

## Resúmenes de la I Reunión Iberoamericana SEPAR-SMNYCT de Hipertensión Pulmonar

### Hipertensión pulmonar: sospecha clínica

Arbo-Orze G

Presidente de la SPN, Paraguay.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define por la presencia de una presión media en la arteria pulmonar superior a 25 mmHg en reposo o superior a 30 mmHg en ejercicio. Caracterizada por una remodelación de las pequeñas arterias pulmonares que ocasiona un aumento de la resistencia vascular y falla del ventrículo derecho. Se presenta en la forma idiopática, pero también está presente en otras entidades: enfermedades del colágeno, enfermedades cardíacas congénitas, hipertensión portal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, virus de la inmunodeficiencia y drogas anorexígenas, entre otras causas secundarias.<sup>1</sup> El proceso diagnóstico de la HAP requiere de una serie de estudios para confirmar que existe y determinar la causa subyacente, la clasificación clínica, evaluar el daño funcional y hemodinámico. Los síntomas más frecuentes observados incluyen: disnea, fatiga, síncope, dolor de pecho, palpitaciones, edema de miembros inferiores, fenómeno de Raynaud, en pacientes en los que no encontramos otros signos claros de enfermedad cardiopulmonar. En ocasiones, ante el hallazgo de pulsos en el borde paraesternal izquierdo que puede corresponder a la arteria pulmonar, o un segundo ruido cardíaco

aumentado, o presencia de soplos derechos, debemos sospechar hipertensión pulmonar. En principio, el proceso diagnóstico parecería rápido y fácil; sin embargo, sabemos que transcurre un tiempo considerable de 2 años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica, según los registros de la NIH<sup>2</sup> (1981-1985) mientras en los registros recientes de REVEAL<sup>3</sup> (2006-2007) son de 1.1 años. Estudios como los de Humbert<sup>4</sup> confirman que un 75% de los casos se encuentra en Grado Funcional III de la New York Heart Association (NYHA) con una media de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de 27 meses. Brown<sup>5</sup> demuestra que 1/5 de los pacientes en el grupo de estudio REVEAL tuvieron un retraso diagnóstico de 2 años, siendo los pacientes jóvenes y con antecedentes respiratorios los más propensos. Con relación a los estudios especializados, los de la función pulmonar mostraron restricción, asociado a una disminución de la difusión de monóxido de carbono con leve hipoxemia sin retención de bióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). La radiografía de tórax en etapas iniciales es inespecífica y, en la mayoría de los casos, la detección precoz es posterior a una ecocardiografía que ocurre en un chequeo de rutina.<sup>6</sup> Hemos logrado avances importantes en la materia, sobre todo a nivel de tratamiento con resultados en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, en la etapa de detección precoz es donde aún estamos en déficit, tal vez por la falta de registros nacionales o de estudios sistematizados en grupo de riesgos, como así también mayor educación en la población médica y general.

#### REFERENCIAS

1. Peacock AJ. *Prevention and early diagnosis of pulmonary hypertension*. Eur Respir Mon 2003;27:227-242.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study*. Ann Intern Med 1987;107:216-223.
3. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. *The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension*. Chest 2012;141:354-362.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-1030.
5. Brown LM, Chen H, Halpern S, et al. *Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry*. Chest 2011;140:19-26.
6. Manual SEPAR de Procedimientos. *Técnicas y Procedimientos en hipertensión pulmonar*. Comité Científico de SEPAR. Barberá JA, Bueno N, Chamorro E, et al. Publicaciones Permanyer; 2004.

#### ✉ Correspondencia:

Dr. Guillermo A. Arbo Oze de Morvil,  
Presidente de la Sociedad Paraguaya de  
Neumología.  
Correo electrónico:  
guillermoarbo@gmail.com

### Pruebas de esfuerzo en hipertensión pulmonar

Santos LF

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba,  
España.

En condiciones fisiológicas, el organismo obtiene energía con base a un metabolismo aeróbico. El esfuerzo físico comporta un aumento de la demanda de O<sub>2</sub> que pone en marcha la respuesta inmediata de los sistemas orgánicos implicados. Aumenta la ventilación y la perfusión alveolar, con lo que se incrementa el intercambio gaseoso pulmonar. También se incrementa el gasto cardíaco y la microcirculación periférica con el fin de mantener el metabolismo aeróbico. Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) sufren disnea y fatiga como síntomas fundamentales. Reflejan la hiperventilación ocasionada por

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

el descenso del intercambio gaseoso y la incapacidad de mantener un gasto cardíaco adecuado como consecuencia del aumento de la resistencia vascular pulmonar. Las pruebas de esfuerzo cuantifican el grado de tolerancia y limitación al ejercicio en pacientes con HAP, permiten definir la estabilidad y progresión de la enfermedad y tienen interés pronóstico. Las más utilizadas son la prueba de marcha durante seis minutos (PM6M) y la ergoespirometría o prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP). La PECP realiza una valoración objetiva del esfuerzo y cuantifica en forma directa la carga de trabajo. Requiere de una tecnología compleja y costosa, además, precisa de un médico experto para su realización e interpretación. Existen diversos protocolos para la realización de la PECP según el incremento de la carga. El dispositivo utilizado para el ejercicio puede ser un cicloergómetro o un tapiz rodante. Los datos medidos son integrados en un ordenador dotado de un software que los presenta para el análisis final.<sup>1</sup> Las principales variables analizadas por la PECP y alteradas en la HAP son: a) descenso del consumo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ,  $VO_{2pico}$ ) que expresa la reducción de la capacidad de ejercicio máximo; b) reducción del umbral anaeróbico ( $VO_{2AT}$ ) que indica un inicio precoz de la glucólisis anaeróbica; c) descenso del pulso de oxígeno ( $VO_2/HR$ ), expresión de la reducción del gasto cardíaco; d) aumento del espacio muerto fisiológico (VD/VT) que indica la ventilación normal en áreas mal perfundidas, y e) el aumento del equivalente respiratorio de  $CO_2$  ( $VE/VCO_2$ ) que informa de la incapacidad para mantener un intercambio gaseoso adecuado. La PECP está sometida a diversas contraindicaciones, relacionadas sobre todo con trastornos cardiovasculares.<sup>2</sup> Amén de su complejidad, la falta de estandarización y de validación en HAP son los factores limitantes fundamentales de la PECP. La prueba PM6M es una prueba sencilla y reproducible. Requiere un nivel de infraestructura y un coste mínimos. Es una prueba de ejercicio submáximo, útil para evaluar la capacidad funcional en pacientes con HAP que presentan un deterioro moderado o grave. En la actualidad, es el único método validado para estimar la capacidad funcional en pacientes con

HAP y es utilizada como *end-point* en los protocolos que evalúan la respuesta a la terapia médica en HAP. Los datos recogidos durante la PM6M son la distancia recorrida, la disnea percibida (escala de Börg), la tensión arterial, la saturación de  $O_2$  y la frecuencia cardíaca, así como los síntomas e incidencias ocurridos. La prueba tiene escasas contraindicaciones.<sup>3</sup> Las principales ventajas de la PM6M derivan de su sencillez y bajo coste; si bien, tiene importantes limitaciones ya que depende de la motivación y de las medidas antropométricas de los pacientes, su repetición conlleva un efecto de aprendizaje y tiene un efecto techo, que la hace incapaz de detectar variaciones clínicas en pacientes que caminan más de 450 m. La distancia recorrida en la PM6M predice la supervivencia en pacientes con HAP; la supervivencia a tres años de los que recorren más de 330 m es casi cinco veces superior a los que no superan esta distancia.<sup>4</sup> El punto de corte se eleva hasta los 380 m si consideramos a los pacientes tratados con epoprostenol durante 3 meses.<sup>5</sup>

#### REFERENCIAS

1. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. *ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:211-277.
2. Normativa SEPAR. *Pruebas de ejercicio cardiopulmonar*. Arch Bronconeumol 2001;37:247-268.
3. ATS Committee on Proficiency Standard for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-117.
4. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:487-492.
5. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*. J Am Coll Cardiol 2002;40:780-788.

#### ✉ Correspondencia:

Dr. Francisco Santos Luna, Servicio de Neumología. Unidad de Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España. Correo electrónico: fsantos1957@hotmail.com

## Marcadores biológicos en el seguimiento del paciente con hipertensión arterial pulmonar

Ruiz ILA

Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España.

La aparición de nuevos tratamientos con fármacos vasodilatadores pulmonares, ha permitido modificar el pronóstico de una parte importante de los pacientes diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar (HAP). Una vez establecido el diagnóstico y antes de la elección de un tratamiento específico es indispensable tratar de conocer, tanto la gravedad como el pronóstico de la enfermedad. Sólo de esta forma seremos capaces de diseñar una estrategia terapéutica y de seguimiento destinada a tratar de mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida de nuestros pacientes. El uso de biomarcadores no invasivos podría constituir una opción atractiva para este fin. En la tabla 1 se resumen los principales parámetros biológicos con posibles implicaciones tanto en el pronóstico como en el seguimiento de la enfermedad. De entre todos ellos, los más conocidos son: **Péptido natriuréticos**. Los más estudiados han sido el péptido natriurético cerebral (BNP)<sup>1</sup> y su derivado NT-pro-BNP;<sup>2</sup> este último más estable y con mayor vida media. Ambos son marcadores de estrés miocárdico y su incremento en el seguimiento de los pacientes con HAP se ha correlacionado con la presencia de disfunción del ventrículo derecho. Diversos trabajos han documentado su valor tanto para el seguimiento como en el pronóstico de los pacientes afectados de este cuadro. Su utilidad viene limitada por la falta de especificidad ya que el valor se puede encontrar elevado en diferentes circunstancias clínicas (edad, fallo ventricular izquierdo, hemorragia subaracnoidea, cirrosis, etc.). Su determinación está recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología para el seguimiento de estos pacientes.<sup>3</sup> **Ácido úrico**. Producto final del metabolismo de las purinas. Su elevación en el contexto de esta enfermedad es indicativa de hipoxia tisular (por hipoxemia y/o bajo gasto car-

**Tabla 1.** Biomarcadores en la HAP.

Péptido natriurético atrial (ANP)
BNP
NT-pro-BNP
Adrenomodulina
Proteína C reactiva
Troponina T
Dímero D
Proteína transportadora de ácidos grasos específica del miocardio
Endotelina
Factor von Willebrand
Ácido úrico
LDL colesterol
Ancho de banda eritrocitario
ST2
Bilirrubina
Diversas citoquinas...

díaco). Su valor se correlaciona con los datos hemodinámicos, la respuesta al tratamiento vasodilatador y puede tener valor pronóstico; sin embargo, su determinación puede verse influenciada por el empleo concomitante de diuréticos o la presencia de insuficiencia renal, entre otros factores.<sup>4</sup>

**Troponina T.** Es un marcador de necrosis miocárdica utilizado con frecuencia en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, o en la estratificación pronóstica del paciente con un embolismo pulmonar. Su presencia en el contexto del paciente con HAP es indicativo de severidad.<sup>5</sup> **¿Y el futuro?**

Recientemente, varios artículos han puesto de relieve el papel del ancho de banda eritrocitario (RDW),<sup>6</sup> HDL colesterol<sup>7</sup> o la determinación de diversas citoquinas como marcadores pronósticos en los pacientes con HAP. Su valor dentro de la estrategia de manejo de estos pacientes está todavía por definirse. **Conclusión:** A pesar de la existencia de múltiples moléculas, actualmente no existe ningún biomarcador «ideal» para el seguimiento y la estratificación pronóstica de los pacientes diagnosticados de una HAP. Su interpretación aislada puede inducir a errores por lo que debe integrarse en el conjunto de otros parámetros con significado pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of

right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-208.

2. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, *et al.* Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-1321.
3. Gallé N, Hoepfer M, Humbert M, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.
4. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, *et al.* Serum uric acid levels correlate with severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:487-492.
5. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, *et al.* Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844-848.
6. Rhodes C, Wharton J, Howard L, *et al.* Red cell distribution with outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011;97:1054-1060.
7. Heresi G, Aytakin M, Newman J, *et al.* Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:661-668.

### ✉ Correspondencia:

Dr. Luis Alberto Ruiz Iturriaga, Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España.  
Correo electrónico: luisalberto.ruiziturriaga@osakidetza.net

## Cateterismo cardíaco derecho durante el seguimiento del paciente con hipertensión arterial pulmonar

Londoño VA

Clinica Cardiovascular, Santa María, Medellín, Colombia.

