

70

**Diagnóstico
y tratamiento
de la hipertensión
pulmonar**



Editorial Respira

Normativa SEPAR

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

70

Autores

Dr. J.A. Barberà

Servicio de Neumología, Hospital Clínic - IDIBAPS,
Barcelona. España.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Respiratorias (CIBERES), Madrid. España.

Dr. A. Román

Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Barcelona. España.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Respiratorias (CIBERES), Madrid. España.

Dr. M.A. Gómez-Sánchez

Servicio de Cardiología, Hospital de Talavera de la Reina,
Talavera de la Reina. España.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Respiratorias (CIBERES), Madrid. España.

Dra. I. Blanco

Servicio de Neumología, Hospital Clínic - IDIBAPS,
Barcelona. España.
Centro de Investigación Biomédica en Red de
Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid. España.

Dra. R. Otero

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias,
Hospital Universitario Virgen del Rocío - IBIS, Sevilla.
España.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Respiratorias (CIBERES), Madrid. España.

Dra. R. López-Reyes

Servicio de Neumología, Hospital Universitari i Politècnic
La Fe, Valencia. España.

Dra. I. Otero

Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario
Universitario, A Coruña. España.

Autores

Dr. G. Pérez-Peñate

Unidad Multidisciplinar de Circulación Pulmonar,
Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Gran
Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.
España.

Dr. E. Sala

Servicio de Neumología, Hospital Son Espases, Palma de
Mallorca. España.
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Respiratorias (CIBERES), Madrid. España.

Dra. P. Escribano

Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar,
Servicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
España.
Red de Investigación Cardiovascular (RIC), Instituto de
Salud Carlos III, Madrid. España.

ISBN: 978-84-945873-5-1

© Copyright 2017. SEPAR



EditorialRespira

 Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR

Editado y coordinado por RESPIRA-FUNDACIÓN ESPAÑOLA DEL PULMÓN-SEPAR. Calle Provença, 108, bajos 2ª 08029 Barcelona.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito del titular del *copyright*.

ABREVIATURAS

AP	Análogos de la prostaciclina
ARE	Antagonista de los receptores de la endotelina
ARP	Agonista de los receptores de la prostaciclina
BCC	Bloqueantes de los canales del calcio
CCD	Cateterismo cardiaco derecho
DLCO	Capacidad de difusión de CO
EAP	Endarterectomía pulmonar
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EGCs	Estimuladores de la guanilatociclasa soluble
ERS	European Respiratory Society
ES	Esclerosis sistémica
ESC	European Society of Cardiology
ETC	Enfermedades del tejido conectivo
ETT	Ecocardiograma transtorácico
EVOP	Enfermedad venooclusiva pulmonar
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
HCP	Hemangiomas capilar pulmonar
HP	Hipertensión pulmonar
HPo	Hipertensión portal
HPoP	Hipertensión portopulmonar
IC	Índice cardiaco
IPDE5	Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5
PAPm	Presión arterial pulmonar media
PAWP	Presión de oclusión de la arteria pulmonar
PM6M	Prueba de la marcha de los 6 minutos
RVP	Resistencia vascular pulmonar
V-Q	Ventilación-perfusión

O. INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que se presenta en numerosas situaciones clínicas y puede complicar la mayoría de enfermedades cardíacas y respiratorias. Desde hace años, se están llevando a cabo esfuerzos para establecer criterios consensuados de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en simposios de ámbito mundial, el último de los cuales se celebró en Niza (Francia), en 2013¹. Con posterioridad, la European Society of Cardiology (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) han elaborado conjuntamente una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la HP, publicada en octubre de 2015², que actualmente constituye el estándar internacional de referencia en esta enfermedad.

La presente “Normativa SEPAR para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar” se ha preparado con el objetivo de constituir un resumen ejecutivo de la guía clínica europea (ESC-ERS) para su aplicación en España, teniendo en cuenta las particularidades de nuestro sistema sanitario (organización autonómica, designación de unidades de referencia, fármacos autorizados, etc.). La Normativa se centra en pacientes adultos y va dirigida a los especialistas que atienden a pacientes con esta patología, principalmente neumólogos y cardiólogos. Para su preparación, se ha creado un grupo de trabajo constituido por expertos en HP de los centros con mayor actividad asistencial e investigadora en este campo en España. En su elaboración se ha utilizado fundamentalmente la guía clínica europea de HP (ESC-ERS),² adoptándose los mismos niveles de evidencia y clase de recomendación (Tabla I). Para un mayor detalle sobre la metodología empleada para establecer los niveles de evidencia y las recomendaciones, remitimos al lector a la guía europea,² que se encuentra también disponible traducida al castellano³. La versión final del documento ha sido evaluada por cuatro revisores externos y por el Comité Científico y de Investigación de la SEPAR.

1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La HP es un trastorno fisiopatológico y hemodinámico que se define por el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) en reposo ≥ 25 mmHg, medida por cateterismo cardiaco derecho (CCD).²

El límite superior de la normalidad de la PAPm es 20 mmHg.⁴ Las cifras entre 21 y 24 mmHg tienen significado clínico incierto. En pacientes con PAPm en este rango, se recomienda su seguimiento estrecho en caso de enfermedad del tejido conectivo (ETC) asociada y de familiares con hipertensión arterial pulmonar (HAP) hereditaria.

La HP puede presentarse en distintos procesos clínicos, que se agrupan en 5 grupos (Tabla II) en base a similitudes en su presentación clínica, hallazgos patológicos, perfil hemodinámico y estrategia terapéutica.

La HP precapilar [presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAWP) ≤ 15 mmHg] incluye los grupos 1, 3, 4 y 5. La HAP se corresponde sólo con el grupo 1, mientras que la HP postcapilar (PAWP ≥ 15 mmHg) incluye el grupo 2 y algunas formas del grupo 5.

2. EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos años, se han publicado registros nacionales de HAP que reflejan su baja incidencia y prevalencia.^{5,6} No obstante, desde los datos publicados en el registro americano del NIH en la década de 1980⁷ se han producido cambios sustanciales en la edad de presentación, sexo, comorbilidades y supervivencia de los enfermos.⁸⁻¹⁰

En España, los datos del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP)⁹ ponen de manifiesto una incidencia anual de HAP de 3,2 casos/millón de habitantes adultos y una prevalencia de 16 casos/millón de habitantes adultos. La incidencia y prevalencia en la HAP idiopática son respectivamente de 1,2 y 4,6 casos/millón de habitantes adultos.

En los registros actuales, la edad media al diagnóstico de la HAP se ha incrementado respecto a los registros previos, y se observa un número mayor de pacientes con más de 70 años. En el REHAP, la edad media de los pacientes con HAP es de 45 ± 17 años (46 ± 18 años en la forma idiopática), con claro predominio del sexo femenino, aunque este dato es variable entre registros y desaparece entre los pacientes con más edad.

La supervivencia de los pacientes con HAP se ha duplicado en los últimos años. En el REHAP, la supervivencia de los pacientes con HAP a 1, 3 y 5 años es de 87%, 75% y 54%, respectivamente; y para la HAP idiopática, 89%, 77% y 68% respectivamente.⁹

El grupo 2 constituye la causa más frecuente de HP, seguida del grupo 3, siendo la HP generalmente de grado moderado. Es muy escasa la información sobre las formas severas de HP en los grupos 2 y 3, así como el impacto de la HP en su conjunto sobre la morbimortalidad.

El REHAP es el único registro poblacional que incluye el grupo 4 de HP. En él se estima una incidencia anual de 0,9 casos/millón de habitantes adultos y una prevalencia de 3,2 casos/millón de habitantes adultos. La HPTEC supone el 15% de los pacientes con HP incluidos en este registro.⁹

3. DIAGNÓSTICO: ASPECTOS GENERALES

Detección

La ecocardiografía transtorácica (ETT) constituye la herramienta fundamental para la detección y el cribado de la HP. El análisis de la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) con técnica Doppler permite estimar la probabilidad de HP² en:

- Baja: $VRT \leq 2,8$ m/s o no medible
- Intermedia: $VRT 2,9-3,4$ m/s; o $VRT \leq 2,8$ m/s o no medible, en presencia de otros signos ecocardiográficos de HP

- Alta: VRT > 3,4 m/s; o VRT 2,9-3,4 m/s, en presencia de otros signos ecocardiográficos de HP.

Actualmente se recomienda el cribado de HAP con ETT en sujetos asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo de desarrollar HAP. Estos grupos de riesgo incluyen: pacientes con esclerosis sistémica (ES) [I,B], los familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HAP hereditaria [I,C] y los pacientes con hipertensión portal candidatos a trasplante hepático [I,B].² En el resto de los casos, la ETT se realizará en base a la sospecha clínica.

Recientemente se ha descrito un algoritmo para la detección precoz de HAP en pacientes con ES (DETECT, Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis)¹¹ en dos etapas. La primera selecciona pacientes para ETT y la segunda para CCD (recomendación clase IIb, evidencia nivel B [IIb,B]) (Tabla I).

Aproximación general al diagnóstico

La Figura 1 muestra el algoritmo diagnóstico de la HP. La sospecha clínica se establece por la presencia de signos y síntomas compatibles, una historia clínica sugestiva (incluyendo la presencia de factores de riesgo) y los hallazgos de la exploración física, sustentados por los datos de la RX de tórax y el ECG. Si se confirma la sospecha clínica, se realizará una ETT.

