

## Revisión contemporánea: hipertensión pulmonar

Drs. Leonardo E. Saavedra<sup>1</sup>, Federico Arteta<sup>2</sup>, Santiago Guzman<sup>3</sup>, Gloria Vergara<sup>4</sup>, Douglas Olivares<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico Cardiólogo. CCR ASCARDIO. Barquisimeto, Venezuela.

<sup>2</sup> Médico Neumólogo. CCR ASCARDIO. Barquisimeto, Venezuela.

<sup>3</sup> Médico Neumólogo. Hospital Jose Gregorio Hernández. IVSS. Caracas, Venezuela.

<sup>4</sup> Médico Cardiólogo. Hospital Clínico de Maracaibo, Maracaibo, Venezuela.

<sup>5</sup> Médico Neumólogo. Hospital de Clínicas Caracas / Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela.

### RESUMEN

*El término hipertensión pulmonar comprende un grupo heterogéneo de condiciones con la capacidad común de generar incremento progresivo de la presión arterial pulmonar y cuyo resultado final puede derivar en dilatación ventricular derecha, falla cardíaca derecha y muerte. La hipertensión arterial pulmonar es una de sus formas y en las últimas décadas se ha producido un creciente interés sobre esta patología. En parte, mucho es debido al desarrollo y disponibilidad de tratamiento farmacológico e intervenciones específicas para una situación en la que, anteriormente, se contaba con limitados recursos terapéuticos y pronóstico invariablemente sombrío.*

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, clasificación, enfermedades vasculares pulmonares.

### CORRESPONDENCIA

Dr. Leonardo E. Saavedra

CCR ASCARDIO Prolongación Carrera 17 con Calle 12. La Feria Barquisimeto, Edo. Lara- Venezuela. 3002

Fax: +58-251-251.83.98 Tel: +58 251 252 2592

E-mail: [leonardosaavedra@intercable.net.ve](mailto:leonardosaavedra@intercable.net.ve)

### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES

Sin declaración de conflictos de interés por parte de los autores

Recibido en: abril 04, 2009

Aceptado en: mayo 01, 2009

### Contemporary review: pulmonary hypertension

### SUMMARY

*The term pulmonary hypertension encompasses a group of heterogeneous conditions with the common capacity to generate progressive increase in pulmonary arterial pressure for which the final result may derive in right heart dilatation, failure and death. Pulmonary arterial hypertension is one of its forms and in the last decades a growing interest for this pathology has been encountered. This is largely due to the development and disposal of pharmacological treatment and specific interventions for a situation for which, in the past, limited resources were available and prognosis was invariably poor.*

**Key words:** Pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, classification, pulmonary vascular diseases.

**Definición.** Se está en presencia de hipertensión pulmonar (HP) manifiesta si la presión media de la arteria pulmonar (PMAP) es  $\geq 25$  mmHg en reposo. Hipertensión arterial pulmonar (HAP), representa una forma específica de HP caracterizada por esclerosis exclusiva del árbol arterial pulmonar secundario a proliferación de la íntima, media y adventicia junto con el aporte, en grado variable, de

vasoconstricción y trombosis. Para el diagnóstico de HAP se requiere una PMAP  $\geq 25$  mmHg y adicionalmente presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales (presión del ventrículo izquierdo en fin de diástole o presión en cuña pulmonar menor a 15 mmHg), junto con resistencias pulmonares superiores a 3 unidades Wood, definición netamente hemodinámica. La diversidad de valores de PMAP durante el ejercicio y su variabilidad con la edad han obligado al abandono de este parámetro como criterio diagnóstico. Valores de PMAP en reposo entre 21 y 24 mmHg se consideran limítrofes <sup>(1,2)</sup>.

Si bien establecer el tipo de HP carecía de utilidad práctica en el pasado, en la actualidad resulta obligado y determinante ya que el tratamiento orientado hacia un grupo específico puede resultar perjudicial para otros. Así, medicación que incrementa el flujo arterial pulmonar (específico para HAP), resulta perjudicial en escenarios con HP y presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas o condiciones de desequilibrio entre ventilación-perfusión pulmonar <sup>(3)</sup>.

**Epidemiología e historia natural.** La información referente a la epidemiología e historia natural de esta enfermedad comenzó a sistematizarse a raíz del registro realizado en Estados Unidos en la década de los 80, cuando fue descrita por primera vez la evolución a cinco años de 187 pacientes con HAP “primaria” permitiendo demostrar su mala evolución sin tratamiento con sobrevida promedio de 2,7 años <sup>(4)</sup>. En una breve historia sobre esta enfermedad de difícil diagnóstico, en los últimos 15 años se produjo una aproximación sistematizada en cuanto a su diagnóstico, indicadores evolutivos y nuevas drogas, así como un conocimiento de la patogenia gracias a la investigación básica. En el año 2000 un segundo estudio de registro, esta vez Francés (French Network on Pulmonary Arterial Hypertension), describió la evolución en 3 años de esta afección <sup>(5)</sup>. En América Latina se han llevado a cabo registros individuales (México y Brasil) y en el reciente Primer Simposio Latinoamericano de Hipertensión Arterial Pulmonar (Cartagena, Agosto 2008) se organizó la plataforma preliminar para el comienzo de un primer registro latinoamericano

de HAP con la participación inicial de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela.

Estos registros internacionales han permitido establecer una prevalencia de 15 casos por millón de habitantes con cerca de la mitad de los casos (43,5 % de los 647 pacientes con HAP de registro francés), ocurriendo en relación con otras condiciones patológicas como enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, hipertensión portal, infección por VIH, drogas y toxinas en especial anorexígenos. La otra mitad no están relacionadas a un factor identificable, son ellas la formas idiopáticas o familiares. En países como Brasil, una considerable parte de casos están vinculados a infección por *Schistosomiasis mansoni* (Esquistosomiasis o bilharzia) en zonas de alta prevalencia.