A pesar de que la ecocardiografía transtorácica es un estudio no invasivo, de uso co-

mún y poco costoso para evaluar la función y la anatomía del corazón, su sensibilidad y especificidad por sí solas, no son lo suficientemente buenas para diagnosticar y tratar la hipertensión arterial pulmonar (HAP).<sup>1,2</sup> El cateterismo cardíaco derecho (CCD) se considera el patrón de oro para el diagnóstico inicial de la HAP (presión arterial pulmonar media-PAPm > 25 mmHg), en especial la del grupo I y IV.<sup>3-5</sup> Tiene un porcentaje bajo de complicaciones serias (1.1%), la mayoría de ellas son leves y de fácil resolución como neumotórax, hematomas en el sitio de inserción del catéter y bradicardia que responde a la atropina. La mortalidad es baja en sitios de referencia (0.05%).<sup>6</sup> El CCD es importante en la valoración de la severidad de la HAP y del pronóstico (medición de gasto cardíaco, resistencia vascular pulmonar y presión de la aurícula derecha), y su papel es fundamental en el manejo inicial del paciente con HAP grupo I, cuando se lleva a cabo la prueba de reactividad vascular (PRV). El paciente reactivo (disminución de PAPm de 10 mmHg y descenso de la misma, por debajo de 40 mmHg) tiene, en general, mejor pronóstico (90% de supervivencia a 5 años), que el paciente no reactivo.<sup>7-9</sup> El CCD en el seguimiento del paciente con HAP es claro cuando la respuesta en la PRV fue positiva (aproximadamente el 12.6%), porque la mitad de estos pacientes dejan de serlo entre los primeros seis a 12 meses del inicio del tratamiento con calcio antagonistas; motivo por el cual, conviene identificarlos a tiempo para cambiar el tratamiento lo antes posible y así evitarles complicaciones potencialmente fatales.<sup>7-9</sup> En los pacientes con PVR negativa, no es tan evidente la conveniencia del CCD de seguimiento y la frecuencia para generalizar una posición, toda vez que no existen datos concluyentes que demuestren la necesidad de llevarlo a cabo cada tres, cuatro, seis ó 12 meses. Muchos consensos, guías y opiniones de expertos recomiendan practicar CCD varias veces al año. Los argumentos a favor de estas posiciones son optimizar el tratamiento hasta alcanzar las metas propuestas de la estrategia terapéutica basada en lograr objetivos específicos, y posiblemente racionalizar los costos, ya que cualquier cambio en la terapia, en cuanto a escalamiento se refiere, se traduce en multiplicar

los gastos de una manera considerable.<sup>10,11</sup> La estrategia de manejo a largo plazo y el escalamiento de la terapia de los pacientes con HAP, basada en el seguimiento clínico y ayudas diagnósticas diferentes al CCD, de manera cuidadosa y personalizada, ajustada a sus necesidades, en centros de referencia, con enfoque multidisciplinario es otra alternativa a tener en cuenta en muchos de los sitios que siguen pacientes con HAP. Ambas posiciones deben ser permanentemente evaluadas y complementadas a la luz de nuevas evidencias clínicas, que permitan establecer la verdad en cuanto al papel del CCD en el seguimiento del paciente con HAP.

## REFERENCIAS

- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. *Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004;43:40S-47S.
- Rubin LJ; American College of Chest Physicians. *Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines Executive summary*. Chest 2004;126:4S-6S.
- Humbert M, McLaughlin VV. *The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension Introduction*. J Am Coll Cardiol 2009;54(Suppl 1):S1-S2.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*. Eur Heart J 2009;30:2493-2537.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. *ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association*. Circulation 2009;119:2250-2294.
- Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. *Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers*. J Am Coll Cardiol 2006;48:2546-2552.
- Rumbak MJ, Cox J, Dray D, et al. *The right heart catheterization for the pulmonologist. The diagnosis, management, and prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension*. Clin Pulm Med 2010;17:239-243.
- Escribano P, Barberà JA, Suberviola V. *Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar*. Rev Esp Cardiol 2010;63:583-596.
- Gómez MA, Escribano P. *Protocolos de actuación en hipertensión arterial pulmonar*. España: Edimsa; 2010.p.1-133.
- Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al. *Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)*. Arch Bronconeumol 2008;44:87-99.
- Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeier J. *Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J 2005;26:858-863.

### ✉ Correspondencia:

Dr. Alejandro Londoño Villegas, internista y neumólogo. Clínica Cardiovascular, Santa María, Medellín, Colombia.  
Correo electrónico: alv@une.net.co

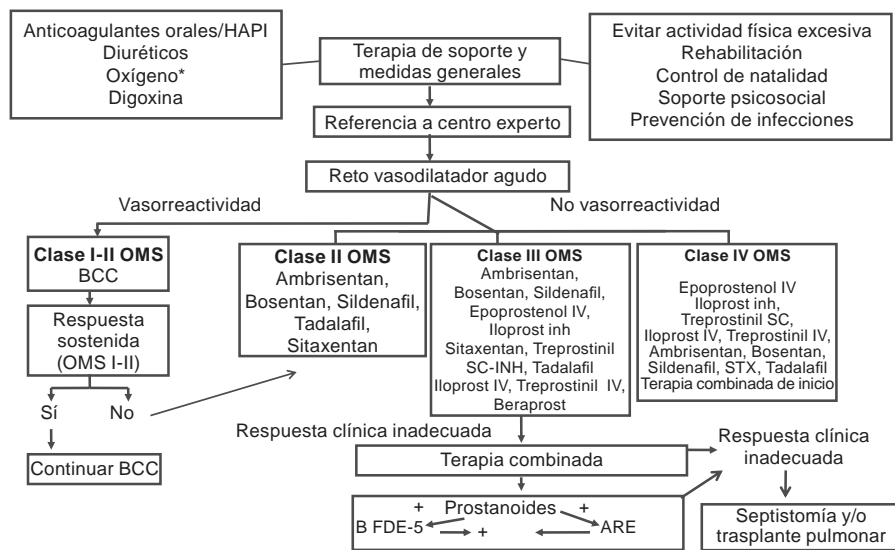
## Protocolo terapéutico actual de la hipertensión arterial pulmonar

Pulido ZT

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», México.

**Introducción:** En los últimos años, el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha sufrido avances importantes gracias al mejor conocimiento de su fisiopatología y a la identificación de la disfunción endotelial como principal alteración en el desarrollo de las lesiones vasculares características.<sup>1</sup> Esta disfunción endotelial se caracteriza por un desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras.<sup>1</sup> Aunque la HAP sigue siendo una enfermedad progresiva e incapacitante, el manejo médico ha modificado su historia natural. Actualmente se encuentran aprobados por las instancias reguladoras en diversas partes del mundo, 6 medicamentos que ejercen su función ya sea estimulando o bloqueando sustratos de tres vías principales que están alteradas: la de la prostaciclina, de la endotelina (ET) y la del óxido

nítrico (ON).<sup>2</sup> **Vía de la prostaciclina:** La producción de prostaciclina está disminuida en pacientes con HAP, por lo que su reemplazo de manera exógena ha demostrado tener beneficio. Todos los fármacos de esta familia han demostrado mejoría en hemodinamia, en clase funcional, calidad de vida y tiempo hacia el deterioro clínico en pacientes con HAP. Los análogos de la prostaciclina aprobados son: epoprostenol,<sup>3</sup> ioprost<sup>4</sup> y treprostinil.<sup>5</sup> El beraprost, un prostanoides oral, está en proceso de aprobación.<sup>6</sup> **Vía de la endotelina:** La ET-1 es uno de los vasoconstrictores endógenos más potentes y juega un papel importante en la vasoconstricción y remodelación de la vasculatura pulmonar. Se han descrito niveles elevados de ET-1 en plasma y en tejido vascular pulmonar en pacientes con HAP.<sup>7</sup> Por otro lado, se ha demostrado que el bloqueo de los receptores de endotelina produce vasodilatación y regresión de las lesiones vasculares pulmonares. Actualmente se encuentran disponibles un bloqueador no selectivo de los receptores ETA y ETB de endotelina (bosentan)<sup>8</sup> y un bloqueador selectivo del receptor ETA (ambrisentan).<sup>9</sup> **Vía del óxido nítrico:** El ON es un potente vasodilatador que una vez que se produce en la célula endotelial, viaja a la célula de músculo liso vascular donde estimula la producción de guanilato ciclasa soluble (GCS). La GCS, a su vez, aumenta los niveles del segundo mensajero guanosin monofosfato cíclico (GMPC) produciendo relajación vascular. Pacientes con HAP tienen niveles disminuidos de ON y de ON sintetasa.<sup>10</sup> La fosfodiesterasa-5 (FDE-5) es una enzima que se expresa abundantemente en el endotelio vascular pulmonar y es la encargada de inactivar al GMPC al hidrolizarlo, inhibiendo la vasodilatación producida por éste. En la actualidad existen dos fármacos bloqueadores de la FDE-5 aprobados para pacientes con HAP, el sildenafil<sup>11</sup> y el tadalafil.<sup>12</sup> **Protocolo de tratamiento:** El desarrollo de protocolos de investigación y estudios controlados, multicéntricos ha hecho que el tratamiento de la HAP haya pasado de estar basado en la clínica a ser un tratamiento basado en la evidencia,<sup>13</sup> con lo que se ha podido disminuir la mortalidad de estos pacientes en 43% y el número de hospitalizaciones en 61%.<sup>14</sup> El tratamiento actual de la HAP debe ser visto como una estrategia compleja que



**Figura 1.** Protocolo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Abreviaturas: HPI, hipertensión arterial pulmonar idiopática; OMS, Organización Mundial de la Salud; BBC, bloqueadores de los canales de calcio; IV, intravenoso; SC, subcutáneo; inh, inhalado; BFDE-5, bloqueadores de fosfodiesterasas-5; ARE, antagonistas de receptores de endotelina. Modificado de referencia 14.

incluye la evaluación de la severidad, medidas generales y de soporte, evaluación de la vasorreactividad, estimación de la eficacia y combinación de diferentes medicamentos e intervenciones (figura 1).<sup>14,15</sup> Es importante señalar que este abordaje debe realizarse en centros con experiencia suficiente en el diagnóstico y manejo de enfermedades vasculares pulmonares. Una vez que se sospecha HAP, el paciente debe ser referido a un centro experto para la realización del cateterismo cardiaco derecho y confirmar el diagnóstico. Al momento del cateterismo se deberá realizar el reto vasodilatador para identificar a pacientes respondedores. Aunque el porcentaje de estos pacientes es de menos del 10%, es importante identificarlos ya que éstos se benefician del uso de calcio-antagonistas a largo plazo.<sup>16</sup> Los pacientes deben ser clasificados de acuerdo a su clase funcional (clase funcional modificada de la OMS), ya que de esto dependerá qué tipo de terapia específica se debe de iniciar. Si el paciente se encuentra en clase funcional II o III, la recomendación es iniciar con medicamentos que se administran por vía oral. Si el paciente se encuentra en clase funcional IV se recomienda iniciar con medicamentos intravenosos. Aunque la evidencia no es concluyente, si no se dispone de terapia

intravenosa y el paciente se encuentra en etapas avanzadas de la enfermedad, se recomienda doble o triple terapia de inicio. La decisión de cuándo agregar o modificar la terapia inicial (combinación secuencial de medicamentos con diferente mecanismo de acción) dependerá de la respuesta y evolución del paciente. Esta respuesta deberá evaluarse con base en diversos parámetros clínicos que son importantes para determinar la severidad, estabilidad y pronóstico de la enfermedad. Pacientes que no responden a terapia farmacológica máxima deberán ser evaluados para ver si son candidatos a septostomía atrial y, en última instancia, trasplante pulmonar.<sup>14,15</sup> En resumen, el tratamiento de la HAP ha sufrido cambios importantes gracias a la aparición de nuevos fármacos. Los pacientes deberán ser evaluados de forma regular (cada 3 meses) en centros especializados protocolizando su atención, lo cual permite optimizar los recursos disponibles y mejorar su supervivencia.

**REFERENCIAS**

1. Said SI. *Mediators and modulators in pulmonary arterial hypertension.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006;291:547-558.

2. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. *Treatment of pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med 2004;351:1425-1436.
3. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. *Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension.* N Engl J Med 1998;338:273-277.
4. Hoeper MM, Schwarze M, Eherding S, et al. *Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue.* N Engl J Med 2000;342:1866-1870.
5. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, 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.
6. Barst RJ, McGoorn M, McLaughlin VV, et al. *Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension.* J Am Coll Cardiol 2003;41:2119-2125.
7. Dupuis J, Hoeper MM. *Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J 2008;31:407-415.
8. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med 2002;346:896-903.
9. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. *Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension.* J Am Coll Cardiol 2005;46:529-535.
10. Pepke-Zaba J, McNeill K. *Inhaled nitric oxide.* In: Peacock AJ, Rubin LJ, editors. *Pulmonary circulation, diseases and treatment.* 2nd ed. Arnold, London; 2004. p.282-293.
11. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med 2005;353:2148-2157.
12. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. *Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension.* Circulation 2009;119:2894-2903.
13. Galie N, Manes A, Negro L, et al. *A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension.* Eur Heart J 2009;30:394-403.
14. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.* Eur Heart J 2009;30:2493-2537.
15. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. *ACCF/AHA 2009 Expert Consensus*

*Document on Pulmonary Hypertension.*  
J Am Coll Cardiol 2009;53:1573-1619.

16. Sitbon O, Humbert M, Jais X, *et al.* Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Tomás R. Pulido Zamudio, Jefe de Cardioneumología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano No.1-4to piso. México D.F., 14080  
Correo electrónico: tpulido@prodigy.net.mx

## A favor: Terapia combinada de inicio en el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Matsuno FA

Complejo Hospitalario San Pablo. Policlínico Peruano-Japonés, Lima-Perú.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad compleja, no muy frecuente, caracterizada por un aumento de la resistencia vascular pulmonar; sigue un curso desfavorable e inexorablemente, lleva a una insuficiencia cardíaca derecha y muerte del paciente si no recibe tratamiento específico adecuado.<sup>1</sup> Ha ocurrido un considerable avance en el conocimiento de esta enfermedad; se conoce el desarrollo, la patología, el proceso de inflamación, la genética, así como las bases moleculares y celulares de la HAP. En los últimos 17 años, es decir, desde 1995 con la aprobación del primer fármaco vasodilatador, han aparecido nuevas formas de tratamiento que permiten un pronóstico alentador en estos pacientes. Desde esa fecha, los datos estadísticos históricamente han cambiado, pero algunos pacientes tienen aún un mal pronóstico y presentan un rápido deterioro clínico. Las nuevas terapias con énfasis en el lecho vascular endotelial pulmonar, que actúan con diferentes mecanismos de acción, reconocen una primera línea de monoterapia, pero también existe un considerable interés en la importancia de la terapia escalonada o terapia de combinación que se sugiere puede ser de inicio en un paciente determinado. La terapia

de combinación usando dos o más clases de fármacos en forma simultánea, es una forma de tratamiento escalonado, esto es una opción atractiva debido a que los fármacos utilizados actúan en tres distintos mecanismos de acción: 1) la vía de la prostaciclina; 2) la vía de la endotelina, y 3) la vía del óxido nítrico.<sup>2</sup> La vía de la prostaciclina induce a la vasodilatación arterial pulmonar y la inhibición del crecimiento de la célula muscular lisa, el fármaco que representa esta vía es el epoprostenol que fue el primero aprobado para el tratamiento de HAP y otros dos derivados, el iloprost y treprostnil. La endotelina circulante causa proliferación, hipertrofia, fibrosis, inflamación y vasoconstricción en los pacientes con HAP. El primer fármaco aprobado fue bosentan y otros análogos como ambrisentan y sitaxentan. En la vía del óxido nítrico está representado por los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 como sildenafil y tadalafil que producen vasodilatación e inhibición de la proliferación de la célula muscular lisa.<sup>2</sup> Hay tres vías diferentes donde la terapia de combinación puede ser aplicada en los pacientes con HAP: a) secuencial, b) terapia de combinación de inicio y c) *step-down*. La terapia de combinación de inicio, a pesar de considerarse una forma más agresiva, podría prevenir el deterioro clínico porque modula las alteraciones vasculares en tres blancos diferentes, mejorando la condición clínica del paciente sin aumentar su toxicidad.<sup>3</sup> Las recomendaciones para terapia combinada de inicio tienen aún un sentido poco claro; según el documento producido en Dana Point, USA, indican una evidencia de recomendación de IIA a IIB; en un reciente artículo<sup>4</sup> en donde se produce un análisis del uso de la terapia de combinación, y se incorporan también casos observacionales que podrían disminuir la objetividad del análisis final. Se han publicado también otros metaanálisis del uso de terapia combinada<sup>5,6</sup> que mejoran los parámetros clínicos y hemodinámicos, pero no tienen efecto sobre la mortalidad. Las terapias potenciales de combinación incluyen antagonistas de receptor de endotelina con prostanoides; antagonistas de receptor de endotelina con inhibidores de fosfodiesterasa 5; prostanoides con inhibidores de fosfodiesterasa 5 y la combinación de las tres clases de drogas. Los primeros

estudios de experimentación en animales mostraban que la terapia de combinación tendría algún efecto benéfico en comparación a su uso en forma independiente, como se demuestra en ratas inducidas HAP por drogas.<sup>7</sup> En un estudio reciente observacional del uso inicial de la combinación de bosentan y epoprostenol en los pacientes clase III-IV de HAP idiopática, hereditaria y asociada a anorexígenos, muestran mejoría en la clase funcional, aumentan su capacidad de ejercicio, mejoran los parámetros hemodinámicos y la sobrevivencia comparado con epoprostenol solo.<sup>8</sup> En el grupo de pacientes que usaron terapia de combinación, la sobrevida fue de 100, 94, 94 y 74% al 1, 2, 3 y 4 años, respectivamente, en comparación con el grupo de monoterapia que fue de 96, 85, 77 y 60% en el mismo período de tiempo. Otro parámetro medido fue la resistencia vascular pulmonar (RVP) al inicio y en la siguiente evaluación después de 3 a 4 meses, la RVP en el grupo que recibe terapia combinada fue de  $-48\% \pm 17\%$  vs.  $-29\% \pm 17\%$  de monoterapia. En los diferentes estudios desarrollados en relación con la terapia combinada iniciaremos con la descripción de los 5 proyectos de estudios randomizados evaluados en el metaanálisis. El estudio BREATHE-2 realizado en el 2004, evalúa la eficacia del uso de epoprostenol EV y bosentan PO en 33 pacientes de clase funcional NYHA III y IV. Los parámetros de éxito en este estudio favorecen al grupo que usó terapia de combinación, sobre todo a nivel hemodinámico, pero estadísticamente no es significativo; interesantemente se observa una discreta disminución de efectos colaterales o indeseables en el grupo de la terapia de combinación sugiriendo que la adición de bosentan podría tener un efecto supresor sobre el epoprostenol disminuyendo su actividad sobre el sistema autónomo simpático.<sup>9</sup> En el siguiente ensayo clínico STEP (Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension),<sup>10</sup> 67 pacientes recibieron por 4 meses bosentan y luego se randomizaron para recibir iloprost o placebo. En el grupo que recibió iloprost después de 12 semanas hubo una mejoría en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) aumentando desde el basal a 29 y 30 m, tanto antes de la inhalación como después de la inhala-

ción, respectivamente. La clase funcional también mejoró en un 34% en comparación con placebo en 6%. En el estudio COMBI (2006) se evaluó la eficacia de la combinación de bosentan e iloprost inhalado estadísticamente, no mostró diferencia a favor de la combinación en relación con el parámetro de la PC6M, comparado con el estudio STEP que sí mostró una diferencia estadística, esto es debido quizás a que el tamaño de la población fue menor y/o la condición clínica fue de mayor progresión de la enfermedad.<sup>11</sup> En el grupo de estudio PACES (Pulmonary Arterial hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil) cuyo período de estudio fue desde el 2003 al 2006 y multicéntrico, se evaluaron 267 pacientes demostrando una mejoría en el grupo de pacientes con tratamiento de combinación en la PC6M incrementando a la semana 18 la distancia de 28.8 m y también demuestran una mejoría en los parámetros hemodinámicos.<sup>12</sup> En el estudio TRIUMPH-I<sup>13</sup> se evalúa la eficacia de adicionar teprostinil inhalado a la terapia con bosentan o sildenafil y se estudiaron 235 pacientes de clase funcional NYHA III y IV; los objetivos primarios mostraron mejorar la distancia en la PC6M, mejorar la calidad de vida y la capacidad de ejercicio. La terapia de combinación en los pacientes portadores de HAP ha creado una nueva forma de terapia que desde su punto de vista de acción es atractiva y lógica, pero ésta está destinada a pacientes que tienen una pobre respuesta inicial y podría usarse de inicio en pacientes cuya clase funcional esté más comprometida, pero aún no existe un consenso de evidencia mayor debido a que los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la actualidad están desarrollados por una población no muy numerosa y el tiempo de evolución ha sido corto; tal vez se requiera ensayos clínicos de mayor población de pacientes y de tiempo mayor, pero los resultados hasta hoy se muestran alentadores para este grupo de pacientes cuya cura está muy distante o su deterioro resulta inexorable.

## REFERENCIAS

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. *Guidelines for Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task*

- Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT).* Eur Heart J 2009;30:2493-2537.
2. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. *Treatment of pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med 2004;351:1425-1436.
  3. Toews ML, Bylund DB. *Pharmacologic principles for combination therapy.* Proc Am Thorac Soc 2005;2:282-289.
  4. Abraham T, Wu G, Vastey F, Rapp J, Saad N, Balmir E. *Role of combination therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension.* Pharmacotherapy 2010;30:390-404.
  5. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. *Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis.* Cardiology 2011;120:157-165.
  6. Fox BD, Shimony A, Langleben D. *Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension.* Am J Cardiol 2011;108:1177-1182.
  7. Itoh T, Nagaya N, Fujii T, et al. *A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats.* Am J Respir Crit Care Med 2004;169:34-38.
  8. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. *Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study.* J Heart Lung Transplant 2012;31:150-158.
  9. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. *Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary artery hypertension: BREATHE-2.* Eur Respir J 2004;24:353-359.
  10. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. *Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension.* Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1257-1263.
  11. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. *Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J 2006;28:691-694.
  12. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, 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.
  13. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. *Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial.* J Am Coll Cardiol 2010;55:1915-1922.

## ✉ Correspondencia:

Dr. Alberto Matsuno Fuchigami, neumólogo. Complejo Hospitalario San Pablo. Policlínico Peruano-Japonés. Lima-Perú.  
Correo electrónico: Alberto.matsuno@gmail.com

## Contra: Tratamiento combinado de entrada en la hipertensión arterial pulmonar

Román BA

Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

En los años ochenta se estableció que los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) avanzada y sin tratamiento presentaban una mortalidad superior al 50% en tres años.<sup>1</sup> Esta evolución tan agresiva de la HAP la equipara a la evolución de algunos tumores malignos. En la época actual, los datos sobre supervivencia han mejorado de forma ostensible. Así, según datos del registro francés la supervivencia al año y tres años es de 87 y 67%, respectivamente;<sup>2</sup> por su parte, datos de un registro americano encuentran una supervivencia del 86 y 69% a uno y tres años<sup>3</sup> y el REVEAL<sup>4</sup> encontró una supervivencia de 88 y 72% en el mismo período. La supervivencia hallada en los pacientes incluidos en el Registro Español (en prensa) está en cifras similares. Estos datos son alentadores, pero todavía estamos lejos de unos resultados óptimos. Ante la aparición en el mercado de los resultados de desarrollo clínico de una decena de fármacos, se planteó la necesidad de consensuar la manera de utilizarlos para el mejor beneficio de los pacientes. Los últimos consensos publicados sobre el tema muestran que con la evidencia disponible, la mejor recomendación que se puede realizar sobre el inicio del tratamiento específico de estos pacientes es empezar con un solo fármaco e ir añadiendo progresivamente nuevos fármacos si la respuesta al primero no se considera satisfactoria.<sup>5</sup> Es lo que se conoce como tratamiento orientado por objetivos que fue descrito inicialmente en Alemania.<sup>6</sup> Ciertamente, desde la medicina basada

en la evidencia no hay datos que indiquen que el tratamiento combinando más de un fármaco de entrada tenga ningún papel en el manejo de los pacientes. La afirmación anterior se basa en el análisis de cómo se ha llegado a las evidencias actuales del tratamiento combinado. La mayor parte de los estudios sobre tratamiento combinado son series de pacientes y son muy pocos los ensayos clínicos publicados. Existen tres posibles combinaciones dobles. La combinación de antagonistas de los receptores de la endotelina con prostanoides cuenta con varios estudios incluyendo el más antiguo, el BRÉATE-2 que combina bosentan con epoprostenol,<sup>7</sup> el estudio STEP<sup>8</sup> de iloprost con bosentan y un estudio similar en Alemania que fue negativo.<sup>9</sup> Otras combinaciones de treprostinil inhalado con bosentan también ha sido estudiada. La segunda posibilidad es la asociación de un antagonista de los receptores de la endotelina con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 que, *a priori*, es muy interesante para el clínico, cuenta con muy escasos estudios. Los más relevantes son el estudio PHIRST<sup>10</sup> y los estudios COMPASS.<sup>11</sup> Por último, la combinación de inhibidores de fosfodiesterasa-5 y prostanoides cuyo estudio más importante es el estudio PACES en el que se compara epoprostenol solo o con sildenafil en 267 pacientes.<sup>12</sup> Otros estudios sobre la combinación de sildenafil e iloprost inhalado también son relevantes.<sup>13,14</sup> **Conclusiones:** Con la información que existe hoy en la literatura, no se puede hacer una recomendación específica de qué combinación de tratamiento es la adecuada y cuándo introducirla. Por lo tanto, las estrategias de combinación que están siendo utilizadas dependen exclusivamente de la opinión del médico que las indica. Aunque la gravedad de la enfermedad y el número creciente de fármacos disponibles invitan a explorar el efecto de la combinación de los mismos, desde la evidencia actual no se puede recomendar el uso de tratamiento combinado de inicio en pacientes con HAP.

