectar cortocircuitos portosistémicos^{5, 84}.

2.12.2 Fibroscan o elastografía hepática

Esta técnica ultrasonográfica se basa en la elastografía, mide la velocidad de propagación de ondas elásticas a través del hígado y sirve para evaluar el grado de fibrosis hepática. La elastografía valora el estado de rigidez o elasticidad de un tejido utilizando una onda de ultrasonido (5MHz) y un pulso mecánico de vibración de baja frecuencia (50 Hz). Los resultados obtenidos se expresan en kilopascal (kPa). Valores > 7kPa indican la existencia de fibrosis⁸⁵.

2.13 Cateterismo cardíaco derecho

El CCD permite confirmar el diagnóstico de HP, distinguir si la HP es precapilar o poscapilar, evaluar su gravedad hemodinámica y realizar, cuando esté indicada, la prueba de vasorreactividad pulmonar aguda (PVRPA) y la angiografía pulmonar convencional. En el seguimiento, permite analizar la eficacia del tratamiento y, de ser necesario, optimizarlo de manera objetiva intensificándolo o combinándolo con otras drogas. También es útil para detectar un eventual deterioro clínico (**Tablas 19 y 20**) Realizado en centros de referencia, el procedimiento tiene morbilidad y mortalidad bajas y un rédito muy alto^{5, 9, 10, 86}.

TABLA 19. Recomendaciones para cateterización cardíaca derecha en hipertensión pulmonar¹⁰

Recomendaciones	Clase	Nivel
– Recomendado para confirmar el diagnóstico de HAP (grupo 1) y sostener la decisión terapéutica	I	C
– Se recomienda realizarlo en centros especializados, tal y como se indica técnicamente y dado que puede asociarse complicaciones graves	I	B
– Considerarlo en pacientes con HAP Grupo 1 para evaluar el efecto terapéutico de los fármacos	IIa	C
– Recomendado en pacientes con cortocircuitos congénitos para justificar las decisiones acerca de la corrección	I	C
– Recomendado en pacientes con HP por enfermedad cardíaca izquierda (Grupo 2) o enfermedad pulmonar (Grupo 3) si se está considerando un trasplante	I	C
– Cuando la medición de la PAPE sea poco fiable, se debe realizar una cateterización del corazón izquierdo para medir PFDVI	IIa	C
– Considerarlo en pacientes con sospecha de HP y enfermedad cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar para contribuir al diagnóstico diferencial y justificar decisiones terapéuticas	IIb	C
– Indicado en pacientes con HPTEC (Grado 4) para confirmar el diagnóstico y justificar decisiones terapéuticas	I	C

Abreviaturas: CCI: cateterización corazón; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPE: presión arterial pulmonar de enclavamiento; PFDVI Presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo.

TABLA 20. Cateterismo cardíaco derecho: parámetros medidos^{9, 10}

Variables medidas

- Presión de la aurícula y ventrículo derechos (*)
- Presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media (*)
- Presión arterial pulmonar de enclavamiento (*)
- Saturación de O₂
- Gasto cardíaco
- Presión arterial sistémica no invasiva (sistólica y diastólica)

Variables derivadas de las anteriores

- Resistencia vascular pulmonar
- Gradiente de presión transpulmonar
- Gradiente diastólico transpulmonar
- Índice cardíaco
- Resistencia vascular sistémica

(*) Medidas al final de la espiración normal.

La saturación de oxígeno (SO₂) debe medirse en sangre de las venas cavas superior e inferior, la arteria pulmonar y la sangre sistémica arterial. En pacientes con SO₂ > 75% en la arteria pulmonar o sospecha un cortocircuito de izquierda a derecha se recomienda una evaluación escalonada.

La resistencia vascular pulmonar (RVP) se calcula tomando la diferencia entre la PAPm y la presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) o PAP capilar pulmonar, dividiéndola por el VM (VM) cardíaco. Se recomienda la utilización de UW (mmHg/litros/minuto) y no utilizar UI. El límite superior normal de la RVP es de 2 WU; no obstante el valor de corte para la HAP es de 3 UW dado que pacientes con valores inferiores tienen escasas probabilidades de padecer HAP^{5, 9, 87}.

El GDTP es la diferencia entre la PAP diastólica y la PAP capilar, su valor normal es < 7 mmHg.

El índice cardíaco (IC) se obtiene dividiendo el VM por la superficie corporal y se expresa en litros/minuto/m².

La resistencia vascular sistémica (RVS) es la diferencia entre la presión arterial media y la presión de la aurícula derecha dividida por el VM.

El VM se mide con el método de termodilución (estándar de oro) que provee mediciones confiables aún en pacientes con VM muy bajo o regurgitación tricuspídea severa (**Tabla 20**)^{10, 88}. En pacientes con comunicaciones interauriculares o ventriculares se recomienda determinar el VM por el método de Fick. En pacientes con cortocircuito intracardiaco, la termodilución puede ser inexacta debido a la recirculación temprana del inyectado. El método de Fick directo requiere la medición directa del consumo de O₂, una técnica que no está ampliamente disponible. El método de Fick indirecto, que utiliza los valores estimados de consumo de O₂, es aceptable, pero carece de fiabilidad.

2.13.1 Prueba de sobrecarga con fluidos

Esta prueba requiere una meticulosa evaluación y estandarización antes de ser recomendada rutinariamente en la práctica clínica^{9, 10}. En pacientes con enfermedad cardíaca izquierda el resultado del CCD puede ser erróneo, debido a que la PAPE se puede reducir a < 15 mmHg con diuréticos¹⁰. Por ello es que debe considerarse una prueba de sobrecarga con fluidos. Una de las modalidades consiste en la administración de 500 ml de solución salina en un período de 5 a 10 minutos y puede ser útil para establecer el diagnóstico diferencial entre HAP y HP por disfunción diastólica del VI, al incrementar la PAPE en esta última. Por el momento, no hay un protocolo recomendado.

2.13.2 Prueba de provocación por ejercicio

Es posible que la hemodinamia durante el ejercicio pueda ser útil para poner de manifiesto una disfunción del VI. Sin embargo, se necesitan nuevas evaluaciones, estandarización y comparación con la prueba de sobrecarga de volumen antes de recomendar su uso en la práctica clínica^{9, 10, 89-91}.

2.14 Prueba de vasorreactividad pulmonar aguda

La PVRPA está indicada para la caracterización hemodinámica de pacientes con HAPI, HAPH y HAPD con el objetivo de identificar potenciales beneficiarios del tratamiento con altas dosis de bloqueantes de los canales del calcio (BCC) (**Tabla 21**)^{5, 9, 10}.

Consideraciones:

- Suspender el tratamiento de los fármacos específicos para HAP con una antelación de 2,5 vidas medias antes de realizar la prueba.
- Contraindicada en pacientes con disfunción severa de VD, ya que *per se* tienen contraindicación de recibir BCC, y además, se incrementan las complicaciones vinculadas a la alteración abrupta del VM, más probable en este grupo de pacientes.
- Existen varios agentes para realizar esta prueba, lo ideal es que sea selectivo para la circulación pulmonar con un comienzo y finalización de acción rápidos (**Tablas 21 y 22**). El óxido nítrico (ON) es el estándar de oro para la PVRPA, por ser mejor tolerado y requerir menos tiempo^{5, 9, 10, 87}.
- No se recomienda el uso de BCC en esta prueba, tampoco IPDE-5 ni O₂.
- Únicamente el 10% de los pacientes con HAPI tiene una respuesta positiva (**Tabla 21**)^{5, 9, 10}.
- Las Guías Europeas ESC/ERS 2015 consideran que los pacientes con HAPI con criterios de una respuesta vasodilatadora positiva tratados con BCC deberían ser monitoreados estrechamente por razones de seguridad y eficacia con reevaluaciones completas después de tres a cuatro meses de tratamiento, incluyendo el CCD.
- Un 50% de los respondedores agudos serán también respondedores a largo plazo y podrán mantenerse en el tiempo con BCC como monodroga; para el resto, será necesario modificar el tratamiento²⁷.

TABLA 21. Recomendaciones para la prueba de vasorreactividad pulmonar aguda¹⁰

Recomendaciones	Clase	Nivel
– Únicamente en centros especializados	I	C
– Recomendado en pacientes con HAPI, HAPH y HAP asociada con fármacos, para detectar pacientes tratables con altas dosis de bloqueantes cálcicos	I	C
– Se define respuesta positiva: reducción de la PAPm \geq 10 mm Hg para alcanzar un valor absoluto de PAPm \leq 40 mm Hg con aumento o estabilidad del gasto cardíaco	I	C
– Óxido nítrico inhalado sustancia recomendada	I	C
– Alternativa epoprostenol intravenoso	I	C
– Alternativa adenosina	Ila	C
– Alternativa iloprost inhalado	Ilb	C
– No se recomienda el uso de bloqueantes cálcicos en esta prueba	III	C
– Prueba no recomendada en pacientes con otros tipos de HAP que los enumerados más arriba, ni en HP grupos 2, 3, 4 y 5	III	C

TABLA 22. Agentes usados para la prueba de vasorreactividad pulmonar aguda¹⁰

Fármaco	Vía	Vida media	Rango de dosis	Incremento	Duración de cada intervalo
ON	INH	15-30"	10-20 partes/millón		5' (medición basal e INH)
Epoprostenol	IV	3'	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10' (medición en intervalos)
Adenosina	IV	5-10"	50-350 microg/min	50 microg/min	2' (medición en intervalos)
Iloprost	INH en 12'	20-30'	5 microg		3' (medición en intervalos)

Abreviaturas: ON: óxido nítrico; INH: inhalado; IV: intravenosa por catéter central.

2.15 Cateterismo cardíaco izquierdo

El cateterismo cardíaco izquierdo (CCI) no está indicado en la práctica de rutina y, las pruebas hemodinámicas invasivas deben contextualizarse en función de la clínica y los hallazgos ecocardiográficos⁹. El umbral para su indicación debería ser bajo en pacientes con factores de riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y/o signos de disfunción diastólica del VI en el ecocardiograma. Se considera importante medir la presión de fin de diástole del VI para evitar errores de clasificación en pacientes con PAPE inesperadamente alta sin compromiso aparente de la función cardíaca izquierda¹⁰.

2.16 Cinecoronariografía

La cinecoronariografía no representa una indicación convencional, excepto en pacientes con angina de pecho, factores de riesgo de enfermedad coronaria, disfunción ventricular izquierda sistólica significativa, o en lista de espera para trasplante pulmonar y candidatos a endarterectomía pulmonar¹⁰.

2.17 Pruebas genéticas

El acceso a las pruebas genéticas y el consejo genético plantea un dilema ético que, por el momento, puede subsanarse remitiéndose a las disposiciones legales vigentes en cada país (**Tabla 23**)^{10, 92}.

TABLA 23. Defectos genéticos más frecuentemente asociados a distintas formas de HP

Tipo de HP	Mutación
EVOP/HCP	EIF2AK4
HAPI (esporádica o inducida por anorexígeno); antecedentes familiares de HAP	BMPR2
HAPH, HAPI > 40 años, HAP con antecedentes personales o familiares de hemorragia telangiectasia	ACVRL1 y ENG
Sin mutaciones BMPR2, ACVRL1 ni ENG	KCNK3, CAV1

Abreviaturas: EVOP: enfermedad venooclusiva; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HCP: hemangiomas capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar

2.18 Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar quirúrgica toracoscópica o a cielo abierto se asocia a una elevada tasa de morbimortalidad y, es poco probable que modifique el diagnóstico y tratamiento. No está recomendada en pacientes con HAP¹⁰. Sin embargo, puede considerarse frente a la sospecha de microangiopatía pulmonar, HCP o EPVO si la condición del paciente lo permite. Asimismo, puede demostrar la presencia de vasculitis, enfermedad granulomatosa o enfermedad pulmonar intersticial^{5, 93, 94}. Sólo se recomienda en aquellos casos en que no haya sido posible confirmar vasculitis o enfermedad granulomatosa por otros medios (imágenes o laboratorio).

2.19 Algoritmo diagnóstico

En el Simposio de Niza se propuso un algoritmo diagnóstico el cual ha sufrido algunas modificaciones en el último consenso ESC/ERS del año 2015. Uno de los puntos más destacados ha sido la importancia de derivar a los pacientes a centros de referencia especializados en el manejo de la HP, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento (**Tabla 24 y Figura 1**)¹⁰.

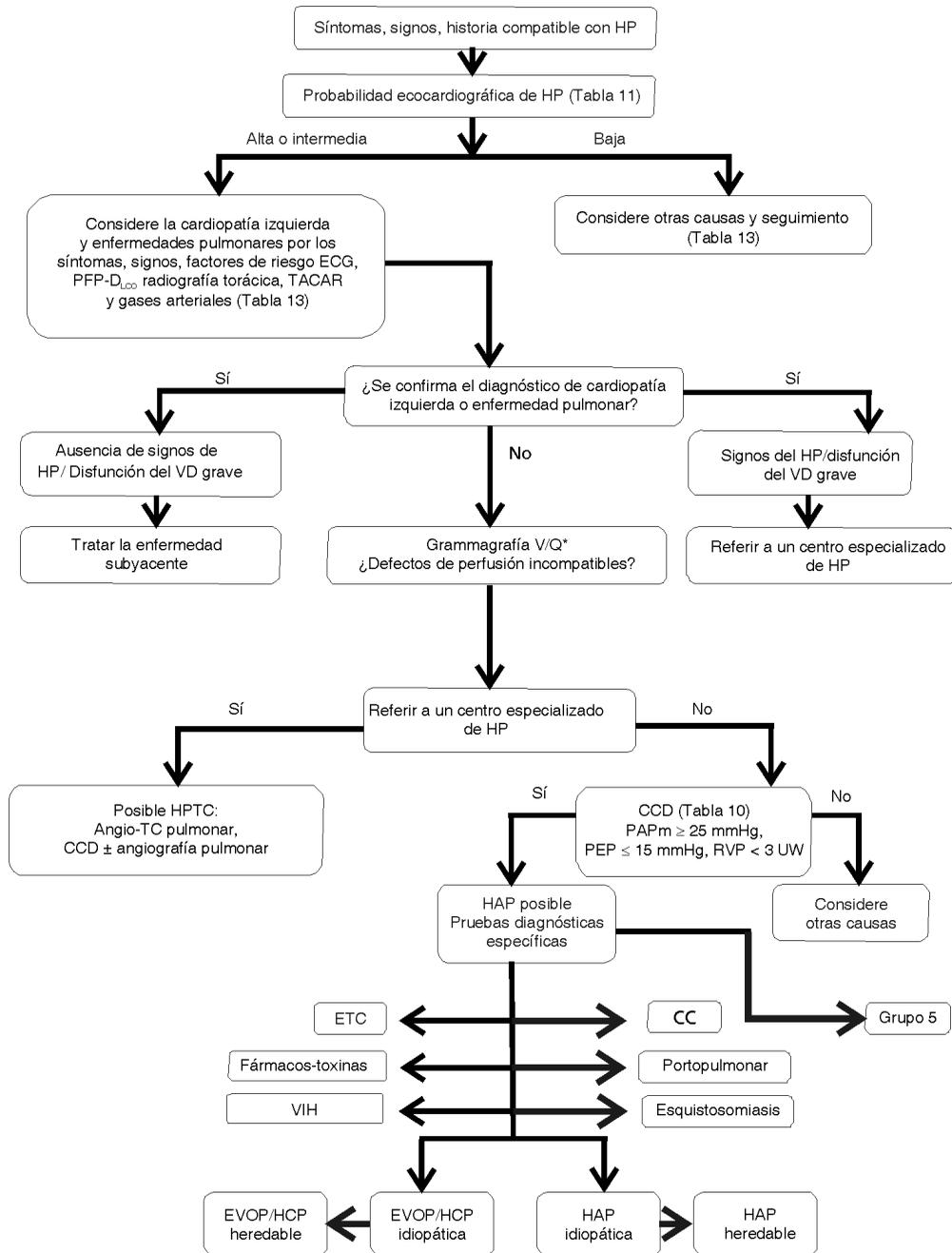
Consideraciones

- El CCD es mandatorio para confirmar el diagnóstico de HP.
- Si la PAPm es ≥ 25 mmHg, la PAPE es ≤ 15 mmHg y la RVP es > 3 UW se tratará de una probable HAP, debiéndose realizar pruebas específicas de diagnóstico a fin de definir la etiología y la clasificación de la HP.
- El diagnóstico de HAP requiere la exclusión de otras causas de HP.
- Para el diagnóstico de ETC, además de las manifestaciones clínicas y los criterios diagnósticos, deben solicitarse los anticuerpos específicos.
- El diagnóstico de HAPD se basa en el antecedente de exposición.
- Para la HAP asociada a infección por VIH, además de los antecedentes, son fundamentales la serología para virus VIH en sus distintas modalidades (ELISA, Western Blot y antigenemia P24).
- Para el diagnóstico de HP asociada a patología portopulmonar son necesarias las pruebas de función hepática, la ecografía hepatoesplénica con ecografía Doppler abdominal, y CCD con medición de presión de las venas suprahepáticas y gradiente de presión portal.
- El diagnóstico de esquistosomiasis debe ser considerado en las áreas endémicas, y requiere una clínica compatible, determinación de anticuerpos y eventual biopsia hepática.
- Si todos estos pasos han dado negativos estaremos en presencia de HAPI o HAPH, en cuyo caso, en base a los antecedentes familiares se deberá considerar la realización de estudios genéticos en centros de referencia⁹.
- Las patologías asociadas a HP incluidas en el Grupo 5 deben ser descartadas minuciosamente.

TABLA 24. Recomendaciones para el diagnóstico de HP¹⁰

Recomendaciones	Clase	Nivel
– Ecocardiograma, herramienta no invasiva de primera línea en caso de sospecha de HP	I	C
– V/Q o perfusión pulmonar en pacientes con HP de etiología desconocida para descartar HPTEC	I	C
– Angiotomografía con contraste de la arteria pulmonar para estudiar HPTEC	I	C
– Laboratorio, hematología, inmunología, VIH, función tiroidea. Rutina en pacientes con HAP o para identificar condiciones asociadas	I	C
– Ecografía Doppler abdominal para investigar hipertensión portal	I	C
– Pruebas de función pulmonar y DLCO en la evaluación inicial de la HP	I	C
Considerar		
– TACAR en todos los pacientes con HP	IIa	C
– Angiografía pulmonar en pacientes con HPTEC	IIa	C
NO recomendada		
– Biopsia por torascopia o abierta en pacientes con HAP	III	C

Abreviaturas: HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica; VIH: virus de inmunodeficiencia humana



AP: angiografía pulmonar; CC: cardiopatía congénita; CCD: cateterismo cardíaco derecho; DLCO: difusión monóxido de carbono; EAP: endarterectomía pulmonar; EC: enfermedad cardíaca; ECC: enfermedad cardíaca congénita; ECG: electrocardiograma; ETC: enfermedad del tejido conectivo; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; PAPm: presión media arteria pulmonar; PFP: pruebas de función pulmonar; TC: tomografía computarizada; TACAR: tomografía computarizada altas resoluciones; VD: ventrículo derecho; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; V/Q: ventilación/ perfusión.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de hipertensión pulmonar¹⁰.

3. Hipertensión arterial pulmonar grupo 1

3.1 Evaluación y Pronóstico

Si bien la signosintomatología es semejante para todas las entidades que causan HAP, el pronóstico está significativamente determinado por su etiología. Las asociadas a cardiopatías congénitas tienen el mejor pronóstico; le sigue la HAPI y, en menor medida, la secundaria a ETC. La asociada a EPVO es la de peor evolución^{5, 95, 96}. Desde la ecuación de pronóstico realizada por D'Alonzo en 1991, se han publicado otras varias^{97, 98, 99}, validadas en reiterados estudios. En las Guías ESC/ERS 2015 se seleccionan algunas variables a partir de las cuales se definen categorías de riesgo aclarándose que los valores de corte se establecieron en base a opiniones de expertos y que la mayoría de ellos se validaron en pacientes con HAPI¹⁰.

3.1.1 Parámetros clínicos

En cada visita es indispensable evaluar:

- cambios en la capacidad de ejercicio
- dolor torácico
- alteraciones del ritmo cardíaco
- hemoptisis
- síncope
- cianosis
- ingurgitación yugular
- edema
- ascitis
- derrame pleural
- presión arterial
- adherencia con las indicaciones
- comorbilidad
- complicaciones
- eventuales cambios en la medicación

3.1.2 Capacidad funcional

La evaluación de la clase funcional (CF) *New York Heart Association* (NYHA) o de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una forma sencilla de evaluar la gravedad y se correlaciona con el pronóstico (**Tabla 25**). Proporciona información sobre la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. En el registro del *National Institutes of Health*, se encontró que la CF estaba íntimamente relacionada con la supervivencia, cuya mediana a los seis meses en los pacientes en CF I-II y III-IV era de 6 y 2,5 años, respectivamente^{5, 96}. Otros estudios demostraron que la CF basal también tenía impacto pronóstico en pacientes con HAPI tratados posteriormente con prostanoideos endovenosos, evidenciándose una supervivencia a los 3 y 5 años, mayor en los pacientes en CF III que en aquellos en CF IV¹⁰⁰. Asimismo, la persistencia en CF III-IV después de tres meses de tratamiento con epoprostenol se relacionó con elevada mortalidad a 3 y 5 años^{5, 7}.

TABLA 25. Clase funcional según la Organización Mundial de la Salud

Características	Clase
Pacientes sin síntomas durante la actividad física cotidiana	I
Paciente bien en reposo. Durante el esfuerzo físico presenta falta de aire, dolor de pecho, fatiga. En actividades que implican mucho esfuerzo puede haber desmayos.	II
Sin síntomas estando en reposo. Las actividades cotidianas se acompañan de falta de aire, dolor torácico, taquicardia, fatiga excesiva y desmayos en actividades cotidianas. Marcada limitación para realizar actividad física	III
Incapacidad para realizar cualquier actividad física, con limitación absoluta de la actividad	IV

3.1.3 Ecocardiograma

La presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) estimada a partir de la velocidad de regurgitación tricuspídea en reposo no refleja progresión ni mejoría, carece de valor pronóstico y de relevancia para las decisiones terapéuticas. Por el contrario el ecocardiograma es fundamental para el diagnóstico y seguimiento. En relación a los parámetros ecocardiográficos, el derrame pericárdico se ha relacionado consistentemente con el pronóstico en los pacientes con HAPI. Su magnitud se correlaciona con muerte o necesidad de trasplante pulmonar al año^{5, 101}. El área de la aurícula derecha (AD) también es predictora de supervivencia. En los últimos años, se ha incorporado como parámetro pronóstico la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE sigla en inglés), valores <18 mm se correlacionan con mayor disfunción del VD y, por ende, con peor pronóstico. Pacientes con un TAPSE <18 mm presentan una supervivencia a 1 y 2 años, de 60% y 50%, respectivamente, comparada con 94% y 88% en pacientes con TAPSE >18 mm. La determinación de la capacitancia vascular pulmonar por ecocardiografía parece agregar información a los parámetros tradicionales^{5, 102}. El ecocardiograma durante el ejercicio puede brindar información adicional, un aumento de la PAP > 30 mmHg refleja la función del VD y se asocia con buena evolución a largo plazo (reserva contráctil)¹⁰.