Con una ETT compatible, el siguiente paso es descartar la enfermedad cardíaca izquierda (HP grupo 2) y la enfermedad respiratoria crónica (HP grupo 3) (Figura 1). Los pacientes con HP de los grupos 2 o 3, con signos de HP o disfunción del ventrículo derecho (VD) severas, se derivarán a una unidad experta en HP² [IIa,C]. La gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión (V-Q) se empleará para descartar enfermedad tromboembólica. El siguiente paso es el diagnóstico hemodinámico mediante CCD, que se realizará en una unidad experta en HP [I,B]. Si existen defectos de perfusión en la gammagrafía V-Q, se completará el estudio de probable HPTEC mediante técnicas de imagen. Si no existen defectos de perfusión y se confirma la existencia de HP, probable HAP, se completará el estudio para la identificación del subtipo de HAP.

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Presentación clínica

Los signos y síntomas de la HAP se relacionan con la disfunción del VD y las enfermedades asociadas. Se debe considerar HAP en el diagnóstico diferencial de la disnea de esfuerzo, síncope, angina y disminución de la capacidad de ejercicio, en especial en pacientes sin factores de riesgo o sin clínica de enfermedad respiratoria o cardiovascular.² Antecedentes familiares, exposición a fármacos o agentes tóxicos, infección por VIH, hipertensión portal, ETC y cardiopatía congénita pueden estar presentes en el momento del diagnóstico.² Se prestará atención a los signos que orienten a estos procesos asociados.

Evaluación diagnóstica

Una vez descartado el origen cardiaco izquierdo, respiratorio o tromboembólico crónico, se realizará un CCD que confirmará la HP e identificará el perfil hemodinámico de la HAP (Figura 1) –PAPm ≥ 25 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood (UW). En los pacientes con HAP idiopática, hereditaria o asociada a fármacos, se efectuará una prueba vasodilatadora con óxido nítrico inhalado o epoprostenol i.v. [I,C]. Se considerará que la prueba vasodilatadora es positiva cuando la PAPm descienda ≥ 10 mmHg hasta alcanzar un valor absoluto de ≤ 40 mmHg, sin que disminuya el gasto cardiaco [I,C]. A continuación se identificará la forma de HAP mediante las siguientes pruebas: ecocardiografía de contraste, análisis de autoinmunidad, serología de virus hepatotropos y serología VIH (Figura 1). La necesidad de realizar otros estudios (eco-Doppler abdominal, cribado de parásitos, etc.) se valorará individualmente.

Si todas estas pruebas son negativas y el paciente no ha consumido fármacos o tóxicos que puedan inducir HP, estableceremos el diagnóstico de HAP idiopática. En el caso de historia familiar de HP, o cuando se sospeche esta posibilidad, deberá efectuarse el cribado de la mutación del gen BMPR2, que puede efectuarse en distintos hospitales españoles.¹²⁻¹⁴ Cuando esta mutación no es identificada o la

HAP ocurre en pacientes con historia de telangiectasia hemorrágica hereditaria, se deberá llevar a cabo el cribado de los genes ACVRL1 y ENG.

La enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y la hemangiomasitosis capilar pulmonar (HCP) se sospecharán ante la presencia de datos clínicos (acropaquia, estertores), DLCO muy reducida e hipoxemia grave. La TC de alta resolución pulmonar con opacidades centrolobulillares en vidrio deslustrado, adenopatías mediastínicas y engrosamiento septalsubpleural son características.¹⁵ Se desaconseja la realización de biopsia pulmonar en los pacientes con hipertensión pulmonar por los riesgos que conlleva.

Evaluación pronóstica: objetivos terapéuticos

La evaluación inicial de los pacientes con HAP debe completarse con la evaluación pronóstica. Para ello se emplea un conjunto amplio de variables que de forma separada se relacionan con la supervivencia² (Tabla III). Estas variables informan del estado clínico, la tolerancia al esfuerzo y la función del VD. El conjunto de valores de las distintas variables define un perfil de riesgo de mortalidad en un año, que se ha dividido en tres categorías: bajo, intermedio y alto. Los puntos de corte para cada variable se han establecido en base a la opinión de expertos,¹⁶⁻¹⁸ por lo que la aplicación en cada paciente debe individualizarse.

La frecuencia de las exploraciones debe establecerse en función del estado clínico. Se recomienda que los parámetros clínicos y los de realización más sencilla se evalúen cada 3-6 meses, y los de mayor complejidad, cada 6-12 meses¹⁷ o cuando exista deterioro clínico [I,C].

Con datos del registro norteamericano REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management) se ha desarrollado una escala de riesgo con parámetros modificables y no modificables que permite la evaluación continuada de los pacientes.¹⁹ La escala va de 0 a 22 puntos. El riesgo se considera bajo si es < 7 puntos y alto si es > 10 puntos.

Tratamiento

Medidas generales

A los pacientes con HAP se les debe aconsejar sobre las actividades de la vida diaria a las que necesitan adaptarse. A continuación se señalan las recomendaciones que deben darse a los pacientes con HAP; en la mayoría de ellas, la evidencia que las soporta es el consenso de expertos [nivel C], salvo alguna excepción:

Medidas recomendadas [clase I]

- *Evitar el embarazo.* La HP multiplica por 1.000 el riesgo de mortalidad en el embarazo, por lo que se debe aconsejar a las pacientes con HAP que adopten medidas para evitarlo.
- *Prevención de las infecciones.* Se recomiendan la vacuna para el virus influenza y la vacuna antineumocócica.
- *Soporte psicosocial.* La HAP es una enfermedad que limita la vida y que puede ser grave. Además de apoyo psicológico y social, se debe ser proactivo en la planificación de la atención avanzada incluyendo la derivación a los servicios especializados de cuidados paliativos en caso necesario.²⁰

Medidas que deben tenerse en consideración [IIa]

- *Entrenamiento supervisado.* En los pacientes que están físicamente descondicionados, se recomienda llevar a cabo un programa de rehabilitación supervisado. La rehabilitación mejora la capacidad aeróbica, la calidad de vida y los síntomas de la enfermedad.²¹ Esta medida es la que cuenta con mayor grado de evidencia [B].
- *Viajes y altitud.* Se considerará el empleo de oxigenoterapia en los viajes de larga duración en avión, de acuerdo con las recomendaciones efectuadas por la SEPAR.²² No se recomienda subir a altitudes superiores a los 1.500-2.000 m sin oxígeno suplementario.

- *Cirugía electiva.* Se recomienda que la cirugía electiva mayor sea realizada en centros de referencia con experiencia en HP.

Medidas que pueden tenerse en consideración [IIb]

- *Consejo genético.* El estudio de mutaciones está indicado en los casos en que se sospeche HAP o EVOP hereditaria. En el caso de que se detecten mutaciones, el estudio de familiares y el consejo genético debe realizarse en unidades especializadas con el asesoramiento de expertos en HP.
- *Adherencia e interacciones de los tratamientos.* Hay que revisar periódicamente la adherencia a los tratamientos médicos debido a la complejidad de los mismos y a las posibles modificaciones del régimen terapéutico inducido de forma espontánea por pacientes o médicos no expertos. Asimismo, debe advertirse a los pacientes que eviten los fármacos que pueden agravar la HP (descongestionantes nasales y beta-bloqueantes).
- *Dieta.* No existen evidencias acerca de la eficacia de la dieta baja en sal en la HAP. En España, el consumo de sal es elevado (~ 8 g/día). Se recomienda aconsejar a los pacientes con HAP una ingesta de sal diaria < 5 g (equivalente a 2 g de sodio), ingesta recomendada por la OMS para la población general,²³ con especial énfasis en los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha. Si esta es severa o existe hiponatremia, es aconsejable reducir también la ingesta hídrica a < 1,5-2 l/día.

Medidas desaconsejadas [III]

- *Actividad física extenuante.* Los pacientes deben evitar la actividad física excesiva, ya que conduce a la aparición de síntomas.

Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte de la HAP incluye los diuréticos, el tratamiento anticoagulante, la oxigenoterapia, el uso de la digoxina y de otros fármacos cardiovasculares y el control de la anemia y del déficit de hierro.²

Los diuréticos están indicados en pacientes con fallo ventricular derecho y retención hídrica [I,C]. Generalmente se emplean diuréticos de asa, aunque también pueden utilizarse los antagonistas de la aldosterona.²

La anticoagulación con antagonistas de la vitamina K se recomienda en los pacientes con HAP idiopática, HAP hereditaria, HAP debida a anorexígenos e HP del grupo 4^{24,25} [IIb,C]. En ausencia de contraindicaciones, también se recomienda la anticoagulación en pacientes tratados con prostanoides i.v.