## REFERENCIAS

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156-163.
3. 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.
4. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, *et al.* Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-172.
5. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.
6. Hoeper MM, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:858-863.
7. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, *et al.* Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-359.
8. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, *et al.* Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-1263.
9. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, *et al.* Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:691-694.
10. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, *et al.* Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-2903.
11. Gruenig E, Michelakis E, Vachiery JL, *et al.* Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1343-1352.
12. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, *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.
13. Wilkens H, Guth A, Konig J, *et al.* Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-1222.
14. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, *et al.* Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-164.

## ✉ Correspondencia:

Dr. Antonio Roman Broto, Servei de Pneumologia. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.  
Correo electrónico: aroman@vhebron.net

## Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica

Jiménez CD

Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS y Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España.

La enfermedad tromboembólica venosa es una patología frecuente, con una incidencia aproximada de un caso por cada 1,000 habitantes al año.<sup>1</sup> Los objetivos del tratamiento son: 1) prevenir la extensión del trombo, las recurrencias y la muerte; y 2) evitar las secuelas a largo plazo, fundamentalmente el síndrome postrombótico y la hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). El estudio epidemiológico español sobre enfermedad tromboembólica venosa puso de manifiesto que la tasa anual de altas con el diagnóstico de tromboembolia de pulmón (TEP) en el Sistema Nacional de Salud fue 35.9 por 100,000 habitantes al año (para el año 2003).<sup>2</sup> La HPTEC es una enfermedad con una morbilidad asociada significativa. El evento desencadenante es la presencia de uno o varios trombos que obstruyen el lecho vascular pulmonar, lo que produce un aumento de las resistencias vasculares, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha.<sup>3,4</sup> Sin embargo, cada vez se atribuye un papel mayor a la arteriopatía pulmonar hipertensiva como partícipe en la aparición y en la progresión de esta enfermedad.<sup>5</sup> La incidencia de HPTC sintomática es aproximadamente del 4% en pacientes que sobreviven dos años a un episodio agudo de TEP. Esto supone que la tasa anual de pacientes con HPTC alcanzaría 1.4



por 100,000 habitantes al año en España. Muchos pacientes no manifiestan síntomas como disnea, hemoptisis o insuficiencia cardiaca derecha hasta fases avanzadas de la enfermedad;<sup>3,5</sup> esto hace que el diagnóstico precoz sea difícil. En la mayoría de los casos, el tratamiento se realiza cuando la enfermedad está avanzada, lo que empeora el pronóstico. La endarterectomía es el tratamiento de elección de los pacientes con HPTC.<sup>5</sup> No obstante, entre el 10 y el 50% de los pacientes evaluados son rechazados para la cirugía y es un procedimiento quirúrgico mayor asociado a un alto riesgo perioperatorio.

## REFERENCIAS

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, *et al.* Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based, study. Arch Intern Med 1998;158:585-593.
2. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Disponible en: [http://www.fesemi.org/grupos/etromboembolica/publicaciones/estudio\\_etv.pdf](http://www.fesemi.org/grupos/etromboembolica/publicaciones/estudio_etv.pdf)
3. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. Proc Am Thorac Soc 2006;3:564-567.
4. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2004;23:637-648.
5. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006;3:608-614.

### ✉ Correspondencia:

Dr. David Jiménez. Servicio de Neumología y Departamento de Medicina. Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS y Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España.  
Correo electrónico: djc\_69\_98@yahoo.com

## Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica. Diagnóstico y tratamiento

Olivares JD

Hospital de Clínicas Caracas y Centro Médico Docente «La Trinidad», Venezuela.

**Diagnóstico:** Todos los pacientes con hipertensión pulmonar (HP) inexplicada deben ser evaluados para confirmar la presencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC). La sospecha debe ser mayor cuando el paciente se presenta con una historia de tromboembolismo venoso anterior. Los sobrevivientes de una embolia pulmonar aguda deben tener un seguimiento después del episodio agudo para detectar signos o síntomas de HPTC. A los pacientes con embolia pulmonar aguda que muestren signos de HP o disfunción del ventrículo derecho en cualquier momento durante su estancia hospitalaria se les debería practicar una ecocardiografía de seguimiento después de haber recibido el alta (normalmente, 3-6 meses) para determinar si la HP se resolvió. En pacientes con HP inexplicada se recomienda realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión para excluir la HPTC. Una gammagrafía de ventilación/perfusión normal la descarta. La tomografía axial computarizada (TC) de múltiples cortes por angiografía está indicada cuando la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión es indeterminada o muestra defectos de perfusión. Incluso en la era de los modernos escáneres de TC con múltiples cortes, no existe suficiente evidencia que indique que una TC por angiografía normal excluya la presencia de una HPTC operable. Cuando la gammagrafía de ventilación/perfusión y/o la TC por angiografía muestran signos compatibles con la HPTC, es necesario referir al paciente a un centro con experiencia en el manejo médico y quirúrgico de estos casos. Para determinar la estrategia terapéutica adecuada, normalmente se utilizan herramientas invasivas como el CCD y la angiografía pulmonar tradicional. La angiografía coronaria es aconsejable en candidatos a una endarterectomía (EAP) y con factores de riesgo para una enfermedad de la arteria coronaria. Con el fin de minimizar los riesgos y los procedimientos repetidos, estas investigaciones tendrían que ser llevadas a cabo en el centro experto en lugar de los hospitales de referencia.<sup>1-3</sup> El diagnóstico final de la HPTC se basa en la presencia de HP precapilar (PAP media  $\geq$  25 mmHg, PCP  $\leq$  15 mmHg, RVP  $>$  2 unidades Wood) en pacientes con múltiples trombos/émbolos oclusivos

crónicos/organizados en las arterias pulmonares elásticas (principal, lobular, segmentaria, subsegmentaria). **Tratamiento:** Los pacientes con HPTC deben recibir anticoagulación de por vida, normalmente con antagonistas de vitamina K regulados a un INR entre 2.0 y 3.0. La decisión acerca de cómo tratar a los pacientes con HPTC debería tomarse en un centro con experiencia con base en un debate interdisciplinario entre internistas, radiólogos y cirujanos expertos. La endarterectomía es el tratamiento elegido para los pacientes con HPTC, puesto que es una opción potencialmente curativa. Como norma, no debería considerarse que un paciente sea inoperable mientras el caso no haya sido revisado por un cirujano con experiencia. La detallada evaluación y selección preoperatoria del paciente, la técnica, la experiencia quirúrgica y el meticuloso manejo postoperatorio son prerequisites esenciales para conseguir el éxito después de esta intervención.<sup>4</sup> La selección de pacientes para la cirugía depende del alcance y la ubicación de los trombos organizados en relación con el grado de HP, de la edad y las comorbilidades. Los trombos organizados proximales representan la indicación ideal, mientras que las obstrucciones más distales pueden impedir un procedimiento eficaz. Tras una intervención efectiva, la resistencia vascular pulmonar (RVP) puede descender drásticamente y la hemodinámica pulmonar puede ser casi normal. Un centro tiene suficiente experiencia en este campo si realiza al menos 20 operaciones al año con una tasa de mortalidad  $<$  10%. La terapia específica de fármacos para la HAP puede desempeñar un papel en los pacientes de HPTC, principalmente para tres casos diferentes: a) si el paciente no es un candidato para la cirugía; b) si se considera que el tratamiento preoperatorio es apropiado para mejorar las hemodinámicas, y c) si el paciente se presenta con HP sintomática residual/recurrente tras la endarterectomía pulmonar. Varios estudios clínicos no controlados parecen indicar que los prostanoideos, los inhibidores de endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 pueden producir beneficios hemodinámicos y clínicos en los pacientes con HPTC, sin importar si se consideraba a esos pacientes operables o inoperables.<sup>5,6</sup> El único ensayo clínico

aleatorizado y controlado con placebo que ha abordado hasta ahora la seguridad y la eficacia del tratamiento médico fue el estudio Bosentan Effects in iNopEable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension (BENEFIT), que investigó los efectos del bosentan en pacientes con HPTC inoperable durante un período de 16 semanas.<sup>7</sup> Este estudio reveló un descenso significativo en la RVP en el grupo del bosentan, pero no se produjo ningún cambio en la caminata de 6 minutos (PM6M), en la clase funcional ni en el tiempo de empeoramiento clínico. Con estos datos limitados, es necesario llevar a cabo más estudios para obtener datos fiables a largo plazo acerca de los efectos de las terapias médicas en pacientes con HPTC, y estos pacientes deberían tratarse dentro de los ensayos clínicos siempre que fuera posible. En la actualidad no se ha aprobado ninguna terapia médica ni en Europa ni en Estados Unidos para la HPTC. El trasplante pulmonar bilateral es una opción para los casos avanzados que no encajan en la EAP.

## REFERENCIAS

1. *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Nazzareno Galiè (coordinador) (Italia)\*, Marius M. Hoeper (Alemania), Marc Humbert (Francia), Adam Torbicki (Polonia), Jean-Luc Vachiery (Francia), Joan Albert Barberà (España), Maurice Beghetti (Suiza), Paul Corris (Reino Unido), Sean Gaine (Irlanda), J. Simon Gibbs (Reino Unido), Miguel Ángel Gómez-Sánchez (España), Guillaume Jondeau (Francia), Walter Klepetko (Austria), Christian Opitz (Alemania), Andrew Peacock (Reino Unido), Lewis Rubin (Estados Unidos), Michael Zellweger (Suiza) y Gerald Simonneau (Francia). *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehp297.
2. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al. *Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery BSEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)*. Rev Esp Cardiol 2008;61:170-184.
3. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. *Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers*. J Am Coll Cardiol 2006;48:2546-2552.
4. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, et al. *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2004;23:637-648.
5. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. *Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2004;23:595-600.
6. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. *Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2007;30:922-927.
7. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. *Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial*. J Am Coll Cardiol 2008;52:2127-2134.

### ✉ Correspondencia:

Dr. Douglas Olivares, Médico internista-neumólogo. Hospital de Clínicas Caracas y Centro Médico Docente La Trinidad. Director Técnico Fundación Venezolana de Hipertensión Pulmonar, Caracas, Venezuela. Correo electrónico: olivaresdouglas@gmail.com

## Riesgo de hipertensión pulmonar, estudio de poblaciones

Carmona AE

Hospital Clínico de Maracaibo, Venezuela.