3.1.4 Resonancia magnética cardíaca

La RMN cardíaca es altamente confiable para evaluar forma y función del VD, tiene valor pronóstico y contribuye a las decisiones terapéuticas. Se consideran marcadores de mal pronóstico: aumento del volumen VD, disminución volumen VI, disminución fracción de eyección VD, reducción volumen de choque VD¹⁰. La RNM cardíaca es el gold standard para la evaluación de la función del VD aunque por su limitada disponibilidad, su uso es poco difundido. Sin embargo es de gran utilidad en la evaluación de un paciente que fracasa a terapias y que se postula para trasplante.

3.1.5 Parámetros hemodinámicos

El CCD tiene valor pronóstico. Las variables que offician de indicadores de función del VD y pronóstico son la presión de la AD, el IC y la SvO₂¹⁰. El incremento de la presión de la AD y la caída del IC se asocian a mayor mortalidad. El aumento de la PAP tiene un valor pronóstico más débil en relación a la supervivencia²⁶. Existen controversias acerca del momento en que debe realizarse el CCD y del valor de este método invasivo para el seguimiento; no obstante, hay acuerdo acerca de la necesidad de realizarlo cuando sus resultados pudieran determinar cambios en el tratamiento^{10, 103}.

3.1.6 Capacidad de ejercicio

3.1.6.1 Prueba de la distancia caminada en seis minutos

La PM6M es sencilla, económica y con un fuerte valor pronóstico, si bien debe ser interpretada en el contexto clínico dado que sus resultados son influenciados por numerosas variables (edad, sexo, etc). Muestra muy buena correlación con la clase funcional en todas las formas de HP¹². La distancia caminada es menor en los pacientes que fallecen a corto plazo que en aquellos que sobreviven, habiéndose señalado valores de corte de 332 metros⁷¹ o 380 metros⁷², siendo la distancia actual para discriminar pronóstico de 440 metros. En su metanálisis de 22 estudios Savarese y cols (2012) señala la inexistencia de una adecuada correlación entre el aumento de la distancia recorrida bajo terapia y variables clínicas de morbimortalidad y propone no adoptar esta prueba como endpoint sustituto ni único marcador de evolución.

3.1.6.2 Prueba de ejercicio cardiopulmonar

Aporta información importante sobre la capacidad de ejercicio y el intercambio de gases, la eficacia de la ventilación y la función cardíaca durante el ejercicio. La prueba no está estandarizada (**Tabla 16**)¹⁰. Un consumo máximo de O₂ menor de 15 ml/kg/min o un valor menor del 65% del predicho o una presión arterial sistólica máxima < 120 mmHg durante la actividad son predictores independientes de peor evolución^{5, 104}, aunque estos resultados están pendientes de confirmación¹⁰.

3.1.7 Biomarcadores

El BNP y su fragmento biológicamente inactivo el NT-proBNP son los únicos usados en la práctica clínica de rutina. Secretados principalmente por los ventrículos, su aumento indica disfunción ventricular derecha e izquierda. Valores elevados de NT-proBNP se asociaron a menor capacidad de ejercicio, peor clase funcional y a disfunción del VD; un valor > 1400 pg/ml indica peor pronóstico¹⁰⁵. Concentraciones de BNP > 150 pg/ml, así como su incremento durante el seguimiento (> 180 pg/ml) se relacionaron con mayor mortalidad¹⁰⁶. Contrariamente, un descenso > 50% durante los primeros tres meses de tratamiento con epoprostenol es un potente predictor de supervivencia libre de eventos¹⁰⁷. Los valores de BNP y de NT-proBNP pueden estar influenciados por otras condiciones como insuficiencia renal, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca izquierda, por lo que deben ser interpretados cuidadosamente. El NT-proBNP ofrece como ventaja una estabilidad y una exactitud interna mayores que el BNP.

3.1.8 Otras evaluaciones

- ECG para detectar arritmias
- Gases en sangre: la hipoxemia es frecuente, se asocia con disminución del flujo pulmonar, sugiere oxigenoterapia y es indicador de mal pronóstico. También la hipocapnia es relevante en su valor pronóstico.
- RIN (INR) en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K
- Electrolitos, creatinina y ácido úrico
- AST (amino aspartato transferasa) también llamada GOT (glutamato-oxalacetato transaminasa), y ALT (alanina amino transferasa) también llamada GPT (glutamato piruvato transaminasa) en pacientes tratados con antagonistas de receptores de endotelina
- Troponina, ácido úrico, ferremia, función tiroidea anualmente o en caso de peoría.

3.1.9 Consideraciones

- La evaluación sirve para establecer la gravedad de la enfermedad y orientar la elección del tratamiento; el seguimiento es importante para definir la respuesta terapéutica y estimar el pronóstico⁹.
- Se recomienda evaluar periódicamente la gravedad de los pacientes con HAP con un conjunto de estudios clínicos, bioquímicos, imagenológicos, pruebas de ejercicio, ecocardiograma y pruebas hemodinámicas (Nivel de recomendación I- Clase C) (**ver Tabla 26**)¹⁰.
- Estas evaluaciones se llevarán a cabo cada tres a seis meses en los pacientes estables (Nivel de recomendación I- Clase C) (**ver Tabla 26**)¹⁰.
- Se definieron criterios de estabilidad clínica con utilidad para determinar respuesta al tratamiento especulando con que aquellos que alcancen estos objetivos tendrán un mejor pronóstico (**ver Ta-**

TABLA 26. Periodicidad de las evaluaciones¹⁰

	Ingreso	C/3-4 ms (*)	C/6-12 ms (*)	C/3-6 ms después de cambios en el tratamiento (*)	Peoría clínica
Evaluación médica	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
PM6M/índice de disnea de Borg	+	+	+	+	+
PECP	+		+		+
Eco	+		+	+	+
Laboratorio básico	+	+	+	+	+
Laboratorio ampliado	+		+		+
Gases en sangre	+		+	+	+
CCD	+		+	+	+

(*) Intervalos ajustados a las necesidades de cada paciente

Abreviaturas: CCD: cateterismo cardíaco derecho; ECG: electrocardiograma; Eco: ecocardiograma; PECP: prueba ejercicio cardiopulmonar; PM6M: prueba distancia caminada en seis minutos

- bla 27)**^{9,10}. En las Guías ESC/ERS 2015 estos criterios han sido ampliados estableciéndose categorías de riesgo de mortalidad. Al respecto se establece que alcanzar y mantener un perfil de bajo riesgo define una respuesta terapéutica adecuada (Nivel de recomendación I- Clase C) (**Tabla 28**)¹⁰.
- Entre los criterios de buen pronóstico se han modificado la distancia en la PM6M de 500 metros a más de 440 metros y se ha incluido el TAPSE >20 mm^{5,10}.
 - En la mayoría de los pacientes con HAP, alcanzar y mantener un perfil de riesgo intermedio podría considerarse una respuesta terapéutica inadecuada (Nivel de recomendación IIa- Clase C) (**Tabla 28**)¹⁰.
 - Se definieron indicadores de mal pronóstico o alto riesgo (**Tabla 28**)¹⁰.
 - Se ha propuesto predecir la supervivencia de los pacientes con HAP a través de un score del Registro REVEAL que puede ayudar a la toma de decisiones relacionada con el manejo de esta afección. Este score ha sido útil para predecir la supervivencia al año. Este calculador evalúa datos demográficos y comorbilidades, clase funcional, presión arterial y frecuencia cardíaca, distancia caminada en la PM6M, valor del BNP, derrame pericárdico ecocardiográfico, valores de D_{LCO}, y hallazgos del CCD. Acorde a su puntuación los pacientes se clasifican en bajo riesgo (score 1-7), con una supervivencia al año del 95-100%; riesgo promedio (score 8) 90 a < 95%, riesgo moderadamente alto (score 9) < 90% y hasta 85%, riesgo alto (score 10-11) < 85% y hasta 70%; riesgo muy alto (score 12 o más) < 70%¹⁰⁸.

TABLA 27. Criterios de estabilidad clínica (9,10)

Clase funcional	I - II
Ecocardiograma y RMN cardíaca	Tamaño VD normal o casi normal
Parámetros hemodinámicos	Normalización función VD (PAD < 8 mm Hg y IC > 2,5 L/min/m ²)
Distancia caminada en 6'	> 380-440 metros. Podría no ser suficiente en pacientes jóvenes
Prueba de ejercicio cardiopulmonar	VO ₂ > 15 ml/min/kg y EqCO ₂ < 45 l/min/l/min
BNP	Normales

Abreviaturas: EqCO₂: equivalente ventilatorio de CO₂; VO₂: consumo pico de oxígeno; IC: índice cardíaco; VD: ventrículo derecho; PAD: presión aurícula derecha

TABLA 28. Evaluación del riesgo de mortalidad al año¹⁰

Factor de riesgo	Riesgo Bajo < 5% 5- 10%	Intermedio	Alto > 10%
Signos clínicos ICD	Ausente	Ausente	Presente
Progresión de síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional*	Reiterado*
CF OMS	I-II	III	IV
PM6M	> 440 metros	165-440 metros	< 165 metros
PECP**	VO ₂ máx > 15 ml/min/kg (> 65% predicho) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ máx > 11-15 (35-65% predicho) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ máx < 11 (< 35% predicho) VE/VCO ₂ ≥ 45
BNP	< 50 ng/l	50-300 ng/L	> 300 ng/l
NT-proBNP	< 300 ng/ml	300-1400 ng/mL	> 1400 ng/ml
Ecocardiograma, RMN cardíaca	Área AD < 18 cm ³ DP NO	Área AD 18-26 cm ³ DP NO o mínimo,	Área AD > 26 cm ³ . DP SI
Hemodinamia	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 l/min/m ² SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD >14 mmHg IC < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60%

(*) Ocasional: durante actividad física intensa u ortostático en un individuo estable. Reiterado: aun con actividad física mínima o regular

(**) PECP (VO₂máx ml/min/kg; Pendiente VE/VCO₂)

Abreviaturas: AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético tipo B; CF OMS: clase funcional Organización Mundial de la Salud; IC: índice cardíaco; DP: derrame pericárdico; ICD: insuficiencia cardíaca derecha; PAD: presión auricular derecha; PECP: prueba de ejercicio cardiopulmonar; SvO₂ saturación de oxígeno en sangre venosa mixta

3.2 Medidas terapéuticas generales

La necesidad de definir los objetivos terapéuticos capaces de modificar el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad fue uno de los temas clave en el Consenso de Niza. Al respecto, se han enumerado una serie de parámetros que, de ser alcanzados, independientemente del tratamiento recibido, se asocian a un mejor pronóstico (**Ver arriba Tabla 27**). El abordaje terapéutico de la HAP es complejo y se lo divide en tres etapas (**Tabla 29**).

TABLA 29. Abordaje terapéutico del paciente con HAP

Inicial	Medidas generales; educación del paciente (adherencia al tratamiento), terapia de sostén (diuréticos, anticoagulantes, etc.), derivación a centros de referencia y prueba de PVRPA
Intermedio	Altas dosis de BBC en pacientes con PVRPA (+); otros fármacos en pacientes con PVRPA (-), acorde con su riesgo y nivel de recomendación
Avanzado	Evaluación de la respuesta al tratamiento, consideración de cambio de tratamiento o combinaciones, y trasplante

Abreviaturas: BBC: bloqueantes de los canales del calcio; PVRPA: prueba vasorreactividad pulmonar aguda

3.2.1 Actividad física y rehabilitación supervisada

La HP restringe la capacidad física, afecta la calidad de vida y genera depresión y ansiedad. El entrenamiento se asocia a un incremento de la actividad física, aumento de la distancia caminada en seis minutos, función cardiorrespiratoria y mejoría de la calidad de vida, en comparación con aquellos no entrenados¹⁰⁹⁻¹¹¹. Los resultados han sido buenos pero los estudios han incluido pocos pacientes, se han desarrollado bajo una estricta supervisión y hasta en ámbitos de internación, lo que los aleja de la práctica clínica habitual. Las Guías 2015 ESC/ERS establecen un Nivel de recomendación IIa, Clase B para “la consideración de entrenamiento supervisado en pacientes con desacondicionamiento físico que reciben tratamiento médico”¹. Debido a la gravedad de esta enfermedad, se recomienda iniciar el entrenamiento en el ámbito hospitalario o en un centro de rehabilitación especializado en enfermedades cardiovasculares y respiratorias graves. La actividad debería ser suave y progresiva, con baja carga y una frecuencia de 4-5 días a la semana en pacientes con estabilidad clínica y bajo el óptimo tratamiento farmacológico recomendado^{2, 5, 109, 112-114}. Se desaconseja realizar actividades físicas con riesgo de síntomas graves (síncope, lipotimia) o desaturación (III-C)¹⁰.

3.2.2 Embarazo, control de la natalidad y terapia hormonal sustitutiva en la posmenopausia

Se recomienda a las pacientes con HAP evitar el embarazo, la Joint Tak Force considera a esta recomendación (Clase I y le adjudica un Nivel de evidencia C)¹⁰. No obstante, en caso de producirse el embarazo podrían tratarse con terapias específicas para HAP y, llegado el momento del nacimiento realizar una cesárea planificada. Un estudio clínico reciente indica buena evolución en estas pacientes en particular en grupo de respondedoras de BCC¹¹⁵. En lo relacionado con los métodos anticonceptivos los de barrera son los más seguros para la paciente, pero pueden fallar por lo que se sugiere doble mecanismo de barrera y hormonal (preservativo, anillo vaginal, dispositivo intrauterino con progestágenos, progestágenos inyectables). Un dato importante es que el bosentán disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales; en tanto el dispositivo intrauterino con levonorgestrel puede causar reacción vasovagal en el momento de su inserción¹⁰. Acerca de la terapia hormonal sustitutiva, se reserva su indicación a los casos con síntomas mal tolerados y en asociación con anticoagulación por vía oral¹⁰.

3.2.3 Cirugía electiva

Los pacientes con HP tendrían mayor riesgo de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias. A la fecha, no existen datos disponibles para determinar la mejor estrategia anestésica, pero se admite que, probablemente, la anestesia epidural sea mejor tolerada que la anestesia general (IIa-C)¹⁰. Los pacientes deben pasar paulatinamente del tratamiento oral al intravenoso o nebulizado hasta que sean capaces de deglutir y absorber las drogas administradas por vía oral^{10, 116}.

3.2.4 Prevención de las infecciones

La neumonía es una de las causas de mortalidad en pacientes con HAP. Se recomienda la inmunización contra influenza y neumococo (I-C)¹⁰. También se recomienda la vacunación contra la hepatitis^{7, 117}.

3.2.5 Tratamiento de la anemia

La deficiencia de hierro es un hallazgo frecuente en pacientes con HAP. Se recomienda monitorear periódicamente este parámetro y considerar la prescripción de hierro debido a que compromete la capacidad funcional de los pacientes (IIb-C)¹⁰.

3.2.6 Soporte psicosocial

Muchos pacientes con HP desarrollan ansiedad y depresión, además de trastornos de la memoria y la atención con el consiguiente deterioro en su calidad de vida^{5, 118, 119}. Los grupos de ayuda de pacientes con HP podrían jugar un rol importante y debería estimularse a los pacientes a este fin (I-C)¹⁰.

3.2.7 Viajes en avión y zonas de altura

Durante desplazamientos aéreos o permanencia en regiones de altura se recomienda la provision de O₂ suplementario en vuelo y zonas de altura a fin de disminuir la vasoconstricción hipóxica (**Ver Oxigenoterapia**).

3.3. Tratamiento farmacológico inespecífico

3.3.1 Anticoagulantes orales

Existen evidencias de lesiones trombóticas en HAPI, así como alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis y, se han comunicado resultados favorable sobre el uso de anticoagulantes orales en la HAPI, HAPH y HAP asociada a anorexígenos^{120, 121}, en los que se observó una mejoría en la supervivencia comparada con aquellos pacientes no tratados. Para los pacientes con HAPI se recomienda un RIN 1,5 a 2,5⁵. Las Guías ESC/ERS 2015 recomiendan prescribir anticoagulantes en pacientes HAPI, HAPH y HAP asociada a anorexígenos (IIb-C)¹⁰. La evidencia no es fuerte porque la información viene de registros y no de ensayos randomizados. Los registros europeos COMPERA y el Norteamericano REVEAL sólo mostraron beneficio en el grupo idiopático y deterioro en los pacientes con esclerodermia en los que no se deben usar. La experiencia está restringida a la utilización de anticoagulantes orales antivitaminas K. No existe experiencia con los nuevos anticoagulantes orales directos (DOACs).

3.3.2 Digoxina

Si bien es escasa la evidencia en favor del uso crónico de digoxina en la HP, se ha observado un aumento agudo del VM en pacientes con HAPI. Se considera que podría ser beneficiosa en individuos con HAPH y taquiarritmias auriculares. Aunque las Guías ESC/ERS 2015 no emiten opinión al respecto¹⁰, algunos autores consideran su uso en pacientes portadores de arritmia supraventricular^{1, 5}.

3.3.3 Diuréticos

Los diuréticos están indicados en pacientes con HAP con signos de insuficiencia cardiaca derecha y retención de fluidos (I-C)¹⁰. Contribuyen a mantener una precarga ventricular derecha óptima y aliviar los síntomas^{2-5, 10, 122}. Es deseable el monitoreo de la función renal y el potasio. El tratamiento con antagonistas de la aldosterona requiere evaluación sistemática de los niveles plasmáticos de electrolitos. Su uso en la esclerodermia no está recomendado por la posibilidad de desencadenar crisis renal⁵.

3.3.4 Oxigenoterapia

La hipoxemia es leve en la mayoría de los pacientes con HAP, a excepción de aquellos con cardiopatías congénitas, foramen oval permeable y cortocircuito pulmonar-sistémico¹⁰. En todo caso, se atribuye la hipoxemia en la HAP a la disminución del VM, la desaturación en sangre venosa mixta, y la alteración del cociente V/Q⁵.

La administración de O₂ puro en agudo es capaz de disminuir la RVP y la PAP^{5, 123, 124} pero no hay ensayos clínicos aleatorizados que aporten evidencias del beneficio de la oxigenoterapia crónica domiciliaria a largo plazo. Sin perjuicio de ello y ante esta falta de evidencia, podría plantearse el uso de oxigenoterapia de la misma forma que en el EPOC, es decir cuando la SO₂ fuese < 91%^{5, 10, 125}. Al respecto, las Guías ESC/ERS 2015 se pronuncian a favor de la oxigenoterapia a largo plazo en pacientes con valores persistentes de PaO₂ < 8 kPa (60 mmHg) (I-C)¹⁰. La oxigenoterapia ambulatoria se recomienda cuando hubiera beneficio sintomático y se corrigiera la desaturación durante el ejercicio^{5, 10, 125}.

Se recomienda considerar el suministro de O₂ durante los vuelos aéreos en pacientes CF OMS III-IV y, en aquellos con PO₂ < 8 kPa (60 mmHg) (IIa- C)^{10, 126}. También se aconseja esta conducta cuando suban a altitudes >1500-2000 m. Un flujo de oxígeno promedio de 2 l/min lleva los valores inspirados de oxígeno a los obtenidos al del nivel del mar.

3.3.5 Otros

Las Guías ESC/ERS 2015 no recomiendan la prescripción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptor II de la angiotensina, beta bloqueantes e ibravadina, a excepción de que su uso se justifique por una condición comórbida (hipertensión arterial, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardiaca izquierda) (III-C)¹⁰. Se advierte que la combinación de medicación específica para la HAP con antihipertensivos conlleva riesgo de hipotensión sistémica¹⁰.

3.4 Terapia farmacológica específica

3.4.1 Bloqueantes de los canales del calcio

Un tratamiento con altas dosis BCC está indicado, únicamente, en pacientes con HAPI, HAPH y HAPD con respuesta positiva en la PVRPA (I-C)¹⁰. En pacientes con HAP-VIH, HAP portopulmonar, HAP-ETC y EVPO un resultado positivo en la PVRPA no predice una respuesta favorable a los BCC, a largo plazo. La elección del BCC se basa, fundamentalmente, en la CF; en general se inicia con dosis bajas fraccionadas en varias tomas titulando lentamente hasta el máximo tolerado. En aquellos con bradicardia, la nifedipina (dosis de 120-240 mg/día) y amlodipina (dosis de 20 mg/día) son los más apropiados. El diltiazem es de elección en pacientes con taquicardia (dosis de 240-720 mg/día). Los efectos limitantes de dosis son hipotensión y edema de miembros inferiores. Estos pacientes requieren monitoreo 3 a 4 meses más tarde, incluyendo un CCD (I-C)¹⁰. La continuidad del tratamiento con BCC está dada en aquellos pacientes que han logrado estar en CF OMS I-II con marcada mejoría, casi normalización, de los parámetros hemodinámicos (I-C)¹⁰. En pacientes CF OMS III-IV, sin mejoría hemodinámica se planteará la posibilidad de iniciar terapia con medicamentos específicos: antagonistas receptores endotelina (ARE), IPDE-5, estimulantes guadenilato ciclasa o prostanoides (análogos de la prostaciclina) (I-C)¹⁰. Los BCC no están indicados en pacientes sin respuesta positiva a la PVRPA o con resultados negativos, si bien se los suele usar en dosis estándar para tratar otras patologías tales como el Síndrome de Raynaud (III-C)¹⁰.

3.4.2 Antagonistas de los receptores de la endotelina

Ya sea causa o consecuencia, existen evidencias de la activación del sistema endotelina en plasma y pulmón de pacientes con HAP evidenciable a través de un incremento de la endotelina-1 (ET-1)¹²⁷. La unión de la ET-1 a sus receptores A y B ubicados en la membrana celular del músculo liso de la vasculatura pulmonar determina vasoconstricción y mitogénesis. En términos generales, el efecto adverso más frecuente de los ARE es el aumento de las enzimas hepáticas por lo que se recomienda el monitoreo mensual.

