

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Hipertensión arterial pulmonar

A Luisa Ordoñez-Vázquez,* Carolina Montes-Castillo,* Jenifer Roxana Mora-Soto,**
Julia Dolores Sánchez-Hernández***

RESUMEN. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una condición compleja y de mal pronóstico. Es definida como un aumento en la presión arterial pulmonar media > 25 mmHg, determinada por cateterismo cardiaco derecho y con presión de enclavamiento pulmonar < 15 mmHg. La prevalencia a nivel mundial es de 15 casos por millón de población. En México, aún se desconoce su prevalencia. Actualmente se utiliza la clasificación del 4° Simposio de la Hipertensión Arterial Pulmonar, realizado en Dana Point, California. Las formas idiopática y familiar constituyen cerca del 40% de la etiología, y el 60% restante aparece en pacientes portadores de comorbilidades. La interacción multifactorial genera disfunción endotelial en las arterias pulmonares de menor calibre, alteración de las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras endoteliales, tendencia a la agregación plaquetaria con riesgo elevado de trombosis *in situ* y remodelación vascular, aumentando progresivamente la resistencia vascular pulmonar. Como consecuencia, aumenta la postcarga del ventrículo derecho, resultando en insuficiencia cardiaca derecha. Ante la sospecha clínica de HAP, debe realizarse ecocardiograma y confirmar el diagnóstico sólo con cateterismo cardiaco derecho. La evaluación de la severidad y determinación de la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud determinan el tratamiento.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar.

ABSTRACT. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a complex condition with a poor prognosis. It is defined as a mean pulmonary arterial pressure greater than 25 mmHg and a pulmonary wedge pressure less than 15 mmHg. The prevalence worldwide is of 15 cases per million people; in Mexico the prevalence is unknown. The classification of the 4th Symposium of Pulmonary Arterial Hypertension held in Dana Point, California, is currently used. The idiopathic and familiar forms correspond to 40% of the etiology; the remaining 60% corresponds to patients with comorbidities. The multifactorial interaction generates endothelial dysfunction in pulmonary arteries of small caliber, altered vasodilator and vasoconstrictor substances, platelet aggregation tendency with risk of thrombosis *in situ*, vascular remodeling, and progressively increased pulmonary vascular resistance. As a result, right ventricular afterload increases, resulting in heart failure. In clinical suspicion of

* Médica Interna de Pregrado en el Hospital General de Zona Núm. 4.

** Programa de Postgrado en Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar Núm. 49.

*** Servicio de Medicina Interna-Neumología, Hospital General de Zona Núm. 4.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Celaya, Guanajuato.

Correspondencia:

Julia Dolores Sánchez-Hernández

Morelos No. 300, Interior 17, Col. Las Palmas, Celaya, Guanajuato, México. Tel: (461) 613-08-62

E-mail: medsanchez@gmail.com

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 22 de diciembre de 2014. Aceptado con modificaciones: 9 de marzo de 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

PAH, an echocardiography should be performed, and diagnosis must be done with right catheterization. Assessing the severity and determining the functional class of the World Health Organization will determine its treatment.

Key words: Pulmonary arterial hypertension.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una condición compleja y de mal pronóstico.¹ Se caracteriza por fibrosis progresiva y cambios proliferativos en las arterias pulmonares que conducen al incremento gradual de resistencia vascular pulmonar (RVP), insuficiencia ventricular derecha (IVD) y muerte prematura.²

Su definición convencional requiere de documentar un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo, determinada por cateterismo cardiaco derecho (CCD),³ una presión de enclavamiento pulmonar (PEP) menor a 15 mmHg y un gasto cardiaco normal o reducido.⁴ El diagnóstico de HAP a través del uso de ecocardiograma, se basa en una presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg, y se clasifica de acuerdo con ésta en leve (de 40 a 54 mmHg), moderada (de 55 a 64 mmHg) o grave (cuando es > 65 mmHg);⁶ este método tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 75%; es decir, una sensibilidad de 0.79-1.0 y especificidad de 0.60-0.98.⁵ Éste es el método no invasivo más utilizado para el diagnóstico de HAP.

Epidemiología. La prevalencia estimada de HAP a nivel mundial es de 30-50 casos/millón de población adulta.⁵ En México, así como en América Latina, no existen datos específicos sobre la prevalencia. Debido a esto, se tiene en desarrollo el Registro Latinoamericano de Hipertensión Pulmonar (RELAHP), proyecto observacional y multicéntrico perteneciente al Departamento de Circulación Pulmonar de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), que inició en abril de 2014 y finalizará en marzo de 2019.⁷ Se ha reportado una relación mujer:hombre

de 4:1, con una media de edad de 50 años, aunque se puede presentar a cualquier edad. Las mujeres y pacientes jóvenes presentan mayor supervivencia.⁸

Los factores de riesgo para desarrollar HAP han sido categorizados de acuerdo con su fuerza de asociación y su probable papel causal, (*cuadro I*).⁹

Se ha observado que algunos factores que contribuyen a una peor evolución son el diagnóstico de hipertensión portopulmonar o HAP hereditaria, hombre mayor de 60 años y clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) IV.¹⁰