La hipertensión pulmonar (HP) reúne un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce la falla ventricular derecha y a la muerte prematura.<sup>1</sup> Afecta a 15-50 personas por millón de habitantes adultos y tiene una incidencia de 2.4 casos por millón al año.<sup>2</sup> Existe una gran heterogeneidad de condiciones clínicas que pueden producir HP. La HP secundaria está asociada con personas en edad avanzada (edad promedio de 50

± 15 años)<sup>3</sup> que pueden presentar desórdenes concomitantes (fibrosis pulmonar, cardiopatía izquierda), y la HP idiopática a personas jóvenes. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática es más común en las mujeres que en los hombres (proporción mujeres/hombres, 1.7:1)<sup>4</sup> y su distribución racial es homogénea. En la clasificación actualizada de HP las distintas entidades que la producen están separadas en cinco grupos: 1) HAP, 2) HP asociada a enfermedad de ventrículo izquierdo, 3) HP asociada con enfermedad pulmonar y/o hipoxemia, 4) hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) y 5) enfermedades misceláneas.<sup>5</sup> Según un estudio llevado a cabo por Gabbay E, et al. en un laboratorio de endocardiografía,<sup>6</sup> la prevalencia de la HP (definida por una presión arterial pulmonar (PAP) sistólica > 40 mmHg) entre 4,579 pacientes fue del 10.5%. De los 483 casos con HP, el 78.7% padecía cardiopatía izquierda (grupo 2), el 9.7% tenía enfermedades pulmonares e hipoxemia (grupo 3), el 4.2% tenía HAP (grupo 1) y el 0.6%, HPTC (grupo 4) y fue imposible definir el diagnóstico del 6.8% restante. La HAP idiopática corresponde con enfermedades esporádicas, sin ningún antecedente familiar de HAP ni factor desencadenante conocido. Cuando la HAP se desarrolla en un contexto familiar, se detectan mutaciones de línea germinal en el receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2 en al menos el 70% de los casos.<sup>7</sup> En el subgrupo de la HAP asociada, el 15.3% tiene enfermedades del tejido conectivo (ETC) (sobre todo, esclerosis sistémica), el 11.3% cardiopatías congénitas (CC), el 10.4% hipertensión portal, el 9.5% HAP asociada al uso de anorexígenos y el 6.2% estaba infectado por VIH.<sup>2</sup> Se han identificado un número de factores de riesgo para el desarrollo de la HAP y se definen como cualquier factor o enfermedad de los que se sospeche que puedan llegar a desempeñar un papel predisponente o facilitador en el desarrollo de la enfermedad. Los factores de riesgo se clasificaron en definitivos, probables, posibles o improbables, según la fuerza de su asociación con la HP y su probable papel causal (tabla 1). En conclusión, es fundamental conocer y saber utilizar la clasificación de HP. Con ella se puede ver qué patologías están asociadas a esta enfermedad y permite al clínico tener

**Tabla 1.** Nivel de riesgo actualizado de fármacos y toxinas que inducen a la hipertensión arterial pulmonar.

Definitivo	Posible	Probable	Improbable
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminorex</li> <li>• Fenfluramina</li> <li>• Dexfenfluramina</li> <li>• Aceite de colza tóxico</li> <li>• Benfluorex</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocaína</li> <li>• Fenilpropanolamina</li> <li>• Hierba de San Juan</li> <li>• Agentes quimioterapéuticos</li> <li>• Inhibidores de recaptación selectiva de serotonina</li> <li>• Pergolida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfetaminas</li> <li>• L-triptófano</li> <li>• Metanfetaminas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonceptivos orales</li> <li>• Estrógenos</li> <li>• Humo de tabaco</li> </ul>

F.I: Galìè N, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar.

una mayor sospecha. Paso fundamental en el diagnóstico.

## REFERENCIAS

1. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2007;131:1917-1928.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-1030.
3. Naval N. *Epidemiología de la hipertensión pulmonar*. Insuf Card 2009;5:192-196.
4. Melero MJ. *Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar*. Insuf Card 2009;4:23-26.
5. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-54.
6. Gabbay E, Yeow W, Playford D. *Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study*. Am J Resp Crit Care Med 2007;175:A713.
7. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. *Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2009;54:S32-S42.

### ✉ Correspondencia:

Dr. Andrés Eduardo Carmona Rubio, médico investigador. Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Clínico de Maracaibo, Venezuela.  
Correo electrónico: carmonarubio@gmail.com

## Estudios genéticos en pacientes con riesgo de hipertensión arterial pulmonar

Baloira VA

Complejo Hospitalario de Pontevedra, España.

El famoso axioma latino *primum non nocere* es fundamental para la práctica de una buena medicina. En lo que se refiere a la realización de estudios genéticos en población de riesgo esto adquiere unas dimensiones especiales. El descubrimiento de las mutaciones en el gen que codifica BMPR2 como factor causal de la mayor parte de las hipertensiones pulmonares hereditarias<sup>1</sup> supuso uno de los mayores hitos en la investigación de la patogenia de esta enfermedad, pero a su vez abrió interrogantes importantes. Algo más del 70% de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) tienen mutaciones en BMPR2, pero el ser portador de estas mutaciones confiere un riesgo no mayor del 20% de padecer la enfermedad. Actualmente se han descrito más de 250 diferentes mutaciones en la mayor parte de los 13 exones de que consta el gen. Hasta un 20% de pacientes con HAP esporádica también son portadores de alguna de ellas.<sup>2,3</sup> Para que un consejo genético sea útil se han de cumplir una serie de premisas: conocer el gen patológico, correlación genotipo-fenotipo, penetrancia completa, posibi-

lidad de prevenir la enfermedad, entre otras. Además de BMPR2 existen también algunos trabajos que apuntan a otros genes en los que algunos polimorfismos serían más prevalentes en pacientes con HAP, pero a los que es difícil de dar un papel patogénico claro, como por ejemplo el que codifica la proteína transportadora de serotonina<sup>4</sup> o la sintasa del óxido nítrico. Por el momento, la familia del factor transformante de crecimiento Beta (TGF $\beta$ ) a la que pertenece BMPR2 o ALK1 asociado a HAP en telangiectasia hemorrágica hereditaria<sup>5</sup> es el principal actor. Sabemos que más del 70% de pacientes con un familiar afectado por HAP tendrán alguna mutación en BMPR2. Algún trabajo ha mostrado que los portadores asintomáticos de estas mutaciones tienen frecuentemente una respuesta anormal de la presión arterial pulmonar al esfuerzo,<sup>6</sup> aunque desconocemos la trascendencia real que ello puede tener. Un detalle que sí tiene importancia clínica es la anticipación genética, es decir, la aparición de la HAP en descendientes es más precoz con lo cual los síntomas y el hipotético desenlace fatal también ocurren antes. En cada nueva generación. En general, no hay grandes diferencias en cuanto a presentación clínica y evolución de los pacientes con HAP hereditaria respecto a los que tienen HAP esporádica, salvo que aparece en promedio unos 10 años antes.<sup>7</sup> Respecto al hecho de ser portador asintomático de una mutación en BMPR2 se pueden hacer algunas consideraciones: supone, como ya hemos comentado anteriormente, un 20% de posibilidades de desarrollar la enfermedad, se puede transmitir a los hijos y que ellos sí desarrollen HAP clínica, pero no se debe olvidar que un 80% no la van a desarrollar nunca. Muy probablemente saberse portador de esta mutación puede conllevar una sensación falsa de enfermo grave con toda la angustia que ello genera, limitaciones laborales y, en el caso de niños, problemas mucho más importantes, incluso de cierto rechazo social. Hacer un estudio genético a familiares de pacientes portadores de mutaciones también puede tener la parte positiva de detectar miembros de la familia que no son portadores, lo que sin duda supone un alivio notable para el individuo y, además, en el caso

de ser portador podría permitir hacer un seguimiento incluyendo ecocardiografía que quizá facilitaría un inicio más precoz del tratamiento con los efectos favorables que ello puede tener. Existe un gran desconocimiento en la población general sobre la HAP y mucho más sobre la base genética de la enfermedad. Quizá ante la sospecha de una forma hereditaria lo idónea sea explicar claramente la situación a las familias y que cada individuo decida si quiere realizarse un estudio genético o no, o bien los padres en caso de niños menores de edad.

## REFERENCIAS

1. Deng Z, Morse JH, Slager SL, *et al.* *Familial primary pulmonary hypertension (Gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene.* Am J Hum Genet 2000;67:737-474.
2. Thomsom JR, Machado RD, Pauciulo MW, *et al.* *Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- $\beta$  family.* J Med Genet 2000; 37:741-745.
3. Baloira A, Vilariño C, Leiro V, Valverde D. *Mutaciones en el gen que codifica BMPR2 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar esporádica.* Arch Bronconeumol 2008;44:29-34.
4. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, *et al.* *Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension.* J Clin Invest 2001;108:1141-1150.
5. Trembath RC, Thomsom JR, Machado RD, *et al.* *Clinical and molecular genetics features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia.* N Engl J Med 2001;345:325-334.
6. Grünig E, Jansen B, Mereles D, *et al.* *Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene.* Circulation 2000;102:1145-50.
7. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, *et al.* *Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation.* Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1377-1383.

### ✉ Correspondencia:

Dr. Adolfo Baloira Villar, Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, España.  
Correo electrónico:  
adolfo.baloira.villar@sergas.es

## Registros y consensos de hipertensión arterial pulmonar en Latinoamérica

Flores BMV

Unidades de Neumología y Cuidados Intensivos, Hospital Centro Médico, Guatemala, Guatemala.

En los últimos años se han producido importantes avances en la atención clínica y especialmente en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), con mejoría significativa de la expectativa de vida de los pacientes con las formas más graves de la enfermedad. Estas innovaciones se han reflejado en el desarrollo de Guías de Práctica Clínica Basado en Evidencia, elaboradas por sociedades científicas internacionales y consensos de expertos en el área, que constituyen la referencia actual para el diagnóstico y tratamiento de la HAP. Las guías clasifican la utilidad, eficacia del procedimiento y/o tratamiento en grados de recomendación y niveles de evidencia. De las guías se desprenden aspectos importantes que inciden en la atención de los pacientes: 1) Para el manejo correcto de la HAP, especialmente las formas más graves se requiere de técnicas y personal especializado con experiencia en la enfermedad. 2) La atención de los pacientes con HAP es multidisciplinaria y los especialistas que intervienen en el diagnóstico y tratamiento

deben de actuar coordinadamente. 3) En las guías actuales se sugiere que todos los casos sospechosos de HAP, sean derivados a centros de referencia especializadas en esta enfermedad.

La HAP es una enfermedad con una prevalencia baja, estimada en 15 casos por millón de habitantes y una incidencia de 2.4 casos por millón al año, pero con un pronóstico grave. En los últimos 25 años ha habido un avance importante en el conocimiento de la HAP, lo que puede ser atribuido en gran parte a la adquisición de información relacionada a su epidemiología y curso clínico a través de diferentes registros internacionales. En la década de los ochenta, el registro del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre de Estados Unidos reportó una supervivencia desde el diagnóstico a 1 a 3 años de 68 y 48%, respectivamente, estableciéndose las bases de la historia natural de esta patología previo a la disponibilidad de un tratamiento específico. En el registro francés, la supervivencia anual fue del 88%. El registro escocés publicado posteriormente, halló una prevalencia e incidencia de hipertensión pulmonar de 52 y 7.2 por millón de habitantes/año, respectivamente, teniendo en cuenta que fueron incluidos no sólo pacientes con HP idiopática, sino también con cardiopatía congénita. En la actualidad, se considera internacionalmente que los resultados de estos dos últimos estudios representan, respectivamente, los límites inferior y superior en cuanto a la prevalen-

Tabla 1. Prevalencia de HAP.