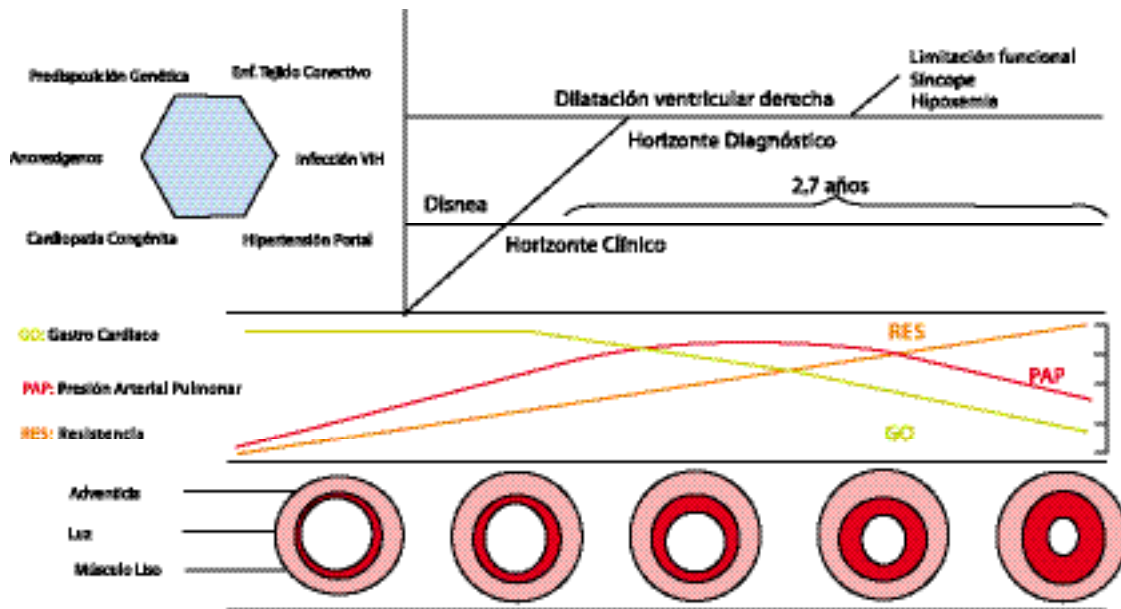
El último registro de Estados Unidos publicado en el 2007, basado en tan solo un centro de referencia de Chicago desde 1982 hasta el 2006, permitió un conocimiento adicional de las características clínicas, parámetros hemodinámicos, sobrevida y tratamiento de los pacientes con HP. Las formas de HAP en relación con esclerosis sistémica son cada vez mayores, en cambio, los casos en relación a VIH permanecieron bajos. En esta serie, la edad promedio para el momento del diagnóstico fue de 48 años y el tiempo desde los primeros síntomas hasta el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha fue de 14 meses en las formas idiopáticas. Su frecuencia es mayor en la mujer que en el hombre con una relación de 3,4 a 1 para HAP idiopática y de 4,4 a 1 en las asociadas otras enfermedades. Es evidente que este estudio no revela la situación de Estados Unidos como totalidad por lo cual se lleva a cabo un registro de todos los centros de atención terciaria denominado REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long Term Disease Management) en forma de estudio observacional, multicéntrico actualmente en proceso con cohorte proveniente de 50 centros de Estados Unidos <sup>(6)</sup>.

Uno de los retos es como sospechar la enfermedad lo más tempranamente posible, momento en el cual la disnea como uno de los síntomas cardinales es poco aparente. Una propuesta comprende la estrategia de despistaje en poblaciones

de riesgo, como aquellos con esclerosis sistémica, drepanocitosis, familiares directos de afectos de formas idiopáticas o portadores de predisposición genética identificada. Sólo en pacientes con esclerosis sistémica se ha evidenciado HAP en un 8 % de esta población y estudios sistemáticos han revelado que es probable que una tercera parte de los adultos con drepanocitosis tengan HAP inclusive con participación directa en la muerte de estos sujetos <sup>(7)</sup>.

La historia natural de la afección varía como síndrome al fin de acuerdo a la morbilidad asociada teniendo la HAP idiopática y la hereditaria un perfil definido. Medidas de prevención, procedimientos que permiten el diagnóstico en fases tempranas, el uso de fármacos específicos junto con otras intervenciones médicas no farmacológicas son capaces de modificar el curso natural de la enfermedad. El esquema de Leavell y Clark (Figura 1) permite ilustrar la progresión con un promedio de vida luego del inicio de los

síntomas relativamente corto en relación con otras enfermedades cardiovasculares. Existe una fase prepatogénica donde confluyen factores de predisposición, principalmente genéticos, con elementos desencadenantes. La interacción de lo primero con uno o más estímulos desencadenantes se postula sea el mecanismo de inicio de la enfermedad, concepto conocido como “hipótesis de impactos múltiples” <sup>(8)</sup>. El resultado es la activación de componentes inflamatorios, proliferativos y antiapoptóticos que convergen para crear una vasculopatía obstructiva en el lecho arterial pulmonar responsable del incremento de la presión, dilatación progresiva del ventrículo derecho, falla cardíaca derecha, descenso del gasto cardíaco y muerte. En modelos experimentales se ha demostrado que un sistema inmune indemne es indispensable para la protección de la angioproliferación ante inyección de sustancias que promueven este proceso, como factores de crecimiento endotelial o hipoxemia severa.



**Figura 1.** Historia natural de la hipertensión arterial pulmonar: La interacción de factores de predisposición con uno o más estímulos se sospecha sea el mecanismo de inicio de HAP, concepto acuñado como “hipótesis de impactos múltiples”. Los síntomas se correlacionan con la caída del gasto cardíaco y el incremento de las resistencias pulmonares. La presión arterial pulmonar desciende en etapas avanzadas a medida que ocurre deterioro de la función ventricular derecha.

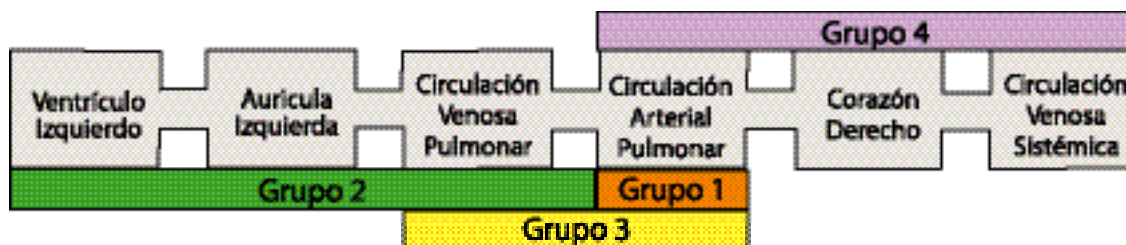
**Clasificación.** La clasificación de HP ha sufrido modificaciones correspondientes con la aparición de nuevos conocimientos sobre etiología, fisiopatología y tratamiento de la enfermedad. Desde 1998 en el Segundo Simposio Mundial sobre HP (Evian, Francia), se propuso aplicar una clasificación clínica de HP. El propósito fue agrupar formas de HP con fisiopatología, presentación clínica y tratamiento similar. Este enfoque práctico dio paso a la clasificación de Venecia (2003, Tercer Simposio

Mundial sobre HP), que mantuvo la estructura y fundamento de su predecesora solo formulando el abandono del término “hipertensión pulmonar primaria” y su sustitución por el de “hipertensión pulmonar idiopática” junto con la reclasificación pequeña de algunas formas de HP. En el 2008 se realizó el Cuarto Simposio Mundial sobre HP en Dana Point, California. La clasificación vigente producto de esta reunión se presenta en la Tabla 1 y Figura 2.