Ambrisentán. Es un ARE con selectividad para el receptor A. Ensayos clínicos en pacientes con HAPI, HAP-ETC y HAP-VIH han mostrado alivio sintomático, mejoría de la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y aumento del intervalo de tiempo hasta el deterioro clínico¹²⁸. Entre sus efectos adversos se mencionan el aumento de enzimas hepáticas, de menor prevalencia con respecto al bosentán, y edema periférico.

Bosentán. Inhibe ambos receptores A y B de la ET-1 (antagonista dual). Varios ensayos clínicos (BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY y COMPASS-2) en pacientes con HAPI, HAP-ETC, HAP-Eisenmenger muestran mejoría de la capacidad de ejercicio, CF, parámetros hemodinámicos, ecocardiográficos y aumento del intervalo de tiempo hasta el deterioro clínico¹²⁹⁻¹³¹. Bosentán es un inductor de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9, por ende, la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por estas enzimas puede disminuir. Asimismo, puede aumentar la concentración plasmática de bosentán si se inhiben dichas enzimas por lo que se contraindica su coadministración con ketoconazol, ritonavir; amiodarona y fluconazol¹⁰. Es el más hepatotóxico, el efecto es dosis dependiente, con una incidencia del 10%. Por eso se recomienda el control mensual de la función hepática.

Macitentan. Inhibe ambos receptores ET-1 A y B (antagonista dual). En pacientes con HAP el uso de macitentan se asoció a una disminución significativa de la morbilidad combinada (necesidad de septostomía atrial, trasplante, uso de prostanoides sistémicos, o deterioro clínico) y la mortalidad, con aumento significativo de la capacidad de ejercicio en comparación con placebo¹³². El efecto adverso más notable fue la anemia (descenso de la Hb < 8 gr/dl en un 4,3% de los pacientes).

3.4.3 Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

La enzima fosfodiesterasa-5 se expresa abundantemente en los vasos pulmonares, su inhibición resulta en vasodilatación del árbol vascular pulmonar; además poseen efectos antiproliferativos y antiagregante plaquetario. Los efectos adversos de los IPDE-5 son leves a moderados y relacionados, fundamentalmente, con la vasodilatación (cefalea, epistaxis).

Sildenafil. Es un IPDE-5 potente y selectivo. En pacientes con HAP su uso se asocia con mejoría de la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y alivio sintomático¹⁰. La dosis aprobada es de 20 mg tres veces al día. Sildenafil es metabolizado por las enzimas CYP3A4 y CYP2C9; su biodisponibilidad aumenta si se coadministra con beta bloqueantes. Sus niveles séricos disminuyen al administrarlo conjuntamente con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina e hipérico¹⁰.

Tadalafil. Es un IPDE-5 selectivo. La dosis aprobada es 40 mg/día. En ensayos clínicos comparativos contra placebo, en pacientes con HAP, ha mostrado beneficios similares a los observados con sildenafil¹³³, con la ventaja de ser utilizados en una única dosis. Se recomienda iniciar con una dosis de 20 mg titulando hasta 40 mg/día.

Vardenafil. Es un IPDE-5. Se administra en dos tomas diarias. En pacientes con HAP, vírgenes de tratamiento, ha mostrado un perfil de eficacia comparable a la de los anteriores. Este medicamento está pendiente de aprobación¹³⁴.

3.4.4 Estimulantes de la guadenilato ciclasa.

Riociguat. Aumenta la producción de GMPc estimulando a la guadenilato ciclasa directamente, aún en ausencia del ON, y potenciando la acción de éste sobre dicha enzima; en modelos animales se han observado efectos antiproliferativos y antirremodelamiento. El esquema de titulación se inicia con tres dosis diarias de 1 mg con ajustes cada dos semanas, hasta alcanzar tres dosis diarias de 2.5 mg al final de una fase de ajuste de 8 semanas¹³⁵. En el ensayo clínico PATENT en pacientes con HAP, tratados con prostanoides o ARE, se observó que, un esquema combinado con hasta tres dosis diarias de 2.5 mg de riociguat se asoció con mejoría de la capacidad de ejercicio (end point primario) y los parámetros hemodinámicos, la CF OMS y alivio sintomático con prolongación del intervalo de tiempo hasta el deterioro clínico (endpoints secundarios)¹³⁵. El síncope se presenta en el 4% de los pacientes del grupo placebo *versus* el 1% de los tratados con riociguat. Está contraindicada su combinación con IPDE-5 por mayor efecto hipotensor.

3.4.5 Análogos de las prostaciclina (prostanoides) y agonistas de los receptores de prostaciclina

La prostaciclina es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, tiene, además, propiedades citoprotectoras y antiproliferativas. En pacientes con HAP se ha descrito disminución de la prostaciclina sintetasa en la vasculatura pulmonar.

Beraprost. Es un prostanoide de administración oral. Su uso se ha asociado con mejoría de la capacidad de ejercicio sostenida por hasta seis meses¹³⁶. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados han sido cefalea, dolor mandibular y diarrea. Este medicamento no está aprobado ni disponible en Europa, tampoco en Argentina.

Epoprostenol. Es una solución inestable que requiere infusión endovenosa continua por bomba a través del implante de un catéter permanente. Es la única droga que demostró disminuir la mortalidad en HAPI. Se recomienda una dosis inicial de 2-4 ng/kg/min con titulación en función de la tolerancia; la dosis óptima oscila entre 20 y 40 ng/kg/min¹⁰. La suspensión brusca se asocia con riesgo de efecto rebote de HP con agravamiento sintomático y hasta muerte. En pacientes con HAPI CF OMS III-IV y HAP-ES, se observó mejoría de la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos y alivio sintomático; además de disminución del riesgo de mortalidad de aproximadamente el 70%¹³⁷. El efecto beneficioso a largo plazo se ha evidenciado en HAPI y HAP asociada a otras patologías. Las complicaciones del tratamiento en su mayoría se relacionan con la función de la bomba de infusión, la obstrucción del catéter y la infección.

Iloprost. Iloprost es una solución químicamente estable de uso intravenoso o inhalatorio. En pacientes con HAP y HPTEC la inhalación de 6 a 9 puffs de 2.5 a 5 µg (promedio 30 µg/día) se asoció con mejoría de la capacidad de ejercicio, reducción de la RVP y alivio sintomático¹³⁸. El uso intravenoso ha mostrado resultados comparables a los de poprostenol.

Treprostinil. Es una solución químicamente estable. Se administra por vía subcutánea mediante una bomba de microinfusión continua con una dosis inicial de 1-2 ng/kg/min oscilando el rango óptimo entre 20 y 80 ng/kg/min. El tratamiento con treprostinil se asocia a mejoría de la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos, y alivio sintomático¹³⁹, particularmente en individuos con mayor compromiso inicial y que toleran las dosis más altas (>13.8 ng/kg/min). El efecto adverso más frecuente fue dolor en sitio de la infusión con discontinuación en el 8% de los casos. También se ha aprobado el treprostinil por vía inhalatoria¹⁴⁰, vía endovenosa¹⁴¹ y vía oral¹⁴².

Selexipag. Es un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina de administración oral. Un ensayo clínico fase III en más de 1000 pacientes con HAP, en monoterapia o combinación con ARE o IPDE-5 reflejó una disminución del criterio de valoración compuesto (deterioro de HAP con internación, trasplante, septostomía atrial, prostanoideos intravenosos u oxigenoterapia y mortalidad) del 39%¹⁴³. Este medicamento, por vía oral, no está aún aprobado en Argentina.

3.4.6 Monoterapia

No hay ensayos clínicos comparativos droga a droga o “head to head” ni otras evidencias que postulen a un fármaco como de primera elección. Prescribir uno u otro fármaco depende de la aprobación en el país, vía de administración, perfil de seguridad y tolerancia, interacción con otros fármacos, comorbilidades, experiencia del grupo tratante, costos de financiamiento y consenso con el paciente (**Tabla 30**).

3.4.7 Terapia combinada

La terapia combinada, con dos o más fármacos, ha mostrado beneficios en el tratamiento de la HAP dado que pueden simultáneamente actuar sobre la vía de la prostaciclina, la endotelina y el ON. Un metanálisis de seis ensayos clínicos ha concluido que la terapia combinada disminuye el riesgo de deterioro clínico, mejora significativamente los resultados de la PM6M (+ 22 metros) y disminuye la PAP y la RVP, con un buen perfil de seguridad y tolerancia¹⁴⁴. Un ensayo clínico reciente¹⁴⁵ con terapia combinada inicial, mostró una disminución significativa de la RVP en los tratados con la combinación epoprostenol/bosentán *versus* epoprostenol monoterapia, aunque este beneficio no se reflejó en la tasa de supervivencia o supervivencia libre de trasplantes. La ventaja de este abordaje es que aún los pacientes estables o aquellos con una leve mejoría pueden seguir beneficiándose del agregado de otro fármaco. El tratamiento se considera adecuado únicamente si se alcanzan dichos objetivos¹⁰.

TABLA 30. Monoterapia: recomendaciones ESC/ERS¹⁰

Parámetro	CF OMS II		Clase - Nivel CF OMS III		CF OMS IV			
BCC	I	C ^a	I	C ^d	–	–		
ARE	Ambrisentán	I	A	I	A	IIb	C	
	Bosentán	I	A	I	A	IIb	C	
	Macitentan	I	B	I	B	IIb	C	
IPDE-5	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	
	Tadalafil	I	B	B		IIb	C	
	Vardenafilg	IIb	B	IIb	B	IIb	C	
Estimulantes de la guadenilato ciclasa	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	
Prostanoides	Epoprostenol	IV ^b	–	–	I	A	I	A
	Iloprost	INH	–	–	I	B	IIb	C
		IV ^d	–	–	IIa	C	IIb	C
	Treprostinil	SC	–	–	I	B	IIb	C
		INH ^d	–	–	I	B	IIb	C
		IV ^c	–	–	IIa	C	IIb	C
		Oral ^d	–	–	IIb	B	–	–
	Beraprost ^d	–	–	IIb	B	–	–	
Agonistas receptores IP	Selexipag	(oral) ^d	I	B	I	B	–	–

^a Únicamente respondedores a la prueba aguda de vasorreactividad pulmonar = clase I, para HAPI, HAPH y HAP por fármacos; clase IIa para condiciones asociadas a HAP.

^b tiempo hasta el deterioro clínico como criterio primario de valoración en estudios aleatorizados controlados o fármacos con disminución demostrada de la mortalidad total

^c en pacientes que no toleran la forma SC.

^d en el momento de publicarse estas Guías, este medicamento no está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos.

Abreviaturas: ARE: antagonistas receptores de la endotelina; BCC: bloqueantes de los canales cálcicos; INH: inhalada; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

Recientemente, un estudio multicéntrico, multinacional¹⁴⁶ en pacientes incidentales y vírgenes de todo tipo de tratamiento farmacológico previo, comparó taladafil monoterapia *versus* ambrisentán monoterapia *versus* una combinación de taladafil/ambrisentán como estrategia de inicio, en pacientes con HAP CF OMS II-III. Se observó una disminución del 50% de los eventos (muerte, internación, progresión, condición clínica insatisfactoria) en los tratados con la combinación *versus* la monoterapia cualquiera fuera ella. También se beneficiaron la capacidad de ejercicio, tasa de respuesta clínica satisfactoria y Niveles de NT-proBNP. Si bien se puede prescribir desde el inicio del tratamiento, la terapia combinada se ha implementado hasta el momento en forma secuencial, basado en el conocido esquema terapéutico guiado por metas. Las recomendaciones de las Guías ESC/ERS 2015 respecto de la terapia combinada, inicial o secuencial, se pueden apreciar en las **Tablas 31 y 32**¹⁰.

TABLA 31. Terapia combinada inicial: recomendaciones ESC/ERS¹⁰

Tratamiento	CF OMS I		CF OMS III		CF OMS IV	
Ambrisentán + taladafil	I	B	I	B	IIb	C
Otros ARE + inhibidor PDE-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentán + sildenafil + epoprostenol IV	–	–	IIa	C	IIa	C
Bosentán + epoprostenol IV	–	–	IIa	C	IIa	C
Otros ARE o IPDE-5 + treprostinil SC			IIb	C	IIb	C
Otros ARE o inhibidor PDE-5 + otro análogo de prostaciclina IV			IIb	C	IIb	C

^a: tiempo hasta la falla clínica como criterio primario de valoración en ensayos clínicos aleatorizados controlados o medicamentos con disminución demostrada de la mortalidad por todas las causas (definida prospectivamente).

Abreviatura: ARE: antagonista receptor de la endotelina, IPDE-5: inhibidor de la fosfodiesterasa-5; IV: intravenoso; SC: subcutáneo.

TABLA 32. Terapia combinada secuencial: recomendaciones ESC/ERS (10)

Tratamiento	CF OMS II		CF OMS III		CF OMS I	
Macitentan + sildenafil	I	B	I	B	IIa	C
Riociguat + bosentan	I	B	I	B	IIa	C
Selexipagb + ARE y/o inhibidor IFD-5	I	B	I	B	IIa	C
Sildenafil + epoprostenol	–	–	I	B	IIa	B
Treprostinil INH + sildenafil o bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Iloprost INH + bosentan	IIa	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafil + bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Ambrisentan + sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentan + epoprostenol	–	–	IIb	C	IIb	C
Bosentan + sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Sildenafil + bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Otras combinaciones dobles	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Otras combinaciones triples	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Riociguat + sildenafil u otros IPDE-5	III	B	III	B	III	B

^a tiempo hasta la falla clínica como criterio primario de valoración en ensayos clínicos aleatorizados controlados o medicamentos con disminución demostrada de la mortalidad por todas las causas (definida prospectivamente)

^b en el momento de publicarse estas Guías, este medicamento no está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos

Abreviaturas: ARE: antagonistas receptores de la endotelina, IPDE-5: inhibidor de la fosfodiesterasa-5; INH: inhalado.

3.5 Abordaje terapéutico de las complicaciones

3.5.1 Arritmias

En pacientes con HAP la arritmia auricular (fibrilación y aleteo) sintomática es frecuente y de pobre pronóstico, ambas asocian deterioro clínico y signos de insuficiencia del VD. La restitución de un ritmo normal, más probable en el aleteo auricular, se asocia con una buena supervivencia a largo plazo; en tanto la persistencia de la fibrilación implica un riesgo de mortalidad en dos años cercano al 80%. Para mantener un ritmo sinusal estable se puede indicar amiodarona. Las arritmias supraventriculares crónicas requieren anticoagulación crónica.

3.5.2 Hemoptisis

La hemoptisis, más frecuente en pacientes con HAPH, HAP asociada a cardiopatía congénita y HPTEC, tiene una prevalencia del 1 a 6%. Puede ser tan grave que ponga en riesgo la vida y en estos casos se puede considerar la embolización de la arteria bronquial. La hemoptisis es una contraindicación para el uso de anticoagulantes.

3.5.3 Complicaciones mecánicas

La dilatación de la AP puede asociar aneurismas con ruptura y disección, y compresión de estructuras intratorácicas como el tronco de la arteria coronaria izquierda, venas pulmonares, bronquios, nervio recurrente. Clínicamente el cuadro puede manifestarse por disnea, dolor precordial, edema pulmonar y hasta muerte súbita. La angiotomografía multicorte y la TACAR es el método más confiable para detectar estas complicaciones, aunque en algunos casos, se requiere de la cinecoronariografía cuando se sospeche compresión del tronco de la coronaria izquierda. Las opciones terapéuticas van desde la colocación de un stent con acceso percutáneo al trasplante en pacientes crónicos estables, pero no hay una conducta terapéutica definida¹⁰.

3.6 Manejo de la insuficiencia ventricular derecha avanzada

3.6.1 Internación en Unidad de Terapia Intensiva

La insuficiencia del VD es una de las circunstancias en las que un paciente con HP requiere internación en la unidad de terapia intensiva (UTI) (I-C)¹⁰. Básicamente, el manejo consiste en tratar la causa subyacente (comorbilidades, arritmias, etc.), optimizar el balance de fluidos, disminuir la poscarga del VD, y mantener la presión sanguínea. El uso de inotrópicos para mejorar el gasto cardíaco está recomendado en pacientes hipotensos CF OMS III-IV (I-C)¹⁰. Un dato fundamental es que la intubación debe evitarse ya que puede precipitar un colapso hemodinámico¹⁰. Ensayos clínicos sugieren que el uso de dispositivos de soporte vital extracorpóreo, como la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) veno-veno o veno-arterial, pueden ser una opción para pacientes en estadios muy avanzados de insuficiencia del VD que están en lista de espera de trasplante, como puente hasta su realización¹⁴⁷. Preferentemente se recomienda el ingreso a una UTI en un centro de referencia, teniendo en cuenta que se debe privilegiar el criterio clínico del médico tratante (Tabla 33)¹⁰.

TABLA 33. Criterios a ingreso en UTI¹⁰

-
- CF OMS IV
 - FC > 110 L/min
 - Presión sistólica < 90 mmHg
 - Oliguria
 - Niveles de lactato en aumento, asociados o no a comorbilidad
-

Abreviaturas: CF OMS: clase funcional Organización Mundial de la Salud; FC: frecuencia cardíaca

3.6.2 Septostomía auricular con balón

Esta técnica crea un cortocircuito derecha/izquierda que contribuye a disminuir la presión de la AD, descomprimir el VD y aumentar la precarga izquierda y el VM, mejorando el transporte tisular de O₂, independientemente de la desaturación arterial procada por el procedimiento. Además disminuye la actividad simpática, observándose mejoría del IC y la PM6M, y disminución de la presión arterial diastólica. La intervención se realiza a nivel del *foramen oval* mediante un catéter con balón el cual se dilata gradualmente. Esto produce una mejoría similar en la hemodinamia y los síntomas^{10, 125}. La mortalidad de la septostomía auricular en manos de expertos es de 7,1% y 14,8% a las 24 horas y 30 días¹⁴⁸. Este procedimiento es considerado como un paliativo y debe realizarse en centros con amplia experiencia^{5, 10, 125}. Se puede considerar en pacientes CF OMS III-IV cuando ha fracasado la terapia médica máxima (IIB-C), aunque no se incluye en el algoritmo de tratamiento de las Guías ESC/ERS 2015 (Tablas 34 y 35)¹⁰. Recientemente un estudio retrospectivo del uso de la septostomía auricular asociada al uso de fármacos específicos mostró una mortalidad del 2%¹⁴⁹.

TABLA 34. Indicaciones de septostomía auricular con balón¹⁰

-
- Terapia médica óptima (acondicionamiento previo con inotrópicos).
 - CF OMS IV con insuficiencia cardíaca derecha refractaria al tratamiento médico
 - Síncope grave
 - Lista de espera de trasplante con mala respuesta clínica a la terapia medicamentosa máxima
 - Falta de acceso a la terapia medicamentosa máxima
-

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

TABLA 35. Contraindicaciones de septostomía auricular con balón (10)

-
- Riesgo de muerte inminente o falla ventricular derecha grave
 - PAD media > 20 mmHg (*)
 - Índice de resistencia vascular pulmonar > 5,5 unidades Wood/m²
 - SO₂ en reposo con aire ambiente < 85% (*)
 - Hemoglobina < 12 g/dl
 - Predicción de supervivencia < 40% al año

(*) Estas son las únicas mencionadas en las Guías ESC/ERS.

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

3.7 Trasplante pulmonar y cardiopulmonar

En pacientes que persisten en CF III –IV con mala respuesta al tratamiento farmacológico máximo, el trasplante pulmonar bilateral o el cardiopulmonar es una opción razonable (I-C)^{10, 125}. Según el registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* en la actualidad predomina la tendencia al trasplante bipulmonar¹⁵⁰. Esta misma sociedad ha publicado en enero de 2015 un documento de consenso generado por un comité de expertos para la selección de candidatos para trasplante pulmonar¹⁵¹ donde se establecen criterios clínicos para la derivación y para inclusión en lista de espera para trasplante de pacientes con enfermedad vascular pulmonar. El pronóstico de las distintas etiologías de la HAP contribuye a la decisión terapéutica. El pronóstico de la HAP-ETC es peor que el de la HAPI, en tanto la mejor supervivencia es la de los pacientes con HAP asociada a cardiopatías congénitas. En el síndrome de Eisenmenger es más difícil establecer el momento para ingreso en lista de espera, porque la supervivencia es mayor librada a la evolución natural de la enfermedad⁵.

En cualquier caso, los pacientes deben ser derivados tempranamente antes de la aparición de insuficiencia renal, cardíaca o hepática, porque estas entidades aumentan la mortalidad en lista de espera. Datos recientes muestran una tasa de supervivencia de 52 a 75% a los 5 años y de 45 a 66% a los 10 años¹⁵²⁻¹⁵⁴. En la EPVO y la HCP la terapia farmacológica es inefectiva y los pacientes deben ser derivados para trasplante en el momento del diagnóstico¹⁰. En las **Tablas 36 y 37** se

TABLA 36. Situaciones clínicas para trasplante pulmonar (unipulmonar o bipulmonar) y cardiopulmonar: Disposición INCUCAI 2010¹⁵⁵

A. Emergencia

Pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos (UCO/UTI) con uno de los siguientes criterios:

1. Intubados en asistencia respiratoria mecánica
2. ECMO (membrana de oxigenación extracorpórea)
3. Diagnóstico de fibrosis pulmonar o fibrosis quística o bronquiectasia más:
 - 3.1 VNI (ventilación no invasiva)
4. Diagnóstico de enfermedad vascular pulmonar primaria más:
 - 4.1 Clase funcional IV NYHA con necesidad de inotrópicos y/o vasodilatadores intravenosos más:
 - 4.1.1 Derrame pericárdico o
 - 4.1.2 Grave deterioro de la función sistólica ventricular derecha por ecocardiograma o
5. Presión media de aurícula derecha ≥ 20 mmHg.