HAP	15 casos/millón habitantes
HAPI	5.9 casos/millón
HAPF	Vanderblit: 107 familias US: 300 pacientes HAP entre 2,300 individuos Columbia: 100 familias US: 353 pacientes HAP entre 3,400 individuos Utha: 28 familias. Superación de registros
HAP asociada	
Esclerodermia	7 a 12%
Hipertensión ortal	5.3%
Virus de la inmunodeficiencia humana	0.5%
Cardiopatía congénita (Shunts S/P)	1.6 a 12.5 casos/millón de adultos
Anemia hemolítica crónica	Faltan estudios (9% VRT > 3 m/seg)
Esquistosomiasis	30% en 2 centros de HP en Brasil

HP: Hipertensión pulmonar; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; HAPI: Hipertensión arterial pulmonar idiopática; HAPF: Hipertensión arterial pulmonar familiar.

cia e incidencia de la HAP. (Tabla 1). Sin embargo, no todos los datos epidemiológicos de Estados Unidos y Europa reflejan la realidad mundial de la HAP, por las múltiples diferencias socioeconómicas, geográficas y de prevalencia de enfermedades asociadas. Esto muestra la necesidad de que los países de Latinoamérica tengan su propio registro de HAP. No existen bases de datos representando a la región completa e información exacta de las frecuencias en la misma, no está disponible. En el primer Simposio Latinoamericano de HAP realizado en Cartagena, Colombia (2008) se organizó el comienzo de un primer registro Latinoamericano de HAP con la participación de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Venezuela, organizado por la Asociación Latinoamericana de Tórax.<sup>1-3</sup> En la actualidad, se encuentran registros de casos provenientes de centros terciarios de atención en las regiones metropolitanas de los diferentes países mencionados. Así, se ha reportado en Brasil las etiologías predominantes en áreas endémicas para esquistosomiasis, HAPI en 30% y la HAP-CHD (asociados a enfermedad congénita cardíaca) en 40%, seguido por HAPA-CTD (asociada a enfermedades del tejido conectivo). En otro centro de la región noreste del Brasil (293 pacientes registrados), esquistosomiasis es la etiología prevalente, (39%); seguido por HAP-CHD, (26.9%); HAPI, (14.6%); y HAPA-CTD, (12.2%). En otra encuesta reportada en donde participaron 10 instituciones, la frecuencia fue reportada así: HPAI, 22.86%; HPA-CHD, 60.75%; otras etiologías, 16.38%; y PHA-CTD, entre 6 y 25%. Finalmente, 4 centros adicionales reportan un total de 568 pacientes con HAP, encontrando HAPI en 31.37% y HPA-CHD en 53.13%. En Argentina a partir de registros oficiales se reportó que durante el año 2008 egresaron de centros hospitalarios un total de 160 pacientes con diagnóstico de HAPI. De esta población, el 43% tenía menos de 30 años y casi el 40% se concentró en la provincia de Buenos Aires. En los años 2005 y 2006 se registraron 115 fallecimientos con HAP idiopática como causa básica de muerte, más del 50% ocurrió en mayores de 50 años y el 62.6% se registró en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Ciudad Autónoma de Buenos Aires, reflejando la

influencia de centros especializados en las regiones. La mayoría del registro requirió de cateterismo cardíaco derecho (CCD) y estuvo limitada a pacientes con HAP del grupo 1 predominantemente idiopáticos, refiriéndose que la participación de centro de alta complejidad en la mayoría de encuestas, ha limitado el conocimiento de la epidemiología por subdiagnosticar el problema. De acuerdo a las tasas de prevalencia e incidencia aceptadas internacionalmente, para los 37,869,723 habitantes, Argentina debería de tener 600 a 2,000 pacientes con HAP, con 90 a 300 casos nuevos por año. Desde el año 2010 han diseñado un registro observacional multicéntrico con el nombre de HINPULSAR (*Registro de Hipertensión Pulmonar y Asociaciones en Argentina*)<sup>4</sup> para tratar de definir aspectos como: epidemiología, perfil clínico, estrategia de diagnóstico y manejo, patrón de derivación, modalidades de tratamiento y pronóstico, el cual enroló pacientes de enero 2010 a junio de 2011, actualmente en período de seguimiento que terminará en junio de 2012. En Chile se ha reportado de centros especializados, la caracterización de sus pacientes con HAP. En 2006 se describe el registro prospectivo de pacientes con HAP en el Instituto Nacional del Tórax,<sup>5</sup> describiéndose 29 pacientes; de los cuales 25 eran mujeres con edades entre 16 y 72 años, siendo HAPI en 11 casos, HAP con enfermedad de tejido conectivo en 7, HAP asociado a enfermedad congénita del corazón en 9 y asociado a tromboembolismo crónico en 2. Pasaron 2.9 años de síntomas previo al diagnóstico. Veintiséis estuvieron en clase funcional II y III y 3 en clase funcional IV. La presión media de la arteria pulmonar fue 59 mmHg, índice cardíaco de 2.7 y resistencia vascular pulmonar de 1,798 dinas. Prueba de reactividad vascular pulmonar a adenosina positiva en 17%. Se consideró un grupo con enfermedad moderada y con predominio de mujeres. En otro reporte reciente de 2011,<sup>6</sup> presentan el seguimiento y pronóstico de 17 pacientes diagnosticados en los últimos 10 años. La edad promedio fue 45 años y 80% tenía HAP idiopática. La presión media de la arteria pulmonar fue de 57 mmHg, el índice cardíaco de 2.4 y la presión de la aurícula derecha en 12 mmHg y la prueba de caminata de 6 minutos

(PC6M) en 348 m. Todos recibieron anticoagulación. El 82% recibió ambrisentan, el 12% bosentan, el 29% iloprost y 24% sildenafil. En seguimiento de 3 años, sólo 3 fallecieron con supervivencias de 88, 82 y 8% al 1, 2 y 3 años. La supervivencia fue mejor comparada con registros históricos. En México, a través del Instituto Nacional de Cardiología y el Servicio de Cardiopneumología y de los doctores Eulo Lupi, Julio Sandoval y Efrén Santos,<sup>7-9</sup> se trabaja en esta patología desde los años 70, con seguimiento de pacientes con HPA idiopática, HAP asociada a cardiopatías congénitas y HAP asociado a tromboembolismo crónico, HAP asociada a enfermedad pulmonar (EPOC y enfermedad pulmonar intersticial), con múltiples reportes en la literatura mundial. Seguimiento de casos, evaluando índices de diagnóstico, prueba de reactividad vascular pulmonar a adenosina, respuesta a tratamiento con vasodilatadores, principalmente isoproterenol, hidralazina; así como seguimiento de supervivencias en períodos mayores de 10 años, hasta sus trabajos recientes, valorando índices de presiones y flujos, parámetros hemodinámicos de ambos ventrículos correlacionando con la posibilidad de ser respondedores al reto agudo con vasodilatadores. En Centroamérica y el Caribe hemos iniciado el año en julio de 2011 un registro del área de los casos HAP para que al igual que en otras latitudes conocer epidemiología, perfil clínico, estrategias de diagnóstico y manejo, modalidades de tratamiento y pronóstico. Se inició, además, la elaboración de un consenso del área, conocimiento primero de los casos que se han manejado a la fecha con sus características, encontrando la descripción de 13 casos de Guatemala, 10 casos de Panamá, 5 casos de Costa Rica, 27 casos en San Salvador, 20 casos de Nicaragua. Sin embargo, el diagnóstico en la mayoría de ellos fue presuntivo, pues sólo se realizó CCD 1/3 de los casos. No hay estandarización de la prueba de reactividad vascular pulmonar. El consenso servirá para el manejo homogéneo de los casos que se estarán colectando en forma prospectiva. Finalmente, en Latinoamérica existen dos consensos importantes, el Consenso de la Sociedad Colombiana de Neumología, publicado en febrero de 2010,<sup>10</sup> el cual es un extenso documento realizado en con-

junto con las sociedades colombianas de Cardiología, Infectología, Reumatología. El mismo incluye: historia de HAP, patogénesis, aproximación al diagnóstico, pruebas de función pulmonar en HAP, ecocardiografía en la HAP, estudio hemodinámico pulmonar y prueba de reactividad vascular pulmonar, PC6M, prueba de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con HP, radiología, gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, generalidades sobre diagnóstico, generalidades de tratamiento de la HAP, tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio, tratamiento con prostanoïdes, tratamiento con antagonistas de receptores de endotelina 1 (ET-1), tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa, septostomía auricular, trasplante pulmonar, aproximación al tratamiento, falla ventricular derecha, luego revisión de entidades específicas como: HAP asociada a cortocircuito sistémico-pulmonar y síndrome de Eisenmenger, HAP asociado a cardiopatía izquierda, HAP asociado a enfermedades del colágeno, HAP asociado al síndrome antifosfolípido, HAP asociado al virus VIH-1, hipertensión portopulmonar, pronóstico y centros de referencia para el diagnóstico y tratamiento de la HAP. El siguiente documento es el consenso publicado en junio de 2011,<sup>11</sup> por la Sociedad Argentina de Cardiología en conjunto con las sociedades Argentinas de Medicina Respiratoria y Reumatología. El mismo también es un extenso documento que incluye: 1) introducción, definición y clasificación; 2) fisiopatología y genética (fisiopatología, patología y bases genéticas); 3) diagnóstico (clínica, electrocardiografía, radiografía, laboratorios, ecocardiograma Doppler, estudio funcional respiratorio, prueba de esfuerzo, TC y angioTC, medicina nuclear, angiografía pulmonar, resonancia magnética nuclear, Eco Doppler abdominal, biopsia pulmonar, CCD y prueba de reactividad vascular pulmonar); 4) evaluación pronóstica (parámetros clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos, pruebas de capacidad funcional, biomarcadores: falla cardiaca derecha y daño miocárdico, disfunción endotelial y plaquetaria, y del metabolismo oxidativo); 5) objetivos y estrategia de tratamiento; 6) terapéutica (medidas generales: actividad física y rehabilitación supervisada, determinación de capacidad de ejercicio, emba-

razo, contracepción, cuidados del embarazo, parto y postparto, viajes aéreos o exposición a altura mayor de 2,000 m, soporte psicosocial, prevención de infecciones, cirugía electiva), tratamiento farmacológico como los fármacos no específicos: oxígeno, digoxina, diurético, anticoagulantes orales; fármacos específicos: consideraciones sobre la evidencia, antagonistas de los canales del calcio, prostanoïdes, inhibidores de los receptores de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa 5, tratamiento combinado, interacciones, algoritmo terapéutico. Septostomía auricular, trasplante pulmonar y cardiopulmonar, ética y cuidados al final de la vida, y 7) miscelánea. Grupos específicos de HAP: 1) HAP asociada a cardiopatías congénitas; 2) HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo; 3) HAP asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana; 4) hipertensión portopulmonar; 5) enfermedad pulmonar venooclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar; 6) enfermedad pulmonar debido a enfermedad cardiaca izquierda; 7) HAP debido a enfermedad pulmonar o hipoxia crónica; 8) hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, y 9) definición de un centro de referencia. Ambos documentos representan una guía objetiva y exhaustiva para el manejo de la HAP en Latinoamérica y han servido de base junto a los consensos americano y europeo para la realización de las Guías de Centroamérica y el Caribe.

#### REFERENCIAS

1. Lopes AA, Bandeira AP, Flores PC, Santana MV. *Pulmonary hypertension in Latin America: pulmonary vascular disease: the global perspective*. Chest 2010;137(6 Suppl):78S-84S.
2. Naval N. *Epidemiología de la hipertensión pulmonar*. Insuf Card 2010;5:192-196.
3. Saavedra L, Arteta F, Guzmán S, Vergara G, Olivares D. *Revisión contemporánea: hipertensión pulmonar*. Avances Cardiol 2009;29:165-178.
4. Comité de Insuficiencia Cardiaca e Hipertensión Arterial Pulmonar. Federación Argentina de Cardiología. *Diseño del Registro HINPULSAR. Hipertensión pulmonar y asociaciones en la Argentina*. Insuf Card 2010;5:126-131.
5. Zagolin M, Wainstein E, Polentzi G, Parra C. *Caracterización clínica funcional*

*hemodinámica de la población con hipertensión pulmonar arterial evaluada en el Instituto Nacional del Tórax*. Rev Med Chile 2006;134:589-595.

6. Enríquez A, Castro P, Sepúlveda P, et al. *Cambios en el pronóstico a largo plazo de la hipertensión pulmonar*. Rev Med Chile 2011;139:327-333.
7. Sandoval J, Bauerle O, Palomares A, et al. *Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of prognostic equation*. Circulation 1994;89:1733-1744.
8. Lupi-Herrera E, Santos ML, Pulido T, Sandoval J. *Interpretación de la relación presión-flujo en la hipertensión pulmonar idiopática*. Arch Cardiol Mex 2010;80:163-173.
9. Lupi-Herrera E, Sandoval J, Figueroa J, et al. *Left and right ventricular power: outputs are the strongest hemodynamic correlates to allow identification of acute responders to vasodilator treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension*. Arch Cardiol Mex 2011;81:100-107.
10. *Guía para el diagnóstico, tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar*. Documento de Consenso. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Asociación Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Asociación Colombiana de Reumatología y Asociación Colombiana de Infectología. Rev Colombiana de Neumología 2012;1-127.
11. *Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar*. Sociedad Argentina de Cardiología-SAC, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria-AAMR y Sociedad Argentina de Reumatología-SAR. Rev Argentina de Cardiología 2011;79:1-32.