Tabla 1

Clasificación Clínica de Hipertensión Pulmonar. Dana Point 2008. La clasificación actual (Dana Point) difiere de la clasificación de Venecia (2003) en detalles puntuales entre los cuales resaltan: Se prefiere el término “hereditario” en lugar de “familiar” en vista de la posibilidad de mutación *de novo* sin antecedente familiar. La esquistosomiasis y anemia hemolítica crónica se trasladan a formas específicas de HAP (Grupo 1). El Grupo 2 elimina enfermedad auricular o ventricular y propone disfunción sistólica o diastólica. El Grupo 3 permanece sin modificaciones. Se elimina la sub-clasificación de forma distal y proximal de HP tromboembólica crónica del Grupo 4. Las causas misceláneas se agrupan de acuerdo a etiologías similares

Clasificación de Hipertensión Pulmonar (HP) Dana Point 2008	
<b>Grupo 1: Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)</b>	<b>Grupo 3: HP por enfermedad Pulmonar y/o hipoxia</b>
Idiopática	EBPOC
Hereditaria	Enfermedad Intersticial
Inducida por drogas o toxinas	Otras enfermedades pulmonares
Secundaria a:	Desórdenes respiratorios del sueño
• Enfermedad del Tejido Conectivo	Exposición crónica a alturas
• Cortocircuitos sistémicos pulmonares	Enfermedades del desarrollo
• VIH	
• Hipertensión arterial	<b>Grupo 4: Tromboembólica crónica</b>
• Esquistosomiasis	<b>Grupo 5: HP por mecanismo poco claro o multifactorial</b>
• Anemia hemolítica crónica	
Persistente del recién nacido	Desórdenes hematológicos mieloproliferativos, esplenectomía
Enfermedad veno-oclusiva	Desórdenes sistémicos: Vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis X, LAM, neurofibromatosis
<b>Grupo 2: HP por enfermedad de corazón izquierdo</b>	Desórdenes metabólicos: Enfermedad de depósito de glicógeno, enfermedad de Gaucher, tiroidopatía
Disfunción sistólica	Cardiopatías congénitas diferentes de aquellas con cortocircuito sistémico pulmonar
Disfunción diastólica	Otras: Obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, enfermedad renal crónica en diálisis, otras.
Enfermedad valvular	



**Figura 2.** Hipertensión pulmonar: ¿Dónde está el problema?: En el Grupo 1 existe afectación exclusiva del árbol arterial pulmonar con resistencias arteriales pulmonares elevadas y presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales (Hipertensión arterial pulmonar). En el Grupo 2, el problema radica en presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas que generan hipertensión venosa pulmonar, ya sea por disfunción sistólica, diastólica o valvulopatía. En el Grupo 3 caracterizado por enfermedad pulmonar, el elemento clave es un desequilibrio de ventilación-perfusión. El Grupo 4 corresponde a tromboembolismo venoso crónico. Se agrupan causas misceláneas en una última categoría (Grupo 5) en donde el mecanismo puede ser multifactorial, poco claro o no establecido por lo que no se muestra.

**Hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1).** Existen diversas presentaciones clínicas que logran satisfacer los criterios hemodinámicos de HAP. En ausencia de causa identificable se califica como hipertensión arterial pulmonar idiopática, anteriormente conocida como HAP primaria. Cuando la predisposición genética puede ser identificada se utiliza el término hereditaria (anteriormente familiar) y en el 60 % de los casos de este subgrupo se debe a mutaciones del gen que codifica al receptor de proteína morfogenética del hueso tipo 2 (BMPR2). La mutación se transmite en forma autosómica dominante con penetrancia variable. Mutaciones relacionadas con telangectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Osler-Weber-Rendu) y genotipos expresando anomalías en el transportador de serotonina han sido igualmente identificadas. Este último ha sido implicado en las formas de HAP asociadas a anorexígenos (aminorex, desfenfluramina, fenfluramina). Estimulantes como anfetaminas, metanfetaminas y cocaína podrían igualmente interactuar con este transportador aunque con relación menos establecida <sup>(9)</sup>.

Puede existir HAP asociada a condiciones médicas específicas. Todas las enfermedades del tejido conectivo tienen el potencial de generar HAP, sin embargo, su frecuencia es mayor en esclerodermia, más aún en las formas localizada presentándose como síndrome CREST (calcicosis, fenómeno de Raynaud, anomalía en la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangectasia). Las

cardiopatías congénitas con cortocircuitos de izquierda a derecha son causa común de HAP más aún si el defecto es de gran tamaño. La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) debe descartarse en todo paciente con HAP de causa desconocida. No se requiere de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida completo para la existencia de HAP pudiendo ser esta la primera manifestación de enfermedad. Los enfermos con hipertensión portal son susceptibles a desarrollar HAP y es obligado su descarte antes de trasplante. La infección por *Schistosoma mansoni* (esquistosomiasis o bilharzia) fue recientemente incluida en el Grupo 1 de HAP junto con formas de anemia hemolítica crónica.

**Hipertensión pulmonar por enfermedad de corazón izquierdo (Grupo 2).** La disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica y las valvulopatías producen incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con la subsiguiente elevación de la presión venosa capilar pulmonar y arterial pulmonar. Esta condición, también conocida como hipertensión venosa, es quizás la forma más frecuente de HP. Ocasionalmente, la elevación de la presión arterial pulmonar puede resultar “fuera de proporción” en relación con lo esperado según la magnitud de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, sin embargo, el límite preciso resulta difícil de establecer permaneciendo aún no bien definido.