La oxigenoterapia a largo plazo puede ser beneficiosa en pacientes con HP.²⁶ Se aconseja su empleo con los mismos criterios que en otras enfermedades respiratorias crónicas ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$)²⁷ [I,C]. También puede considerarse para la corrección de la desaturación durante el ejercicio.²

Se recomienda un seguimiento regular de los niveles de hierro en pacientes con HAP y administrar suplementos en caso necesario.²⁸

Tratamiento específico

Bloqueantes de los canales del calcio (BCC)

Un reducido número de pacientes con HAP idiopática y prueba vasodilatadora positiva responde favorablemente a largo plazo a los BCC²⁹ [I,C]. Los BCC recomendados son nifedipino, diltiazem y amlodipino a dosis elevadas³⁰ (Tabla IV). El incremento de dosis se realizará de forma progresiva y se evaluará la respuesta a los 3-4 meses.²

Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE)

La endotelina-1 se sintetiza en la célula endotelial y actúa en el músculo liso vascular uniéndose a receptores A y B produciendo vasoconstricción y mitogénesis. Los ARE disponibles actualmente y su nivel de evidencia y clase de recomendación se muestran en la Tabla IV. El ambrisentan es un ARE selectivo del receptor A que ha demostrado eficacia en la HAP idiopática y la HAP asociada a ETC o

infección por VIH.³¹ El bosentan es un ARE dual (receptores A y B) que ha demostrado eficacia en 6 ensayos clínicos en HAP idiopática, asociada a ETC y síndrome de Eisenmenger.³² El macitentan es un ARE dual que ha demostrado la capacidad de retrasar un objetivo compuesto de mortalidad y morbilidad, además de mejorar la capacidad de ejercicio y la hemodinámica pulmonar.³³ Algunos ARE, bosentan y ambrisentan, pueden producir toxicidad hepática, por lo que es obligatorio el control mensual de enzimas hepáticas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE5) y estimuladores de la guanilatociclasa soluble (EGCs)

El guanosínmonofosfato cíclico (GMPc) induce relajación y antiproliferación en el músculo liso vascular. Los IPDE5 inhiben el catabolismo de GMPc, y los EGCs promueven su síntesis a partir de GMP. Los IPDE5 disponibles son sildenafilo y tadalafilo, que han demostrado mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica pulmonar en pacientes con HAP³²⁻³⁴ (Tabla IV).

El riociguat es un EGCs que ha demostrado mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio, y la hemodinámica pulmonar, y retrasar el momento del empeoramiento clínico en la HAP.³⁵ Puede producir síncope y su combinación con IPDE5 está contraindicada.

Análogos de la prostaciclina (AP) y agonistas de los receptores de la prostaciclina (ARP)

La prostaciclina es un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario con propiedades antiproliferativas y citoprotectoras. El epoprostenol (prostaciclina sintética) se administra por vía i.v. y tiene una vida media corta (3-5 min). La formulación original se mantiene estable durante 8 h. Existe actualmente una formulación termoestable de 48 h de duración.³⁶ Para su administración se requiere una bomba de infusión continua y un catéter central. La eficacia del epoprostenol se ha demostrado en pacientes con HAP idiopática y asociada a esclerodermia.³² Actualmente, es el único tratamiento que ha reducido la mortalidad en la HAP idiopática.^{32,37} Los principales efectos secundarios son enrojecimiento, cefalea, diarrea y dolor en extremidades inferiores. El cese brusco de la perfusión es de riesgo vital por la posibilidad de rebote hipertensivo. El iloprost es un AP

que se administra por vía inhalada, que ha demostrado ser eficaz en pacientes con HAP e HPTEC.³⁸ El treprostínil es un AP que se administra por vía s.c. mediante una bomba de microinfusión continua. El treprostínil ha demostrado mejorar los síntomas, la tolerancia al esfuerzo y la hemodinámica pulmonar, en particular en los pacientes más graves y en los que toleraron dosis más altas.³⁹ Su efecto secundario más limitante es el dolor en el lugar de infusión. Se ha evaluado también el treprostínil administrado por vía inhalada, asociado a bosentan o sildenafil, habiéndose demostrado mejoría en la capacidad de esfuerzo, los niveles de NT-proBNP y la calidad de vida⁴⁰ (Tabla IV).

El selexipag es un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina que se administra por v.o. Se ha demostrado que el selexipag, solo o en combinación con ARE y/o IPDE5, retrasa el momento hasta un objetivo compuesto de mortalidad y morbilidad.⁴¹

Tratamientos invasivos

Los procedimientos invasivos empleados en el tratamiento de la HAP incluyen la septostomía auricular con balón y el trasplante pulmonar.

Septostomía auricular

La septostomía auricular consiste en crear una vía de escape para la sobrecarga de cavidades derechas, que da lugar a una mejora del gasto cardíaco izquierdo; además, aunque produce hipoxemia, mejora el transporte sistémico de oxígeno y atenúa la hiperactividad simpática⁴² [IIb,C]. Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo del procedimiento y realizarlo en centros con experiencia. Debe evitarse en pacientes con presión de aurícula derecha > 20 mmHg o con $\text{SaO}_2 < 85\%$ respirando aire ambiente. Se puede considerar en pacientes en CF IV, con fallo VD y síncope,⁴³ o como tratamiento puente en pacientes a la espera de trasplante.

Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar (TP) está indicado cuando el tratamiento médico no consigue los resultados esperados [I,C]. Habitualmente

se realiza trasplante bipulmonar, y en menos ocasiones, cardiopulmonar. La supervivencia tras el TP es del 50% a los 5 años, con un incremento claro de la calidad de vida.⁴⁴ Debe considerarse la elegibilidad para el TP desde el diagnóstico, especialmente en pacientes jóvenes sin comorbilidad asociada, cuando el tratamiento inicial no consigue mejorar al paciente y si este no responde al máximo tratamiento médico.²

En el caso de la EVOP o la HCP, el tratamiento de elección es el TP, y los pacientes deben ser evaluados para trasplante tras el diagnóstico.

Estrategia terapéutica

La estrategia de tratamiento en los pacientes con HAP tiene 4 componentes² (Figura 2):

Establecer objetivos terapéuticos

Los objetivos de tratamiento deberán individualizarse para cada paciente de acuerdo con su situación clínica y características individuales. El objetivo principal del tratamiento de los pacientes con HAP es que se encuentren en una situación de bajo riesgo de mortalidad (Tabla III) [I,C]. El perfil de bajo riesgo se asocia con buena tolerancia al esfuerzo, calidad de vida y función ventricular derecha. Este perfil de riesgo se definirá al inicio, antes de empezar el tratamiento y en los seguimientos periódicos, a fin de establecer si la respuesta al tratamiento es satisfactoria o no [I,C].

Aproximación inicial

La aproximación inicial al tratamiento incluye las medidas generales que deben seguir los pacientes y el tratamiento de apoyo. En este punto es importante que el diagnóstico hemodinámico con prueba vasodilatadora se efectúe en una unidad experta en HP con experiencia en ambos procedimientos [I,B], ya que el resultado de los mismos contribuirá a definir el perfil de riesgo del paciente y a establecer la pauta de tratamiento.

Tratamiento inicial

En los pacientes con respuesta vasodilatadora positiva, se iniciará tratamiento con BCC a dosis elevadas. Si a los 3 meses la respuesta clínica es inadecuada, se emplearán otros fármacos específicos.

En los pacientes con riesgo bajo o intermedio con respuesta vasodilatadora negativa, se iniciará tratamiento con fármacos específicos (Figura 2). En la actualidad existe evidencia de eficacia de dichos tratamientos tanto en monoterapia como en tratamiento combinado. Si se opta por monoterapia, los ARE, los IPDE5 y los EGCs han demostrado eficacia en pacientes en CF II y III. Los fármacos prostanoideos sólo han sido evaluados en pacientes en CF III. Todos ellos tienen recomendación de clase I y evidencia de nivel A o B (Tabla IV). No existen comparaciones de eficacia entre los distintos fármacos, por lo que la elección del mismo se basará en la vía de administración, el perfil de seguridad, la posible interacción con otros fármacos, las comorbilidades, la cantidad y calidad de las evidencias disponibles, las preferencias del paciente, la experiencia del médico y el coste.

Si se opta por el tratamiento combinado de inicio, a día de hoy la única combinación de inicio que ha demostrado ser superior al tratamiento con monoterapia es la de ambrisentan, a dosis de 10 mg/día, con tadalafilo, a dosis de 40 mg/día⁴⁵ [I,B].

En los pacientes con perfil de riesgo alto o en CF IV, el tratamiento de elección es epoprostenol i.v. [I,A].³⁷ Existen algunas evidencias de tratamiento combinado de inicio junto a epoprostenol con uno o dos fármacos que han demostrado ser eficaces⁴⁶ [IIa,C].

Valoración de la respuesta

La respuesta inicial al tratamiento es uno de los factores con mayor poder pronóstico en la HAP,¹⁷ por lo que es obligado evaluarla a los 3-4 meses del inicio de tratamiento [I,C]. Se valorará la evolución clínica y si el paciente se encuentra dentro de los objetivos terapéuticos establecidos. Si la respuesta clínica no es satisfactoria, se añadirá un segundo o tercer fármaco y se considerará referir al paciente para evaluación de TP.²

Todos los pacientes deben ser seguidos periódicamente por una unidad experta en HP a fin de evaluar su respuesta al tratamiento y comprobar que se hallan en una situación de bajo riesgo. La periodicidad de las visitas de seguimiento se establecerá de acuerdo con la gravedad de la enfermedad; en cualquier caso, no debería ser superior a los 6 meses, incluso en los pacientes con respuesta clínica satisfactoria.²

Consideraciones según subtipo

Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas se incluyen en los grupos 1, 2, 3 y 5 en función del mecanismo subyacente. En el grupo 1 se encuentra la HP asociada al *shunt* sistémico-pulmonar; en el grupo 2, las HP relacionadas con cardiopatía izquierda; en el grupo 3, las HP relacionadas con las anomalías del desarrollo pulmonar, y en el grupo 5, la HP segmentaria.