#### ✉ Correspondencia:

Dr. Marco Vinicio Flores Belletòn, internista-neumólogo. Unidades de Neumología y Cuidados Intensivos. Hospital Centro Médico. Guatemala, Guatemala. Correo electrónico: drmarcofloresb@hotmail.com

## Registro Español de Hipertensión Pulmonar

Morales MP

Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Las siglas REHAP corresponden al Registro Español de Hipertensión Pulmonar. El nacimiento de este registro se ha debido a la falta de datos epidemiológicos y manejo

clínico de la hipertensión pulmonar en España. Los inicios se sitúan en el año 2001, pero es hasta el año 2007 cuando toman el diseño actual con el compromiso, por parte de los centros con mayor número de pacientes atendidos por esta enfermedad, de la inclusión y mantenimiento de una base de datos, lo que supone la posibilidad de disponer de datos extrapolables a la realidad del país. El REHAP es un registro multicéntrico, observacional y sus objetivos son: analizar la incidencia, prevalencia, supervivencia y manejo clínico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) en España. ¿Qué tiene de particular el REHAP frente a otros registros existentes? En primer lugar que es nuestro, esto es, refleja la realidad de nuestro entorno. En segundo lugar, la inclusión de pacientes con HPTEC recoge información sobre la epidemiología de dicha enfermedad. Los criterios obligados de inclusión de pacientes en el registro son:— Cateterismo dcho: Presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq$  25 mmHg en reposo; presión capilar pulmonar en cuña (PCWP) o presión telediastólica ventricular izquierda  $\leq$  15 mmHg; resistencia vascular pulmonar (RVP)  $>$  3 U Wood. Este criterio no es exigible en pacientes con cardiopatía congénita o síndrome de

Eisenmenger.— Prueba vasodilatadora aguda: Se considera positiva si el descenso de la PAPm es igual o mayor de 10 mmHg, alcanzando un valor final menor de 40 mmHg. El cálculo de la incidencia se hizo por la inclusión prospectiva de todos los pacientes diagnosticados desde el 1 de julio 2007 al 30 de junio de 2008 (cálculo de nuevos incidentes) y la prevalencia por el recuento adicional de todos los pacientes válidos: enero de 1998 a 30 de junio de 2007 (retrospectivos). La supervivencia estimada en HAPi se calculó utilizando las fórmulas del registro francés y de los registros americanos (PHC - Pulmonary Hypertension Connection-, NIH -National Heart Institute). La supervivencia estimada en pacientes con HAP de la población del REHAP se calculó con la ecuación del REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Disease Management). Situación actual del REHAP: El nº de miembros activos es de 40 y el nº total de pacientes ( $>$  14 años) incluidos: 1,642, siendo la cifra final de pacientes válidos de 1,326. Los datos obtenidos han sido (Escribano, *et al.* ERJ 2012, in press): Incidencia global: 4.6 casos/millón adultos/año (HAP incidencia: 3.7 y HTBEC: 0.9 casos/millón adultos/año) y prevalencia: 19 casos/millón adultos HAP: 16 (HAPI 5.6, HAP asociada a C. Congé-

nitias 3.1, HAP asociada a conectivopatías, 2.5) y HTBEC: 3.2 casos/millón adultos. En las tablas 1 y 2 se reflejan los datos de supervivencia. Las siglas han sido definidas en el texto. Otros datos relevantes del REHAP han sido: Los predictores de mortalidad: varón, índice cardiaco, resistencia vascular pulmonar y subtipo de HAP: asociada a conectivopatía, enfermedad venooclusiva e hipertensión portopulmonar. El 70% de los pacientes se incluyeron en clase funcional III-IV. El tratamiento de inicio fue en régimen de monoterapia: 38.5%, con antagonistas de la endotelina (bosentan), 27.5% con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil) y 19% con antagonistas del calcio; sin embargo, en un 10% de los pacientes fue de combinaciones de tres fármacos.

✉ **Correspondencia:**

Dra. Pilar Morales Marín,  
Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital  
Universitario La Fe, Valencia, España.

## La hipertensión pulmonar en Latinoamérica

Morales-Blanhir JE

INCMN «Salvador Zubirán», Ciudad de México.

La hipertensión pulmonar en Latinoamérica (LA) tuvo su desarrollo en México hace décadas con la formación de grupos de trabajo por los doctores Eulo Lupi Herrera y Julio Sandoval Zárate, de la misma forma en Argentina con el doctor Jorge Cánave en la Fundación Favalaro. De estas iniciativas se originaron, el desarrollo del estudio de la hipertensión pulmonar en los diferentes países, como Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Paraguay, Panamá, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Salvador, Venezuela y Uruguay. Donde ahora vemos líderes que dirigen la hipertensión pulmonar, y que han favorecido la formación de centros de referencia (Tabla 1). La distribución de los nuevos medicamentos en LA no era conocida, hasta hace un año en que el Dr. Alberto Matsuno de Perú y Dr. Andrés Carmona de Venezuela hicieron una encuesta vía electrónica que ahora conocemos (Tabla

**Tablas 1 y 2.** Reflejan los datos de supervivencia (las siglas han sido definidas en el texto).

**Tabla 1.\***

Supervivencia en HAPi	NIH	PHC	REHAP (CI 95%)
1er. año	71% (p < 0.001)	92% (p = 0.043)	87% (82%-92%)
3er. año	50% (p < 0.001)	78% (p = 0.623)	76% (69%-83%)
5to. año	38% (p < 0.001)	66% (p = 0.914)	66% (58%-74%)

\* Escribano P, *et al.* ERJ 2012, en prensa.

**Tabla 2.\***

	REHAP %	PHC %	French Registry %	REVEAL %
Pacientes con HAP				
1er. año	87	86	87	88
3er. año	75	69	67	72
Pacientes con HAPi				
1er. año	89	92	82.9	
3er. año	77	75	58.2	

\* Escribano P, *et al.* ERJ 2012, en prensa.

Tabla 1.

<b>Argentina</b>			
Liliana Favalaro	Cardiólogo	Hospital Universitario de la Fundación Favalaro	Buenos Aires
Mirta Diez	Cardiólogo	Hospital Universitario de la Fundación Favalaro	Buenos Aires
Jorge Cánave	Neumólogo	Hospital Universitario de la Fundación Favalaro	Buenos Aires
Juan Antonio Mazzei	Neumólogo	Hospital de Clínicas JSM.UBA	Buenos Aires
Guillermo Bortman	Cardiólogo	Clínica Trinidad Mitre	Buenos Aires
Norberto Vulcano	Cardiólogo	Hospital Italiano de Bs As	Buenos Aires
Marcelo Trivi	Cardiólogo	Instituto Cardiovascular de Bs As	Buenos Aires
Eduardo Perna	Cardiólogo	Instituto Cardiológico de Corrientes	Corrientes
Ana Diez	Neumólogo	Instituto de Cardiología de Rosario	Rosario
Echazarreta Diego	Cardiólogo	San Juan De Dios de La Plata	La Plata
Naval Norma	Neumólogo	Tucumán	Tucumán
Sergio Perrone	Cardiólogo	Fleni	Buenos Aires
Malisa Uribe	Neumólogo	Servicio de Tórax, Hospital Italiano de Córdoba	Córdoba
Andrés Bortello	Neumólogo	Hospital Cosme Argerich	Buenos Aires
Felipe Chertcoff	Neumólogo	Hospital Británico	Buenos Aires
<b>Brasil</b>			
			São Paulo
Jaqueline Sonoe Ota Arakaki	Neumólogo	Hospital São Paulo - Pneumologia - UNIFESP	
Eloara Vieira Machado Ferreira			
Alvares da Silva Campos	Neumólogo		
Roberta Pulcheri Ramos	Neumólogo		
Cristiane Kayser	Reumatólogo	Hospital São Paulo - Reumatologia - U Fed São Paulo	
Celia Maria Camelo Silva	Cardiólogo	Hospital São Paulo - Cardiologia- U Fed São Paulo	
Rogério Souza	Neumólogo	INCOR- Universidade de São Paulo	
Carlos Jardim	Neumólogo		
María Virginia Tavares	Cardiólogo	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	
Mónica Corso Pereira	Neumólogo	Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas	
Ilma Aparecida Paschoal	Neumólogo		
Carlos Henrique De Marchi	Cardiólogo	Hospital de Base São José do Rio Preto	
Glauce Bertazze	Reumatólogo	Hospital de Base São José do Rio Preto	
Adriana Ignacio Padua	Neumólogo	Hospital das Clínicas da U São Paulo - Ribeirão Preto	
Mauri Rodrigues Monteiro	Neumólogo	Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo	
Hugo Hyung Bok Boo	Neumólogo	Hospital das Clínicas da Fac de Med Botucatu-UNESP	
			Minas Gerais
Frederico Thadeu Assis Figueiredo	Neumólogo	Hospital Julia Kubitschek - Rede FHEMIG	
Renato Maciel	Neumólogo	Santa Casa de Belo Horizonte	
Junia Reis Garib	Neumólogo		
Ricardo de Amorim Correa	Neumólogo	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais	
			Pernambuco
Angela Maria Pontes Bandeira de Oliveira	Cardiólogo	Hospital PROCAPE - Pronto Socorro de Cardiologia	
Adriano Assis Mendes	Cardiólogo		
Adriana Vellozo Gonçalves	Neumólogo	Hospital Geral Otávio Freitas	
			Rio Grande do Sul
Marcelo Basso Gazzana	Neumólogo	Hospital das Clínicas de Porto Alegre	
Angela Beatriz John	Neumólogo		
José Miguel Chatkin	Neumólogo	Hospital São Lucas da PUCRS	
Gisela M Bohns Meyer	Cardiólogo	Complexo Hospitalar Santa Casa Porto Alegre	
Fernanda Brum Splimber	Neumólogo		
			Río de Janeiro
Daniel Waetge	Neumólogo	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ	



Silvana Elena Romano	Neumólogo	Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro	Bahía
Antonio Carlos Moreira Lemos Marta Leite	Neumólogo Neumólogo	Hospital Universitário Prof. Edgar Santos	Distrito Federal
Veronica Moreira Amado	Neumólogo	Hospital Universitário de Brasília	Ceará
Marcelo Jacob Rocha	Neumólogo	Hospital Carlos Alberto Studart Gomes	Paraná
Joao Adriano de Barros	Neumólogo	Universidade Federal do Paraná	

---

**Bolivia**

Ingrid Melgarejo	Neumólogo	Instituto Boliviano de Biología de Altura	La Paz
Jaime Ordóñez Blacutt	Neumólogo	Universidad Mayor de San Andrés	La Paz

---

**Colombia**

Alejandro Londoño	Neumólogo	Clínica Cardiovascular Sta. María	Medellín
Jorge Ortega	Neumólogo	Clínica Cardiovascular Sta. María	Medellín
Héctor Ortega	Neumólogo	Clínica Cardiovascular Sta. María	Medellín
Diego Celis	Neumólogo	Hospital Pablo Tobón Uribe	Medellín
Bernardo Muñoz	Neumólogo	Hospital Pablo Tobón Uribe	Medellín
Clara Patricia García	Neumólogo	Hospital Pablo Tobón Uribe	Medellín
Gustavo Gómez	Neumólogo	Hospital San Vicente de Paul	Medellín
Julio César Forero	Neumólogo	IPS Universitaria/Clínica León XII	Medellín
Darío Maldonado	Neumólogo	Fundación Neumonológica Colombiana	Bogotá
Claudio Villaquirán	Neumólogo	Hospital Universitario de San Ignacio	Bogotá
Darío Londoño	Neumólogo	Hospital Universitario de San Ignacio	Bogotá
Rubén Dueñas	Neumólogo	Clínica Shaio	Bogotá
Efraín Gómez	Cardiólogo	Clínica Shaio	Bogotá
Jairo Roa	Neumólogo	Fundación Santa Fe	Bogotá
Liliana Fernández	Neumólogo	Valle de Lili	Cali
Mauricio Céspedes Roncancio	Neumólogo	Unidad de Hipertensión Pulmonar	Risaralda