Aunque tentativo, el tratamiento específico para HAP resulta nocivo en esta condición y el tratamiento de la patología izquierda de base hasta la fecha es la norma.

**Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar y/o hipoxia (Grupo 3).** Grados diversos de HP acompañan con frecuencia a desórdenes ventilatorios y estados hipóxicos crónicos. Su origen quizás este mediado por mecanismos vasoconstrictivos crónicos hipóxicos y cambios en el balance vasorregulador endógeno. En el registro GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), algún grado de HP estaba presente en 66 % de la población. Compromiso similar se observa en trastornos respiratorios del sueño; sin embargo, en ambos casos el grado de severidad es leve. Un pequeño grupo puede desarrollar un grado mayor de HP. Se desconoce si tratamiento específico orientado hacia incremento de flujo arterial pulmonar resulta de beneficio en esta población <sup>(10,11)</sup>.

**Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Grupo 4).** La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) se caracteriza por organización de material trombótico intraluminal con estenosis fibrótica u obliteración completa de arterias pulmonares y remodeladas vascular. Aunque subdiagnosticada, en los últimos años ha emergido como una de las principales causas de HP. Se postula que el evento inicial sea embolismo pulmonar, ya sea un episodio único o recurrencias, sin embargo, no es infrecuente que el evento inicial no logre documentarse. Algunos factores de riesgo han sido identificados tales como desórdenes inflamatorios crónicos, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía y la presencia de anticuerpos anticardiolipinas. Interesantemente, otras formas de trombofilia resultantes de mutaciones de la proteína C, proteína S, antitrombina, protrombina o factor V no han sido relacionadas. Cuando las obstrucciones son de localización proximal, el tratamiento quirúrgico mediante tromboendarterectomía resulta curativo,

lo que enfatiza la importancia de su diagnóstico o descarte. El procedimiento es complejo, solo realizado en contados centros de experiencia y requiere de un abordaje multidisciplinario entre cardiólogos, neumólogos, radiólogos, hematólogos, cirujanos, anestesiólogos e intensivistas <sup>(12,13)</sup>.

**Hipertensión pulmonar por mecanismo poco claro o multifactorial (Grupo 5).** La clasificación de Dana Point agrupa en una quinta categoría a formas misceláneas de HP no incluidas en las anteriores. A su vez congrega aquellas con alguna semejanza etiológica (Tabla 1). Se enfatiza que el mecanismo de producción es posiblemente desconocido o multifactorial.

**Diagnóstico / Enfoque práctico.** La HAP es una condición poco frecuente con síntomas que pueden asociarse a enfermedades más comunes como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o insuficiencia cardíaca por lo tanto, el diagnóstico requiere de un alto nivel de sospecha. Una vez considerada, debe realizarse un plan de evaluación estructurado que permita confirmar o rechazar HAP y demostrar la etiología si lo primero es el caso. Ambos aspectos, diagnóstico definitivo y etiología, son imprescindibles para iniciar la terapéutica.

**Evaluación clínica.** La disnea es el síntoma cardinal de HP, presente en al menos 60 % de los pacientes al momento del diagnóstico. Generalmente se presenta al esfuerzo, es progresiva y se desarrolla en el curso de meses o años. Fatiga, debilidad e intolerancia al ejercicio son frecuentes. El síncope y la angina son reportados por el 40 % de los pacientes en el curso de la enfermedad.

Se debe interrogar sobre antecedentes familiares que permitan identificar el grupo de HAP familiar o asociado a mutaciones (BMPR2 o síndrome de Osler-Weber-Rendú). Historia sobre uso de anorexígenos, quimioterapia (mitomicina C, etopósido, ciclofosfamida, bleomicina), riesgo de infección VIH y trombosis venosa profunda debe



ser recogida. La presencia de ortopnea y/o disnea paroxística nocturna orientaría hacia enfermedad cardíaca izquierda mientras que fenómeno de Raynaud, artralgias y aumento de volumen en manos hacia enfermedad del colágeno vascular (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, entre otros). El antecedente de ronquido y somnolencia diurna sugiere apnea del sueño.

Al examen físico es frecuente observar un latido sistólico paraesternal izquierdo junto con prominencia de la onda “a” en el pulso venoso o de la onda “v” si existe regurgitación tricuspídea importante. A la auscultación los hallazgos comunes son: incremento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco con grados diversos de desdoblamiento (fijo en el caso de comunicación interauricular), soplo mesosistólico pulmonar, soplo holosistólico paraesternal izquierdo de regurgitación tricuspídea, tercero y/o cuarto ruidos derechos. El soplo diastólico precoz de regurgitación pulmonar se reconoce como soplo de Graham-Steel. Puede haber cianosis (cortocircuito de derecha-izquierda o alteración de la transferencia pulmonar de  $O_2$ ), dedos hipocráticos (en cardiopatía congénita o enfermedad veno-oclusiva), crepitantes (fibrosis pulmonar), ruidos respiratorios disminuidos y/o roncos (EPOC), obesidad y cifoescoliosis (apnea obstructiva), cambios cutáneos de esclerodermia o signos de insuficiencia venosa periférica <sup>(11,14,15)</sup>.

**Evaluación diagnóstica.** La evaluación diagnóstica debe realizarse en cuatro fases: sospecha, despistaje, confirmación y etiología (Figura 3).

**Sospecha.** Se sospecha el diagnóstico de HP en pacientes sintomáticos con hallazgos clínicos sugestivos (con o sin signos de enfermedades asociadas) unidos a antecedentes importantes y datos paraclínicos básicos: ECG (desviación del eje a la derecha, hipertrofia del ventrículo derecho, crecimiento de aurícula derecha) y radiología torácica (aumento de la arteria pulmonar, crecimiento de cavidades derechas).