En la Tabla V se definen los 4 grupos clínicos de la HP asociada a *shunts* sistémico-pulmonares. Se proponen los siguientes límites para el cierre del *shunt* sistémico-pulmonar [IIa,C]: si el índice de RVP (IRVP) es $< 4 \text{ UW/m}^2$ está indicado; si el IRVP es $> 8 \text{ UW/m}^2$ está contraindicado. En las situaciones intermedias, se requiere una valoración individualizada.⁴⁷

En cuanto al tratamiento farmacológico de la HP asociada a cardiopatía congénita, deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

1. La anticoagulación está restringida a los pacientes con arritmias auriculares y/o trombosis de las arterias pulmonares [IIb,C].
2. El oxígeno suplementario está indicado si implica mejoría clínica y de la SaO₂ [IIa,C].
3. El suplemento de hierro debe considerarse en presencia de ferropenia [IIb,C].

4. Bosentan es el tratamiento de elección en los pacientes con síndrome de Eisenmenger [I,B].
5. El tratamiento combinado con ARE, IPDE5 y/o prostanoides está indicado [IIa,C].
6. El trasplante pulmonar con el cierre del defecto está indicado en las cardiopatías congénitas simples, y el cardiopulmonar, en las complejas, siendo extremadamente complejo establecer el momento idóneo para el trasplante.⁴⁸

Enfermedades del tejido conectivo

La HAP asociada a ETC es la forma más frecuente tras la idiopática, siendo la esclerodermia (ES), en su variante limitada, la forma de presentación más frecuente.⁴⁹ En estos pacientes, la HP puede ocurrir de forma aislada (HAP o EVOP), asociada a enfermedad pulmonar intersticial⁵⁰ o secundaria a cardiopatía izquierda.

Los síntomas clínicos de la HAP asociada a ETC son similares a los observados en la HAP idiopática, aunque la supervivencia es menor.⁵¹ Se recomienda la ETT como prueba de cribado en pacientes con ES asintomáticos, mientras que la realización anual de ETT, las pruebas de función pulmonar (DLCO) y los biomarcadores se recomiendan para el seguimiento [I,C].⁵² En el resto de las ETC, la ETT se recomienda en presencia de síntomas. La TCAR de tórax permite evaluar la presencia de enfermedad pulmonar intersticial y/o EVOP.⁵⁰ El CCD se recomienda en todos los casos de sospecha de HAP [I,C].

Los pacientes con ES y PAPm entre 21-24 mmHg deben ser monitorizados por su alto riesgo de desarrollar HAP.⁵³ El cribado inicial utilizando el algoritmo propuesto en el estudio DETECT se puede considerar en pacientes adultos con ES y un tiempo de evolución > 3 años y DLCO < 60% ref.¹¹ [IIb,B].

El tratamiento de los pacientes con ETC y HAP debe seguir el algoritmo general de la HAP [I,C]. La respuesta a largo plazo con BCC es baja, < 1%.⁵⁴ La anticoagulación oral condiciona un mayor

riesgo de sangrado que en la HAP idiopática, por lo que su empleo se individualizará en cada caso en función de la predisposición a la trombofilia²⁴ [IIb,C]. A priori, el trasplante pulmonar no está contraindicado en la ES. El tratamiento inmunosupresor puede beneficiar a los pacientes con HAP asociada a lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.⁵⁵

Hipertensión portopulmonar

Entre 1 y 5% de los pacientes con hipertensión portal (HPo) desarrollan HP,⁵⁶ lo que se denomina hipertensión portopulmonar (HPoP), frecuentemente asociada a cirrosis hepática. Para el diagnóstico de HPoP es preciso excluir otras causas potenciales de HP en el paciente cirrótico (estado hiperdinámico o hipervolémico). Las manifestaciones clínicas y las recomendaciones diagnóstico-terapéuticas en la HPoP siguen la línea de la HAP idiopática [I,C]. Los pacientes con HPoP suelen tener mayor IC y menor RVP que los pacientes con HAP idiopática,⁵⁷ aunque mayor mortalidad,^{9,57} por lo que se recomienda su referencia a centros expertos en HP con programa de trasplante hepático y/o unidad hemodinámica hepática [I,C]. No se aconseja el empleo de anticoagulantes [III,C] ni de beta-bloqueantes.⁵⁸ Las evidencias acerca del uso del tratamiento específico en estos pacientes son escasas debido a su exclusión de la mayoría de los ensayos clínicos. Hay que prestar especial atención a la potencial hepatotoxicidad de los ARE en esta población. La HPoP es un factor de riesgo mayor para el trasplante hepático,⁵⁹ de ahí que sea necesario llevar a cabo cribado con ecocardiografía en los pacientes evaluados para trasplante hepático, incluso en los asintomáticos [I,B]. Si en la misma existe sospecha de HP, debe realizarse estudio hemodinámico pulmonar y prueba vasodilatadora, preferentemente con agentes prostanoides,⁶⁰ para valorar la severidad del impacto hemodinámico. Si la PAPm es < 35 mmHg puede considerarse el trasplante⁵⁹ [IIb,C]. Si es \geq 35 mmHg, se aconseja instaurar terapia específica y reevaluar a los 3 meses. Si la PAP persiste elevada y no hay respuesta al tratamiento, está contraindicado el trasplante hepático [III,C].

Infección por VIH

La prevalencia de la HAP asociada al VIH es del 0,5 %, ⁶¹ por lo que no se considera indicado el cribado sistemático. La presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la HAP asociada a la infección por VIH son similares a la HAP idiopática [IIa,C]. Los pacientes suelen presentarse en CF III-IV y con otros factores de riesgo para la HAP -hepatitis, exposición a fármacos o tromboembolismo pulmonar (TEP). La ETT para detectar HAP debe realizarse en casos de disnea inexplicable, pero no en pacientes asintomáticos [III,C]. En relación al tratamiento, no se recomienda la anticoagulación por el riesgo de sangrado y las posibles interacciones farmacológicas [III,C]. Asimismo, deben tenerse en cuenta las interacciones de los IPDE5 con algunos antirretrovirales.

Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomas capilar pulmonar

La EVOP y la HCP comparten características clínicas, patológicas y genéticas, así como tratamiento. ¹⁵ Su incidencia es desconocida, aunque probablemente está infraestimada, ya que un 10% de los casos diagnosticados de HAP idiopática cumplen criterios de EVOP/HCP. Al igual que la HAP, la EVOP puede asociarse a diferentes patologías: ES, infección por VIH o fármacos (ciclofosfamida, mitomicina). La forma familiar está causada por la mutación bialélica del gen EIF2AK4. ⁶² Su identificación es suficiente para establecer el diagnóstico [I,B].

La presentación clínica es indistinguible de la HAP idiopática, aunque la presencia de acropaquia y de crepitantes en la auscultación (inusuales en la HAP idiopática) deben alertar sobre el diagnóstico.

Otra característica es la hipoxemia severa y el descenso más acusado de la DLCO. El hallazgo en la TCAR de opacidades difusas en vidrio deslustrado de distribución centrolobulillar, el engrosamiento subpleural de los septos y las adenopatías mediastínicas apoyan el diagnóstico.

Debido a que la EVOP y la HCP se asocian a hemorragia alveolar, la presencia en el BAL de hemosiderófagos puede ayudar al diagnóstico. Éste se establece por criterios clínicos, exploración física, broncoscopia y radiología [I,C].

No hay tratamiento médico para los pacientes con EVOP/HCP. Los vasodilatadores deben emplearse con cautela por el riesgo de producir edema pulmonar. Si no existen contraindicaciones, el trasplante pulmonar es el tratamiento de elección, por lo que los pacientes deben ser referidos a una unidad de trasplante pulmonar tras el diagnóstico [I,C].

Situaciones especiales

Embarazo y control de la natalidad

La recomendación general en las pacientes con HAP es evitar el embarazo [I,C], a pesar de publicaciones recientes que muestran mejoría en la mortalidad, ésta persiste elevada (12-17%).⁶³ Se aconseja combinar dos métodos anticonceptivos. Los anticonceptivos orales progestágenos son preferibles a los estrogénicos. En caso de embarazo, debe informarse a la paciente del riesgo y proponerse la interrupción del mismo. Las pacientes que decidan asumir el riesgo y continuar el embarazo deben ser controladas estrechamente en un centro con unidades expertas en HP y en embarazos de riesgo.

Cirugía

La cirugía es una situación de elevado riesgo de morbimortalidad, especialmente si es no programada,⁶⁴ por lo que se recomienda su realización en centros de referencia en HP. Es preferible la anestesia epidural a la general.⁶⁴ Los pacientes con tratamiento oral pueden requerir el paso temporal a tratamiento i.v. o nebulizado.

Insuficiencia cardiaca derecha

Los diuréticos dan lugar a beneficio sintomático. En situaciones que requieran ingreso en UCI, se debe optimizar el equilibrio hídrico con diuréticos i.v., reducir la sobrecarga del VD (habitualmente con prostanoides i.v.), mejorar el gasto cardíaco (preferiblemente con

dobutamina) y evitar la intubación, que frecuentemente produce colapso hemodinámico. El uso de ECMO y otros dispositivos debería considerarse en pacientes seleccionados.⁶⁵

5. HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA

La HP asociada a cardiopatía izquierda es de tipo postcapilar. Se distinguen 2 tipos: HP postcapilar aislada e HP combinada postcapilar y precapilar, de acuerdo con los valores del gradiente de presión diastólica (PAP diastólica - PAWP) y de la RVP (Tabla VI).