Clasificación. Actualmente se utiliza la clasificación consensuada en el año 2008 durante el 4º Simposio de Hipertensión Arterial Pulmonar, realizado en Dana Point, California. Dicha clasificación se muestra en el *cuadro II*. De acuerdo con un registro francés, las formas idiopática y familiar constituyen el 40% de los cuadros clínicos de HAP; el 60% restante aparece en pacientes que tienen comorbilidades preexistentes.¹¹

La HAP puede presentar síntomas muy vagos y poco observados; sin embargo, en aquellos pacientes con inicio de síntomas de HAP antes de los 36 años, se tiene mayor posibilidad de realizar el diagnóstico una vez que se tiene enfermedad tardía.¹²

Fisiopatología. Es bien conocido que el desequilibrio entre las propiedades vasoconstrictoras y vasodilatadoras de la circulación pulmonar es el problema principal en la HAP. Este desequilibrio es multifactorial; durante los últimos años, se ha otorgado un mayor peso a factores desencadenantes de esta alteración, dentro de los cuales se encuentran factores moleculares y celulares, así como diversos componentes de inflamación y autoinmunidad.

Cuadro I. Factores de riesgo y condiciones asociadas.

	Establecidos	Muy probables	Posibles	Improbables
Fármacos y toxinas	Aminorex Fenfuramina Dexfenfuramina Aceite de colza tóxico	Anfetaminas L-triptófano Metanfetaminas	Cocaína Fenilpropanolamina Agentes quimioterápicos Inhibidores de la recaptación de serotonina	Antidepresivos Antidepresivos orales Tratamiento estrogénico Tabaco
Condiciones médicas y demográficas	Sexo		Embarazo Hipertensión sistémica	Obesidad
Enfermedades	Infección por VIH	Hipertensión portal/enfermedad hepática Enfermedades del colágeno Cortocircuitos congénitos izquierda-derecha	Enfermedades de la tiroides	

Tomado de: Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card.* 2011; 6: 30-38.⁹

Dentro de estas alteraciones, se ha documentado que la mutación en el gen situado en el cromosoma 2q33 que codifica el receptor tipo 2 de las proteínas morfogenéticas del hueso (BMPR2) se puede encontrar en el 70% de los casos de HAP hereditaria y hasta en el 40% de las formas esporádicas.¹³⁻¹⁶ Este gen es mediador del control del crecimiento, la diferenciación y la apoptosis de células del endotelio vascular y de células del músculo liso pulmonar, por lo que la mutación del mismo es responsable de la proliferación anormal de células del músculo liso y de la apoptosis de endotelio vascular, con generación de lesiones plexiformes (conjunto de endotelio dañado, fibroblastos y proteínas de matriz celular) en las pequeñas arterias pulmonares.¹⁷

La proliferación de células del músculo liso en las pequeñas arterias pulmonares es una respuesta a un estímulo específico aún desconocido; esta proliferación celular es favorecida por la inflamación, infecciones virales, hipoxia, estrés oxidativo y mutaciones genéticas.¹⁸ Este fenómeno, característico de todas las formas de HAP, genera lesiones plexiformes

que se consideran elementales para la generación de obstrucción y aumento de la resistencia vascular al flujo pulmonar.¹⁹⁻²¹ Además, existe la participación de células extrapulmonares que migran de la médula ósea (ejemplo: fibrocitos y las células c-kitt) en el fenómeno de remodelación y sintetizan factores proangiogénicos.^{22,23}

Hasta en el 40% de los pacientes con HAP se puede encontrar autoanticuerpos circulantes y concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias como las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6). También se ha reportado la presencia de linfocitos B y T en las lesiones vasculares, así como macrófagos, mastocitos y células dendríticas. Por otra parte, recientemente, Perros y colaboradores, refieren que existe un proceso de autoinmunidad local, inducido por el llamado tejido linfoide terciario (foliculos de tejido linfoide ectópico), que se encuentra en la región perivascular de los vasos pulmonares y que, ante ciertos estímulos específicos, genera inflamación crónica, persistencia del proceso de remodelación y, por lo tanto, proliferación vascular y su con-

Cuadro II. Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar.

1. Hipertensión arterial pulmonar
 - 1.1. Idiopática
 - 1.2. Heredable
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK-1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
 - 1.2.3. Desconocida
 - 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
 - 1.4. Asociada a (HAPA)
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
 - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
 - 1.5. Enfermedad venoclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis pulmonar
 - 1.6. Hipertensión persistente del recién nacido
2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda
 - 2.1. Disfunción sistólica
 - 2.2. Disfunción diastólica
 - 2.3. Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
 - 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
 - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
 - 3.6. Exposición crónica a la alta altitud
 - 3.7. Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
5. Hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros o multifactoriales
 - 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
 - 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
 - 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad de almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
 - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis

Tomado de: Bolaños CI, Guadamuz VR, Jiménez CM et al. Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo. Rev Costarr Cardiol. 2012; 14: 26-54.3

secuente obstrucción.²⁴⁻²⁶ Debido a esta lesión endotelial, así como a los mecanismos inflamatorios ya comentados, existe evidencia de que en los pacientes con HAP se cuenta con anomalías en la cascada de coagulación, que reflejan la existente disfunción endotelial y la tendencia a trombosis *in situ*, encontrándose concentraciones elevadas de fibrinopéptidos A y B, dímero-D, factor de Von Willebrand e inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1.²⁶

Por lo tanto, estos distintos componentes contribuyen a generar disfunción endotelial en las arterias pulmonares de menor calibre, alteración en la regulación de las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras a nivel del endotelio vascular, tendencia a la agregación plaquetaria con riesgo elevado de trombosis *in situ* y remodelación vascular con proliferación de las células del músculo liso de la túnica íntima y media arterial, que conllevan al aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar.