**Despistaje.** Una vez establecida la posibilidad de HP, la prueba de tamizaje por excelencia es el ecocardiograma Doppler transtorácico. Mediante ecocardiograma transtorácico, la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) puede ser calculada con precisión aceptable. Sin embargo, el error promedio puede ser superior a los 8 mmHg con respecto al valor real obtenido por cateterismo derecho con coeficientes de correlación variables (desde 0,53 hasta 0,93 en diversos estudios). Su precisión es dependiente de la calidad del registro del flujo de regurgitación tricuspídea obtenido por lo que variables como: ventana ultrasonográfica

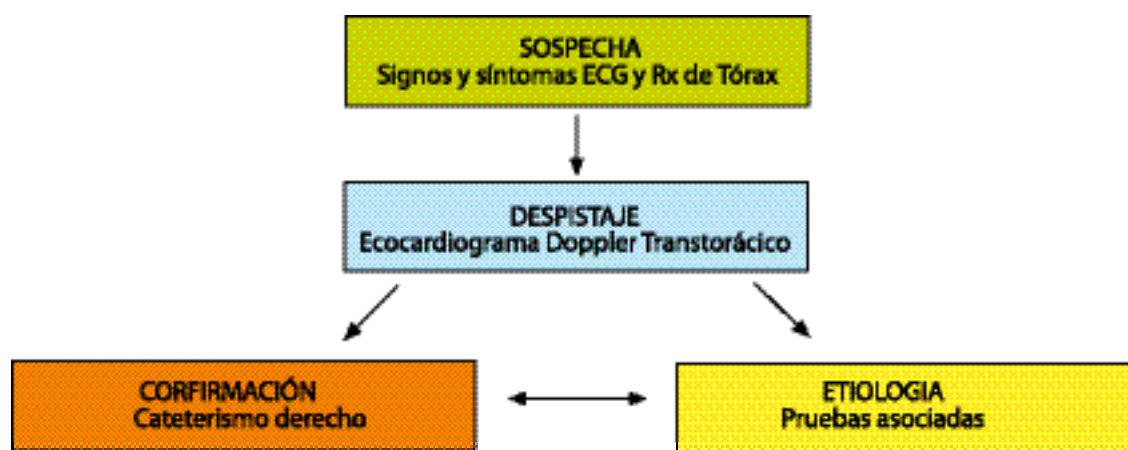


Figura 3. La evaluación diagnóstica: La combinación de sospecha, despistaje, confirmación y etiología se utilizan en la evaluación para lograr el diagnóstico de HAP.

del paciente, dirección del flujo, valor asignado a la presión de la aurícula derecha de acuerdo al porcentaje de colapso inspiratorio de la vena cava inferior y estado contráctil del ventrículo derecho entran en juego. Por tales motivos, el valor de PSAP es un estimado que debe ser confirmado mediante cateterismo derecho. Valores de PSEVD > 60 mmHg sugieren fuertemente HP sin dejar de enfatizar que para el diagnóstico de HAP se requiere el valor de la PMAP junto con los de presiones de llenado del ventrículo izquierdo y resistencias <sup>(15,16)</sup>.

**Confirmación.** El cateterismo derecho permite confirmar la presencia de HAP y determinar la severidad de la misma. Se puede excluir enfermedad del corazón izquierdo y cortocircuitos de izquierda-derecha potencialmente corregibles. Adicionalmente permite realizar la prueba de vasodilatación pulmonar con evidencia establecida en las formas idiopática, hereditaria y asociada a anorexígenos mientras que algo más controversial para las otras formas de HAP. Los valores de PMAP

y resistencias son esenciales para el diagnóstico de HAP y junto con valores de presión de aurícula derecha y gasto cardíaco tienen significado pronóstico y pueden orientar hacia terapia específica <sup>(14,15,17)</sup>.

**Etiología.** Existen pruebas diagnósticas adicionales utilizadas en el estudio del paciente con HP que tiene la capacidad de establecer la etiología del proceso patológico y por consiguiente orientar la terapéutica. Las pruebas adicionales recomendadas se enumeran en la Tabla 2.

**Pronóstico.** La HP es una enfermedad progresiva de pobre pronóstico. La sobrevida de la hipertensión arterial “primaria” (actualmente idiopática) reportada por primera vez por el National Institutes of Health (NIH) en su seguimiento de 187 pacientes entre los años 1981-1985, fue del 68%, 48% y 34% al año, 3 años y 5 años respectivamente, en una época en que no había aun tratamiento efectivo

Tabla 2  
Pruebas Asociadas en el Estado de hipertensión Pulmonar con Capacidad para Establecer Etiología

Prueba	Observaciones
Ecocardiograma Doppler	Permite evaluar disfunción diastólica o sistólica del ventrículo izquierdo, crecimiento de cavidades izquierdas o valvulopatías. Aplicando contraste (solución fisiológica agitada), se incrementa su sensibilidad para detectar cortocircuitos. Además, aporta datos como crecimiento de cavidades derechas o derrame pericárdico, que son útiles como factores pronóstico.
Gases arteriales, función pulmonar y difusión de CO	Útil para diagnosticar hipoxemia, enfermedades pulmonares asociadas (EPOC, fibrosis pulmonar, etc.) y detección precoz de HAP en enfermedad de colágeno vascular (ej; estudio de difusión en esclerodermia).
Gammagrama ventilación-perfusión	Esencial en la evaluación del paciente con HP. Un estudio de perfusión normal excluye HPTEC. Un resultado anormal generalmente justifica la realización de arteriografía pulmonar precedida o no de angiotomografía.
Angio TAC	Útil en el estudio de HPTEC. Permite distinguir enfermedad distal de proximal. Orienta la arteriografía pulmonar. No sustituye al gammagrama en el algoritmo diagnóstico de HPTEC.
Estudio de sueño	En pacientes con sospecha de apnea obstructiva para diagnóstico y terapéutica de la misma.
Pruebas para enfermedades colágeno-vasculares	Anticuerpos anti centrómero y anti nucleolar (RNP U1 y Th) en esclerosis limitada, ANA y anti DNAds en LES, etc.
Prueba de ELISA para VIH	El descarte de infección por VIH es obligado en el estudio del paciente con HP.
Otros	Pruebas de función tiroidea, descarte de hipertensión portal, sarcoidosis, anemia drepanocítica, esquistosomiasis, etc.



para la enfermedad. El advenimiento de agentes terapéuticos como los derivados de la prostaciclina, los bloqueadores de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, han permitido una mejoría de la calidad y de la esperanza de vida en estos pacientes <sup>(18)</sup>. La evolución es heterogénea de acuerdo a su etiología (Figura 4), con pacientes que pueden llegar a vivir hasta décadas como algunos portadores de cardiopatías congénitas con HAP y otros con un pronóstico mucho más severo como los portadores de esclerodermia y pacientes con VIH. Los pacientes con hipertensión portopulmonar tienen una evolución similar a la de la hipertensión pulmonar idiopática <sup>(18,19)</sup>.