La HP es una complicación frecuente en las cardiopatías izquierdas. En la mayoría de ocasiones, constituye un marcador de gravedad de la enfermedad subyacente con impacto negativo en el pronóstico y mayor grado de limitación funcional.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial entre HAP e HP del grupo 2 puede ser complejo, especialmente en los pacientes con HP e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada sin afectación valvular significativa. En estos casos, es fundamental realizar una historia clínica exhaustiva prestando especial atención a una serie de características típicas: 1) edad > 65 años; 2) factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión sistémica); 3) enfermedad coronaria y/o fibrilación auricular; 4) en la ecocardiografía: mayor dilatación de la aurícula izquierda que de la derecha, hipertrofia del ventrículo izquierdo, abombamiento del septo interauricular hacia la aurícula derecha, disfunción diastólica en el Doppler del flujo mitral; y 5) en el ECG: presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo y ondas Q.⁶⁶

En ocasiones, el diagnóstico diferencial entre HP del grupo 2 e HAP requiere un estudio hemodinámico. Algunos pacientes con HP del grupo 2 pueden presentar de forma transitoria, tras tratamiento con

diuréticos, PAWP \leq 15 mmHg. En esta circunstancia, se puede realizar una prueba de sobrecarga de volumen, aunque el procedimiento no está estandarizado.⁶⁷

Se recomienda excluir otras causas de HP, como EPOC, apnea del sueño e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica [I,C].

Tratamiento

El tratamiento de la HP del grupo 2 se basa en optimizar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca [I,B]. Los pacientes con HP combinada precapilar y postcapilar grave y disfunción significativa del VD deben ser remitidos a centros expertos para ser incluidos en ensayos clínicos y/o recibir un tratamiento individualizado [IIa,C].

Se desaconseja la utilización de fármacos indicados para la HAP para el tratamiento de los pacientes con HP del grupo 2 [III,C].

6. HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A ENFERMEDAD RESPIRATORIA

Las enfermedades pulmonares que más comúnmente se asocian a HP son la EPOC, las enfermedades pulmonares intersticiales y la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE). En la Tabla VII se muestra la clasificación hemodinámica de la HP asociada a enfermedades respiratorias. En la mayoría de los pacientes, la HP es de grado leve o moderado.⁶⁸ La presencia de HP severa es poco habitual, se observa con mayor frecuencia en la CFPE y comúnmente se asocia a DLCO desproporcionadamente reducida y PaCO₂ baja.⁶⁹

Diagnóstico

Habitualmente, la gravedad de la HP no se relaciona con la gravedad de la enfermedad respiratoria. Los síntomas y signos físicos de HP

son poco específicos y difíciles de identificar en estos pacientes. La ETT es la herramienta más utilizada para la detección de HP [I,C]. Está indicada si se sospecha HP significativa o para descartar cardiopatía izquierda. La precisión de la ETT en pacientes con enfermedades respiratorias avanzadas es baja.

El diagnóstico definitivo de HP se establece mediante CCD. Sus indicaciones en la enfermedad pulmonar avanzada son: 1) diagnóstico adecuado o exclusión de HP en candidatos a tratamientos quirúrgicos (trasplante, reducción de volumen pulmonar); 2) la sospecha de HAP o HPTEC concomitantes; 3) episodios repetidos de insuficiencia cardíaca derecha; y 4) ETT no concluyente en casos con alta sospecha de HP.⁷⁰

Tratamiento

Debe optimizarse el tratamiento de la enfermedad respiratoria de base. El tratamiento de elección en los pacientes con EPOC e HP hipoxémicos es la oxigenoterapia continua domiciliaria [I, C]. En las enfermedades intersticiales, el papel de la oxigenoterapia es menos claro.

Los medicamentos aprobados para la HAP o los vasodilatadores convencionales no se recomiendan en pacientes con EPOC e HP leve-moderada, ya que pueden empeorar el intercambio de gases y no han demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados [III, C].^{2,71} En la fibrosis pulmonar idiopática está contraindicado el uso de ambrisentan [III, A] y el de riociguat [III, C].

Los pacientes con enfermedad respiratoria e HP severa deberían ser remitidos a un centro especializado en ambos procesos para un tratamiento individualizado [I, C]. Idealmente, debería incluirse a estos pacientes en ensayos clínicos. La terapia específica de HAP podría contemplarse en el subgrupo de pacientes en que se considera que coexisten HAP y enfermedad respiratoria, por presentar HP severa (Tabla VII), escasa alteración ventilatoria y ausencia de lesiones parenquimatosas en la TC de alta resolución.

7. HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

El diagnóstico de HPTEC se establece por la presencia de fenómenos de trombosis pulmonar e HP precapilar, tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto.

En España, la incidencia de HPTEC es de 1,3 pacientes/millón/año, mientras que en Reino Unido es de 5 pacientes/millón/año, lo que sugiere un problema de infradiagnóstico en nuestro entorno. La incidencia acumulada de HPTEC tras un episodio agudo de TEP oscila entre 0,6 y 3,8%.^{72,73}

Diagnóstico

Se debe realizar gammagrafía de ventilación-perfusión en todos los pacientes con sospecha ecocardiográfica de HP (Figura 1), puesto que una prueba con perfusión normal o de baja probabilidad de TEP excluye la HPTEC. El diagnóstico de HPTEC tiene dos componentes: hemodinámico, mediante CCD, y de imagen. Los estudios de imagen incluyen la angioTC y la angiografía pulmonar selectiva de sustracción digital, dirigidos a la localización de las lesiones trombóticas. Cuando se considere el tratamiento quirúrgico, es recomendable que la angiografía pulmonar se realice en el centro donde vaya a realizarse la intervención.²

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

La cirugía de endarterectomía pulmonar (EAP) es el tratamiento de elección de la HPTEC [I,C]. La intervención consiste en la extracción del material trombótico intravascular organizado, la capa íntima engrosada, a la cual aquél está firmemente adherido, y parte de la capa muscular. La EAP es el único tratamiento que puede lograr la curación de la HPTEC y es apropiada para más del 60% de los pacientes. Todo paciente con HPTEC debería ser evaluado para la

posible indicación de EAP. La evaluación debe realizarse en un centro con experiencia en esta cirugía, por parte de un equipo multidisciplinar que incluya a un cirujano especializado [I,C]. La mortalidad postoperatoria en los dos centros que realizan EAP en España es del 5-6%.⁷⁴⁻⁷⁶

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes son el edema de reperfusión y la persistencia de HP tras la cirugía. La aparición de complicaciones guarda relación con el estado hemodinámico preoperatorio, la accesibilidad de las lesiones trombóticas y las comorbilidades. La experiencia del equipo médico-quirúrgico es fundamental: cuanto mayor es el volumen de actividad, mejores son los resultados.

Tratamiento médico

Los pacientes con HPTEC deben recibir anticoagulación indefinida, incluso tras la EAP [I,C]. No existen datos de eficacia y seguridad con los anticoagulantes orales directos. Tampoco existe suficiente evidencia ni consenso sobre la inserción rutinaria de filtros de vena cava. La enfermedad vascular pulmonar distal, que participa en la patogenia de la HPTEC, justifica el uso de terapia específica de la HAP. Actualmente, el único fármaco con indicación para el tratamiento de la HPTEC es riociguat [I,B], que ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, síntomas, parámetros hemodinámicos y el valor de NT-proBNP.⁷⁷ Empleando bosentan, se ha demostrado la reducción de la RVP, pero no mejoría de la tolerancia al esfuerzo.⁷⁸ Estudios con otros fármacos, no aleatorizados y con escaso número de casos, han mostrado mejoría en ciertos aspectos.⁷⁹ El tratamiento farmacológico está indicado en: a) pacientes en quienes el comité multidisciplinar de un centro con experiencia en EAP haya considerado no indicada la EAP; b) HP persistente tras EAP [I,B].

Angioplastia pulmonar

Recientemente se han publicado experiencias con angioplastia pulmonar en pacientes no candidatos a EAP, principalmente en Japón.⁸⁰ Este procedimiento está todavía en fase de consolidación y sólo debe realizarse en pacientes no quirúrgicos, en centros con amplia experiencia en HPTEC.²

8. HIPERTENSIÓN PULMONAR DE MECANISMO NO ESTABLECIDO O MULTIFACTORIAL

La HP de mecanismo no establecido y/o multifactorial incluye un grupo de procesos de etiopatogenia muy variada: enfermedades hematológicas, enfermedades sistémicas, trastornos metabólicos, y un grupo misceláneo de procesos (Tabla II).

El mecanismo de producción de la HP en estos procesos suele ser multifactorial, incluyendo diferentes mecanismos patogenéticos: obstrucción vascular, compresión extrínseca, vasculopatía proliferativa, vasoconstricción, hiperflujo o fallo cardiaco izquierdo. Todo ello contribuye a que su diagnóstico sea difícil, por lo que es aconsejable que sean tratados en centros con experiencia en HP.

En la actualidad, no hay aprobado ningún tratamiento específico para este grupo. Debido a que algunos de estos procesos pueden tener un componente venooclusivo, los vasodilatadores deben emplearse con cautela por riesgo de edema pulmonar.

9. ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL

Las formas no secundarias de HP (grupos 1, 4 y 5) (Tabla II) son enfermedades poco prevalentes y graves, que requieren procedimientos complejos para su diagnóstico y tratamiento. Existe un amplio consenso entre sociedades científicas, asociaciones de pacientes y autoridades sanitarias en que los pacientes con enfermedades de estas características deben ser atendidos en unidades de referencia con experiencia en la enfermedad.^{2,81}

En el año 2008, la SEPAR y la SEC elaboraron un documento de consenso en el que se proponía para España una organización asistencial para la atención de los pacientes con HP basada en unidades expertas en HP que interactuasen en red con centros de ámbito local.⁸¹ En dicho documento se establecían criterios de actividad y prestaciones que deberían cumplir dichas unidades expertas. En las unidades expertas debe concentrarse el diagnóstico de los pacientes

con HAP mediante CCD con prueba vasodilatadora, así como la indicación de tratamiento específico.