B. Urgencia A

Pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCO/UTI/UCI), con uno de los siguientes criterios:

1. Fibrosis quística o fibrosis pulmonar en CF IV, más:
 - 1.1 Presión pulmonar sistólica ≥ 70 mmHg o
 - 1.2 Hipercapnia ≥ 70 mmHg
2. EPOC con VNI
3. Enfermedad vascular pulmonar primaria en CF IV con máxima terapia vasodilatadora con prostanoides

C. Urgencia B

Receptores con los siguientes criterios:

1. VNI
2. Terapia vasodilatadora intravenosa, subcutánea o inhalatoria con prostanoides

D. Electivo

Se consideran en esta situación las demás condiciones clínicas

Abreviaturas: ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea; UCO: Unidad coronaria; UTI: Unidad de terapia intensiva; UCI: Unidad cuidado intermedio; VNI: ventilación no invasiva

TABLA 37. Criterios de asignación de órganos intratorácicos para órganos provenientes de donantes cadavéricos¹⁵⁵

- A. Los receptores en situación de emergencia para trasplante unipulmonar o bipulmonar tendrán prioridad en la adjudicación, sobre los receptores para trasplante cardiopulmonar en situación de urgencia o electivo
- B. En una misma situación clínica tendrán prioridad en la adjudicación los receptores para trasplante de bloque cardiopulmonar sobre los receptores de trasplante unipulmonar o bipulmonar

detallan las Disposiciones 2010 del INCUCAI relacionadas con las distintas situaciones clínicas para trasplante pulmonar (uni o bipulmonar) y cardiopulmonar y, los criterios de asignación de órganos intratorácicos para órganos provenientes de donantes cadavéricos¹⁵⁵. En la **Tabla 38** se describen los criterios de abordaje terapéutico de los pacientes candidatos a trasplante con insuficiencia del VD.

TABLA 38. Manejo de la insuficiencia ventricular derecha y trasplante

Tratamiento	CF OMS II		CF OMS III		CF OMS IV	
Internación en UTI de pacientes con FC > 110 L/minuto; PAS < 90 mm Hg; oliguria, aumento de los niveles de lactato, debido o no a comorbilidad	–	–	–	–	I	C
Inotrópicos en pacientes hipotensos			I	C	I	C
Trasplante tan pronto como se constata una respuesta clínica inadecuada en tratamiento farmacológico máximo			I	C	I	C
SAB, si está disponible, después del fracaso del tratamiento farmacológico máximo			IIb	C	IIb	C

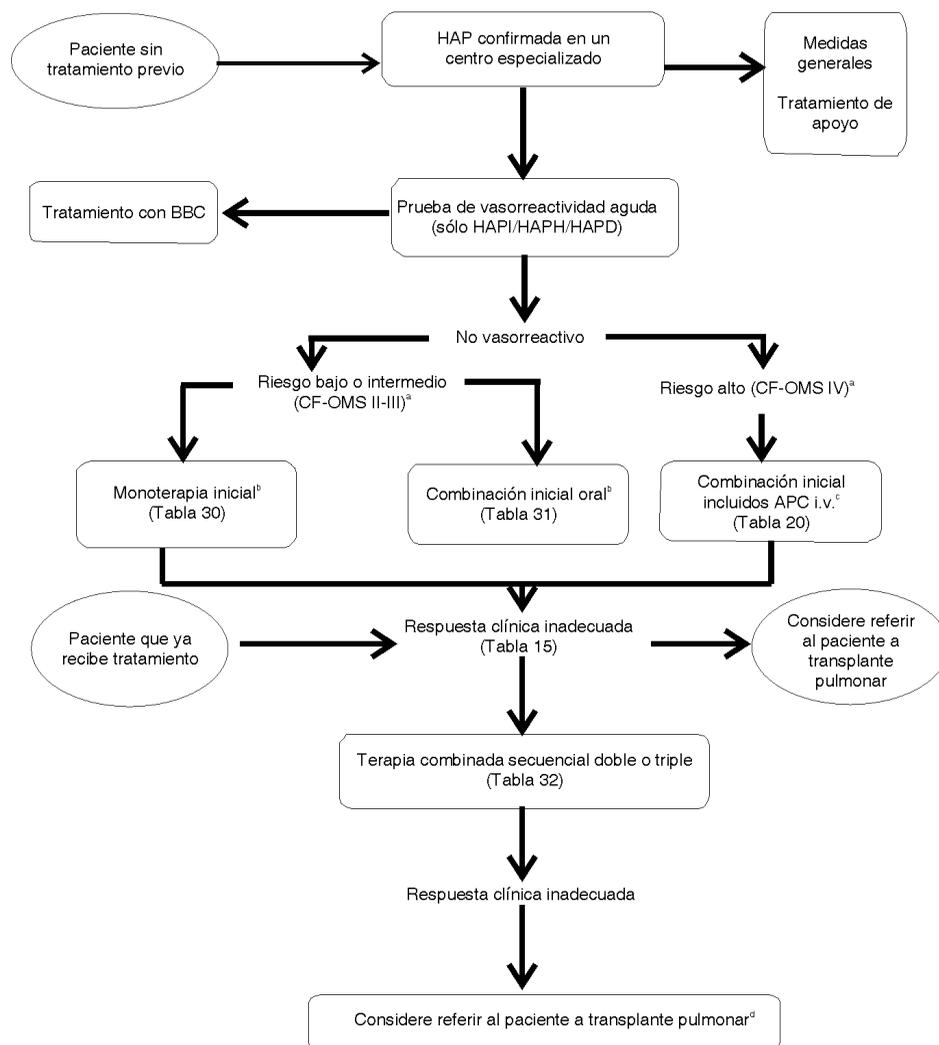
FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; SAB: septostomía auricular con balón.

3.8 Algoritmo terapéutico

Más allá de la clase de recomendación y nivel de evidencia, la realidad indica que el abordaje terapéutico de la HAP depende de las regulaciones y disponibilidad local de medicamentos. El algoritmo que proponen las Guías ESC/ERS 2015 aplica únicamente para la HAP Grupo 1, con la particularidad de haber sido evaluado principalmente en individuos con HAPI, HAPH, HAT-ETC, HAPD y HAP con cardiopatía congénita (corregida o no quirúrgicamente). Están fuera del alcance de este algoritmo los Grupos 2 y 3 de HP¹⁰ (**Figura 2**).

Consideraciones

- Si la PVRPA es positiva iniciar tratamiento con altas dosis de BCC, se debe reevaluar la respuesta a los 3-4 meses.
- Si la PVRPA es negativa, con criterios de riesgo bajo o intermedio se recomienda iniciar tratamiento con monoterapia o terapia combinada.
- No es posible recomendar una monoterapia de primera línea. Los criterios de selección del fármaco son los que se describen más arriba (**Tabla 30**).
- En cuanto a la terapia combinada: hay evidencia documentada de la superioridad de ambrisentán/taladafil *versus* monoterapia con ambrisentán o taladafil.
- Si la PVRPA es negativa o el paciente es vírgen de tratamiento, con criterios de alto riesgo, la terapia combinada inicial debe incluir análogos de la prostaciclina (epoprostenol EV). Pueden utilizarse combinaciones alternativas.
- Si la respuesta es inadecuada al tratamiento inicial (monoterapia o combinación) puede considerarse terapia secuencial. Recordar la contraindicación de asociar riociguat con IPDE-5.
- Ante una respuesta inadecuada al tratamiento combinado máximo: se recomienda derivar a un centro especializado en trasplantes.
- En caso de haber un rápido deterioro: la septostomía auricular con balón puede ser un paliativo hasta el trasplante, si no existe contraindicación.



BCC: bloqueantes de los canales del calcio; HAPIF: hipertensión arterial pulmonar inducida por fármacos; HAPH = hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; IV: intravenoso; HAP: hipertensión arterial pulmonar; APC: análogos de las prostaciclina; CF OMS: clase funcional OMS.

(a) Algunos pacientes CF OMS III pueden calificarse como de alto riesgo.

(b) La combinación inicial ambrisentán + tadalafil es superior a la monoterapia con cualquiera de ambos fármacos, en lo que respecta a la demora en el inicio de la insuficiencia clínica.

(c) El epoprostenol IV debe ser una prioridad, dado que reduce la tasa de mortalidad a los tres meses en pacientes con HAP de alto riesgo, también como monoterapia.

(d) Considerar también la septostomía auricular con balón.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Grupo 1¹⁰

3.9 Ética y cuidados al final de la vida

La evolución clínica de la HP se caracteriza por un deterioro progresivo con episodios de descompensación intercurrentes. La muerte puede acontecer súbitamente o como consecuencia de la insuficiencia cardíaca derecha progresiva. Esto implica, para el equipo tratante, la responsabilidad de discutir, con honestidad y realismo, las opciones que el paciente y su familia prefieren para el fin de la vida. Se recomienda crear una situación, preferentemente al inicio del diagnóstico, para transmitir la verdad sobre la enfermedad y su pronóstico, con el objetivo de permitir al paciente tomar decisiones esenciales sobre su propia vida como la aceptación o rechazo de medidas terapéuticas heroicas (ventilación asistida, resucitación cardiopulmonar) ante situaciones de extrema gravedad¹⁰. Es función del médico no faltar a la verdad y, al mismo tiempo, lograr un apoyo firme en el difícil proceso de toma de decisiones. Un equipo multidisciplinario con experiencia en cuidados paliativos facilitará este proceso, pero el médico tratante tiene la responsabilidad indelegable de discutir estas decisiones con el paciente y su familia^{5, 156, 157}.

4. Hipertensión arterial pulmonar específica

4.1 HAP en pediatría

4.1.1 Definición

La HP se define en los niños por la presencia de valores de PAPm mayores o iguales a 25 mmHg medida a partir de los tres meses de edad, en un niño nacido a término, en presencia de una distribución regular del flujo sanguíneo en todos los segmentos pulmonares¹⁵⁸. Esta definición no distingue entre pacientes con o sin enfermedad vascular pulmonar hipertensiva. En los niños los tipos más frecuentes de HP son la HAPI y las HP asociada a cardiopatías congénitas (HP-CC).

4.1.2 Clasificación

La clasificación de Niza hace foco en varios aspectos, se añadieron algunos elementos específicos relacionados con la HP pediátrica con el fin de tener una clasificación exhaustiva común para adultos y niños^{8,10}. Dada su particular anatomía y fisiología, la HP persistente del recién nacido (persistencia del patrón fetal) fue clasificada como una subcategoría del Grupo 1, remarcando los aspectos específicos: inicio inmediatamente después del nacimiento, evolución aguda, y las estrategias terapéuticas¹⁵⁸. Asimismo, se menciona la incorporación de las lesiones obstructivas, congénitas o adquiridas, de entrada y salida del corazón izquierdo y las cardiomiopatías congénitas en el Grupo 2; y de las enfermedades del desarrollo pulmonar en el Grupo 3. También se ha incluido en el Grupo 5 la categoría de HP segmentaria, y se ha modificado la clasificación respecto de la HP-CC (**Tabla 39**)^{8, 10, 158}. Asimismo, se reconocieron

TABLA 39. Clasificación HP en pediatría¹⁰

Grupo 1 Hipertensión arterial pulmonar

Idiopática

Hereditaria

SMAD 9, caveolin 1, canales de potasio KCNK3 y T-box 4, desconocida

Cardiopatías congénitas

Síndrome de Eisenmenger

Cortocircuito izquierda-derecha (sistémico-pulmonar)

HAP coincidente con defectos pequeños

HAP posterior a la corrección de defectos

Grupo 1" HP persistente del recién nacido

Grupo 2 HP por cardiopatía izquierda

Lesiones obstructivas, congénitas o adquiridas, de entrada y salida del corazón izquierdo

- Estenosis venas pulmonares
 - *Cor triatum*
 - Anillo mitral supraavicular
 - Estenosis mitral
 - Estenosis subaórtica
 - Estenosis válvula aórtica
 - Coartación de la aorta con aumento de presión ventricular izquierda fin de diástole
- Miocardiopatías congénitas o adquiridas*

Grupo 3 HP por enfermedad pulmonar o hipoxia

Enfermedades del desarrollo pulmonar

- Hernia diafragmática congénita (*)
- Displasia broncopulmonar (*)
- Displasia capilar alveolar
- Displasia capilar alveolar con desalineación venosa
- Hipoplasia pulmonar primaria y secundaria
- Alteraciones de la proteína surfactante
 - Deficiencia de la proteína surfactante B
 - Deficiencia de la proteína surfactante C
 - Proteína de transporte ABCA3 ligada al ATP
 - Factor-1 de transcripción tiroideo/mutación Niox2.1
- Glicogenólisis intersticial pulmonar
- Proteinosis alveolar pulmonar
- Linfangiectasia pulmonar

Grupo 5 HP por mecanismos multifactoriales no esclarecidos

HP segmentaria

- Atresia pulmonar con comunicación interventricular
- Circulación multifocal (colaterales aortopulmonares y estenosis en las ramas pulmonares)

(*) Muy frecuentes; la HP tiene un papel crítico en pronóstico a largo plazo y sobrevida.

lesiones en las cuales el compromiso de la vasculatura pulmonar es posible aunque sin superar los 25 mmHg de PAPm es decir que no cumplen con los criterios específicos de HP por lo cual no se los ha incluido en esta clasificación. Esto incluye pacientes con fisiología de ventrículo único quienes deben recibir una corrección oximétrica (Glenn bidireccional ó bypass de VD “Técnica de Fontan-Kreutzer”); en esta cirugía con flujo no pulsátil a las arterias pulmonares la PAP no puede superar los 25 mmHg; sin embargo, la existencia de un grado significativo de enfermedad vascular pulmonar puede producir pobres resultados¹⁵⁸.

4.1.3 Cardiopatías congénitas

Los defectos cardíacos congénitos ocurren en el 10‰ de los recién nacidos vivos; de éstos, entre el 50-60%, son casos de cortocircuitos sistémico-pulmonares, y aproximadamente un 5-10% de estos pacientes, presentarán HAP en la edad adulta^{5, 159}. La probabilidad de desarrollar enfermedad depende del tamaño y localización del defecto. Se produce en el 10% en la comunicación interauricular, en el 3% en la comunicación interventricular mediana (<1 cm de diámetro) y en el 50% en la comunicación interventricular grande (>1 cm de diámetro), en el 100% con tronco arterioso y en el 50% en el ductus arterioso permeable^{5, 159}.

La Clasificación de Niza también se ha modificado con respecto a la HP asociada con CC¹⁵⁸.

- *Tipo 1 Síndrome de Eisenmenger*: es la forma más avanzada de HAP-CC, en el que la persistente exposición del lecho vascular a un incremento del flujo sanguíneo conduce a un aumento en la presión pulmonar produciendo una arteriopatía obstructiva pulmonar. Las resistencias pulmonares se elevan a nivel sistémico o suprasistémico y se invierte el cortocircuito de derecha a izquierda generando desaturación sistémica (cianosis central). Incluye los grandes defectos intra y extracardíacos que se inician como un cortocircuito desde la circulación sistémica a la pulmonar y evolucionan al aumento importante de la RVP y cianosis por cortocircuito reverso o bidireccional, asociándose usualmente a eritrosis secundaria y compromiso multiorgánico^{5, 158}.
- *Tipo 2 Cortocircuito izquierda-derecha*: corregible o no corregible. Incluye defectos moderados a graves, aún prevalece un cortocircuito entre la circulación sistémica y la pulmonar; la cianosis no es una característica. Incluye pacientes con CC y significativa enfermedad vascular hipertensiva pulmonar con normal saturometría en reposo. Los cortocircuitos pueden ser corregibles o no, pero se caracterizan por aumento leve a moderado de la RVP
- *Tipo 3 HAP coincidente con pequeños defectos*: se caracteriza por un marcado aumento de la RVP en presencia de defectos cardíacos pequeños que no justifican *per se* el aumento de la RVP. Se contraindica el cierre de estos defectos. El curso clínico y la evolución son similares a la HAPI.
- *Tipo 4 HAP post corrección quirúrgica*: puede ser una enfermedad persistente después de reparar una cardiopatía congénita o desarrollarse meses o años más tarde, aún en ausencia de lesiones hemodinámicas significativas. El fenotipo clínico suele ser agresivo. Incluye pacientes con algún tipo de CC corregida quienes desarrollaron enfermedad vascular pulmonar hipertensiva¹⁵⁸.

4.1.4 Diagnóstico

Un enfoque diagnóstico metódico y exhaustivo es importante porque son muchas las enfermedades asociadas con HP

PVRPA: la respuesta a esta prueba es fundamental para determinar inicialmente la atención del niño (**Tabla 40**). No hay droga estándar para el PVRPA en pediatría; pero el ON inhalado (en dosis de 20 0 80 partes por millón) es el más frecuentemente utilizado y se aconseja para éste propósito. En cuanto a

TABLA 40. Utilidad de la prueba de vasorreactividad pulmonar en pediatría

- Determinar el tratamiento con bloqueantes cálcicos en pacientes con HP idiopática
- Determinar si una CC es operable o no
- Evaluar el pronóstico a largo plazo

los parámetros para medir resultados los más utilizados son los criterios de Barst modificados (**Tabla 41**)¹⁶⁰, aunque en la evaluación de la corrección de una CC, no hay establecido un protocolo de PVRPA que proporcione criterios de respuesta o de seguimiento a largo plazo.

En la **Figura 3** se refleja el algoritmo relativo al procedimiento diagnóstico modificado propuesto en Niza¹⁵⁸.

TABLA 41. Criterios de Barst modificados

- Disminución del 20% de la PAPm
- Índice cardíaco normal o sostenido
- Sin cambios o disminución de la relación resistencias vasculares pulmonares sobre las sistémicas (RVP/RVS)

Abreviaturas: PAPm: presión media arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica

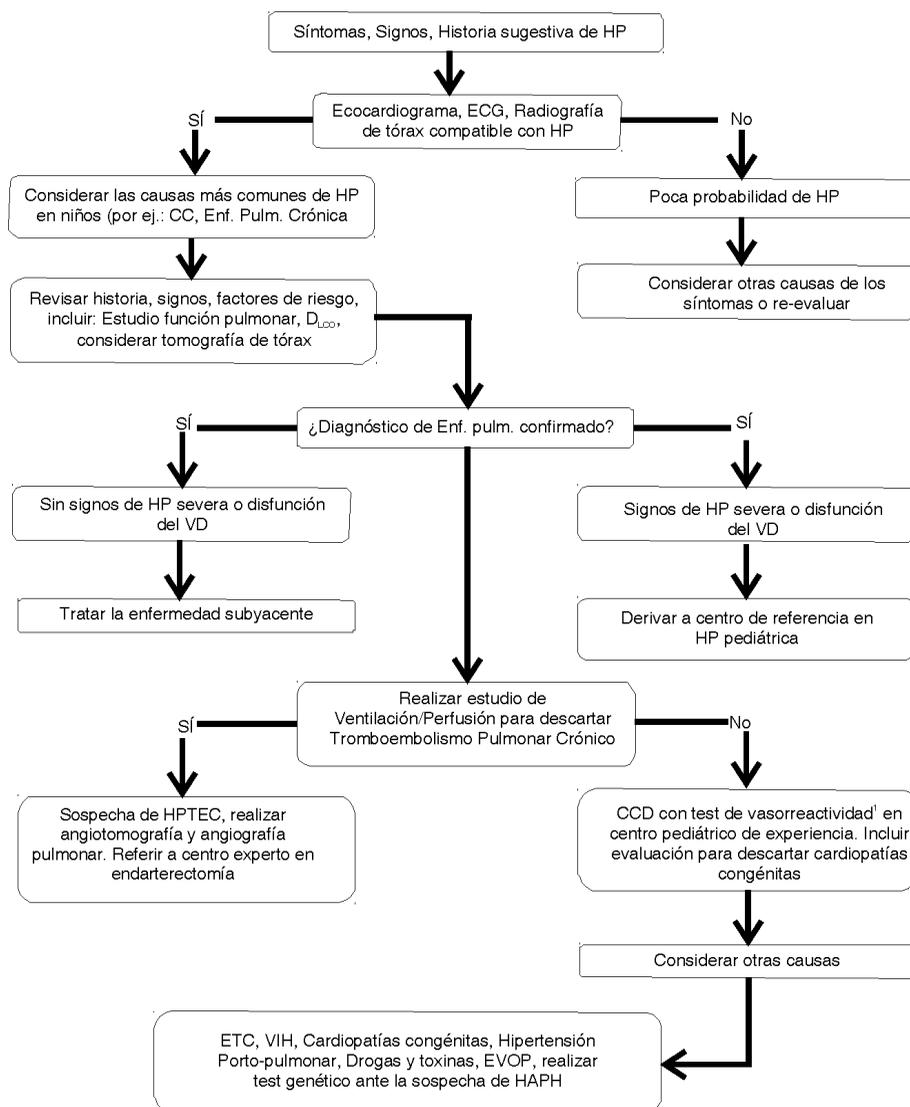


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico de HP en pacientes pediátricos

4.1.5 Seguimiento - Parámetros para el control del tratamiento

Los parámetros que miden cómo se siente, qué actividad realiza y cuál es la supervivencia de un paciente incluyen la CF y la prueba de esfuerzo. Si bien la CF no ha sido diseñada específicamente para los niños, ha mostrado correlación con la prueba de marcha y parámetros hemodinámicos¹⁶¹. Aún no ha sido validado, pero un diseño específico de CF para niños ha sido propuesto¹⁶². Los resultados de diversas evaluaciones permiten determinar el riesgo de mortalidad de los pacientes, esencial para orientar el manejo terapéutico: CF-OMS III/IV y niveles aumentados de BNP, indicios de insuficiencia VD y progresión de los síntomas son indicadores de alto riesgo de mortalidad. También se asocian con alto riesgo el retraso del crecimiento, presión auricular derecha > 10 mmHg e índice de RVP > 20 UW/m² (**Tabla 42**)^{10, 158}. En estudios de seguimiento, la distancia recorrida en la PM6M no fue un predictor de supervivencia^{10, 163}. En el CCD durante el seguimiento la constancia de una PVRPA positiva se asocia con una mayor supervivencia. Se recomienda repetir este estudio cuando el paciente presente deterioro clínico; para evaluar el efecto del tratamiento; para la detección temprana del deterioro de la enfermedad; para valorar la indicación de trasplante; para la predicción de pronóstico¹⁶⁰. Una prueba no invasiva también utilizada para el seguimiento es el ecocardiograma (índice de excentricidad, excursión del plano del anillo tricuspídeo, derrame pericárdico, Doppler tisular).