El aumento en la resistencia vascular pulmonar, como consecuencia, produce aumento progresivo en la postcarga del ventrículo derecho (VD), resultando posteriormente en IVD.²⁷

CUADRO CLÍNICO

El síntoma inicial es la disnea de esfuerzo, que se caracteriza por ser progresiva y está dada por la disfunción paulatina del VD secundaria a su incapacidad para adaptar el gasto cardíaco a la demanda física. Por lo tanto, estos pacientes presentarán fatiga, letargo, disnea, angina o síncope de esfuerzo; en fases avanzadas, estos síntomas se producen en reposo.⁸ Durante la exploración física, la presencia de pulsos en el borde paraesternal izquierdo, un segundo ruido cardíaco aumentado, presencia de soplos de regurgitación tricúspide o de insuficiencia pulmonar, hacen sospechar de hipertensión pulmonar.²⁸ En pacientes con antecedentes de esclerodermia, candidatos a trasplante hepático y familiares de pacientes con HAP hereditaria es necesario realizar un ecocardiograma aun en ausencia de síntomas.²⁹

Las cinco categorías correspondientes a la clasificación clínica comparten características patológicas y biopatogénicas, así como opciones terapéuticas similares.³⁰

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de HAP, lo primero es confirmar el diagnóstico, identificar la etiología y clasificar el tipo de HAP. Actualmente existen algoritmos que simplifican el abordaje diagnóstico, los cuales incluyen historia clínica, exploración física, exámenes de laboratorio, imagenología, así como pruebas complementarias que permiten obtener etiologías de HAP por exclusión.⁸

El algoritmo diagnóstico inicia con la identificación de los grupos clínicos de HAP más comunes. La sospecha es eminentemente clínica, basada en la presencia de factores de riesgo, el cuadro clínico, la exploración física y los resultados de exámenes simples, como la radiografía de tórax y el ECG. Actualmente, el estándar de oro para el diagnóstico de HAP continúa siendo el CCD. En caso de tener contraindicaciones para realizar dicho estudio, se puede confirmar la sospecha de HAP mediante ecocardiograma transtorácico, además de realizar pruebas de función pulmonar y tomografía computarizada torácica para identificar enfermedades pulmonares (grupo 3) o cardiopatía izquierda (grupo 2). Si no hay datos de enfermedad cardíaca o respiratoria, se recomienda realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q), angiografía pulmonar por tomografía o

por CCD en sospecha de hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico (HPTC). Si se descarta esta posibilidad, una vez confirmado el diagnóstico de HAP con el CCD, se deben realizar pruebas complementarias: prueba de virus de inmunodeficiencia adquirida, pruebas de función tiroidea, inmunológicas, ecografía abdominal y caminata de seis minutos (CD6M) para identificar el tipo de HAP.³¹

El diagnóstico de HAP es fundamentalmente hemodinámico, determinándose como una PAPm en reposo \geq a 25 mmHg. Las guías clínicas actuales han suprimido el criterio de PAPm en esfuerzo $>$ 30 mmHg como diagnóstico de HAP.²⁸

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TRANSTORÁCICA (ECOTT)

Constituye una herramienta no invasiva para la valoración inicial del paciente con sospecha diagnóstica de HAP, ya que proporciona variables hemodinámicas que permiten evaluar la función y estructura del VD, detectar valores de la PAPm elevados con base en la velocidad del flujo de regurgitación tricuspídea (*Cuadro III*), además de permitir realizar un diagnóstico diferencial al detectar condiciones subyacentes, lo cual es de utilidad para condicionar la etiología y valorar el pronóstico y la evolución de la enfermedad.^{28,32} Es importante tomar en cuenta otras variables, como la presencia de dilatación de las cámaras derechas (vena cava inferior, aurícula derecha, VD y arteria pulmonar), el aplanamiento o inversión del septo interventricular, la pre-

Cuadro III. Criterios arbitrarios de la presencia de hipertensión pulmonar basados en la velocidad pico de insuficiencia tricuspídea y estimación de la presión arterial pulmonar en reposo con Doppler continuo.

- HP improbable. Velocidad de IT \leq 2.8 m/s, PAP \leq 36 mmHg, sin otros signos ecocardiográficos sugestivos de HP
- HP posible. Velocidad de IT \leq 2.8 m/s, PAP \leq 36 mmHg, con otros signos ecocardiográficos sugestivos de HP. Velocidad de IT entre 2.9 y 3.4 m/s, PAP entre 37 y 50 mmHg, con o sin signos ecocardiográficos sugestivos de HP. Velocidad de IT indeterminada (ausencia de señal), pero con otros signos ecocardiográficos sugestivos de HP
- HP probable. Velocidad de IT \geq 3.4 m/s, PAP $>$ 50 mmHg, con o sin signos ecocardiográficos sugestivos de HP

Tomado de: Galìè N et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol 2009; 62: (1464): e1-e58

sencia de colapso mesosistólico y de un tiempo de aceleración menor de 80 ms del flujo pulmonar, las cuales refuerzan las posibilidades de que el paciente presente HAP grave.⁸ Una PSAP > 40 mmHg estimada por ECOTT tiene una buena correlación ($R = 0.57-0.93$) con una PAPm obtenida por CCD,⁵ pero se debe tener en cuenta que hasta en un 50% de los pacientes se puede obtener una variación mayor de 10 mmHg en la PSAP. El grado de severidad de la HAP medida por ecocardiograma ya se ha comentado previamente.