La actual guía clínica europea (ESC-ERS) de HP aboga por el establecimiento de centros de referencia en HP y propone los siguientes criterios para definirlos:²

- Disponibilidad de un equipo multidisciplinar de profesionales [I,C];
- Seguimiento de > 50 pacientes con HAP o HPTEC (idealmente > 200) [IIa,C];
- Recibir > 24 casos nuevos al año con diagnóstico de HAP o HPTEC [IIa,C];
- Efectuar > 20 CCD con prueba vasodilatadora al año [IIa,C].

En España, el Ministerio de Sanidad ha incorporado la HP compleja dentro de las patologías que para su atención requieren centros, servicios o unidades de referencia (CSUR), estableciendo criterios de organización, actividad y prestaciones para su designación. Dichos criterios son superponibles a los establecidos en la guía clínica ESC-ERS, a los que se ha añadido la existencia de un programa activo de cirugía de EAP. En septiembre de 2015, el Ministerio designó dos CSUR en HP compleja de adultos y otros dos de HP pediátrica.

Dada la estructura organizativa de la sanidad española, que depende fundamentalmente de las comunidades autónomas, la organización asistencial de la HP en España debería configurarse como una red de redes, con unidades expertas en HP de ámbito autonómico que interactuasen con centros asociados dentro de la propia comunidad autónoma. Por otro lado, existen unidades de referencia de ámbito nacional (CSUR) con programas activos de EAP y capacidad para atender a los pacientes o las situaciones de mayor complejidad que no sean cubiertas por las unidades expertas autonómicas, con las que se configura una red de ámbito nacional.

Asimismo, las unidades expertas en HP deben establecer circuitos de consulta y derivación para enfermedades o situaciones clínicas con-

cretas: trasplante pulmonar, HPoP (centros con programa de trasplante hepático y/o hemodinámica hepática), cardiopatías congénitas, ETC, estudio genético de casos con sospecha de HAP hereditaria y atención de la paciente embarazada.

Mención aparte merece la EAP. Dado el alto rendimiento terapéutico de esta cirugía y su potencial indicación en > 50% de los pacientes, se recomienda consultar todos los casos de HPTEC con un CSUR con programa de EAP, a fin de evaluar la posible indicación quirúrgica [I,C]. Inicialmente, la consulta puede realizarse a distancia aportando información clínica, hemodinámica e imágenes radiológicas. Si en la consulta preliminar se considera que el paciente es candidato potencial a EAP, en una segunda fase se derivaría al paciente al centro experto en EAP para completar el estudio diagnóstico y proceder, eventualmente, a la cirugía.

AGRADECIMIENTOS

Los miembros del grupo de trabajo agradecen la revisión del manuscrito y los comentarios efectuados por A. Ballaz, J. De Miguel, J. Guerra y G. Juan.

Tabla I. Niveles de evidencia y clases de recomendación empleadas en la Normativa

Niveles de evidencia	
A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o de metaanálisis
B	Datos derivados de un único ensayo clínico aleatorizado o de estudios no aleatorizados de gran tamaño
C	Consenso de la opinión de expertos y/o estudios de pequeño tamaño, retrospectivos o registros
Clase de recomendación	
I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil o efectivo
II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opiniones acerca de la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento
Ila	La evidencia/opinión se inclina a favor de la utilidad/eficacia
Ilb	La utilidad/eficacia está menos establecida por evidencia/opinión
III	Evidencia o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo, y que en algunos casos puede ser perjudicial

Tabla II. Clasificación de la hipertensión pulmonar (ESC/ERS, 2015).

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Hereditaria
 - 1.2.1. Mutación BMPR2
 - 1.2.2. Otras mutaciones
- 1.3. Inducida por fármacos y tóxicos
- 1.4. Asociada a:
 - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatía congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
- 1a. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
 - 1a.1. Idiopática
 - 1a.2. Hereditaria
 - 1a.2.1. Mutación EIF2AK4
 - 1a.2.2. Otras mutaciones
 - 1a.3. Inducida por fármacos, toxinas y radiaciones
 - 1a.4. Asociada a:
 - 1a.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1a.4.2. Infección por VIH
- 1b. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda

- 2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
- 2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
- 2.3. Enfermedad valvular
- 2.4. Obstrucción congénita/adquirida del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas
- 2.5. Estenosis congénita o adquirida de las venas pulmonares

3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Trastornos respiratorios del sueño
- 3.5. Hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a grandes alturas
- 3.7. Anomalías del desarrollo pulmonar

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de las arterias pulmonares

- 4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- 4.2. Otras obstrucciones de las arterias pulmonares:
 - 4.2.1. Angiosarcoma
 - 4.2.2. Otros tumores intravasculares
 - 4.2.3. Arteritis
 - 4.2.4. Estenosis congénitas de las arterias pulmonares
 - 4.2.5. Parasitosis (hidatidosis)

5. Hipertensión pulmonar de mecanismo no establecido y/o multifactorial

- 5.1. Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
- 5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis
- 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
- 5.4. Otros: microangiopatía pulmonar tumoral trombótica, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con/sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria

Tabla III. Evaluación pronóstica en la hipertensión arterial pulmonar.

Determinante del pronóstico	Riesgo		
	Bajo	Intermedio	Alto
Signos clínicos de insuficiencia cardiaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional	Repetido
Clase funcional	I, II	III	IV
Distancia recorrida en 6MWT	> 440 m	165-440 m	<165 m
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ -pico > 15 ml/kg/min (> 65% ref.) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ -pico 11-15 ml/kg/min (35-65% ref.) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ -pico < 11 ml/kg/min (< 35% ref.) VE/VCO ₂ ≥ 45
Técnicas de imagen (ecocardiografía, RM)	Área AD <18 cm ² Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm ² Sin o con mínimo derrame pericárdico	Área AD >26 cm ² Derrame pericárdico
Hemodinámica	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%

6MWT: test de marcha de 6 minutos; VO₂-pico: consumo de oxígeno pico; VE/VCO₂: relación entre ventilación minuto y producción de CO₂; RNM: resonancia magnética; AD: aurícula derecha; PAD: presión de aurícula derecha; IC: índice cardiaco; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada.

Tabla IV. Recomendaciones para el tratamiento con monoterapia en la hipertensión arterial pulmonar .

	Vía administración	Dosis	Clase de recomendación / Nivel de evidencia*			
			CF II	CF III	CF IV	CF V
Bloqueantes canales calcio (nifedipino, diltiazem, amlodipino)	VO	Nifedipino, 120-240 mg/día Amlodipino, 20 mg/día Diltiazem, 240-720 mg/día	I	C ^a	I	C ^a
	VO	Ambrisentan	I	A	I	A
	VO	Bosentan	I	A	I	A
Antagonistas de receptores de endotelina	VO	Macitentan ^b	I	B	I	B
	VO	Sildenafil	I	A	I	A
Inhibidores de fosfodiesterasa-5	VO	Tadalafil	I	B	I	B
	VO	Riociguat	I	B	I	B
Estimuladores de guanilatociclasa soluble	VO	2.5 mg/8 h	I	B	I	B
	IV	20-40 ng/kg/min		I	A	I
Análogos de la prostaciclina	INH	Iloprost		I	B	IIb
	SC	Treprostinil		I	B	IIb
	INH	54 mcg/6 h		I	B	IIb
Agonistas del receptor IP de prostaciclina	VO	Selexipag ^b	I	B	I	B

VO: vía oral; IV: intravenosa; SC: subcutánea; INH: inhalada.

*Ver Tabla I

^aSólo para aquellos pacientes con prueba vasodilatadora positiva.

^bFármacos que han demostrado el retraso en el tiempo hasta el deterioro clínico como objetivo primario en un ensayo clínico o la disminución de mortalidad por cualquier causa.

Tabla V. Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita.

1. Síndrome de Eisenmenger	Incluye los grandes defectos intra- y extracardiacos, los cuales empiezan con un cortocircuito sistémico-pulmonar y con el tiempo progresan hacia una grave elevación de la RVP, hasta que el cortocircuito revierte o se convierte en un cortocircuito bidireccional. La cianosis, el fallo multiorgánico y la poliglobulia acostumbran a estar presentes.
2. HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares prevalentes	– Corregibles* – No corregibles Se incluyen defectos moderados o graves. La RVP está leve o moderadamente elevada y prevalece el cortocircuito sistémico-pulmonar. La cianosis en reposo no es característica.
3. HAP con defectos leves o casuales ^b	Elevación marcada de la RVP en presencia de leves defectos cardiacos (habitualmente defectos del septo interventricular < 1 cm o del septo interauricular < 2 cm de diámetro, evaluados por ecocardiograma). El cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática. El cierre de los defectos está contraindicado.
4. HAP asociada a CC con defecto cardíaco corregido	La CC se repara pero la HAP persiste inmediatamente después de la corrección o recurre (o aparece) meses o años después de la misma.

RVP: resistencia vascular pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; CC: cardiopatía congénita.

*Con cirugía o por algún procedimiento percutáneo.