TABLA 42. Riesgo de mortalidad

Bajo riesgo	Determinante de riesgo	Alto riesgo
No	Evidencia clínica de insuficiencia VD	Sí
No	Progresión de los síntomas	Sí
No	Síncope	Sí
Normal	Crecimiento	Desarrollo insuficiente
I-II	Clase funcional OMS	III-IV
Mínimamente elevado	BNP/NTproBNP Ecocardiograma	Significativamente elevado, en aumento Hipertrofia /disfunción VD Derrame pericárdico
IC sistémico >3,0 l/min/m ² mPAP/mPAS < 0,75 Vasorreactividad aguda	Hemodinámicos	IC sistémico < 2,5 l/min/m ² mPAP/mPAS > 0,75 IRVP > 20 uW/m ²

PAD: presión auricular derecha; IRVP: índice RVP; mPAS: presión arterial sistémica media.

4.1.6 Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mejorar la supervivencia y lograr que el niño realice una actividad acorde a su edad, sin necesidad de autolimitarse. La terapia con oxígeno, digoxina, diuréticos ó anticoagulantes deben ser evaluadas en cada paciente.

4.1.6.1 Bloqueantes cálcicos

En los pacientes mayores de un año de edad con PVRPA positiva el tratamiento puede iniciarse con BCC (nifedipina - amlodipina - diltiazem)¹⁶⁴; si el niño mejora y sostiene la respuesta se continúa con esta indicación, pero ante signos ó síntomas de deterioro o PVRPA negativa se debe replanificar el tratamiento.

4.1.6.2 Monoterapia

En los niños con bajo riesgo y PVRPA negativa el tratamiento recomendado es monoterapia por vía oral con ARE (bosentán, ambrisentán) o IPDE-5 (sildenafil, taladafil). Ensayos clínicos con bosentán han mostrado supervivencia del 80 a 90% al año, existiendo en Europa una formulación pediátrica¹⁰. Los análisis realizados por la FDA (*Food and Drug Administration*) y por la EMA (*European Medicines Agency*) de los resultados de los ensayos clínicos STARTS-1 y STARTS-2 (*Sildenafil in Treatment-Naive Children*) en pacientes de 1 a 17 años, con HAP) resultaron en recomendaciones dispares. Fue aprobado para su uso por la EMA en 2011 siendo las dosis máximas 10 mg/dosis en niños con un peso entre 8 y 20 kg; 20 mg/dosis en aquellos con más 20 kg o >1 mg/kg/dosis en bebés y niños pequeños¹⁰. En tanto en 2012 la FDA

emitió un alerta sobre el uso crónico de la droga en altas dosis, que posteriormente rectificó admitiendo su utilidad pero no recomendándolo. En cuanto al epoprostenol, las dosis requieren adaptación individual¹⁰.

4.1.6.3 Terapia combinada

Los pacientes que deterioran su condición clínica con la monoterapia pueden beneficiarse de una terapia combinada. Si permanece en la categoría de bajo riesgo puede adicionarse una prostaciclina inhalada. En niños en la categoría de alto riesgo debe plantearse una prostaciclina subcutánea ó endovenosa.

4.1.6.4 Cirugía de descompresión del VD

La septostomía auricular es un procedimiento de alto riesgo en estadios avanzados con alta presión en la AD y bajo VM. Ofrece una opción en pacientes con rápido empeoramiento a pesar del tratamiento farmacológico adecuado y en lista de espera para trasplante. En pacientes con PAPm suprasistémica ha sido propuesta o la creación quirúrgica ó endovascular de un cortocircuito entre la aorta descendente y la rama pulmonar izquierda (Potts) En pacientes con *ductus arteriosus* permeable se puede considerar la colocación de un stent (endoprótesis) ductal^{10, 158}.

4.1.6.5 Trasplante pulmonar

Un punto muy importante en el manejo a largo plazo de los pacientes con HP es la evaluación periódica de la respuesta a las terapias específicas y la progresión de la enfermedad. En aquellos con deterioro rápido se debe considerar la posibilidad de un trasplante bipulmonar.

4.1.7 Consideraciones finales

El pronóstico, la calidad de vida y la sobrevida en los niños con HP han mejorado en la última década gracias a los nuevos agentes terapéuticos y estrategias de tratamiento agresivo. Una etiología compleja y la falta de datos en este grupo etario hace difícil la selección de terapias apropiadas las cuales se basan, fundamentalmente, aún en los resultados de ensayos clínicos en adultos y en la opinión de expertos (**Figura 4**)¹⁵⁸. Finalmente, en la tabla se resumen las recomendaciones de las Guías 2015 de las sociedades ESC/ERS relativas al manejo de la HAP en pediatría (**Tabla 43**)¹⁰.

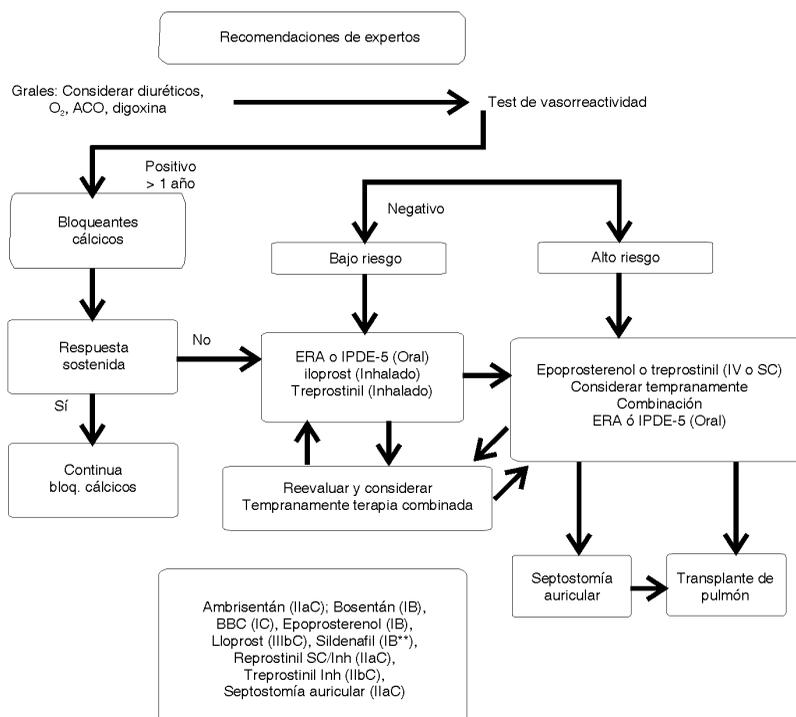


Figura 4. Algoritmo de tratamiento para HP idiopática o hereditaria en niños¹⁵⁸

TABLA 43. Hipertensión pulmonar en pediatría recomendaciones ESC/ERS 2015¹⁰

Recomendación	Clase	Nivel
– Se recomienda aplicar un algoritmo para el diagnóstico y definición de un grupo etiológico específico	I	C
– Se recomienda aplicar un algoritmo para el tratamiento	I	C
– Se debe considerar un tratamiento combinado	IIa	C
– Es necesario considerar determinantes específicos de riesgo	IIa	C

4.2 HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo

Luego de la HAPI, la HAP asociada a ETC (HAP-ETC) es la más frecuente en los registros, siendo la ES limitada la más preponderante con una prevalencia de 7-12%^{5, 165}. Le siguen en frecuencia la forma difusa de la ES y la EMTC, aunque la HAP puede presentarse en cualquier otra ETC, como LES, miopatías inflamatorias, AR, síndrome de Sjögren, síndrome antisintetasa, etc. La HAP puede ocurrir como resultado de una enfermedad vascular aislada con compromiso de las arteriolas precapilares y vénulas poscapilares, o asociada a una enfermedad pulmonar intersticial. También estos pacientes pueden desarrollar HP del Grupo 2 (enfermedad cardiaca izquierda). Es esencial distinguirlas porque el tratamiento y pronóstico son diferentes. Los pacientes con HAP-ETC tienen menor supervivencia que aquellos con HAPI^{5, 10, 166, 167}. La TACAR descarta enfermedades del intersticio pulmonar y EPVO. La disminución aislada de la D_{LCO} en ausencia de compromiso intersticial en la TC o con volúmenes pulmonares normales implica la necesidad de descartar HAP^{2, 3, 5}. El perfil inmunológico contribuye a la identificación del tipo de ETC (**Tabla 44**).

TABLA 44. Perfil inmunológico de HAP asociada a ETC

Autoanticuerpos	Interpretación
Ac. anfinúcleo > 1/100	Sugiere enfermedades del tejido conectivo
FAN negativo	Descarta enfermedades del tejido conectivo asociadas
Patrón nucleolar sin otro acompañante	Esclerodermia
Anticentrómero	Esclerodermia limitada (1° en riesgo de asociación con hipertensión pulmonar)
Ac. anti-Scl-70	Esclerodermia difusa, asociada a enfermedad pulmonar intersticial
Ac. anti-nRNP	Enfermedad mixta del tejido conectivo (2.° en riesgo de asociación con hipertensión pulmonar)

4.2.1 Consideraciones diagnósticas

- En pacientes con ETC comprendidas en el espectro de la ES sin signos ni síntomas cardiopulmonares, es conveniente un examen anual para detectar HAP⁽⁹⁾. Se recomienda un ecocardiograma en reposo, D_{LCO} y biomarcadores (I-C)¹⁰.
- En caso de sospecha de HAP-ETC (PAPS > 40 mmHg y/o la velocidad de reflujo tricuspídeo $\geq 2,8$ m/s), se sugiere realizar un CCD para confirmar HAP (I-C)^{5, 10}.
- En pacientes con sospecha de HAP-ETC está indicado el CCD para confirmar el diagnóstico y evaluar la severidad de la enfermedad⁹ (I-C)¹⁰.
- Aquellos con PAPm entre 21-24 mmHg se encuentran en alto riesgo de desarrollar HP en el término de tres años y se recomienda monitoreo periódico¹⁶⁸.

4.2.2 Consideraciones terapéuticas

- El tratamiento de la HAP-ETC es idéntico al de la HAPI, con buena respuesta, en general, a las terapias específicas (I-C)¹⁰.
- Considerar anticoagulación oral individualizada en presencia de trombofilia (IIb-C)¹⁰.
- En pacientes con ES la prescripción del tratamiento debe tener presente la microangiopatía asociada,

siendo relevante la investigación de telangiectasias intestinales mediante la realización de endoscopia, generalmente se trata de lesiones limitadas que se manifiestan clínicamente por hemorragia digestiva baja¹⁶⁹.

- La respuesta a la PRVPA suele ser negativa y, cuando el paciente es respondedor, la eficacia de los BCC se extingue a lo largo del tiempo¹⁷⁰. En aquellos casos con evidencia de inflamación sistémica (LES, EMTC, etc.) el uso de corticoides e inmunosupresores (ciclofosfamida) puede ser efectivo; el trabajo de Sánchez y cols (Chest 2006) revisado por la *Joint Task Force* establece que sólo el 50% de 23 pacientes respondió a terapia inmunosupresora más corticoides. En casos graves, se recomienda la terapia debe ser específica para HAP incluyendo prostaciclina sistémica¹⁰.

4.3 HAP asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La prevalencia de HAP en pacientes con VIH se ha mantenido estable respecto de la era preHAART (*High Active Antiretroviral Therapy*) (0.1-0.5%), con una incidencia estimada de 0.1% por año³². Se encontró una mayor frecuencia en el sexo masculino y usuarios de drogas endovenosas. La patogénesis podría estar relacionada con un efecto inflamatorio, aunque puede haber otros factores de riesgo como enfermedad hepática (hepatitis crónica B o C), exposición a drogas o embolismo pulmonar en los usuarios de drogas endovenosas⁵. A partir del advenimiento de la HAART y las drogas específicas para la HAP el pronóstico ha mejorado notoriamente; la tasa anual de mortalidad del 50% se ha transformado en una tasa de supervivencia del 70% a los 5 años^{8, 171}, y hasta se ha informado normalización de los parámetros hemodinámicos después de varios años de tratamiento en un 20% de los casos^{8, 172}.

4.3.1 Consideraciones diagnóstico terapéuticas

- No se recomienda la realización sistemática de ecocardiograma en pacientes asintomáticos (III-C)¹⁰. No obstante, este examen está indicado en pacientes VIH positivos con disnea para detectar complicaciones cardiovasculares y, en ausencia de estos eventos, determinar sospecha de HAP-VIH^{5, 10, 32}.
- El tratamiento es el mismo que el de la HAPI más la HAART, considerando las comorbilidades e interacciones con el tratamiento antirretroviral (IIa-C)^{5, 10, 173}.
- La anticoagulación asocia riesgo de sangrado e interacciones con la HAART; no se recomienda como tratamiento de rutina, dada la ausencia de datos respecto del cociente eficacia/riesgo (III-C)^{5, 10}.
- Estos pacientes tienen una respuesta negativa en la PVRPA; por lo tanto no se recomienda realizarla ni prescribir BCC.
- La condición VIH (+) es un criterio de contraindicación relativa para trasplante ya que se lo está implementando en algunos centros.

4.4 HAP asociada con hipertensión portal (hipertensión portopulmonar)

Actualmente, se estima que entre el 1% y 5% de los pacientes con hipertensión portal (HPo) desarrollan HAP configurando la condición clínica conocida como hipertensión portopulmonar (HPoP)¹⁶⁶. Su definición es hemodinámica con los criterios clínico o hemodinámico de HAP asociada a la clínica o hemodinamia de presencia de hipertensión portal. En el Registro Francés, esto representó, aproximadamente, el 10% de todas las formas de HAP¹². Las hipótesis acerca de la patogénesis involucra a sustancias tóxicas provenientes del tracto gastrointestinal que provocan daño endotelial en el lecho vascular pulmonar y riesgo genético^{2, 3, 10}. El riesgo de desarrollar HPoP es independiente de la gravedad del compromiso hepático y de la severidad de la HPo. En contraste, la gravedad de la cirrosis y la insuficiencia cardíaca determinan el pronóstico a largo plazo¹⁷⁴.

4.4.1 Consideraciones diagnósticas

En general, los signos y síntomas son similares a los de HAPI, con el agregado, en algunos pacientes, de fenómenos asociados a la hipertensión portal (circulación colateral, ascitis, etc.)¹⁷⁵. Un dato importante es que se puede encontrar HP en presencia de cirrosis sin que esto constituya una HPoP dado que la HP puede estar asociada a sobrecarga de volumen, aumento de la presión de fin de diástole del VI o a el elevado VM que presentan las hepatopatías.

En los pacientes con hipertensión portal o enfermedad hepática y disnea de esfuerzo no atribuible a otra causa, y en todos aquellos pacientes candidatos a trasplante hepático el método de elección de cribado es el ecocardiograma Doppler para descartar la presencia de HP (I-B)¹⁰. La hipertensión portopulmonar es de mal pronóstico y condiciona la posibilidad de recibir un trasplante hepático^{2, 3, 5, 10, 29}.

4.4.2 Consideraciones terapéuticas

- Estos pacientes deben ser derivados a centros de referencia con experiencia en el manejo de ambas condiciones (hipertensión portal y HAP) (I-C)¹⁰.
- El abordaje terapéutico de la HPoP no difiere del de las otras formas de HAP aunque debe tenerse en cuenta la gravedad del compromiso de la función hepática (I-C)^{2, 3, 10}.
- La anticoagulación está limitada por los trastornos espontáneos de la coagulación y no está recomendada (Nivel de recomendación III, clase C)^{2, 3, 10}.
- La presencia de hipertensión portopulmonar determina un marcado aumento de la mortalidad para los pacientes candidatos a trasplante hepático; hasta el 100% en pacientes con PAPm ≥ 50 mmHg y 50% en aquellos con PAPm entre 35 and 50 mmHg y RVP ≥ 250 dyn.s.cm⁻⁵. Se puede considerar el trasplante en pacientes seleccionados con buena respuesta al tratamiento de la HAP que presenten una PAPm < 35 mmHg (IIb-C)¹⁰. En cambio, está contraindicado en individuos con HAP grave no controlada (III-C)¹⁰. Como último recurso y en enfermos altamente seleccionados, existe la posibilidad de realizar la combinación de trasplante hepático y trasplante pulmonar (o cardiopulmonar), con tasas de sobrevida del 49% a cinco años en centros especializados^{2, 3, 10}.
- También se recomienda evitar el uso de betabloqueantes^{10, 176}. Algunas series mostraron la eficacia de IPDE-5, AREs y análogos de la prostaciclina y riociguat, con mejoría de la hemodinamia y los síntomas^{10, 177}. El uso de bosentan requiere cuidadosa evaluación del grado de disfunción hepática, debido a su potencial toxicidad¹⁷⁵.

4.5 HAP asociada con enfermedad cardíaca congénita en el adulto

La HAP es frecuente en los pacientes adultos con enfermedad cardíaca congénita y se incluye en el Grupo 1 de la HP¹⁰. El Registro Francés demostró que las cardiopatías congénitas representaron el 11.3% de todas las formas clínicas de HAP¹²; el registro CONCOR (Holanda) reveló que el 4.2% de 5970 pacientes adultos con cardiopatías congénitas tenían HAP³⁷. La población que conforma este grupo es heterogénea. El aumento de la RVP se explica por la exposición de los vasos pulmonares a un aumento del flujo sanguíneo como consecuencia de los cortocircuitos sistémico-pulmonares. El diagnóstico requiere la búsqueda minuciosa de defectos tales como el ductus arterioso persistente, defectos del septum venoso atrial o retorno venoso anómalo, los cuales suelen pasar desapercibidos llevando al diagnóstico erróneo de HAPI.

4.5.1 Consideraciones pronósticas

Respecto de la evolución se aclara que aquellos en quienes el cortocircuito no revierte cursan con un grado leve a moderado de cianosis y eritrosis. La supervivencia depende, fundamentalmente, de la conservación de la función del VD; y está más comprometida en aquellos con reparación del defecto o la coexistencia de varios pequeños defectos en comparación con el Síndrome de Eisenmenger y los individuos con cortocircuito sistémico-pulmonar; también estos pacientes pueden desarrollar HP del Grupo 2 (enfermedad cardíaca izquierda), o del Grupo 3 (enfermedad pulmonar).

4.5.2 Abordaje Terapéutico

4.5.2.1 Manejo quirúrgico

La cirugía es la primera opción en pacientes con cortocircuito sistémico-pulmonar (**Tabla 45**).

TABLA 45. Cirugía en pacientes con cortocircuito sistémico-pulmonar

Parámetros			Clase	Nivel
RVPi (UW m ²)	RVP (UW)	Corregible (*)		
< 4	< 2.3	SÍ	Ila	C
> 8	> 4.6	NO	Ila	C
4-8	2.3-4.6	Evaluación individual en centros terciarios	Ila	C

(*) Corregible con cirugía o procedimiento intravascular percutáneo.

Abreviaturas: RVP: resistencia vascular pulmonar; RVPi: índice de resistencia vascular pulmonar; UW: unidad Wood

4.5.2.2 Abordaje farmacológico

El tratamiento medicamentoso de la HAP asociada a enfermedad cardíaca congénita (**Tabla 46**) debe incluir, además, educación del paciente, modificaciones conductuales y advertencias sobre riesgos médicos. Diversas circunstancias pueden precipitar el deterioro clínico: cirugías con anestesia general, deshidratación, infección pulmonar, altitud, actividad física extenuante. Se desaconseja el embarazo ya que implica un gran riesgo materno-fetal.

TABLA 46. Tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y enfermedad cardíaca congénita¹⁰

	Clase	Nivel
– Bosentán en Sme de Eisenmenger CF OMS III	I	B
– Considerar otros ARE, IPDE-5, prostanoides en Sme de Eisenmenger	IIA	C
– En pacientes con trombosis o signos de insuficiencia cardíaca, ausencia de hemoptisis significativa, considerar anticoagulantes orales	IIb	C
– Considerar O ₂ suplementario si se logra aumento importante de la SO ₂ y disminución de síntomas	Ila	C
– Síntomas de hiperviscosidad con Hto > 65%: considerar flebotomía con reemplazo isovolúmico	Ila	C
– Baja concentración plasmática de ferritina: considerar suplemento de hierro	IIb	C
– Sme de Eisenmenger: considerar terapia combinada	IIb	C
– Sme de Eisenmenger: no se recomiendan BCC	III	C

Abreviaturas: ARE: antagonistas receptores de la endotelina; BCC: bloqueantes de los canales de calcio; Hto: hematocrito; SO₂: saturación de O₂; IPDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa-5.

4.6 HAP asociada con esquistosomiasis

En las nuevas guías ESC/ERS 2015, si bien se incluye la esquistosomiasis en la clasificación de la HAP (Grupo 1), únicamente se advierte de la necesidad de investigar su presencia en las regiones donde la enfermedad es endémica¹⁰. El impacto epidemiológico de la HAP asociada con esquistosomiasis queda reflejada en un estudio brasilero del cual surge que el 19.7% de 178 nuevos casos de HAP se asociaban a esquistosomiasis²².

4.7 Enfermedad pulmonar veno oclusiva y hemangiomas capilar pulmonar - Grupo 1'

La EVOP y la HCP son condiciones poco frecuentes; cuyas características patológicas, clínicas y riesgo de edema pulmonar inducido por los fármacos específicos para tratar la HAP se superponen. Esta particularidad sugiere que la HCP podría ser secundaria a un fenómeno angioproliferativo causado por la obstrucción poscapilar de la EVOP. Estas similitudes las han colocado en el mismo Grupo 1', de la clasificación de HAP. La EVOP y la HCP pueden ser idiopáticas, asociadas a mutaciones y, también, complicar otras condiciones mórbidas. La proporción de EVOP/HCP idiopáticas oscila en el 10%; predomina en varones y su pronóstico es peor que el de la HAPI (**Ver apartado 1 de la Tabla 4**).

4.7.1 Consideraciones diagnósticas

- El diagnóstico de EVOP y HCP requiere la combinación de signo sintomatología clínica (disnea de ejercicio y fatiga), hallazgos en el examen físico (hipocratismo digital, crepitaciones bibasales) y estudios complementarios (hipoxemia, disminución D_{LCO})^{5, 96, 178}.
- También son relevantes la broncoscopia y el estudio del fluido del lavado broncoalveolar (macrófagos cargados de hemosiderina). La TACAR es de elección, engrosamiento de las líneas septales subpleurales, opacidad en vidrio esmerilado centro lobulillar y linfadenopatía mediastinal se encuentran en el 100% de EVOP/HCP y se correlacionan con el riesgo de edema pulmonar con el uso de vasodilatadores (I-C)¹⁰.
- Los casos familiares de EVOP/HCP se presentan, por lo general, en hermanos jóvenes con padres sanos lo que sugiere transmisión recesiva. Se recomienda confirmar el diagnóstico investigando la presencia de mutaciones bialélicas del gen EIF2AK4. (I-B)¹⁰.
- Con las conductas anteriores se evita la biopsia quirúrgica (estándar de oro) cuyo riesgo operatorio y posoperatorio es muy elevado y por ello no recomendable^{5, 10, 96, 179, 180}.
- Se recomienda derivar a los potenciales candidatos a trasplante a un centro de referencia para ser evaluados, tan pronto como se realiza el diagnóstico (I-C)¹⁰.
- Pruebas hemodinámica. La PAPE es normal dado que las alteraciones se presentan en pequeñas vénulas y capilares y no afectan a las grandes venas pulmonares. La realización de la PVRPA conlleva riesgo de edema pulmonar¹⁰.