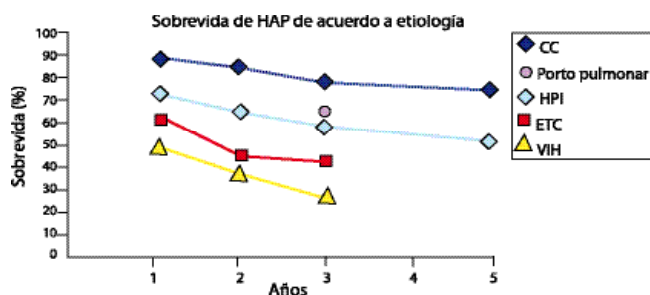


Figura 4. Sobrevida media en pacientes con HAP basada en la etiología. CC: Cardiopatías congénitas; HPI: Hipertensión pulmonar idiopática; ETC: Enfermedades del tejido conectivo; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana. Modificado de McLaughling et al <sup>(18)</sup>.

El histórico reporte del NIH en la década de los ochenta establece tres aspectos fundamentales que han venido ratificando los numerosos estudios que se han llevado a cabo a partir de entonces: 1) La sobrevida en hipertensión arterial pulmonar depende del estado funcional del ventrículo derecho. 2) La clase funcional de la World Health Organization (WHO) es un importante indicador del pronóstico y 3) La llamada ecuación regresiva que contempla tres parámetros hemodinámicos, fuertes indicadores de mal pronóstico, que son la presión media en aurícula derecha (PMAD), la presión media pulmonar (PMP) y el índice cardíaco (IC). Se consideran importantes indicadores pronósticos en

la actualidad: Clase funcional, tolerancia al ejercicio y parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos, que establecen en último término el estado funcional del ventrículo derecho ante la sobrecarga impuesta por el aumento de la presión pulmonar. Clases funcionales altas, III o IV están relacionadas con un incremento de la mortalidad, tanto en pacientes tratados como en no tratados, mientras que la no mejoría o el empeoramiento de la clase funcional pese al tratamiento médico son predictivos de pobre sobrevida <sup>(18,19)</sup>.

La tolerancia al ejercicio mediante la prueba de la caminata de los 6 minutos ha demostrado resultados que se relacionan con la sobrevida de estos pacientes. Una distancia de 250 metros separaría a aquellos con pobre expectativa de vida, de los que tienen un mejor pronóstico. En cuanto a la hemodinamia, dos parámetros siguen demostrando fuerte vigencia en la sobrevida de estos pacientes: la PMAD y el IC. El estudio ecocardiográfico, parte rutinaria en la evaluación clínica de la HP, ha proporcionado predictores de severidad relacionados con el grado de la falla del ventrículo derecho y que incluyen el área indexada de la aurícula derecha, el derrame pericárdico y la desviación del septum interventricular. Por último, marcadores bioquímicos han sido estudiados para ser incluidos como pronosticadores de la evolución de la enfermedad. Un valor del Pro N terminal del péptido natriurético tipo B > 1,400 pg/mL identifica a pacientes con pobre pronóstico. La detección crónica de troponina T parece ser un marcador de lesión progresiva del ventrículo derecho y por lo tanto igualmente asociado a mal pronóstico <sup>(20,21)</sup>.

**Seguimiento.** El seguimiento variará de acuerdo con el estado clínico del paciente, el tipo de tratamiento y su respuesta al mismo y tiene como objetivo principal detectar precozmente el empeoramiento del paciente para establecer los cambios pertinentes en la terapéutica. Una vez iniciado el tratamiento se hace un seguimiento de su evolución utilizando las mismas variables mencionadas para establecer el pronóstico inicial. Los trabajos de investigación siguen su marcha tratando de establecer cuáles son los marcadores

más idóneos para monitorear la evolución de la enfermedad de acuerdo a la respuesta a los fármacos empleados.

En la mayoría de los trabajos de investigación para evaluar el efecto del tratamiento en HP, se realizan controles de los parámetros pronósticos a las 4, 8, 12 y 16 semanas, encontrándose por lo general cambios significativos a las 12 semanas, por lo que se recomienda una primera valoración a los tres meses. La mejoría de la clase funcional y la mayor tolerancia al ejercicio medida por la caminata de los 6 minutos, además de que representan una mejoría inmediata de la calidad de vida del paciente, se consideran de acuerdo a los diferentes trabajos realizados, como signos de que el pronóstico a más largo plazo será más satisfactorio. Por el contrario el no mejoramiento o el empeoramiento de la clase funcional, una distancia < 380 m en la caminata de los 6 minutos, podrían ser indicación de reevaluar la terapéutica. Es recomendable evaluar clase funcional y capacidad al ejercicio cada tres meses. La función del ventrículo derecho puede ser monitoreada con el ecocardiograma y la resonancia magnética. Mientras que la presión pulmonar medida a través del estudio ecocardiográfico no se considera un parámetro predictor de sobrevida, si lo son los ya mencionados con anterioridad: Área de aurícula derecha, desviación del septum interventricular y el derrame pericárdico <sup>(22)</sup>.

En cuanto al estudio hemodinámico se debate aun cuando está indicado realizar un nuevo estudio aunque en muchos pacientes se realiza al cabo de un año de iniciado el tratamiento, especialmente en aquellos que reciben por vía subcutánea o endovenoso análogos de la prostaciclina para ajustar dosis o bien en los que se plantea la necesidad de reevaluar la terapia. Pacientes que persisten en clase funcional III o IV y cuyo estudio hemodinámico revele una presión en aurícula derecha >15 mmHg o un IC <2 l/min/m<sup>2</sup> deben ser considerados para trasplante pulmonar o terapia combinada y septostomía. En cuanto a los marcadores bioquímicos, además del péptido natriurético cerebral (BNP), se investigan recientemente otros como los valores séricos de la creatinina en los pacientes con HP del grupo I. La titulación de la

creatinina sérica es fácil de obtención y refleja la condición de estos pacientes por ser su elevación una consecuencia de la perfusión renal disminuida por la falla ventricular derecha. Por otra parte los portadores de HP pueden tener una sensibilidad renal disminuida al péptido natriurético lo que vincula al riñón a la función cardíaca en HP <sup>(23)</sup>.