^bEl tamaño hace referencia a pacientes adultos. Sin embargo, también en los adultos el diámetro puede no ser suficiente para definir la relevancia hemodinámica del defecto o del gradiente de presión, la direccionalidad o el tamaño del cortocircuito, por lo que se debe tener en cuenta la relación entre los flujos pulmonar y sistémico.

Tabla VI. Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar postcapilar.

Definición	Características
HP postcapilar	PAPm \geq 25 mmHg PAWP >15 mmHg
HP postcapilar aislada	GPD <7 mmHg y/o RVP \leq 3 U.W.
HP combinada postcapilar y precapilar	GPD \geq 7 mmHg y/o RVP >3 U.W.

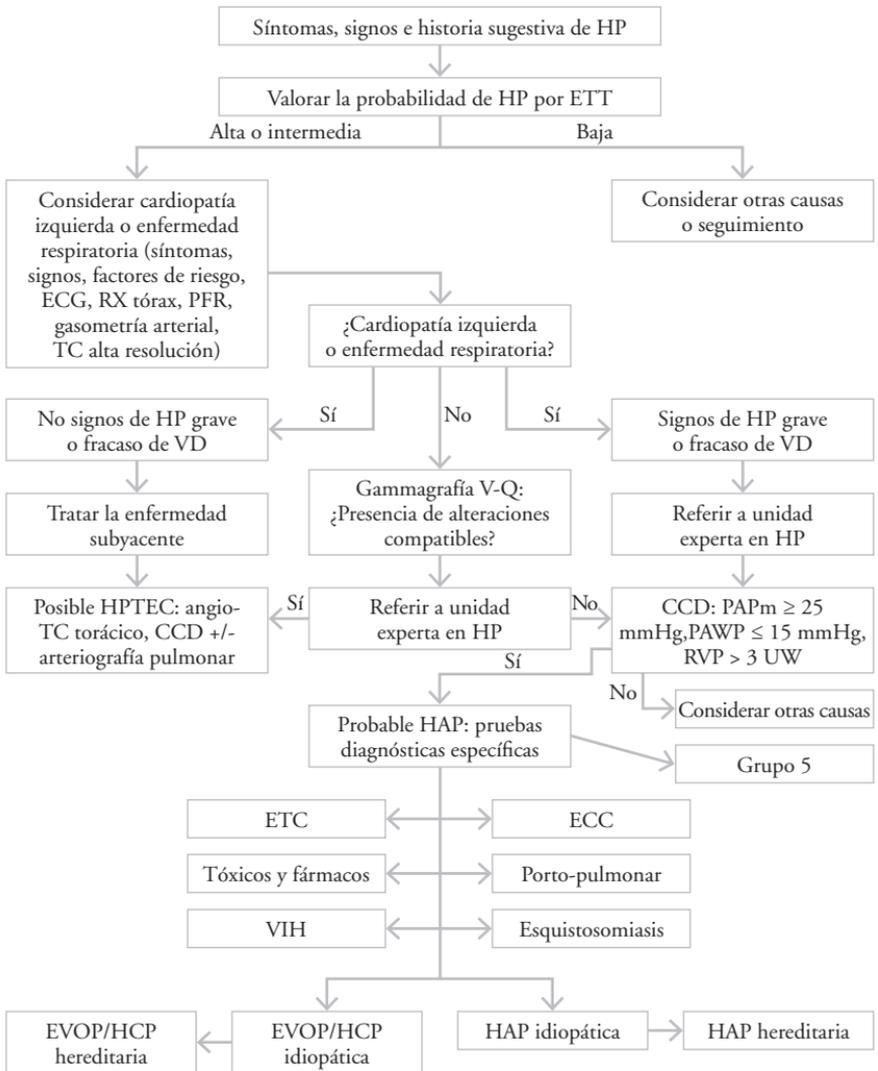
HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAWP: presión de oclusión de la arteria pulmonar; GPD: gradiente de presión diastólica; RVP: resistencia vascular pulmonar; U.W.: unidades Wood (mmHg/L/min).

Tabla VII. Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias.

Terminología	Características hemodinámicas
EPOC / FPI / CFPE sin HP	PAPm < 25 mmHg
EPOC / FPI / CFPE con HP	PAPm \geq 25 mmHg
EPOC / FPI / CFPE con HP grave	PAPm > 35 mmHg o PAPm \geq 25 mmHg en presencia de bajo gasto cardiaco (IC < 2.5 l/min, no explicable por otras causas)

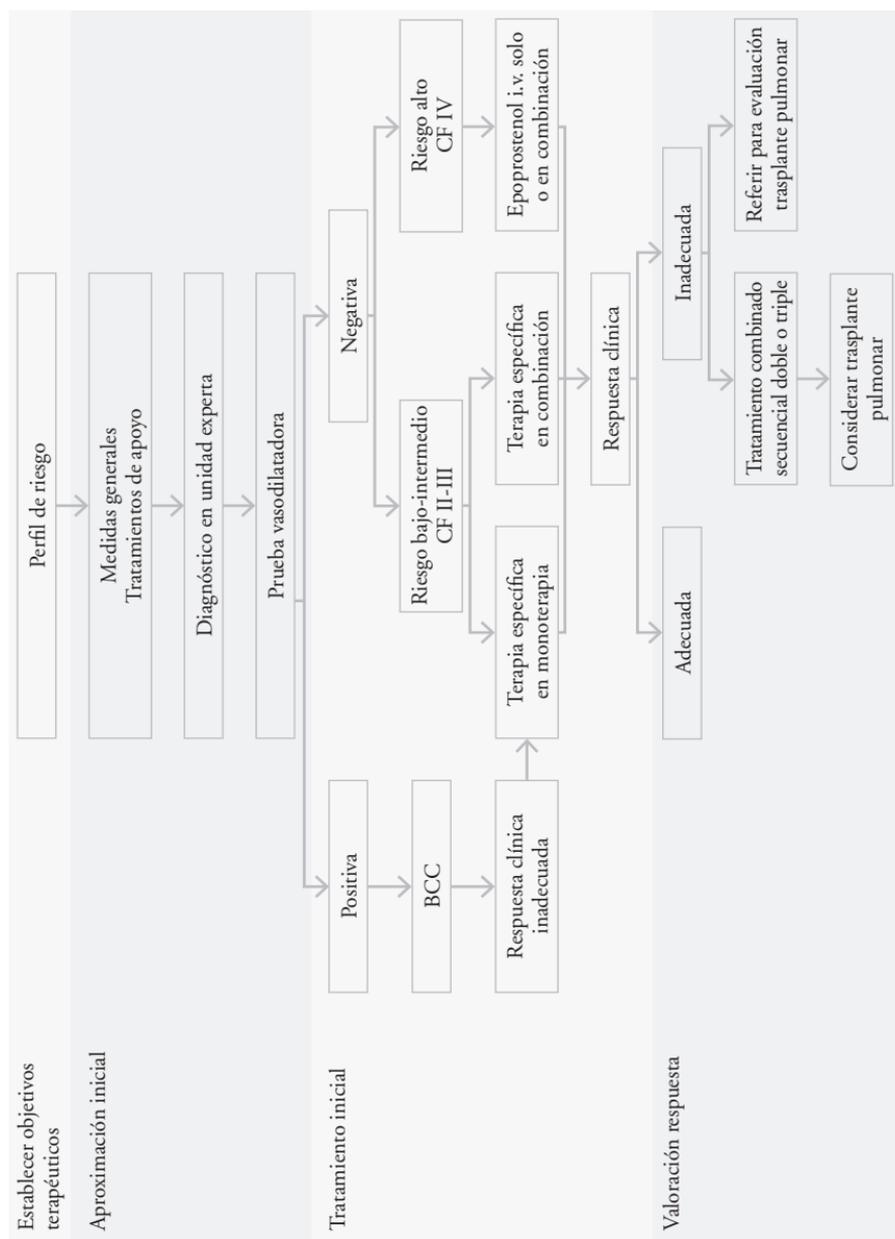
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; CFPE: combinación fibrosis pulmonar y enfisema; HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; IC: índice cardiaco.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar.



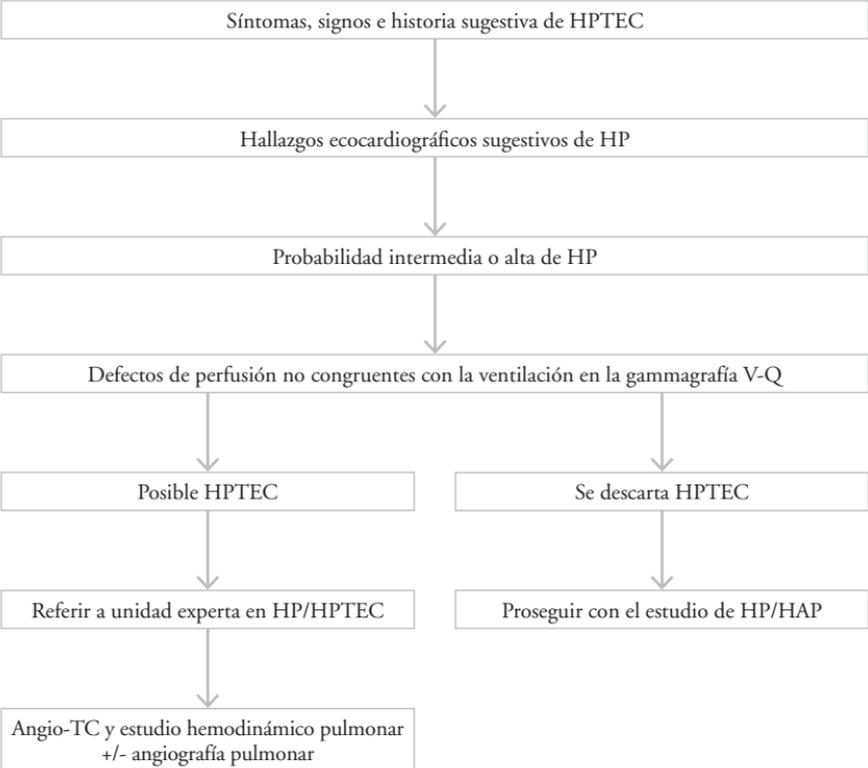
Abreviaciones: HP: hipertensión pulmonar; ETT: ecocardiografía transtorácica; ECG: electrocardiograma; RX: radiografía; PFR: pruebas funcionales respiratorias; TC: tomografía computerizada; VD: ventrículo derecho; V-Q: ventilación-perfusión; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; CCD: cateterismo cardiaco derecho; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAWP: presión de oclusión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood; HAP: hipertensión arterial pulmonar; ETC: enfermedades del tejido conectivo; ECC: enfermedad cardiaca congénita; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar.