4.7.2 Consideraciones terapéuticas

- Estos pacientes deben ser tratados en centros de referencia dado que están expuestos a un alto riesgo de edema pulmonar luego del inicio de la terapia específica para HAP (IIa-C)¹⁰.
- No hay comunicaciones de ensayos clínicos con evidencias concluyentes que avalen el uso de ARE, prostanoides o IPDE-5.
- El epoprostenol se asocia a edema pulmonar.
- El único tratamiento con posibilidades de curación es el trasplante pulmonar.

5. Hipertensión pulmonar por enfermedad cardíaca izquierda - Grupo 2

El aumento de conocimientos acerca de la HP ha cambiado el perfil de los pacientes con sospecha diagnóstica en quienes se solicita evaluación. En comparación con la HAP los pacientes con HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda (HP-ECI), en particular aquellos con fracción de eyección conservada, suelen ser de más edad, prevalecen las mujeres, y son frecuentes los antecedentes de hipertensión arterial y el síndrome metabólico^{10, 91}. Las cardiopatías izquierdas, la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada o disminuida y las valvulopatías son las causas más frecuentes de HP-ECI (**Ver Grupo 2 de la Tabla 4**). Existen amplias diferencias en los informes de prevalencia pero se estima que aproximadamente el 60% de los pacientes con insuficiencia sistólica grave y el 70% de pacientes con insuficiencia diastólica aislada padecen HP que deteriora su capacidad funcional y se asocia a mayor mortalidad^{91, 181}.

5.1 Definición

Se han cuestionado, en el Consenso de Niza, varios aspectos relativos a la definición tradicional de la HP-ECI (PAPm ≥ 25 mmHg, PAPE > 15 mmHg y GC normal o disminuido) y, también, el uso del GPTP para distinguir entre HP pasiva y reactiva (< 12 mmHg y ≥ 12 mmHg, respectivamente)^{2, 3}. Al respecto plantearon que se trata de una terminología poco satisfactoria que ha motivado el uso de la expresión “HP-ECI desproporcionada” con la cual se caracterizan pacientes con cambios significativos en la circulación pulmonar. Tras un cuidadoso análisis de los mecanismos fisiopatológicos se consideró esta situación como una variable hemodinámica caracterizada por ser un marcador de enfermedad⁹¹. La clave está en cómo describir la enfermedad pulmonar vascular o remodelamiento precapilar, y el remodelamiento poscapilar, y distinguirlas de un fenómeno inicialmente pasivo, es decir cómo mensurar

un cambio en la circulación pulmonar independiente de la PAPE y medible por CCD. En el Consenso de Niza se sugiere que el GDTP es el mejor parámetro para definir HP-ECI. El GPD en individuos normales oscila entre 1 y 3 mmHg y es mayor de 5 mmHg en pacientes con ECI (con excepción de los cortocircuitos)^{10, 91}. Tanto el Consenso de Niza como las Guías ESC/ERS 2015 recomiendan, en coincidencia con la definición de HP, usar una combinación de GDTP y RVP para definir los distintos tipos de HP-ECI (p.ej.: aislada poscapilar, combinada poscapilar/precapilar) (**Tabla 47**)^{10, 91}. El valor de corte de PAPE para HP precapilar debe continuar siendo ≤ 15 mmHg ya que es el que se ha usado en los ensayos clínicos que generan evidencias sobre la seguridad y eficacia de las terapias específicas.

TABLA 47. Hipertensión pulmonar-Enfermedad cardíaca izquierda, recomendaciones⁹¹

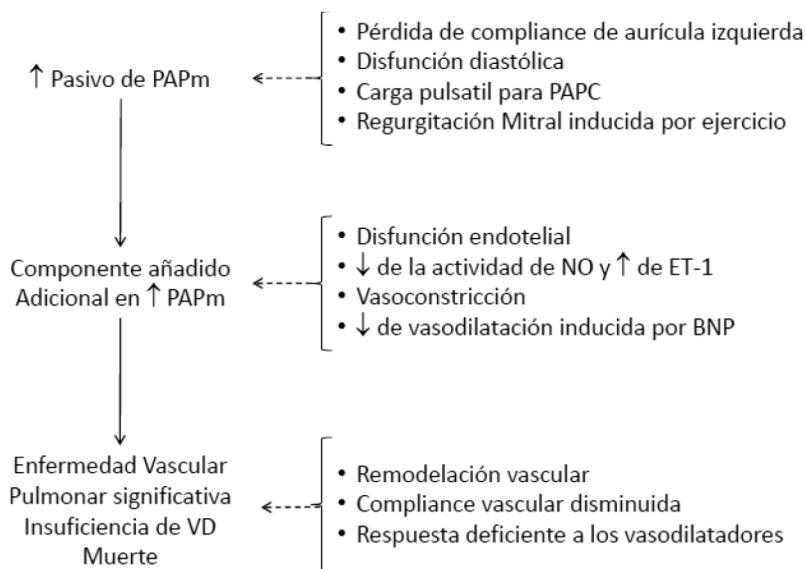
- Abandonar el término “HP desproporcionada” en pacientes con condición hemodinámica poscapilar
- Reconocer la importancia de describir la presencia del componente precapilar en algunos casos de HP-ECI sin repercusiones en la reactividad, remodelamiento ni cambios en la circulación pulmonar no medibles clínicamente
- Establecer dos tipos de HP- sobre la base del GDTP
 - “HP poscapilar aislada” (PAPE > 15 mmHg y GDTP < 7 mmHg)
 - “HP combinada poscapilar y precapilar (PAPE > 15 mmHg y GDTP \geq 7 mmHg)

Abreviaturas: GDTP: gradiente diastólico transpulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HP-ECI: Hipertensión pulmonar-Enfermedad cardíaca izquierda; PAPE: presión enclavamiento arteria pulmonar

5.2 Fisiopatología

En líneas generales, el aumento de las presiones pulmonares obedece al incremento de las presiones de llenado del VI, que lentamente generan cambios histopatológicos en la vasculatura pulmonar⁵.

La circulación pulmonar normal se caracteriza por presión y resistencias bajas y una gran distensibilidad de su lecho vascular. Estas condiciones permiten la adaptación a los cambios del flujo sanguíneo y el mantenimiento de un GTPD en valores de 5 a 7 mmHg sin una repercusión importante en las presiones pulmonares. Ante la persistencia de elevadas presiones de llenado ventricular izquierdo, se producen cambios en la vasculatura pulmonar. En un principio, son reversibles (HP reactiva) y responden al tratamiento vasodilatador, pero luego se establece una HP fija con cambios histopatológicos característicos (gran hipertrofia de la media y fibrosis excéntrica de la íntima). La activación neurohormonal propia de la insuficiencia cardíaca aumenta la producción global y pulmonar de citoquinas vasoconstrictoras y disminuye la producción de óxido nítrico vasodilatador (**Figura 5**)^{5, 91}.



Mecanismos de la Hipertensión Pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda

Figura 5. Mecanismo de hipertensión pulmonar⁹¹

5.3 Diagnóstico

El ecocardiograma Doppler permite valorar la función sistólica y diastólica del VI y también determinar la presencia de valvulopatías. La insuficiencia cardíaca izquierda con función sistólica preservada suele ofrecer mayores dificultades diagnósticas a la hora de interpretar las imágenes ecocardiográficas⁵. En el CCD entre el 10% y 20% de los pacientes presentan HP combinada pre y pos capilar caracterizado por un GPDTP ≥ 7 mmHg¹⁰. Si son candidatos a trasplante cardíaco debe descartarse la HP fija. La persistencia de una RVP > 5 UW y/o GTP > 15 mmHg, luego de la administración de vasodilatadores e inodilatadores, predice mayor mortalidad posoperatoria. No se ha estandarizado qué drogas deben utilizarse para esta prueba¹⁸². Las pruebas de desafío con volumen o ejercicio podrían desenmascarar una cardiopatía izquierda pero no están estandarizadas^{9,10}. El valor de corte de PAPE para HP precapilar debe continuar siendo ≤ 15 mmHg ya que es el que se ha usado en los ensayos clínicos que generan evidencias sobre la seguridad y eficacia de las terapias específicas. Actualmente, no hay evidencias que sustenten la realización de un CCI en la totalidad de los pacientes. Este examen debe situarse en contexto clínico y ecocardiográfico respecto de la probable existencia de enfermedad cardíaca izquierda⁹. En la **Tabla 48** se describen los parámetros sospechosos de HP Grupo 2.

TABLA 48. Parámetros sospechosos de hipertensión pulmonar Grupo 2¹⁰

Edad > 65 años	Alteración cardíaca estructural ECI Agrandamiento AI (> 4,2 cm) Abombamiento del SIA a la (izquierda) Disfunción sistólica VI Hipertrofia concéntrica VI y/o aumento masa VI	ECG HVI/HAI FA/AA BRI Ondas Q
Síntomas IVI	Doppler: aumento presiones de llenado Aumento E/e (*) Anormalidad mayor flujo VM, tipo 2-3	Otras imágenes Líneas Karley B Derrame pleural Edema pulmonar HAI
Características Sme metabólico	Ausencia de: Disfunción VD Muesca mesosistólica del flujo AP Derrame pericárdico	
Enfermedad cardíaca (pasada o presente) Fibrilación auricular persistente		
(*) Relación E/e: es la relación entre la medida de la velocidad de la onda E por doppler pulsado de flujo transmitral, y la velocidad de la onda e' mediante doppler tisular del anillo mitral (relación E/e'), obtenida en el ecocardiograma transtorácico (ETT), permite estimar de manera no invasiva las presiones de llenado del ventrículo izquierdo		

Abreviaturas: AA: aleteo auricular; AP: arteria pulmonar; BRI: bloqueo de rama izquierdo; ECG: electrocardiograma; ECI: enfermedad cardíaca izquierda; FA: fibrilación auricular; HAI: hipertrofia aurícula izquierda; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IVI: insuficiencia ventricular izquierda; SIA: septum interauricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

5.4 Tratamiento

Se debe mejorar la condición cardíaca subyacente antes de implementar medidas específicas para la HP^{5, 10, 91, 184} (**Tabla 49**).

TABLA 49. Indicaciones generales de manejo de la enfermedad cardíaca izquierda en pacientes con hipertensión pulmonar asociada

- Reparación valvulopatías
- Tratamiento de insuficiencia cardíaca con función sistólica disminuida
- Considerar vasodilatadores inespecíficos (nitratos, hidralazina)
- Los dispositivos de asistencia implantables para el ventrículo izquierdo pueden reducir la presión pulmonar
- Manejo de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular
- Identificación y manejo de otras condiciones de riesgo de HP
- No parece haber recomendaciones fuertes para tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

La presencia de HP no contraindica ninguna droga de las actualmente recomendadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca^{5, 182}. El uso de prostanoides, IPDE-5 y AREs no está recomendado, ni existe ninguna medicación aprobada para el uso específico en HP-ECI (**Tabla 50**)^{5, 10, 91, 182, 185}.

TABLA 50. Abordaje diagnóstico terapéutico de la hipertensión pulmonar-enfermedad cardíaca izquierda¹⁰

	Clase	Nivel
– Mejorar la condición cardíaca subyacente antes de implementar medidas específicas para la HP	I	B
– Identificar otras causas HP y tratarlas antes de considerar una evaluación para HP-ECI (apnea del sueño, EPOC, TEP, HPTEC)	I	C
– Reservar las evaluaciones invasivas para pacientes con condición volumétrica óptima	I	C
– Derivar pacientes con HP-ECI y componente precapilar grave (aumento de GDPTP y/o RVP) a centros especializados para diagnóstico y decisión terapéutica individualizados	IIa	C
– No está definida la relevancia de la PVRP, excepto en candidatos a trasplante o implante de dispositivos de asistencia del VI	III	C
– No se recomienda el uso de terapia recomendadas para la HAP	III	C

Abreviaturas: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GDPTP: gradiente presión diastólica transpulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HP-ECI: hipertensión pulmonar-enfermedad cardíaca izquierda; HPTEC: hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico; RVP: resistencia vascular pulmonar; TEP: tromboembolismo pulmonar; VI: ventrículo izquierdo

6. Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar y/o hipoxia - Grupo 3

Las enfermedades pulmonares, en especial la EPOC, también las enfermedades del intersticio y el síndrome de fibrosis pulmonar combinado con enfisema (SCEF), son la causa más frecuente de HP, después de la ECI (**Ver Grupo 3 Tabla 4**). Suele presentarse con cifras moderadas de presión pulmonar y tiene mal pronóstico^{5, 10, 186}.

La presencia de HP es un factor de riesgo de mortalidad con una correlación inversa entre la PAPm o la RVP, o ambas, y la tasa de supervivencia^{187, 188}. Valores de PAPm mayores a 35 mmHg tienen una prevalencia solo del 3-5%. La proporción de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y PAPm > 25 mmHg oscila del 8% a más del 60% en correlación con la gravedad de la enfermedad de base, dependiendo del momento en que son evaluados. Una PAPm > 40 mmHg en estadios finales de la enfermedad no es frecuente (9%); no obstante, no existe relación entre la gravedad de la HP y la intensidad de la fibrosis en la TC o el deterioro de la función pulmonar. La tendencia a desarrollar HP alcanza el 30 a 40% en aquellos con SCEF en quienes la gravedad de la HP (PAPm 35-45 mmHg) y la disminución de la D_{LCO} contrastan con volúmenes pulmonares normales o apenas disminuidos sin obstrucción del flujo aéreo^{187, 188}. La presencia de HP es predictor de riesgo tanto en EPOC, FPI como en el SCEF

6.1 Definición

Si bien la definición de HP en el Grupo 3 es la misma que aplica a cualquier HP, se ha acordado abandonar el término “HP desproporcionada” o “HP fuera de proporción”¹⁸⁸. En su lugar se ha introducido, para EPOC, FPI y SCEF una clasificación hemodinámica desarrollada en la **Tabla 51**^{10, 188}.

TABLA 51. Enfermedad pulmonar con o sin hipertensión pulmonar^{10, 188}

Parámetros hemodinámicos	Definición
PAPm < 25 mmHg	Sin HP
PAPm ≥ 25 mmHg	EPOC/HP; FPI/HP y SCEF/HP
PAPm ≥ 35 mmHg o PAPm ≥ 25 mmHg bajo IC (< 2,5 Lmin/m ²) no explicado por otras causas	EPOC/HP grave; FPI/HP grave y SCEF/HPgrave

Abreviaturas: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HP: hipertensión pulmonar; IC: índice cardíaco; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; PAPm: presión media arteria pulmonar; SCEF síndrome combinado enfisema/fibrosis

6.2 Diagnóstico

En estos pacientes, los síntomas son difícilmente separables de los de la enfermedad respiratoria de base. En la EPOC, la PAPm tiene mejor correlación con la hipoxemia en reposo que con el grado de deterioro que permite investigar la espirometría⁵. Los signos prominentes en pacientes con enfermedad pulmonar y HP son deterioro de la capacidad de ejercicio, intensificación de la hipoxemia y disminución de la supervivencia. Los signos más sugestivos de HP en pacientes con enfermedad pulmonar son D_{LCO} desproporcionadamente disminuida con baja $PaCO_2$. En pacientes con HP grave siempre se recomienda descartar ECI y HPTEC¹⁰.

El ecocardiograma es la modalidad no invasiva para evaluar la posibilidad de HP en una paciente con EPOC o enfermedad intersticial difusa del parénquima pulmonar¹⁸⁸. El CCD no se incluye en la rutina del diagnóstico a excepción de las situaciones puntuales que se enumeran en la **Tabla 52**^{188, 189}. Las mediciones deben realizarse en condiciones de reposo y con oxígeno suplementario en pacientes que lo requieran. Dado que en el contexto de una enfermedad pulmonar crónica puede desarrollarse una HAP Grupo 1 se han sugerido criterios para el diagnóstico diferencial entre ambas entidades (**Tabla 53**)¹⁸⁸.

TABLA 52. Indicaciones de cateterismo cardíaco derecho en HP con enfermedad pulmonar^{188,189}

- Evaluación de trasplante pulmonar
- Deterioro clínico y limitación progresiva del ejercicio desproporcionados al deterioro ventilatorio
- Alteración progresiva del intercambio de gases desproporcionada al deterioro ventilatorio
- Necesidad imperiosa de evaluación pronóstica
- Sospecha de HP grave a partir de estudios no invasivos con consideración de cambios en el tratamiento, participación en ensayos clínicos o inclusión en registros
- Sospecha de disfunción ventricular izquierda (sistólica/diastólica) y categorización de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar que pudiera modificar el tratamiento

TABLA 53. Diagnóstico diferencial entre hipertensión arterial pulmonar Grupo 1 e hipertensión pulmonar Grupo 3 asociada a enfermedad pulmonar crónica¹⁸⁸

HAP Grupo I	Parámetro	HP Grupo 3 en el contexto de enfermedad pulmonar crónica
Normal o leve deterioro FEV ₁ > 60% estimado (EPOC) FVC > 70% estimado (FPI)	Función ventilatoria	Deterioro moderado a muy grave FEV ₁ < 60% estimado (EPOC) FVC < 70% estimado (FPI)
Normal o alteraciones leves de la vía aérea o el parénquima	TACAR	Alteraciones características del parénquima pulmonar y las vías aéreas
Agotamiento de reservas circulatorias Conservación de las reservas respiratorias Disminución pulso de oxígeno Disminución pendiente CO/VO ₂ Saturación venosa mixta de O ₂ en el límite inferior PaCO ₂ durante el ejercicio sin cambios o disminuida	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Agotamiento de reservas ventilatorias Reducción de las reservas respiratorias Pulso de oxígeno normal Pendiente CO/VO ₂ normal Saturación venosa mixta de O ₂ sobre el límite normal PaCO ₂ durante el ejercicio aumentada

6.3 Tratamiento

El tratamiento se basa en la enfermedad de base y en pacientes con insuficiencia respiratoria se agrega oxigenoterapia crónica domiciliar que reduce su progresión.

No se recomiendan los vasodilatadores ya que inhiben la vasoconstricción hipóxica y empeoran el intercambio gaseoso. Esto se ha observado por ejemplo con bosentán¹⁹⁰, sildenafil^{191, 192}, BCC, y con ON e iloprost inhalado⁵. Los pacientes con HP grave (PAP > 40mmHg) que no guardan relación con el grado de obstrucción de la vía aérea o hipoxemia deben ser derivados a centros especializados para evaluar la eventual necesidad de tratamientos específicos^{5, 193}.

En la **Tabla 54** se describen las modalidades del abordaje diagnóstico terapéutico de HP en pacientes con HP y enfermedad pulmonar.

TABLA 54. Abordaje diagnóstico terapéutico de HP en pacientes con enfermedad pulmonar¹⁰

	Clase	Nivel
– Ecocardiograma en caso de sospecha de HP en paciente con enfermedad pulmonar	I	C
– Derivación a centro de referencia en caso de signos ecocardiográficos de disfunción VD o HP grave	I	C
– Tratamiento óptimo de la enfermedad pulmonar subyacente, y oxigenoterapia en pacientes con hipoxemia crónica	I	C
– Derivación a centros especializados de los pacientes con HP grave/IVD grave para tratamiento individualizado	IIa	C
– Cateterismo derecho no recomendado en casos sospechosos, excepto que se espere un resultado terapéutico (trasplante, diagnóstico alternativo, ingreso en protocolo de ensayo clínico)	III	C
– No se recomiendan drogas específicas usadas en HAP	III	C

Abreviaturas: HP: hipertensión pulmonar; HAP; hipertensión arterial pulmonar; IVD: insuficiencia ventricular derecha; VD ventrículo derecho

Ante la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, controlados en pacientes con neumopatía con patrones restrictivos y obstructivos e HP que permita orientar la indicación de terapias específicas se han realizado la siguiente clasificación y recomendaciones terapéuticas. En términos generales se clasifica a los pacientes en categorías. Las categorías 1 y 2 se describen en la **Tabla 55**¹⁸⁸. Pertenecen a la tercera categoría los pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva o combinación de ambas, e HP grave según la definición mencionada más arriba; su pronóstico es pobre y se los suele manejar con “tratamientos compasivos” o se los invita a participar en ensayos clínicos. En la cuarta categoría, no incluida en la tabla, quedan los pacientes en fases avanzadas, terminales, con una expectativa de vida limitada. En estos casos se está investigando el uso de ventilación mecánica no invasiva domiciliar y oxigenación por membrana extracorpórea como pasos para prolongar la supervivencia y la espera hasta un trasplante¹⁸⁸.

TABLA 55. Manejo hipertensión pulmonar en el contexto de una enfermedad pulmonar crónica¹⁸⁸

	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3
Enfermedad subyacente	PAPm < 25 mm Hg	PAPm ≥ 25 < 35 mmHg	PAPm > 35 mm Hg
EPOC: FEV ₁ ≥ 60% estimado	No HP	HP incierta	Dificultad para discriminar entre Grupos 1 y 3
FPI: FVC ≥ 70% estimado	No se recomienda tratar	Sin datos que sustenten usar de fármacos específicos	Derivar a centro de referencia
TC: sin alteraciones del parénquima o vía aérea o muy leves			
EPOC: FEV ₁ < 60% estimado	No HP	EPOC/HP; FPI/HP y SCEF/HP	EPOC/HP grave; FPI/HP grave y SCEF/HP grave
FPI: FVC < 70% estimado	No se recomienda tratar	Sin datos que sustenten usar fármacos específicos	Derivar a centro de referencia
		Vasodilatadores podrían comprometer el intercambio gaseoso	

Abreviaturas: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión media arteria pulmonar; SCEF síndrome combinado fibrosis/enfisema

7. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de la arteria pulmonar - Grupo 4

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) se produce por una oclusión tromboembólica no resuelta de los vasos pulmonares y por remodelamiento vascular. Afecta principalmente a vasos grandes, lo que la hace pasible, en general, de tratamiento quirúrgico.