Aunque el aumento de la presión pulmonar es la característica primordial de la enfermedad, la precisión de esta estimación es baja, ya que es operador dependiente y se debe tener en cuenta que la PSAP es dependiente de la edad y el índice de masa corporal; además, se requiere de *software* especial para corazón derecho, por lo que realmente se debe tomar con precaución su importancia pronóstica.⁵ Así, a pesar de que la ecocardiografía es un buen instrumento para sugerir HAP, nunca se debe utilizar para establecer el diagnóstico definitivo, ya que sólo se puede confirmar la patología con CCD, y puede ofrecer algunos elementos pronósticos.^{5,8}

GAMMAGRAFÍA PULMONAR DE VENTILACIÓN/PERFUSIÓN (V/Q)

Es la exploración complementaria de elección para descartar HPTEC. Una gammagrafía V/Q de probabilidad baja excluye eficazmente la HPTEC, con una sensibilidad del 90 al 100% y una especificidad del 94 al 100%. Cuando la gammagrafía no es concluyente y se tiene una alta sospecha, es necesario realizar una angiografía pulmonar por tomografía y/o una angiografía pulmonar por CCD para confirmar el proceso tromboembólico.³³

TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA (TC) DE TÓRAX

Se recomienda realizar una TC en el diagnóstico inicial de los pacientes con HAP. La TC ofrece imágenes de alta resolución que hacen posible evaluar el parénquima pulmonar, permitiendo

orientar a la etiología, así como la asociación a enfermedades del tejido conectivo (ETC) y que presentan datos de enfermedad pulmonar intersticial, o cuando se sospecha clínicamente de enfermedad venoclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar.²⁸ Cuando se sospecha HPTEC, puede ayudar a determinar si existe presencia de material trombótico crónico en las arterias pulmonares, aumento de flujo en arterias bronquiales hipertróficas, infartos pulmonares y, en algunos casos, patrón en mosaico. A pesar de su gran utilidad, la existencia de una TC negativa no descarta el diagnóstico de HPTEC.³³

CATETERISMO CARDIACO DERECHO

Es importante realizar un estudio hemodinámico invasivo en todos aquellos pacientes en los cuales se haya establecido la sospecha de HAP mediante procedimientos no invasivos y en los cuales se planeé iniciar tratamiento.

El CCD se considera el estándar de oro para establecer el diagnóstico de HAP. Este procedimiento presenta bajos índices de morbilidad (1.1%) y mortalidad (0.05%) cuando es realizado en centros con experiencia. Las variables que se deben registrar son presión arterial pulmonar (PAP) sistólica, diastólica y media; presión en la aurícula derecha, PEP y presión del VD. De ser posible, el gasto cardiaco debe medirse por triplicado por termodilución o por el método de Fick (obligatorio cuando hay cortos circuitos). Asimismo, deberán determinarse las saturaciones de oxígeno de la vena cava superior, la arteria pulmonar y la sangre arterial sistémica, y calcular las resistencias vasculares pulmonares.³⁴

PRUEBA DE VASORREACTIVIDAD PULMONAR

Es fundamental para la orientación terapéutica y pronóstico de la enfermedad. Se realiza durante el CCD para analizar la respuesta de las presiones pulmonares ante vasodilatadores selectivos (se utiliza óxido nítrico inhalado, o adenosina o epoprosterenol intrave-

nosos). Los pacientes con respuesta positiva (reducción de la PAP media > 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAP media < 40 mmHg con un gasto cardiaco invariable o aumentado) probablemente responderán a los bloqueadores de los canales del calcio. Se ha sugerido que esta prueba no se realice a pacientes con HAP asociada a enfermedad cardiaca izquierda, enfermedad pulmonar o tromboembolismo crónico.³⁴

Una vez establecido el diagnóstico de HAP, debe determinarse la capacidad de ejercicio, lo cual va a permitir establecer la clase funcional. La prueba más confiable para evaluar la clase funcional es la prueba de ejercicio cardiopulmonar integrada (PECP), pero también la CD6M puede ser útil para orientar el tratamiento y tener un adecuado seguimiento en estos pacientes.²⁹

La clasificación funcional de la OMS (*Cuadro IV*) continúa siendo un indicador muy importante que aporta información pronóstica para determinar la supervivencia y el abordaje terapéutico. Los pacientes clase funcional-OMS (CF-OMS) I y II, con síntomas de leves a moderados tienen mejor pronóstico, con supervivencia de 58.6 meses; sin embargo, los sujetos con CF-OMS III, con síntomas de moderados a severos tienen una supervivencia estimada de 31.5 meses, y en aquellos individuos con CF-OMS IV, con deterioro funcional severo, su supervivencia media será de tan sólo seis meses.²⁰