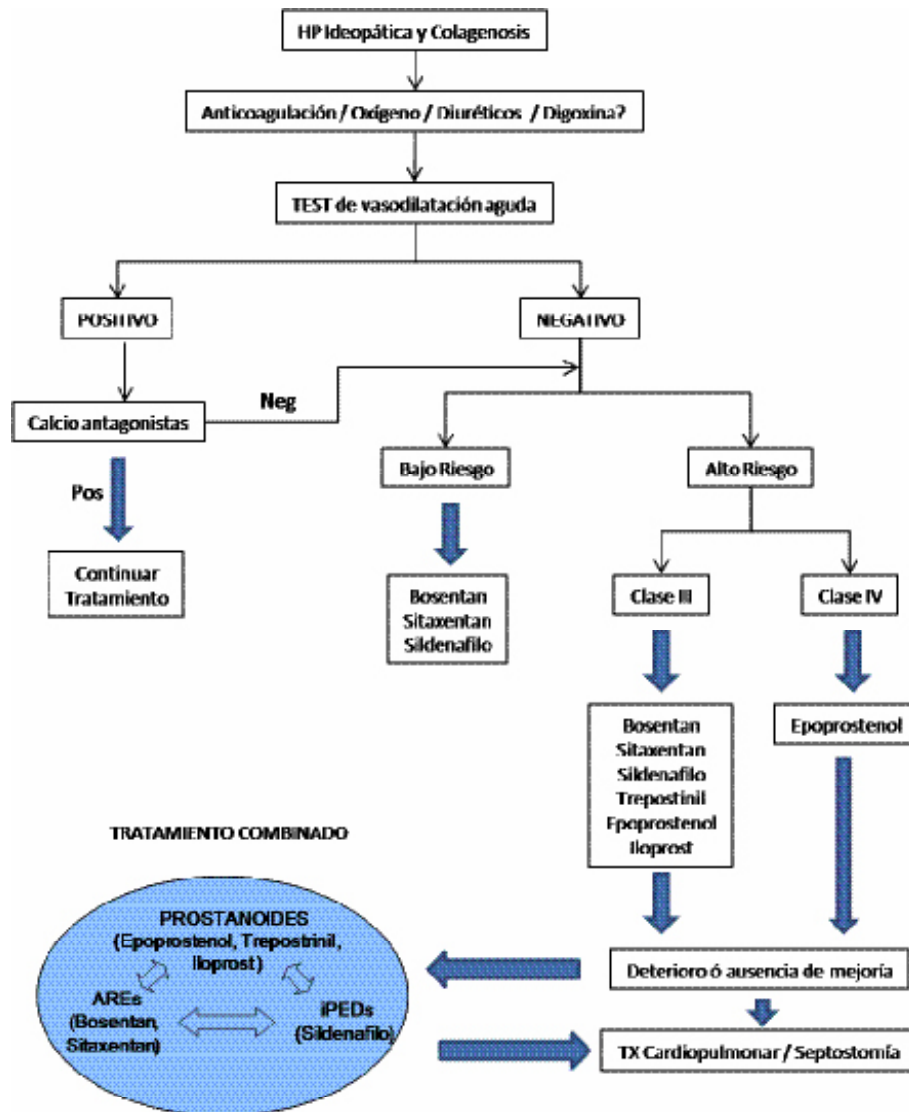
**Tratamiento convencional y vasodilatador pulmonar específico.** Distintas sociedades tanto europeas como norteamericanas han establecido guías de práctica clínica basadas en grados de recomendación y nivel de evidencia para cada estrategia <sup>(24,25)</sup>.

**Tratamiento convencional.** La oxigenoterapia domiciliaria debe prescribirse a aquellos pacientes, que presentan insuficiencia respiratoria en condiciones basales y a aquellos que presentan descenso de la saturación arterial de oxígeno con ejercicios habituales. Los pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha mejoran dramáticamente tras la administración de diuréticos del asa tales como furosemida, que reducen la precarga ventricular derecha. Su combinación con espironolactona puede resultar particularmente útil. El uso de digital se reserva para casos refractarios o en presencia de fibrilación auricular para control de la respuesta ventricular. La base racional para el uso de anticoagulantes orales en HAP radica por una parte, en la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo venosos como insuficiencia cardíaca y sedentarismo, y por otra, por la presencia de un estado protrombótico local. La meta terapéutica es alcanzar un INR entre 2-3 <sup>(26)</sup>.

En líneas generales, el tratamiento de HAP se inicia con anticoagulación oral (si no existe contraindicación), diuréticos y oxígeno para mantener la saturación de oxígeno > 90 %. Es recomendable referir el paciente a un centro especializado para proseguir con los estudios de cateterismo derecho y prueba de vasodilatación aguda, utilizando óxido nítrico o iloprost inhalados o epoprostenol o adenosina endovenosos. Los pacientes respondedores serán tratados con

antagonistas de calcio, evaluando su eficacia a los 3-6 meses de tratamiento. Se considera una respuesta positiva a una reducción de la PMAP >10 mmHg con valor absoluto final <40 mmHg sin deterioro del gasto cardíaco. La administración crónica de altas dosis de calcio-antagonistas prolonga la supervivencia de los pacientes respondedores en la prueba vasodilatadora aguda. Los fármacos más utilizados son diltiazem y nifedipino. Las dosis a las que han demostrado ser eficaces son relativamente

elevadas, 240-720 mg/día de diltiazem y 120-240 mg/día de nifedipino. Menor experiencia existe con amlodipino a dosis de 20-40 mg/día. Se considera que el tratamiento es eficaz si la clase funcional de la *World Health Organization* (WHO) es I o II y la PSP cercana a los valores normales. Si no se logran estos objetivos está indicado iniciar tratamiento con fármacos específicos. La indicación de antagonistas de canales de calcio sin prueba vasodilatadora no es recomendada y en general altamente desaconsejable (27).



**Figura 5.** Tratamiento de HAP. Luego de tratamiento convencional se decide el uso o no de antagonistas de canales de calcio de acuerdo a prueba vasodilatadora aguda. Dependiendo de la clase funcional de la World Health Organization (WHO) se utilizan vasodilatadores pulmonares específicos. Si no hay respuesta favorable se sustituyen o se combinan. (Clase III, clase IV: Clase funcional de la NYHA).