Si bien no se conocen datos exactos, la incidencia acumulativa de esta enfermedad es del 0.1 al 9.1% 24 meses después del primer evento de tromboembolismo pulmonar agudo¹⁹⁴. En Estados Unidos, se han

estimado 2500 casos por año. Algunos datos sugieren que esta condición puede ocurrir en, aproximadamente, 5 individuos/1.000.000 habitantes/año¹⁹⁵. El 3.8% de los pacientes que sobrevivieron al primer episodio vuelven a embolizar en los dos años siguientes. Si bien se considera un trastorno secundario a tromboembolismo venoso, el 40% de los individuos no tiene ese antecedente clínico y, sólo algunos factores de riesgo tromboembólicos clásicos están ocasionalmente presentes (factor VIII elevado y anticuerpos antifosfolípidos)^{5, 196, 197}. También se lo ha asociado con esplenectomía, derivación ventrículo-atrial por hidrocefalia, osteomielitis crónica y enfermedad inflamatoria intestinal.

7.1 Diagnóstico

La edad promedio de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 63 años, con compromiso por igual de ambos sexos. Las manifestaciones clínicas son inicialmente inespecíficas, con disnea de esfuerzo, tos, edema, hemoptisis y evidencias de insuficiencia VD en etapas avanzadas. El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de alrededor de 14 meses. El diagnóstico diferencial incluye embolia por células tumorales o cuerpo extraño, sarcoma de la AP, hidatidosis, estenosis congénita de la AP (**Ver Tabla 4**).

Los estudios para la detección de HPTEC no son una práctica de rutina en caso de embolia pulmonar, ya que en muchos casos no se constata el antecedente. El centellograma pulmonar de ventilación-perfusión (V/Q) planar es el examen de primera elección para diagnosticar HPTEC en pacientes con HP, con una sensibilidad del 96 a 97%, y especificidad del 90 a 95%^{5, 10, 86, 194, 198}. Un examen normal o con defectos no segmentarios excluye el diagnóstico¹⁹⁹. Tanto el centellograma pulmonar de ventilación-perfusión (V/Q) como la angiografía por tomografía computada tienen una eficacia diagnóstica excelente. La angiografía por cateterismo selectivo de la arteria pulmonar (con sustracción digital), en las proyecciones antero-posterior y lateral, es el estándar de oro para el diagnóstico y confirmación de la HPTEC y la evaluación de la operabilidad. Su mayor ventaja es que combina las imágenes con la evaluación de los parámetros hemodinámicas usando CCD. Ambas pruebas son requeridas para confirmar el diagnóstico, localizar los trombos y determinar la gravedad. Estos exámenes son sumamente útiles para definir la indicación y el riesgo quirúrgicos previamente a la endarterectomía. Están indicados en caso de hallarse alteraciones en el centellograma pulmonar V/Q^{10, 198}. Diferenciar la HPTEC de la embolia pulmonar subaguda requiere tres meses de tratamiento anticoagulante, aunque algunos pacientes con obstrucción unilateral completa pueden presentar una hemodinamia normal en reposo aún en presencia de síntomas (**Tabla 56**).

TABLA 56. Hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico - Embolia pulmonar subaguda

- PAPm \geq 25 mmHg con PAPE \leq 15 mmHg
- Defectos de perfusión incompatibles en el centellograma pulmonar V/Q
- Signos específicos en la tomoangiografía multidetector, RMN o cineangiografía pulmonar convencional (estenosis anular, oclusiones totales)

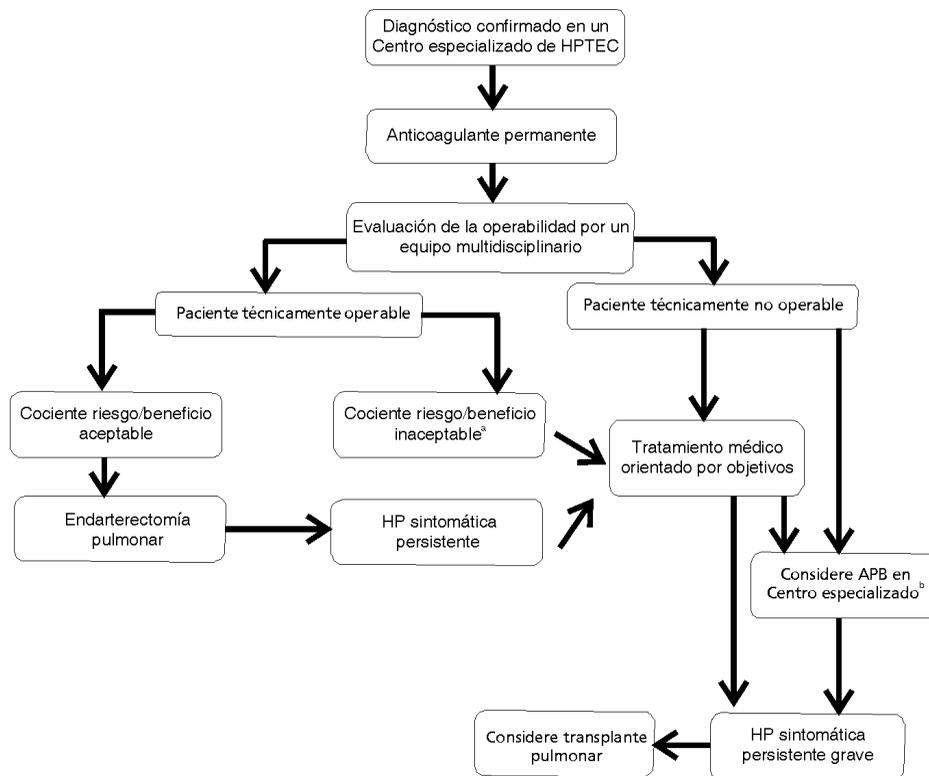
Abreviaturas: PAPm: presión media arteria pulmonar; PAPE: presión enclavamiento arteria pulmonar; RMN: resonancia nuclear magnética

7.2 Tratamiento

7.2.1 Quirúrgico

La endarterectomía pulmonar bilateral a través de la capa media de la arteria pulmonar, bajo hipotermia profunda y paro circulatorio, sin necesidad de perfusión cerebral, continúa siendo la técnica quirúrgica de elección para tratar la HPTEC. Como regla, esta opción nunca debe ser excluida ya que cuando es técnicamente posible, es una opción con altas probabilidades de curación; la operabilidad debe ser evaluada por un equipo quirúrgico y clínico antes de considerar otras opciones terapéuticas y se recomienda solicitar una segunda opinión en caso que la primera indique no operar^{5, 10, 198, 200}. La mortalidad intrahospitalaria en centros especializados, en Europa, ronda el 4.7%; en centros con alta experiencia en Estados Unidos la mortalidad es inferior²⁰¹. Un centro ideal debe realizar 20 cirugías anuales con una

mortalidad menor al 10%^{2,3}. Generalmente, es necesaria una evaluación preoperatoria detallada, el acceso a un equipo quirúrgico con experiencia y un adecuado manejo perioperatorio. Los criterios generales de operabilidad incluyen CF OMS II-IV; actualmente se considera que la edad *per se* no es contraindicación para la cirugía ni tampoco los valores de RVP ni la presencia de disfunción del VD^{5, 10}. (**Figura 6**). La aplicación de soporte vital extracorpóreo como la oxigenación por membrana extracorpórea es una medida de sostén efectiva posquirúrgica y se recomienda para prevenir complicaciones graves (edema de reperfusión)^{10, 198}. En pacientes no intervenidos y en aquellos con HP persistente la supervivencia es pobre. Después de la intervención se recomienda una evaluación hemodinámica a los seis y doce meses, en un centro de referencia¹⁰.



HP: hipertensión pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

^(a) En pacientes técnicamente operables con relación riesgo/beneficio no aceptable puede considerarse la dilatación con balón de la arteria pulmonar.

^(b) En algunos centros, el tratamiento médico y la dilatación con balón de la arteria pulmonar se inician simultáneamente.

Figura 6. Abordaje terapéutico HPTEC¹⁰

Aunque la dilatación de las arterias pulmonares con balón no tiene un uso extendido, está ganando atención en todo el mundo. Sin embargo, por el momento, su implementación se limita a centros con experiencia y alto volumen de pacientes con HPTEC. Para esta técnica se usan pequeños balones, tratando un sólo lóbulo cada vez, repitiendo las sesiones según necesidad. La intervención es asistida utilizando imágenes intravasculares. La técnica debe ser cuidadosa a fin de evitar edema pulmonar de reperfusión.

7.2.2 Terapia farmacológica

Los pacientes deben permanecer anticoagulados de por vida con un RIN de 2 a 3 para prevenir recurrencias, aún después de la endarterectomía^{5, 10, 202}. El tratamiento medicamentoso específico para HP no

reemplaza a la cirugía, únicamente está indicado en casos técnicamente inoperables o con una relación riesgo/beneficio inaceptable o con HP posendarterectomía (**Tabla 57**)^{5, 198}.

TABLA 57. Indicaciones de terapia medicamentosa

- Pacientes con enfermedad distal en los cuales la cirugía no es accesible
- Presencia de comorbilidades que contraindiquen la cirugía
- Como paso previo a la realización de la endarterectomía
- Hipertensión pulmonar residual o persistente luego de la endarterectomía

Se han realizado algunos estudios con prostanoides, AREs e IPDE-5 que sugirieron mejoría hemodinámica y clínica, con mejor supervivencia que los grupos control^{5, 203}. Se necesitan más estudios con los fármacos de esos grupos para evaluar sus beneficios en esta patología. Hasta el momento riociguat, estimulante de la enzima guadenilato ciclasa soluble, es el primer y unico fármaco aprobado en EEUU, Europa y también en Argentina, que ha mostrado eficacia en ensayo clínico aleatorizado, controlado para HPTEC inoperable o persistente después de la endarterectomía (**Figura 6 y Tabla 58**)^{198, 135}.

TABLA 58. Abordaje terapéutico de la HPTEC¹⁰

	Clase	Nivel
– Sobrevivientes de EP con disnea durante el ejercicio, considerar HPTEC	IIa	C
– Anticoagulación de por vida	I	C
– Evaluación operabilidad y decisiones respecto de otros tratamientos en manos de un equipo multidisciplinario	I	C
– Se recomienda endarterectomía bajo hipotermia profunda y paro cardíaco	I	C
– Riociguat en HPTEC sintomática persistente/recurrente después de EA, o diagnosticada como inoperable por un equipo con al menos un cirujano con experiencia en endarterectomía	I	B
– Considerar terapias específicas para HAP (<i>off-label</i>) en casos sintomáticos diagnosticada como inoperable por un equipo con, al menos, un cirujano con experiencia en endarterectomía	IIIb	B
– Considerar dilatación AP con balón en HPTEC técnicamente inoperables o con cociente riesgo/beneficio desfavorable para endarterectomía	IIb	C
– No se recomienda el cribaje de HPTEC en sobrevivientes asintomáticos de EP	III	C

8. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o no esclarecidos - Grupo 5

La HP Grupo 5 incluye numerosas etiopatogenias cuyos mecanismos incluyen vasoconstricción pulmonar, vasculopatía proliferativa, compresión extrínseca, oclusión intrínseca, obliteración vascular e insuficiencia cardiaca izquierda (**Ver Tabla 4**). El diagnóstico pretende identificar la causa para poder instaurar un tratamiento dirigido. En este contexto el abordaje terapéutico de la HP es secundario y se rige por el siguiente axioma “*tratar al pulmón no a la presión*”. No hay evidencias aportadas por ensayos clínicos aleatorizados acerca del uso de terapias específicas pero debe tenerse en cuenta que muchas de estas entidades tienen un componente venoso (EVOP) que podría empeorar si se usan vasodilatadores de la arteria pulmonar¹⁰.

9. Centro de referencia en hipertensión pulmonar

La complejidad de la HP requiere el abordaje de un equipo multidisciplinario especializado en el tema, con experiencia en diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Las sociedades científicas internacionales recomiendan la creación de centros de referencia en hipertensión pulmonar (CRHP) definidos como “una unidad asistencial caracterizada por su competencia específica en la atención de personas con HP, para

lo cual cuenta con la infraestructura necesaria y recursos humanos de alta especialización^{2, 3, 10, 204, 205}. En Estados Unidos y Europa estos centros tienen un caudal de pacientes, entre nuevos y crónicos en tratamiento, de alrededor de 200 por año. Para ser considerado como tal se deben asistir un mínimo de 50 pacientes con HAP o HPTEC por año, y al menos dos nuevas derivaciones por mes con HAP o HPTEC documentada (IIa-C)¹⁰. Para hablar de cantidad de pacientes/año necesarios para ser considerado CRHP habría que aclarar ese número a que país se corresponde y la cantidad de habitantes de dicho país. A su vez si ese país tiene patologías prevalentes como la altura en México o la esquistosomiasis en Brasil. En Argentina estimamos apropiada una cantidad de un paciente nuevo por mes y veinte pacientes en seguimiento por año. Para la población pediátrica, tomados los datos aportados por las Guías Europeas, se establece una cifra de 30-50 pacientes/año. Con este caudal se aseguran mejores resultados y, además, se puede desarrollar investigación. Un punto clave a tener en cuenta es que en caso de no disponerse alguna de las prestaciones mencionadas deberá establecerse enlaces con otras instituciones a fin de asegurar la atención adecuada.

La existencia de CRHP no invalida que grupos de trabajo debidamente calificados puedan trabajar en conjunto sin tener una única ubicación geográfica siguiendo las guías de buena práctica clínica para el manejo de la hipertensión pulmonar. Un CRHP optimiza la utilización de recursos, coordina acciones con Niveles inferiores de atención y dispone de datos para incluir en un necesario Registro Nacional.

9.1 Derivación al CRHP

Se recomienda derivar a un CRHP a aquellos los pacientes con sospecha de HAP, HPTEC, HP multifactorial, así como a aquellos con enfermedad respiratoria o cardíaca e HP severa, para confirmar o excluir el diagnóstico. La derivación no debe demorarse, ya que la mayor parte de los pacientes se deteriora rápidamente^{14, 204, 206}.

Crterios de derivación

- Detección de HP por ecocardiograma Doppler con velocidad de regurgitación tricuspídea > 3,4 m/seg.
- Síntomas sospechosos de HP (CF II-IV), enfermedades asociadas o factores de riesgo de HP, aunque la velocidad de regurgitación tricuspídea < 3,4 l/seg.
- Sospecha de HPTEC.
- HP grave asociada a otras patologías (enfermedad respiratoria crónica, ECI).
- Disfunción y dilatación del ventrículo derecho en el ETT.
- Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha de etiología incierta.
- Pacientes con HP con tratamiento adecuado que no mejoran o empeoran su evolución.

9.2 Recursos humanos^{2, 3, 5, 10, 114, 204, 205}

- Dos médicos como planta permanente, especialistas en neumonología y cardiología con experiencia en ecocardiograma, CCD y PVRPA, con sólida formación y experiencia en el manejo de la enfermedad, sesiones clínicas dedicadas a HP para pacientes ambulatorios, hospitalizados y encuentros multidisciplinarios.
 - Licenciado en enfermería con especial dedicación en el centro, con interés y experiencia en la enfermedad y sus distintos tratamientos.
 - Radiólogo con experiencia en interpretación de imágenes de HP
 - Licenciado en psicología
 - Asistente social
 - Un plantel de consultores de otras especialidades: reumatólogos, clínicos, hematólogos, infectólogos, psiquiatras, gastroenterólogos, hepatólogos, radiólogos, anestesiistas, hemodinamistas y cirujanos torácicos y cardiovasculares, telefónicamente disponibles.
- (I-C)¹⁰.

Uno de los profesionales médicos deberá actuar como coordinador del CRHP; la figura de un coordinador es aconsejable a los efectos de complementar/reemplazar al coordinador de acuerdo a las circunstancias. Es importante incorporar a la estructura personal administrativo de apoyo, para coordinar la atención de los pacientes.

9.3 Requisitos de servicios permanentes^{2, 3, 5, 10, 114, 204, 205}

- Personal médico en internación con experiencia en HP.
- Unidad de cuidados intensivos con experiencia en el manejo de HP.
- Servicio de consulta externa especializado en pacientes ambulatorios.
- Servicio de emergencias disponible las 24 horas.
- Acceso a medicamentos específicos para HAP y HPTEC acorde a las regulaciones de cada país.
- Base de datos con registro de al menos tres pacientes nuevos/año y un mínimo de 20 pacientes en seguimiento.

9.4 Estudios diagnósticos^{2, 3, 5, 10, 114, 204, 205}

- Laboratorio bioquímico y hematológico e inmunológico (autoanticuerpos) y biomarcadores (PROBNP-NtPROBNP).
- Radiología convencional.
- Ecografía Doppler cardiaca transtorácica y transesofágica, y periférica
- TACAR y angio TACAR.
- Estudios completos de función pulmonar (Espirometría sin y con broncodilatación, Volúmenes pulmonares, D_{LCO} , PM6M, PECP).
- Medicina Nuclear (Centellograma pulmonar de V/Q).
- Laboratorio de sueño.
- Resonancia magnética nuclear.
- Pediatría (referimos al Capítulo de HP en pediatría).
- Servicio de Hemodinamia con experiencia en la realización de CCD y PVRPA. Mínimo 20 PVRPA al año en pacientes con HAPI, HAPH, HAP inducida por fármacos o drogas. (IIa-C)¹⁰.

9.5 Red de interconexión con otros servicios con posibilidades de rápida derivación

- Genética
- Planificación familiar
- Trasplante pulmonar
- Otras especialidades (Reumatología, gastroenterología, hematología, infectología)
- Enfermedades congénitas cardiacas del adulto
- Rehabilitación cardio-respiratoria (I-C)¹⁰.

De no disponer la Institución de capacidad para cirugía de tromboendarterectomía pulmonar, trasplante pulmonar o cardio-pulmonar, debería proveer los medios necesarios para una pronta derivación a centros que aporten dichas prestaciones cuando sean requeridas²⁰⁴.

9.6 Actividades académicas

- Participación en ensayos clínicos colaborativos Fase II y III en pacientes con HAP y HPTEC (IIa-C)¹⁰.
- Programas de auditoría de adherencia a los lineamientos, resultados clínicos y sobrevida.
- Educación sobre criterios de derivación.
- Participación en la creación de una red de centros de referencia.
- Comunicación con asociaciones de pacientes.

10. Comentarios finales y conclusión

En el presente artículo se comenta el desarrollo de las primeras Guías Argentinas de Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar (HP).

- Esta guía sobre HP establece una nueva clasificación unificada para adultos y niños, modifica la definición hemodinámica de la HP poscapilar y revisa los nuevos conceptos fisiopatológicos de esta entidad.
- Se ofrecen también nuevos algoritmos diagnósticos y terapéuticos, en los que se indica la necesidad de remitir a estos pacientes a centros especializados en su diagnóstico y tratamiento.

- Se modifica también la evaluación de la gravedad de esta entidad, se establecen objetivos terapéuticos y se presentan los nuevos fármacos y las estrategias para combinarlos.
- Se ha clarificado y completado la definición hemodinámica de HP con la incorporación de $RVP > 3$ UW a la definición de HAP y la introducción de nuevos parámetros hemodinámicos en la HP poscapilar. La combinación de GDTP y RVP permite una mejor tipificación.
- La guía realiza una actualización y ampliación de la clasificación clínica incluyendo entidades propias de la edad pediátrica y mutaciones genéticas.
- El Grupo 1', EPVO/HCP, se ha ampliado e incluye HAPI, HAPH, HAPD o radiación y formas asociadas.
- Se incorpora la HP en edad pediátrica a la clasificación con especial mención a las cardiopatías congénitas como causa subyacente de HP pre-capilar y post-capilar y la HP asociada a las anomalías del desarrollo pulmonar.
- Los datos epidemiológicos de HAP pertenecen a estudios realizados en otros sitios del planeta y registros realizados en nuestro país.
- Los avances mundiales en genética se han centrado en los pacientes con HAPI o HAPH y la EPVO.
- No se ha encontrado ningún sustrato en los pacientes con formas de HAP combinadas o con HP de los Grupos 2 al 5.
- También se realizan consideraciones relevantes en relación al diagnóstico:
- En las pruebas de función respiratoria destaca el papel del examen de D_{LCO} . Si es $< 45\%$, obliga a estudiar detenidamente enfermedad respiratoria asociada y descartar EPVO. La D_{LCO} disminuida es un marcador de mal pronóstico.
- En el ecocardiograma Doppler se recomienda no utilizar la estimación no invasiva de la PSAP como criterio diagnóstico. Basándose en los hallazgos ecocardiográficos, se distinguen tres Niveles de probabilidad de sufrir HP (bajo, medio y alto) que implican, respectivamente, concluir el estudio, repetirlo al cabo de un periodo determinado o continuarlo. Esta división se establece según la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea y la presencia de signos ecocardiográficos indicativos de HP.
- El CCD diagnóstico es la prueba obligada para el diagnóstico de HAP y la recomendable para valorar la respuesta terapéutica.
- Para la PVRPA el ON es el estándar de oro pero se pueden emplear otros fármacos, tal y como se menciona en el texto. Es de destacar que se establecen indicaciones muy precisas para la realización correcta de una técnica, indicando meticulosamente la forma de obtener y garantizar mediciones con la máxima precisión y señalando qué parámetros son imprescindibles y cómo hay que medirlos.
- Se realiza una clasificación según el riesgo de los pacientes en 3 grupos, y se asigna la probabilidad de mortalidad a 1 año: riesgo bajo ($< 5\%$), intermedio (5-10%) y alto ($> 10\%$). El objetivo principal es mantener al paciente en el grupo de bajo riesgo. De hecho, el grupo de riesgo intermedio se considera subóptimo.
- El tratamiento ha sido objeto de un meticuloso abordaje:
- El tratamiento específico de la HAP aporta importantes novedades en esta guía, con la aparición de los nuevos fármacos y especialmente, la incorporación de una escala jerárquica basada en los criterios primarios de valoración de los ensayos clínicos realizados, con la intención de aunar el Nivel de evidencia y la eficacia clínica.
- Se introduce el novedoso concepto de tratamiento combinado de inicio lo que podría representar un cambio de paradigma en el futuro. Así, los fármacos en monoterapia o en combinación en ensayos clínicos en los que el objetivo primario era el tiempo hasta el deterioro o el evento clínico o la mortalidad por cualquier causa o la respuesta insatisfactoria se destacan en el enfoque terapéutico.
- Se continúa con la recomendación de anticoagulación crónica para pacientes con HAP idiopática, heredable y asociada a anorexígenos. La anticoagulación se considera especialmente indicada para los pacientes portadores de catéteres centrales permanentes.
- Se detallaron las características que debe tener un centro para ser de referencia: volumen mínimo de pacientes; personal y tecnología disponibles; metodología de trabajo; comunicación en red con otros hospitales, investigación y docencia.