Para realmente tener un impacto en el pronóstico de esta patología a largo plazo, es importante realizar una detección temprana, incluso en pacientes con síntomas leves, ya que la HAP es una enfermedad que puede progresar rápidamente.²⁹

Evaluación de la severidad

Durante el abordaje diagnóstico y antes de tomar la decisión terapéutica para un paciente determinado, por recomendación de un consenso de expertos, se propone realizar la evaluación de la severidad del padecimiento, así como el riesgo de deterioro a corto plazo. Dicha evaluación deberá realizarse, de preferencia, en un centro de referencia de expertos en HAP, con la finalidad de seleccionar el tratamiento más adecuado.^{28,29}

La evaluación de la severidad consta de definir el estado clínico del paciente en estable y satisfactorio (que corresponde al paciente sin datos de IVD), estable y no satisfactorio (que corresponde a los pacientes que no cumplen completamente con los criterios de mejor pronóstico y requieren reevaluación cada tres meses en un centro de referencia especializado en HAP) e inestable y empeorando (*Cuadro V*),³⁵ por medio de parámetros clínicos, hemodinámicos, y paraclínicos: la CF-OMS, la CD6M, la determinación de péptido natriurético cerebral (BNP) y el uso del ecocardiograma.^{8,35}

El objetivo del tratamiento es alcanzar las metas de mejor pronóstico.³⁵

Cuadro IV. Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud.

- Clase I: Pacientes con hipertensión pulmonar, sin limitación de la actividad física.
- Clase II: Pacientes con hipertensión pulmonar, con leve limitación de la actividad física; están sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o síncope.
- Clase III: Pacientes con hipertensión pulmonar, con limitación marcada de la actividad física; sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o síncope.
- Clase IV: Pacientes con hipertensión pulmonar, con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas; estos pacientes manifiestan signos de falla cardiaca derecha y síncope, la disnea o fatiga pueden estar presentes en reposo. Incomodidad presente por cualquier grado de actividad física.

Tomado de: Rosas-Romero MRJ, Campos-Cerda R, Morales-Blanhir JE. Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar. *Neumol Cir Torax* 2006; 65: S19-S27.

Cuadro V. Parámetros para valorar la severidad, estabilidad y pronóstico de la enfermedad en hipertensión arterial pulmonar.

Paciente estable y satisfactorio o de mejor pronóstico	Parámetros	Paciente inestable y empeorando o de peor pronóstico
No	Evidencia clínica de insuficiencia del ventrículo derecho	Sí
Lenta	Velocidad de progresión de los síntomas	Rápida
No	Presencia de síncope	Sí
I; II	CF de la OMS	IV
Mayor de 500 metros (depende de la edad)	PM6M	Menor de 300 metros
Consumo pico de oxígeno mayor de 15 mL/min/kg	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Consumo pico de oxígeno menor 12 mL/min/kg
BNP menor de 100 O NTproBNP menor de 400 pg/mL	BNP/NTproBNP	BNP mayor de 100 O NTproBNP mayor de 400 pg/mL; y en aumento
Sin evidencia de derrame pericárdico o ESPAT mayor de 2 cm	Ecocardiográficos	Derrame pericárdico o ESPAT Menor de 1.5 cm
PAD menor a 8 mmHg O índice cardiaco mayor de 2.5 L/min/m ²	Hemodinámicos	PAD mayor a 15 mmHg O índice cardiaco menor o igual de 2 L/min/m ²

Tomado de: Resumen Guías Europeas: Hipertensión arterial pulmonar. Guías de manejo. Rev Costarr Cardiol. 2012; 14: 26-54.⁶

BNP = Péptido natriurético cerebral; CF de la OMS = Clasificación Funcional de la Organización Mundial de la Salud, ESPAT = Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo; PAD = Presión atrial derecha; PM6M = Prueba de marcha de seis minutos.

La evaluación de severidad es útil antes de iniciar tratamiento; en el seguimiento del paciente, es para valorar la respuesta al mismo;³¹ se realiza cada tres meses en caso de un paciente sintomático y cada seis meses en caso de un paciente asintomático.³⁵

El tratamiento actual para el paciente con HAP, basado en la CF-OMS (evaluación de severidad), consta de medidas generales^{36,37} (*Cuadro VI*) combinadas con el uso de fármacos que actúan específicamente en mecanismos patogénicos vasoproliferativos y vasoconstrictores: antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, prostanoïdes, antagonistas del receptor de endotelina-1 y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble.³⁷

Abordaje terapéutico

No existe ningún estudio clínico que recomiende algún medicamento específico con mayor énfasis que otro (*Figura 1*).³⁵

Cuadro VI. Medidas generales.^{6,34}

- Uso de oxígeno suplementario⁴
- Diuréticos⁴
- Glucósidos cardiacos⁴
- Anticoagulación (HAP grupo 4)⁴
- Orientación sobre actividad física⁵
- Anticoncepción⁵
- Vacunación para prevenir infecciones⁴

La primera opción de tratamiento se define con base en la respuesta a la prueba de vasorreactividad, que puede ser sólo en el 10% de los pacientes. Si no existe contraindicación para el uso de calcio antagonistas (nifedipino, diltiazem o amlodipino)³⁸ y la prueba es positiva, se iniciará con estos medicamentos. Nunca debe obviarse u omitir el resultado del test de vasorreactividad por los efectos sistémicos derivados de los calcio antagonistas:⁴ hipotensión, edema e inotropismo negativo.³⁶

Opciones de tratamiento farmacológico

Existen cuatro tipos de fármacos específicos para el tratamiento de la HAP. En el *cuadro VII* se resumen los beneficios clínicos que proporciona cada uno.