---

**Costa Rica**

Dr. Carlos Salazar	Cirujano Cardiorácico	Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia	San José
Dra. Marlene Jiménez	Neumólogo	Hospital Calderón Guardia	San José
Dr. Randall Gaudamuz	Neumólogo	Hospital San Juan de Dios	San José
Dra. Betty Rocha	Neumología	Hospital México	San José

---

**Chile**

Pablo Castro		Pontificia Universidad Católica	Santiago
Luis Sepúlveda	Cardiólogo	Hospital Clínico de la Universidad de Chile	Santiago
Polenzi Uriarte	Cardiólogo	Instituto Nacional del Tórax	Santiago
Mónica Zagolin	Neumólogo	Instituto Nacional del Tórax	Santiago

---

**Guatemala**

Marco Vinicio Flores B.	Neumólogo	Centro Médico	Guatemala
Dr. Esaú España Morales	Neumólogo	Instituto Guatemalteco de Seguridad Social	Guatemala

---

**El Salvador**

Víctor Castro Barahona	Neumólogo		
Jorge Ramírez Chávez	Neumólogo		
Víctor M. Castro	Neumólogo		

<b>Honduras</b>			
Suyapa Sosa Ferrari Haroldo López	Neumólogo Cardiólogo	Instituto Nacional Cardiopulmonar Instituto Nacional Cardiopulmonar	Tegucigalpa Tegucigalpa
<b>México</b>			
Carlos Jerjes Alicia Ramírez	Cardiólogo Cardiólogo	Unidad de Investigación Clínica en Medicina, SC Unidad de Investigación Clínica en Medicina, SC-UMAE 34	Monterrey Monterrey
Tomás Pulido, Julio Sandoval Miguel Beltrán Sergio López Estupiñán Arturo Gómez Guillermo Prisciliano Limberth Machado	Neumólogos Cardiólogo Neumólogo Neumólogo Neumólogo Medicina Crítica- Cardioneumología	INCICH ISSSTECALI Hospital del Carmen Centro HAP e Investigación Lomas Altas Hospital de la Mujer Hospital Ángeles, Ciudad Juárez	D.F. Tijuana Guadalajara D.F. Morelia Chihuahua
<b>Nicaragua</b>			
Salomé Arellano Vega Mario Espinosa Zapata Jorge Cuadra	Neumólogo Neumólogo Neumólogo		
<b>Paraguay</b>			
Guillermo Arbo	Neumólogo	Hospital del Tórax	Asunción
<b>Panamá</b>			
Dr. Fabio Jaramillo Dra. Lorena Noriega	Neumólogo Neumólogo	Hospital Santo Tomás y Hospital Nacional Hospital Caja de Seguro Social	Panamá
<b>Perú</b>			
José Ercilla Alberto Matsuno	Cardiólogo Neumólogo	INCOR-ESSALUD Complejo Hospitalario San Pablo	Lima Lima
<b>Puerto Rico</b>			
Álvaro Aranda Elba Martín Teodosio Rucabado	Neumólogo Neumólogo Cardiólogo	Hospital Auxilio Mutuo Hospital Auxilio Mutuo Hospital Auxilio Mutuo	San Juan San Juan San Juan
<b>República Dominicana</b>			
Rafael Bello Sonia Ramírez Pérez Salvador Martínez Selmo	Neumólogo Neumólogo Neumólogo		
<b>Uruguay</b>			
Pablo Curbelo	Neumólogo	Hospital Maciel	Montevideo
<b>Venezuela</b>			
Santiago Guzmán Gur Levy	Neumólogo Neumólogo	Hospital Universitario de Caracas Hospital Universitario de Caracas	Caracas Caracas

Alexis Núñez		Hospital Adolfo Pons	Caracas
Jesnel Guevara		Hospital Adolfo Pons	Maracaibo
Gloria Vergara	Cardiólogo	Hospital Clínico	Maracaibo
Douglas Olivares	Neumólogo	Hospital de Clínicas Caracas	Caracas
Leonardo Saavedra	Cardiólogo	Ascardio	Barquisimeto
Reina Méndez	Neumólogo	Hospital Militar-Htal Algodonal	Caracas
Alberto Cortés		Hospital Militar-Htal Algodonal	
Coromoto Méndez	Cardiólogo	Fundacardin	Caracas
Gustavo Curbillán	Neumólogo	Unidad Local de Hipertensión Pulmonar	Puerto Ordaz
Oswaldo Albornoz	Neumólogo	Hospital Dr. Luis Ortega IVSS de Porlomar	Isla Margarita
Luis Vázquez	Neumólogo	Hospital Dr. Luis Ortega IVSS de Porlomar	Isla Margarita
Pedro Zacarías	Cardiólogo	Hospital Dr. Luis Ortega IVSS de Porlomar	Isla Margarita
Agustín Landaeta	Cardiólogo	Hospital Dr. Luis Ortega IVSS de Porlomar	Isla Margarita
Olga Rodríguez	Internista	Hospital Dr. Luis Ortega IVSS de Porlomar	Isla Margarita
Omar Bellorin	Reumatólogo	Hospital Dr. Luis Ortega IVSS de Porlomar	Isla Margarita
Rafael Cabrera	Neumólogo	Hospital Militar Coronel Nelson Sayago Mora	Isla Margarita

Tabla 2.

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Costa Rica	Cuba	México	Paraguay	Perú	Venezuela
<i>Farmacológica</i>										
<i>Bloqueadores de los canales de calcio</i>										
Nifedipina	▲	▲	▲	▲	▲		▲		▲	▲
Diltiazem	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Amlodipina	▲	▲	▲	▲	▲		▲		▲	▲
Verapamilo	▲	▲	▲	▲	▲		▲		▲	▲
Prostanoides										
Epoprostenol				▲						▲
Trepostinil	▲		▲				▲		▲	▲
Iloprost	▲			▲	▲		▲		▲	▲
Beraprost										
<i>Antagonistas de los receptores de endotelinas</i>										
Bosentan	▲	▲	▲	▲	▲		▲		▲	▲
Sitaxsentan										
Ambrisentan	▲			▲						▲
<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa-5</i>										
Sildenafil	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Tadalafil	▲		▲	▲	▲			▲		▲
Vardenafil	▲		▲							▲
<i>No Farmacológica</i>										
Septostomía auricular con balón	▲	▲	▲	▲		▲	▲			▲
Trasplante Pulmonar	▲		▲	▲	▲		▲			▲

▲: Disponible/Aprobado; ▲: Disponible/No aprobado

Terapia combinada utilizada en Latinoamérica.

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Costa Rica	Cuba	México	Paraguay	Perú	Venezuela
Bosentan+Sildenafil	▲	▲		▲			▲			▲
Sildenafil+Iloprost	▲			▲						▲
Iloprost+Bosentan	▲			▲						▲
Sildenafil+Trepstinil	▲									
Trepstinil+Bosentan										▲
Trepstinil+Iloprost										▲

▲: Utilizada

Tabla 3.

Sociedad de Pacientes	Lugar (Ciudad, País)
Hipertensión Pulmonar Argentina Asociación Civil (HIPUA)	Buenos Aires, Argentina
Asociación Brasileña de Amigos y Familiares de portadores de Hipertensión Pulmonar	Sao Paolo, Brasil
Organización de Hipertensión Pulmonar en Chile	Santiago, Chile
Fundación Colombiana de Hipertensión Pulmonar (FCHP)	Bogotá, Colombia
Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar (ANHP)	Madrid, España
Fundación contra la Hipertensión Pulmonar	Madrid, España
Asociación de Afectados de Hipertensión Pulmonar	Barcelona, España
Sociedad Latina de Hipertensión Pulmonar	Pembroke Pines, Florida, E.U.
Pulmonary Hypertension Association	Silver Spring, E.U.
Grupo de Apoyo para Pacientes de Hipertensión Pulmonar en Español	South Florida, E.U.
Grupo de Pacientes con Hipertensión Pulmonar, A.C.	Ciudad de México
Asociación Mexicana de Hipertensión Pulmonar	Ciudad de México
Fundación de Apoyo para la Hipertensión Pulmonar del Sureste	Mérida, Yucatán
Asociación Peruana de Hipertensión Pulmonar	Lima, Perú
Fundación de Pacientes con Hipertensión Pulmonar	Panamá, Panamá
Asociación Paraguaya de Escleroderma y Enfermedades Autoinmunes	Paraguay
Grupo de apoyo para pacientes con Hipertensión Pulmonar en Puerto Rico	San Juan, Puerto Rico, E.U.
Grupo de apoyo para pacientes con Hipertensión Pulmonar en República Dominicana	Sto. Domingo, R. Dominicana
Grupo de Apoyo para pacientes con Hipertensión Pulmonar en Uruguay	Montevideo, Uruguay
Fundación Venezolana de Hipertensión Pulmonar	Caracas, Venezuela

2). La gran preocupación que se tenía era cómo se difundiría el conocimiento de la hipertensión pulmonar a través de los programas de educación médica continua;<sup>1</sup> por esta razón, se crearon los boletines para médicos del Departamento de Circulación Pulmonar y de pacientes de la Sociedad Latina de Hipertensión Pulmonar, donde todos los latinos y expertos del mundo participan. Se crearon trípticos, incluso algunos de ellos en la

lengua Guaraní como los realizados por la recién formada Federación Paraguaya de Hipertensión Pulmonar. Asimismo, se escribió el Manual de Hipertensión Pulmonar para pacientes en un lenguaje práctico para médicos y pacientes, actualmente en su tercera edición. Las sociedades de pacientes en LA se han fortalecido y en algunos países se están formando<sup>2</sup> con una mayor integración de los grupos de trabajo (Tabla 3) buscando la difusión

de la enfermedad y la obtención de medicamentos. El trabajo en binomio médico-paciente permitió, ahora, la realización del *Día Latino de Hipertensión Pulmonar* el día 28 de noviembre 2011, con la participación de todos los países y sede en Miami, con programas académicos, entrevistas de TV, reportajes en prensa y radio, acerca de la enfermedad con los objetivos de difundir y crear conciencia de un diagnóstico temprano, resumidos los resultados en la página web: [www.haplatina.org](http://www.haplatina.org). La hipertensión arterial pulmonar idiopática está comprendida dentro de las enfermedades raras, es por eso que desde hace años se viene trabajando en LA con el Grupo de Enlace, Investigación y Soporte de Enfermedades Raras de Latino América (GEISER) para crear programas de integración como se está haciendo en Perú, Colombia, Argentina y México. Latinoamérica es un continente con recientes avances en la materia, con una integración de los grupos de trabajo entre sociedades médicas como las recién formadas Federación Paraguaya de Hipertensión Pulmonar y la Federación Boliviana de Hipertensión Pulmonar, el desarrollo de las sociedades de pacientes, la interacción con entidades de gobiernos, todos trabajando con un mismo objetivo: conseguir una mejora en la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar.<sup>3</sup>

REFERENCIAS

1. Londoño VA. *Retos del manejo de la hipertensión arterial pulmonar en América Latina. Situación actual en Colombia*. Revista Colombiana de Neumología 2008;20:109-110.

2. Denis M, Morales-Blanhir JE, Rosas Romero MJ, Martínez RC. *La participación de la sociedad civil en medicina. El caso de la hipertensión pulmonar en Latinoamérica.* Arch Cardiol Mex 2011;81:68-69.
3. Morales-Blanhir JE, Rosas RMJ, Robledo PJ, Londoño VA, Olivares D, Denis M. *Estado actual de la hipertensión pulmonar en 3 países de Latinoamérica y la Sociedad Latina de Hipertensión Pulmonar.* Rev Colombiana de Neumología 2011;23:15-20.

✉ **Correspondencia:**  
 Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir, neumólogo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México.  
 Correo electrónico: moralesjaime@usa.net

El pasado 5 de mayo de 2012 se realizó en Madrid, España, la primera celebración del *Día Mundial de Hipertensión Pulmonar* convocado por la Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar de España, Irene Delgado y Juan Fuertes. Un paso importante de unión para la Comunidad Mundial de Hipertensión Pulmonar.



En la fotografía aparecen de izquierda a derecha:  
 Miguel Ángel Gómez Sánchez (Madrid), Gerald Simonneau (Francia), Cecilia Martínez (México), Nazzareno Galié (Italia), Lewis Rubin (Estados Unidos), Irene Delgado (España), Jaime Morales (México), Rino Aldrighetti (Estados Unidos), Juan Fuertes (España); abajo de izquierda a derecha, Gerald Fischer (Austria) y Denneys Niedmandt (África).