Aspectos aún no aclarados

- Se establece como valor normal de PAPm 14 mmHg en reposo, con el límite superior de la normalidad en 20 mmHg. Sin embargo, se define la HP como PAPm \geq 25 mmHg. Los valores intermedios, entre 20 y 24 mmHg, tienen un significado no aclarado y se recomienda un seguimiento estrecho en poblaciones de riesgo, especialmente esclerodermias y familiares de pacientes con HAPH. No se indica una pauta específica.
- No se aporta una definición de HP en ejercicio por falta de información confiable que permita establecer los límites de las respuestas normal y patológica, pese a reconocerse que el comportamiento de la HP en ejercicio puede ser una excelente herramienta para el diagnóstico precoz y la evaluación pronóstica.
- El diagnóstico diferencial entre HAP y HP asociada a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada sigue siendo un punto crítico y de difícil decisión en la práctica clínica diaria.
- Queda reflejada en la guía la utilidad del cateterismo con sobrecarga de volumen para pacientes con perfil clínico que apunte a HP del grupo 2 en los que se objetiva una PAPE \leq 15 mmHg. Sin embargo, se reconoce la falta de estandarización de la prueba y la escasa información disponible sobre su confiabilidad para establecer puntos de corte claros.
- El CCD en ejercicio podría ser una herramienta útil, pero tampoco está protocolizado y la complejidad de su realización lo hace poco aplicable en la práctica.
- Es destacable la indicación de entrenamiento supervisado de pacientes con HAP. Sin embargo, todavía se desconoce cuál es el mejor método de entrenamiento y el impacto real en el pronóstico a largo plazo.
- La anticoncepción es fundamental. No obstante, no hay acuerdo sobre cuál es el mejor método anticonceptivo. Se recomienda combinar un método de barrera con anovulatorios (compuestos por progestágenos únicamente). En una paciente con HAP, la colocación de un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel requiere acceso a un equipo de anestesia entrenado en el manejo de una posible reacción vasovagal inducida por la manipulación del cuello del útero.
- La mayor parte de los trasplantes son bipulmonares y solo se indica trasplante cardiopulmonar en los casos de disfunción irreversible del VD o el ventrículo izquierdo o para pacientes con cardiopatías congénitas complejas. Sin embargo, siguen sin establecerse unos límites claros que indiquen cuándo la disfunción ventricular es irreversible y hay que realizar un trasplante cardiopulmonar.

11. Resumen de aspectos destacados

En la definición hemodinámica de HAP, se completa la PAPm $>$ 25 mmHg con la exigencia de RVP $>$ 3 UW.

Se introduce una nueva definición hemodinámica para la HP combinada precapilar y poscapilar: GDTP \geq 7 mmHg y RVP $>$ 3 UW.

Se incorpora a la clasificación entidades propias de la edad pediátrica que afectan a los cinco grupos de HP.

Se aclara fehacientemente el listado de los factores de riesgo de HP.

Se recomienda el cribado anual de los pacientes con esclerodermia (ecocardiograma, D_{LCO} y BNP) asintomáticos (I-C).

Se destaca el valor de la D_{LCO} , que debe realizarse siempre en el momento del diagnóstico (I-C).

En el ecocardiograma se distinguen tres Niveles de probabilidad de sufrir HP (bajo, medio y alto) según la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea y la presencia de “signos ecocardiográficos de HP”.

Las valoraciones general del ecocardiograma y del riesgo de HP determinarán la indicación de realizar CCD.

El CCD es imprescindible para el diagnóstico de HAP y HPTEC (I-C).

Se especifica el procedimiento para realizar el CCD y el test vasodilatador y se recomienda realizarlo en centro experto (I-C).

La PVRpa se recomienda en la HAPI, HAPH y HAPD (I-C).

Se realiza una clasificación según el riesgo de los pacientes en 3 grupos asignando una probabilidad de mortalidad a 1 año: riesgo bajo (< 5%), intermedio (5-10%) y alto (> 10%).

Se recomienda la valoración multifactorial de elementos clínicos, bioquímicos, capacidad funcional, ecocardiográficos y hemodinámicos (I-C) a intervalos regulares.

Se considera a los pacientes bien controlados cuando tienen un perfil de riesgo bajo (I-C). Los anticoagulantes están indicados en la HAPI, la HAPH y la HAPD (IIb).

Los BCC están indicados en la HAPI, la HAPH y la HPD con respuesta positiva en la PVDPA, y se debe reevaluar hemodinámicamente a los 3-6 meses (I-C).

Recomendación en CF II y III de iniciar tratamiento combinado de entrada o monoterapia. Recomendación en CF-IV de iniciar con tratamiento combinado de entrada que incluya epoprostenol intravenoso (IIa).

El trasplante pulmonar se debe indicar precozmente ante el fallo del tratamiento (I-C). Se debe referir para trasplante pulmonar al paciente con EVOP al diagnóstico.

Es necesario implementar una evaluación pronóstica y un algoritmo terapéutico específico en pediatría (I-C).

Se establecen unos límites hemodinámicos para reparar los cortocircuitos sistémico-pulmonares en los pacientes con HP-CC.

Para los pacientes con HP de los Grupos 2 y 3, el tratamiento con fármacos específicos para la HAP no está indicado (III-C).

Todo paciente con HPTEC deber ser valorado en un centro experto (con cirujano especializado en endarterectomía) para decidir sobre la factibilidad de la cirugía antes de iniciar otros tratamientos.

El riociguat está indicado en la HPTEC no quirúrgica o con HP persistente tras la cirugía (I-B).

Agradecimiento

A Marta Pérez Sainz y a la Dra. Marcela Prado por su colaboración en la coordinación, asistencia técnica y preparación de este documento.

NOTA

Estas Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar han sido publicadas previamente en la Revista Argentina de Cardiología, vol 85 Supl 3, octubre 2017.

Bibliografía

1. McLaughlin V, Archer S, Badesch D, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-1619.
2. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
3. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263.
4. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1464. e1- e58.
5. Sociedad Argentina de Cardiología - SAC; Asociación Argentina de Medicina Respiratoria - AAMR; Sociedad Argentina de Reumatología - SAR. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar. *Revista Argentina de Cardiología* 2011; 79 (Supl2).
6. Badesch D, Champion H, Sanchez M, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-S66.

7. Mazzei J, Caneva J, Perrone S, et al. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar. *Revista Medicina* 2011; 71: Supl.1
8. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013; 62(25, Suppl D): D34-41.
9. Hoeper M, Harm Jan Bogaard, Robin Condliffe, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D42-50
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
11. Herve P, Lau EM, Sitbon O, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 728-737.
12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
13. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001; 119(6): 1801-1806.
14. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng Z, Mensah G. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005; 54(5): 1-28.
15. Peacock A, Murphy N, McMurray J, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007 Jul; 30(1): 104-109.
16. Deng Z, Morse J, Slager S, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67(3): 737-744.
17. Morse J. Genetic studies of pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2003; 12(3): 209-212. Review.
18. Nichols W, Koller D, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15(3): 277-280.
19. D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
20. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40: 596-603.
21. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-198.
22. Alves L, Gavilanes F, Jardim C, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in the Southern Hemisphere Results From a Registry of Incident Brazilian Cases. *Chest* 2015; 147(2): 495-501.
23. Shapiro B, McGoon M, Redfield M. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest* 2007; 131(1): 94-100.
24. Yang X, Mardekian J, Sanders K, Mychaskiw MA, Thomas J 3rd. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 32(10): 1519-1531.
25. Magliano M, Isenberg D, Hillson J. Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases: where are we now? *Arthritis Rheum.* 2002; 46(8): 1997-2009.
26. McLaughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482.
27. Lee S, Rubin L. Current Treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 2005; 258: 199-215.
28. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10(6):1289-1303
29. Krowka M, Swanson K, Frantz P, McGoon M, Wiesner R. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502-1510.
30. Feltracco P, Serra E, Brezzi ML, et al. Hemodynamic profile of portopulmonary hypertension. *Transplant Proc* 2009; 41(4): 1235-1239.
31. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi E. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100(5): 1268-71.
32. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy J, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108-113.
33. Morse J, Barst R, Itescu S, Flaster E, Sinha G, Zhang Y, Fotino M. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(4 Pt 1):1299-1301.
34. Zuber J, Calmy A, Evison J, et al; Swiss HIV Cohort Study Group. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38(8): 1178-1185.
35. Speich R, Jenni R, Opravil M, Jaccard R. Regression of HIV-associated pulmonary arterial hypertension and long-term survival during antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly* 2001; 131(45-46): 663-665.
36. Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic to pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-1066.
37. Duffels M, Engelfriet P, Berger R, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007; 120(2): 198-204.
38. Melero Marcelo. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuficiencia Cardíaca* 2009; 4(1): 23-26.
39. Talavera M, Cánavea J, Favaloro L., et al. Hipertensión arterial pulmonar. Registro de un centro de referencia en Argentina. *Revista Americana de Medicina Respiratoria* 2014; 14(2): 144-152.

40. Mazzei J, Cáneva J, Khoury M, Melero M. Mortalidad por hipertensión arterial pulmonar idiopática en la Argentina. *Insuficiencia Cardíaca* 2015; 10(3): 111-118.
41. Wilkins M, Gibbs J, Shovlin C. A gene for primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 2000; 356(9237): 1207-1208.
42. Newman J, Fanburg B, Archer S, et al. National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases. Pulmonary arterial hypertension: future directions: report of a National Heart, Lung and Blood Institute/Office of Rare Diseases workshop. *Circulation* 2004; 109(24): 2947-2952.
43. West J, Fagan K, Steudel W, et al. Pulmonary hypertension in transgenic mice expressing a dominant-negative BMPRII gene in smooth muscle. *Circ Res* 2004 Apr 30;94(8): 1109-1114.
44. Sztrymf B, Yaici A, Gired B, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2007; 74(2): 123-132
45. Sztrymf B, Yaici A, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Idiopathic pulmonary hypertension: what did we learn from genes? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22 Suppl 1: S91-100.
46. Trembath R, Thomson J, Machado R, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 325-3.
47. Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59(5): 446-448.
48. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(10): 1433-1439.
49. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC, Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-527.
50. Rich S, Dantzker D, Ayres S, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
51. Chu J, Kao P, Faul J, Doyle R. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122: 1668-73.
52. Fedullo P, Auger W, Kerr K, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-1472.
53. Lang I, Madani M. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508-518.
54. Casserly B., Klinger J. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther* 2009; 3: 269-287.
55. Rajpal S; Hilbun J, Dwary A, Smith T, Mina G, Reddy P, Akkus N. Troponin elevation correlates with pulmonary hypertension and hemolytic burden in sickle cell pain crisis. *Eur Heart J* 2013; 297. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh307>
56. Leuchte H, Baumgartner R, Nounou M, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, Behr J. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-750.
57. Leuchte H, El Nounou M, Tuerpe J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 402-409.
58. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-1321.
59. Blyth K, Groenning B, Mark P, et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 737-744.
60. Vonk Noordegraaf A, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2011; 20(122): 243-253.
61. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable Serum Cardiac Troponin T as a Marker of Poor Prognosis Among Patients With Chronic Precapillary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-848.
62. Sánchez Román J, Castillo Palma M, García Hernández F, González Leon R. Marcadores biológicos. Utilidad para el control del paciente con hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(Supl 7): 21-25.
63. Sciomer S, Magri D, Badagliacca R. Non-invasive assessment of pulmonary hypertension: Doppler-echocardiography. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 135-140.
64. Batal O, Dardari Z, Costabile C, Gorcsan J, Arena V, Mathier M. Prognostic Value of Pericardial Effusion on Serial Echocardiograms in Pulmonary Arterial Hypertension. *Echocardiography* 2015; 32(10): 1471-1476.
65. Forfia P, Fisher M, Mathai S, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 1;174(9): 1034-1041.
66. Tei C, Dujardin K, Hodge D, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-847.
67. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 2005; 127: 1836-1843.
68. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: from diagnosis to prognosis *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1-14.
69. Sun X, Hansen J, Oudiz R, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1028-1035.
70. Meyer F, Ewert R, Hoeper M, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002; 57: 473-476.
71. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-492.
72. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-788.

73. Sun X, Hansen J, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-435.
74. Fuster V, Sanz J. Pulmonary hypertension: new insights from techniques imaging. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 Suppl 3: 2-9.
75. Ghofrani H, Wilkins M, Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 1195-1201.
76. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3: 577-583.
77. Barst R, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S-47S
78. Bajc M, Olsson C, Palmer J, Jonson B. In: Freeman LM, editor. Quantitative ventilation/perfusion SPECT (QV/PSPECT): a primary method for diagnosis of pulmonary embolism. Philadelphia: 2004; 2010: 173-186.
79. Tunariu N, Gibbs S, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-684.
80. Fedullo P, Adams A. Postoperative management of the patient undergoing pulmonary endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18(3): 250-256.
81. Jardim C, Rochitte C, Humbert M, et al. Pulmonary artery distensibility in pulmonary arterial hypertension: an MRI pilot study. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 476-481.
82. Karamitsos T, Francis J, Myerson S, Selvanayagam J, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1407-1424.
83. Ley S, Kauczor H, Heussel C, Kramm T, Mayer E, Thelen M, Kreitner K. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2003; 13(10): 2365-2371.
84. Albrecht T, Blomley M, Cosgrove D, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353:1579-1583.
85. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 103.
86. Hoeper M, Lee SH, Voswinkel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-2552.
87. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-3111.
88. Hoeper M, Maier R, Tongers J, et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 :535-541
89. Bush C, Stang J, Wooley C, Kilman J. Occult constrictive pericardial disease. Diagnosis by rapid volume expansion and correction by pericardiectomy. *Circulation* 1977; 56: 924-930.
90. Newman y col Association of the Metabolic Syndrome With Pulmonary Venous Hypertension *Chest* 2009; 136(1): 31-36.
91. Vachiéry J, Adir Y, Barberá J, et al. y col. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Disease. *JACC* 2013; 62(25, Suppl D): 100-108.
92. Austin E, Loyd J. The Genetics of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res* 2014; 115: 189-200.
93. Tron V, Magee F, Wright J, Colby T, Churg A. Pulmonary capillary hemangiomatosis. *Hum Pathol* 1986; 17: 1144-1150.
94. Burke A, Virmani R. Evaluation of pulmonary hypertension in biopsies of the lung. *Diagnostic Histopathology* 1996; 3(1): 14-26.
95. Kawut S, Taichman D, Archer-Chicko C, Palevsky H, Kimmel S. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-350.
96. Mandel J, Mark E, Hales C. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1964-73.
97. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549-555.
98. Thenappan T, Shah S, Rich S, Tian L, Archer S, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079-1087.
99. Benza R, Miller D, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-172.
100. Kuhn K, Byrne D, Arbogast P, Doyle T, Loyd J, Robbins I. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 580-586.
101. Raymond R, Hinderliter A, Willis P, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-1219.
102. Mahapatra S, Nishimura R, Oh J, McGoon M. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1045-1050.
103. Courand P, Jomir G, Khouatra C, et al. Prognostic value of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 45(1): 139-149.
104. Wensel R, Opitz C, Anker S, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106 :319-324.
105. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(5): 1313-1321.
106. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870.

107. Park M, Scott R, Uber P, Ventura H, Mehra M. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a predictor of treatment outcome in pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 221-225.
108. Benza R, Gomberg-Maitland M, Miller D, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141(2): 354-362.
109. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-1489.
110. Weinstein A, Chin L, Keyser R, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013; 107: 778-784.
111. Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 333-343.
112. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008; 63: ii1-ii41.
113. de Man F, Handoko M, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 669-675.
114. Barberà J, Escribano P, Morales P, et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 87-99.
115. Jaïs X, Olsson K, Barbera J, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40: 881-885.
116. Gordon C, Collard C, Pan W. Intraoperative management of pulmonary hypertension and associated right heart failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 49-56.
117. Recommended adult immunization schedule: United States, October 2007-September 2008. *Ann Intern Med* 2007; 147: 725-729.
118. Shafazand S, Goldstein MK, Doyle R, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 1452-1459.
119. Hopkins R, Morton J, Glissmeyer E, et al. Cognitive dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A273.
120. Fuster V, Steele P, Edwards W, Gersh B, McGoon M, Frye R. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
121. Rich S, Kaufmann E, Levy P. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
122. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al; Task Force. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
123. Roberts D, Lepore J, Maroo A, Semigran M, Ginns L. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1547-1555.
124. Ghofrani H, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Hypoxia- and non-hypoxia-related pulmonary hypertension - Established and new therapies. *Cardiovascular Research* 2006; 72: 30-40.
125. Galie N; Corris P; Frost A., et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D60-72.
126. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2002; 57: 289-304.
127. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-237.
128. Galie N, Olschewski H, Oudiz R, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-3019.
129. Humbert M, Barst R, Robbins I, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-359.
130. Galie N, Rubin L, Hooper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
131. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
132. Pulido T, Adzerikho I, Channick R, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809-818.
133. Galie N, Brundage B, Ghofrani HA, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-2903.
134. Jing Z, Yu Z, Shen J, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1723-1729.
135. Ghofrani H, Galie N, Grimminger F, et al. for the PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-340.
136. Galie N, Humbert M, Vachiery J, et al. Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebocontrolled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-1502.

137. Badesch D, Tapson V, McGoon et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial [see comments]. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
138. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. for the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
139. Simonneau G, Barst R, Galie N, et al. Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-804.
140. McLaughlin V, Rubin L, Benza R, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915-1922.
141. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. TRUST Study Group. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 137-149.
142. Jing Z, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127: 624-633.
143. Sitbon O, Channik R, Chin K, et al. for the GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-2533.
144. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080-2086.
145. Kemp K, Savale L, O'Callaghan D, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 150-158.
146. Galie N, Barbera JA, Frost A, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary artery. *New Engl J Med* 2015; 379(9): 834-844.
147. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 763-768.
148. Keogh A, Mayer E, Benza R, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S67-S77.
149. Sandoval J, Gaspar J, Peñas H, et al. Effects of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 38: 1343-1348.
150. Christie J, Edwards L, Kucheryavaya A, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report - 2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1073-1086.
151. Weill D, Benden C, Corris P et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1-15.
152. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1116-1122.
153. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of doublelung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 277-284.
154. de Perrot M, Granton J, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 910-918.
155. INCUCAI 2010. Normativas de Trasplante Intratorácico. En: <http://www.incucai.gov.ar/index.php/institucional/legislacion#normativas-de-trasplante-intratorácico>.
156. Lamont E, Christakis N. Prognostic disclosure to patients with cancer near the end of life. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1096-1105.
157. Pellegrino E. Some things ought never be done: moral absolutes in clinical ethics. *Theor Med Bioeth* 2005; 26: 469-486.
158. Ivy D, Abman D, Barst R, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013; 62(25 Suppl D): 117-126.
159. Mouratian D, Capelli H. Cardiopatías Congénitas del Adulto. *PROSAC* 2009; Módulo 4 Fascículo 2: 1851.
160. Barst R, McGoon M, Elliott C, Foreman A, Miller D, Ivy D. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012; 125(1): 113-122.
161. Haworth S, Hislop A. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2009; 95(4): 312-317.
162. Lammers A, Adatia I, Cerro MJ, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011; 1(2): 280-285.
163. Moledina S, Hislop A, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth S. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* 2010; 96(17): 1401-1406.
164. Barst R, Maislin G, Fishman A. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99(9): 1197-1208.
165. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-3800.
166. Steen V, Medsger T Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-522.
167. Chang B, Schachna L, White B, Wigley F, Wise R. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2006; 33: 269-274.

168. Valerio C, Schreiber B, Handler C, Denton C, Coghlan J. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1074-1084.
169. Shah A, Wigley F. Often forgotten manifestations of Systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(1): 221-238.
170. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; 38: 893-902.
171. Sitbon O, Yaici A, Cottin V, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Eur Heart J* 2011; 32 Suppl 1: 675-676.
172. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 92-98.
173. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli A, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92: 1164-1166.
174. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 6337-6343.
175. Hoepfer M, Krowka M, Strassburg C. Portopulmonary hipertensión and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-1468.
176. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130: 120-126.
177. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 1096-1102.
178. Montani D, Price L, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.
179. Pietra G, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S-32S.
180. Montani D, O'Callaghan D, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. *Respir Med* 2010; 104: S23-S32.
181. Oudiz R. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233-241.
182. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
184. Silke B. Haemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology* 1994; 84 Suppl 2: 115-123.
185. Lewis G, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555-1562.
186. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. GERM"O" P. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010; 35: 105-111.
187. Andersen K, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J HeartLung Transplant* 2012; 31: 373-380.
188. Seeger W, Adir Y, Barberà J. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases *JAmColl Cardiol* 2013; 62: D109-116.
189. Nathan S, Cottin V. Chapter 12. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Monogr* 2012; 57: 148-60.
190. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-628.
191. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 270-278.
192. Collard H, Anstrom K, Schwarz M, Zisman D. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 897-899.
193. Thabut G, Dauriat G, Stern J, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-1536.
194. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41(2): 462-468.
195. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim N, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur respir J* 2013; 41: 985-990.
196. Bonderman D, Turecek P, Jakowitsch J, Weltermann et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90: 372-376.
197. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, Simonneau G. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395-399.
198. Kim N, Delcroix M, Jenkins P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92-99.
199. Hoepfer M, Barbera J, Channick R, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of nonpulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S85-S96.
200. Thistlethwaite P, Kaneko K, Madani M, Jamieson S. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14:274-282.

201. Madani M, Auger W, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97-103.
202. Rubin L, Hoepfer M, Klepetko W, Galiè N, Lang I, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 601-607.
203. Jaïs X, D'Armini A, Jansa P, et al; Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-2134.
204. Díez A, Naval N, Svetliza G, Mazzei J, Cánova J. Centros de referencia en hipertensión Pulmonar Documento elaborado por miembros de la sección circulación pulmonar de la AAMR. *Revista Americana de Medicina Respiratoria* 2013; 13(4): 207-211.
205. Escribano Subías P, Barberà JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:583-596.
206. National Pulmonary Hypertension Centers of the UK: Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008; 94: Suppl 1 i1-i41.