Tratamiento vasodilatador pulmonar específico. Los no respondedores o respondedores con falta de eficacia a los 3-6 meses en clase funcional III-IV pueden ser divididos en 2 categorías: Una primera con perfil de alto riesgo caracterizado por formas más severas y evolucionadas de la enfermedad que requieren un manejo terapéutico más agresivo. Otra segunda con perfil de bajo riesgo representado por formas moderadas o severas de la enfermedad pero sin datos de mal pronóstico tales como síncope, derrame pericárdico, BNP >180 pg/mL o caminata de 6 minutos <380 m. El objetivo del tratamiento es llevar o mantener a los pacientes en un perfil de bajo riesgo. Luego del inicio de tratamiento y mediante evaluaciones periódicas cada 3-6 meses se establece la respuesta al tratamiento. Si es favorable, el tratamiento se mantiene mientras que si se encuentran características de alto riesgo se realizan las modificaciones terapéuticas necesarias para modificar su perfil de riesgo ya sea mediante la sustitución o la combinación de fármacos específicos. La elección concreta del fármaco depende de la disponibilidad local, vía de administración, efectos secundarios, experiencia y conocimiento del fármaco por el médico responsable y finalmente de la preferencia del paciente. En Venezuela se dispone de bosentan, trepostinil, iloprost y sildenafil.

**Prostanoides.** El Epoprostenol se considera la primera línea de tratamiento para el paciente con HP en clase funcional IV ya que ha demostrado eficacia en términos de supervivencia en este subgrupo. Se administra por vía intravenosa continua a través de un catéter central permanente de silicona de una sola luz tipo Hickman. El catéter se tuneliza subcutáneamente a lo largo de la línea paraesternal, abocando a piel su extremo proximal a nivel del quinto espacio intercostal. La interrupción de la administración puede producir efecto rebote y graves complicaciones y por tanto, debe reinstaurarse en el período más breve posible. Iloprost es un análogo de la prostaciclina con una vida media sérica de 20-25 minutos administrado por vía inhalada con dosis habitual de 6 a 9 sesiones de inhalación diarias. Trepostinil es el análogo de la prostaciclina con

vida media más larga (2-3 h) lo cual permite su administración por vía subcutánea. El principal efecto secundario es el dolor e inflamación local en el punto de infusión que requiere medidas terapéuticas específicas y puede obligar al cambio de tratamiento. Puede ser administrado por vía IV. Se esperan presentaciones orales e inhaladas del medicamento.

**Antagonistas de los receptores de endotelina (ARE).** Bosentan es un antagonista dual de los receptores A y B de endotelina-1 (ET-1) con administración oral. Se puede producir toxicidad hepática reversible (incremento superiores a 3 veces del límite superior de lo normal de transaminasas) en el 8 % de los pacientes, lo que obliga a la monitorización mensual del perfil hepático. Tiene efectos teratogénicos por lo que está contraindicado en el embarazo. Interacciona con los anticonceptivos orales disminuyendo su eficacia y con la Glibenclamida, incrementando el riesgo de toxicidad hepática. Fue aprobado por la Unión Europea para los pacientes clase funcional II (WHO) basado en el estudio EARLY (*Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic PAH Patients*). Sitaxentan es un antagonista selectivo del receptor A de ET-1 con menor riesgo de toxicidad hepática y de interacciones con otros fármacos. Parece tener similar perfil de eficacia requiriendo igualmente control de función hepática mensual y ajuste de anticoagulación <sup>(28)</sup>.

**Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5).** El único inhibidor de la fosfodiesterasa-5 aprobado para el tratamiento de HAP es el sildenafil. La dosis recomendada es de 20 mg c/8 horas, aunque se ha empleado en dosis hasta cuatro veces superiores. Interacciona con algunos fármacos antirretrovirales y exige ajuste de dosis. Nunca puede utilizarse conjuntamente con nitratos por riesgo de hipotensión grave <sup>(29)</sup>.

**Tratamiento combinado.** El tratamiento combinado con fármacos de distintas categorías

está indicado si con un régimen de monoterapia no se alcanza situar al paciente en un perfil de bajo riesgo y aceptable control de la HAP. El tratamiento combinado consiste en utilizar simultáneamente 2 ó 3 grupos de medicamentos: prostanoides con PDE5, prostanoides con ARE, ARE con PDE5, prostanoides con ARE y PDE5. Actualmente existen diversos ensayos clínicos para valorar la eficacia de las diversas combinaciones de fármacos <sup>(30)</sup>.

**Conclusiones.** El escenario de las enfermedades vasculares pulmonares se encuentra en evolución constante. Nuevas estrategias terapéuticas se investigan lo que con seguridad generará cambios a futuro sobre el modo como se tratan los pacientes con diversas formas de HP. Para la fecha, el abordaje mediante un equipo multidisciplinario con experiencia en el diagnóstico, seguimiento, pronóstico y opciones terapéuticas sobre la patología es la recomendación más sensata para asegurar una distribución racional de los recursos. Ciertamente, la oferta asistencial para estos enfermos ha sido nutrida.

## REFERENCIAS

1. Fourth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; in press.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(Suppl):5-12.
3. Rich S, Rabinovitch M. Diagnosis and Treatment of Secondary (Non-Category 1) Pulmonary Hypertension *Circulation.* 2008;118:2190-2199.
4. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107:216-223.
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. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J.* 2007;30:1103-1110.
7. Yuan JXJ, Rubin LJ. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: The need for multiple hits. *Circulation.* 2005;111:534-538.
8. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1272-1279.
9. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006;114:1417-1431.
10. Humbert M. Update in Pulmonary Hypertension 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:574-579.
11. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1527-1538.
12. Fedullo KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-1472.
13. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2006;113:2011-2020.
14. McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126:14-34.
15. Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2007;28:59-73.
16. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104:2797-802.
17. National Pulmonary Hypertension Centers of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart.* 2008; 94:1-41.
18. Humbert M. Improving survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:218-220.
19. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical. C practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):78-92.
20. Fijałkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal Brain Natriuretic Peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129:1313-1321.
21. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijałkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac Troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108:844-848.

22. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:170-184.
23. Shah SJ, Thenappan T, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;117:2475-2483.
24. Galie N, Torbicki A, Barst R, Datevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:523-566.
25. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2004;126(Suppl):35-62.
26. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical Therapy for pulmonary arterial hypertension. Update ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131:917-928.
27. Ghofrani HA, Wilkins MW, Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension circulation. 2008;118:1195-1201.
28. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-100.
29. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-2157.
30. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149:521-530.