Figura 2. Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar.



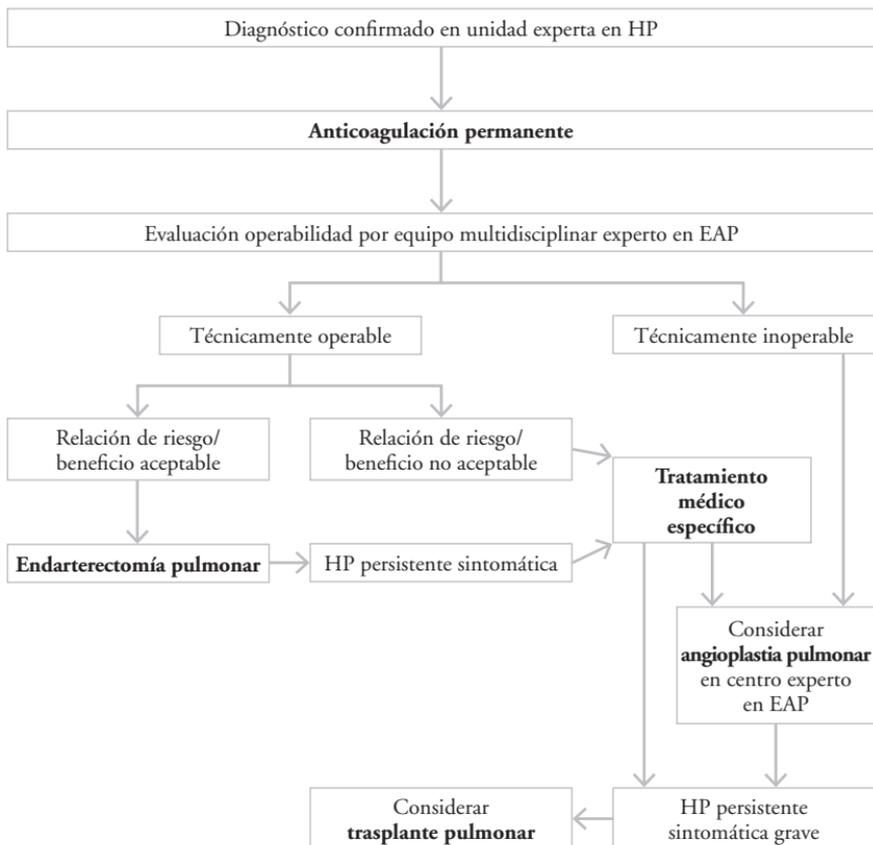
Abreviaciones: BCC: bloqueantes de los canales de calcio; CF: clase funcional.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.



Abreviaciones: HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HP: hipertensión pulmonar; V-Q: ventilación-perfusión; TC: tomografía computerizada; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Figura 4. Algoritmo terapéutico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.



Abreviaciones: HP: hipertensión pulmonar; EAP: endarterectomía pulmonar.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. **Galie N, Simonneau G.** The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D1-D3.
2. **Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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), Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975.
3. **Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.** Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 177. e1-177. e62.
4. **Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H.** Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
5. **Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al.** Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
6. **McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al.** Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D51-D59.
7. **Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK.** Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.

8. **Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, 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.
9. **Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA.** Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40: 596-603.
10. **Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al.** Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156-163.
11. **Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al.** Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340-1349.
12. **Portillo K, Santos S, Madrigal I, Blanco I, Pare C, Bordenrias L, Peinado VI, Roca J, Mila M, Barbera JA.** Study of the BMPR2 gene in patients with pulmonary arterial hypertension. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 129-134.
13. **Pousada G, Baloira A, Vilarino C, Cifrian JM, Valverde D.** Novel mutations in BMPR2, ACVRL1 and KCNA5 genes and hemodynamic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2014; 9: e100261.
14. **Tenorio J, Navas P, Barrios E, Fernandez L, Nevado J, Quezada CA, et al.** A founder EIF2AK4 mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet* 2015; 88: 579-583.
15. **Montani D, Price LC, Dorfmuller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Musset D, Simonneau G, Humbert M.** Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33: 189-200.

16. **Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD.** Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013; 144: 160-168.
17. **Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM.** The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589-596.
18. **Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al.** Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-1219.
19. **Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD.** An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012; 142: 448-456.
20. **Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryf-tenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P.** Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 535-542.
21. **Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, et al.** Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011; 81: 394-401.
22. **Garcia RF, Borderias CL, Casanova MC, Celli BR, Escarabill SJ, Gonzalez MN, Roca TJ, Uresandi RF.** Air travel and respiratory diseases. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 101-125.
23. **World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children.** Geneva, 2012.

24. **Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al.** Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014; 129: 57-65.
25. **Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, Hill NS, Farber HW.** Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2015; 132: 2403-2411.
26. **Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E.** Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682-1687.
27. **Ortega RF, Diaz LS, Galdiz-Iturri JB, Garcia RF, Guell RR, Morante VF, Puente ML, Tarrega CJ.** Continuous home oxygen therapy. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 185-200.
28. **Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, Ten FH, Rudolph TK, Baldus S, Rosenkranz S.** Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014; 175: 233-239.
29. **Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Herve P, Simonneau G.** Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 265-270.
30. **Rich S, Kaufmann E, Levy PS.** The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.

31. **Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al.** Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-3019.
32. **Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al.** Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 62: D60-D72.
33. **Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al.** Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-818.
34. **Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al.** Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-2903.
35. **Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al.** Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-340.
36. **Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, Subias PE, Galie N, Pfister T, Lemarie JC, Simonneau G.** EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014; 167: 210-217.
37. **Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH.** A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.

38. **Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al.** Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
39. **Simonneau G, Barst R, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al.** Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A Double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-804.
40. **McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, Robbins IM, Olschewski H, Rubenfire M, Seeger W.** Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915-1922.
41. **Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al.** Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-2533.
42. **Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Gomez A.** Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
43. **Sandoval J, Gaspar J, Pena H, Santos LE, Cordova J, del Valle K, Rodriguez A, Pulido T.** Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011; 38: 1343-1348.
44. **Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J.** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1264-1277.

45. **Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al.** Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834-844.
46. **Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al.** Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1691-1697.
47. **Diller GP, Gatzoulis MA.** Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007; 115: 1039-1050.
48. **Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, Mariucci E, Donti A, Branzi A, Picchio FM.** Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008; 68: 1049-1066.
49. **Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, Gressin V, Guillevin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E.** Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-3530.
50. **Gunther S, Jais X, Maitre S, Berezne A, Dorfmueller P, Seferian A, et al.** Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2995-3005.
51. **Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G, Humbert M.** Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1940-1946.
52. **Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al.** Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3194-3201.

53. **Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG.** Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1074-1084.
54. **Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O.** Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898-1907.
55. **Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M.** Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182-189.
56. **Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoan MD, Wiesner RH.** Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44: 1502-1510.
57. **Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoan MD.** Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012; 141: 906-915.
58. **Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O.** Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130: 120-126.
59. **Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA.** Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 443-450.
60. **Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F, Valera JL, Pizarro S, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA.** Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2007; 13: 1506-1514.

61. **Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G.** Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 108-113.
62. **Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al.** EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65-69.
63. **Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoepfer MM.** Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40: 881-885.
64. **Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, et al.** Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013; 41: 1302-1307.
65. **Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, et al.** Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 2173-2178.
66. **Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, Rich S.** Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 257-265.
67. **Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, Fong PP, Newman JH.** High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 116-122.
68. **Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J, Roca J, Barbera JA.** Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1313-1320.

69. **Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E.** Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-194.
70. **Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al.** Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D109-D116.
71. **Barbera JA, Blanco I.** Management of Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Lung Disease. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 62.
72. **Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV.** Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970-975.
73. **Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P.** Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
74. **Lopez Gude MJ, Pérez de la Sota E, Forteza GA, Centeno RJ, Eixeres A, Velazquez MT, et al.** Pulmonary thromboendarterectomy in 106 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 502-508.
75. **Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, Amado V, del Pozo R, Pomar JL, et al.** Medical and surgical management for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center experience. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 521-527.
76. **Escribano-Subias P, del Pozo R, Roman-Broto A, Domingo Morera JA, Lara-Padron A, Elias HT, Molina-Ferragut L, Blanco I, Cortina J, Barbera JA.** Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int J Cardiol* 2016; 203: 938-944.

77. **Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al.** Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-329.
78. **Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al.** Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-2134.
79. **Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92-D99.
80. **Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H.** Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485-488.
81. **Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, Roman A, Segovia J, Santos F, Subirana MT.** 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.



Sociedad Española
de **Neumología**
y **Cirugía Torácica**
SEPAR