Inhibidores selectivos de la 5-fosfodiesterasa

Sildenafil: Se evaluó el efecto de dosis de 20, 40, 80 mg tres veces al día para las CF-OMS II y III; se recomienda usar la dosis máxima tolerada, ya que ofrece mejoría de la clase funcional con el esquema de 80 mg.³⁷

Tadalafil: Se realizó un estudio placebo control con dosis de 2.5, 10, 20 o 40 mg al día por 16 semanas, observándose mayor mejoría en la CD6M con dosis de 40 mg; se recomienda utilizar en las CF-OMS II, III y IV.³⁷

Antagonistas del receptor de endotelina

Bosentan: Cuatro estudios doble ciego controlados con placebo demuestran mejoría de las CF-OMS II, III y IV, modificaciones hemodinámicas, retraso del deterioro funcional y disminución de hospitalizaciones. La dosis recomendada es 62.5 mg cada 12 horas de forma inicial por cuatro semanas y posteriormente, 125 mg cada 12 horas para mantenimiento.³⁸⁻⁴⁰ Dentro de los efectos adversos asociados se encuentran alteraciones de las pruebas de función hepática, que son más frecuentes con dosis superiores a 250 mg,³⁹ por lo que se sugiere valoración mensual del funcionamiento hepático.³⁸ **Ambrisentan:** Evaluado en los estudios ARIES 1 y ARIES 2, se demostró que con dosis de 5-10 mg vía oral una vez al día por 12 semanas ofrece mejoría de la CF, retraso de la progresión de la enfermedad, mejoría en la escala de disnea de Borg

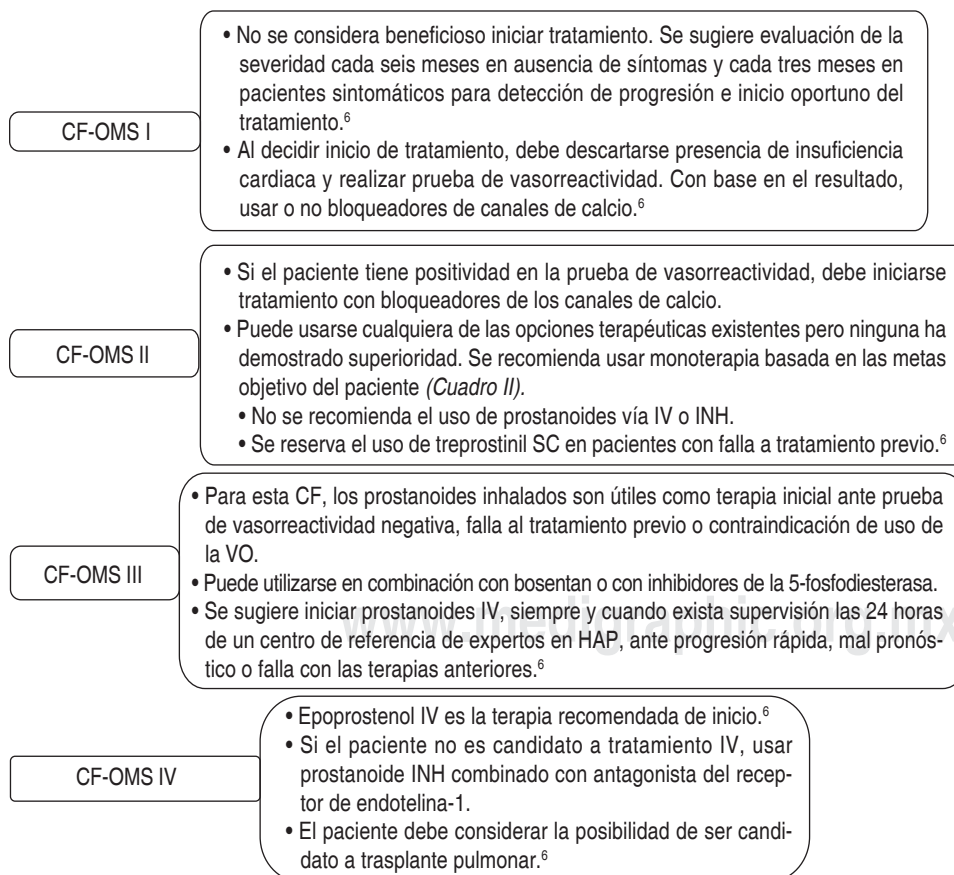


Figura 1.

Abordaje terapéutico. Recomendaciones de acuerdo con la clasificación funcional de la Organización Mundial de la Salud.⁶

Cuadro VII. Recomendaciones en la elección de monoterapia de acuerdo con las metas.

CF	AMB	MCT	BOS	RIO	SLD	TDL	PRST
II	1	2	2, 3	1, 2, 3, 4	1	1	*TPR = Reservado para falla al tratamiento o contraindicación de vía oral.
III	1	4, 2	1, 3, 6	1, 2, 3, 4.	1, 3, 4	1, 2, 3, 4	EPO IV: 1 /3/ 4. TPR:IV: 1. TPR SC: 1/ 3.

1: Aumento en la capacidad funcional en la caminata de seis minutos. 2: Retrasa la progresión de la enfermedad. 3: Mejora los parámetros hemodinámicos. 4: Mejora la clase funcional. 5: Disminuye los eventos adversos. 6: Disminuye el número de hospitalizaciones. CF: clase funcional. AMB: ambrisentan. MCT: macintentan. BOS: bosentan. RIO: riociguat. SLD: sildenafil. TDL: tadalafil. PRST: prostanoides. EPO: epoprostenol. TPR: treprostinil. ILO: iloprost. SC: subcutáneo. IV: intravenoso.³⁷

y disminución en las concentraciones de péptido natriurético cerebral,⁴² pero no disminuye el número de hospitalizaciones ni la mortalidad. Los efectos adversos principales son edema periférico, cefalea y congestión nasal. Ningún paciente en tratamiento con ambrisentan desarrolló elevación de aminotransferasas mayor a tres veces el valor superior normal.⁴² **Macintentan:** Nuevo antagonista dual del receptor de endotelina, creado a partir de modificar la estructura del bosentan, aumentando la eficacia y la seguridad. En el estudio doble ciego y placebo control SERAPHIN (*Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome*), administrando dosis de 3 y 10 mg/día, se obtuvieron resultados similares entre dichas dosis lo que disminuyó la morbimortalidad,⁴³ y benefició a pacientes con mal pronóstico, portadores de HIV y enfermedades del tejido conectivo. Efectos adversos principales: nasofaringitis, anemia y cefalea.

Prostanoides

Epoprostenol. Un estudio multicéntrico controlados, con asignación al azar, con tratamiento a 12 semanas con epoprostenol intravenoso de forma continua, administrado por catéter venoso central a dosis de 1-2 ng/kg/min⁴⁴ en pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica demostró mejoría en la capacidad física y en pruebas hemodinámicas. Sin embargo, no se

observó beneficio en la supervivencia. Se propone para la clase funcional IV, considerando la vía de administración, la dosis máxima tolerada por el paciente y los riesgos de infección del sitio de catéter venoso central.³⁶

Treprostinil. Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, utilizando la presentación intravenosa y subcutánea, con dosis inicial de 4 ng/kg/min de treprostinil por una semana; a la segunda semana se progresó a 8 ng/kg/min, y posteriormente cada semana se incrementaron 8 ng/kg/min, hasta una dosis máxima de 100 ng/kg/min,⁴⁵ por vía intravenosa, mejoró la capacidad física y las clases funcionales III y IV. En los pacientes con administración subcutánea, se observó mejoría de la capacidad funcional y en parámetros hemodinámicos, principalmente, sobre la disminución de la presión auricular derecha, la presión de la arteria pulmonar y el aumento del gasto cardiaco.

Iloprost. Un estudio a tres meses, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, demostró que en inhalaciones de 2.5 o 5 µg, de seis a nueve veces, con una dosis media inhalada por día de 30 µg,⁴⁵ proporcionó mejoría de la CF-OMS y de la capacidad física. No tuvo repercusión en la progresión de la enfermedad.

Los efectos adversos más frecuentes asociados a prostanoides intravenosos son cefalea, dolor mandibular, exantema, dolor abdominal, diarrea, anorexia, dolor en el sitio de aplicación subcutánea, infección del sitio de catéter, sepsis.⁴⁵

Estimulador de la guanilato ciclasa soluble

Riociguat. En un estudio doble ciego, placebo control, en pacientes con clase funcional de la OMS II-III, administrando 2.5 mg al día durante 12 semanas se demostró mejoría sobre la capacidad física, tolerancia al ejercicio, pruebas hemodinámicas, disminución de la progresión a eventos adversos, modificación de la escala de disnea de Borg y disminución del péptido natriurético cerebral sérico. La reacción adversa más frecuente relacionada a la terapia fue el síncope asociado a hipotensión (en el 1% de los pacientes). Está contraindicado utilizar Riociguat ante datos de hipotensión, por lo que se debe verificar, previo uso, que el paciente tenga presión arterial sistólica mayor de 95 mmHg.³⁶

PRONÓSTICO

Debe mantenerse en constante supervisión a los pacientes considerados con riesgo alto de desarrollo de HAP: portadores de esclerosis sistémica, apnea obstructiva del sueño e hipertensión arterial sistémica. La presencia de síncope es un factor de mal pronóstico.³⁵ La CD6M constituye la piedra angular en el seguimiento de los pacientes para la evaluación de la severidad y el pronóstico; se pueden requerir otras herramientas más específicas para valorar los cambios en la capacidad de ejercicio. La ergoespirometría es la PECP de elección. Aunque el valor pronóstico de la ergoespirometría es pobre en el momento actual, se perfila como un campo con importante desarrollo. En cuanto a los biomarcadores, la determinación de BNP y PRO N-BNP es la más utilizada, y se consideran excelentes marcadores de la severidad de la disfunción del VD; sus valores se incrementan con el deterioro progresivo de la capacidad de ejercicio o de la clase funcional y disminuyen si se produce una respuesta positiva al tratamiento.

La función del VD es el factor pronóstico más importante en los pacientes con HAP.

El ecocardiograma es una herramienta sencilla y asequible: la dilatación de las cavidades derechas, el índice de excentricidad diastólico

del VI, el índice TAPSE (desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo hacia el ápex), el índice de TEI (índice combinado de función miocárdica) y la presencia de derrame pericárdico nos permiten valorar la adaptación del VD a la hipertensión pulmonar.³²

CONCLUSIÓN

Aunque la prevalencia de la HAP es poco conocida en nuestro país, en la literatura se describen múltiples factores que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad con más frecuencia de la esperada. Por tanto, es de suma importancia que el médico de primer contacto pueda conocer dicha patología, así como de la historia natural de la enfermedad y, de esa manera, iniciar los algoritmos diagnósticos comentados previamente para clasificar adecuadamente al paciente y derivar de manera oportuna a los centros especializados en HAP.

Dado que la HAP puede tener un inicio insidioso, principalmente en pacientes jóvenes, es de vital importancia que se tomen en cuenta los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad, pues los efectos inflamatorios locales de la HAP pueden repercutir de manera sistémica y, con ello, presentar un rápido deterioro de su clase funcional. Por ello, se deben emplear medicamentos que no se limiten solamente a vasodilatar el lecho vascular pulmonar o evitar la vasoconstricción, sino que deben ser tratamientos dirigidos que permitan influir en el mayor número de factores desencadenantes de la HAP. De igual manera, se deben conocer los factores de riesgo asociados a la enfermedad para una detección temprana y oportuna, y de esa manera, ofrecer tratamiento específico y multidisciplinario que permita mantener una adecuada clase funcional y, con ello, una mejor calidad de vida. De similar importancia, dado que la HAP es una enfermedad que puede presentar una progresión acelerada, el ofrecer un tratamiento adecuado de manera temprana puede incrementar la supervivencia de estos pacientes; con ello, se evitan los altos costos de pensión e invalidez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vanhoof JMM, Delcroix M, Vandeveld E, Denhaerynck K, Wuyts W, Belge C et al. Emotional symptoms and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2014; 33: 800-808.
2. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ et al. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2012; 141: 354-362.
3. Morales BJ, Carmona RA, Rosas RM. Hipertensión arterial pulmonar, una entidad rara. *Rev Invest Clin*. 2014; 66: 65-78.
4. Swiston J, Johnson R, Granton J. Factors that prognosticate mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension: a systematic review of the literature. *Respir Med*. 2010; 104: 1588-1607.
5. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26: 1-14.
6. Bolaños-Campos, I. Hipertensión arterial pulmonar, Guías de manejo. *Rev Costarric Cardiol* [online]. 2012, vol.14, n.1-2, pp. 26-54. ISSN 1409-4142.
7. Integerafrica Research and Development. (2013-2014). RELAHP. Recuperado el 16 de diciembre de 2014. Disponible en: <https://www.relahp.org>
8. Lai YC, Potoka KC, Champion HC, Mora AL, Gladwin MT. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res*. 2014; 115: 115-130.
9. Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card*. 2011; 6: 30-38.
10. Taichman BD, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013; 34: 619-637.
11. Melero JM. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card*. 2009; 4: 23-26.
12. Brown ML, Chen H, Halpern S. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension. Factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*. 2011; 140: 19-26.
13. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, Prince MA, Robbins IM, Hedges LK et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 590-598.
14. Aldred MA, Vijayakrishnan J, James V, Soubrier F, Gomez-Sanchez MA, Martensson G et al. BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*. 2006; 27: 212-213.
15. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*. 2006; 27: 121-132.
16. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-β family. *J Med Genet*. 2000; 37: 741-745.
17. Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK et al. Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta1 and bone morphogenetic proteins. *Circulation*. 2001; 104: 790-795.
18. Masri FA, Xu W, Comhair SA, Asosingh K, Koo M, Vasanthi A et al. Hyperproliferative apoptosis-resistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; 293: L548-554.
19. Gambaryan N, Perros F, Montani D, Cohen-Kaminsky S, Mazmanian M, Renaud JF et al. Targeting of c-kit + haematopoietic progenitor cells prevents hypoxic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2011; 37: 1392-1399.
20. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1425-1436.
21. O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8: 526-538.
22. Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. *Chest*. 2002; 122: 326S-334S.
23. Montani D, Perros F, Gambaryan N, Girerd B, Dorfmueller P, Price LC et al. C-Kit positive cells accumulate in remodeled vessels of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 116-123.
24. Gambaryan N, Cohen-Kaminsky S, Montani D, Girerd B, Huertas A, Seferian A et al. Circulating fibrocytes and pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012; 39: 210-212.
25. Kherbeck N, Tamby MC, Bussone G, Dib H, Perros F, Humbert M et al. The role of inflammation and autoimmunity in the pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013; 44: 31-38.
26. Perros F, Dorfmueller P, Montani D, Hammad H, Waelpert W, Girerd B et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 311-321.
27. Montani D, Günther S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, Garcia G et al. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J of Rare Dis*. 2013; 8: 97.
28. Forfia PR, Trow TK. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013; 34: 665-681.
29. Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012; 21: 306-312.
30. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: S43-S45.

31. Escribano P, Barberà J, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión Pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63: 583-596.
32. Guerra RFJ. Papel de la ecocardiografía ante la sospecha de hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 7-11.
33. Blanco I, Barbera JA. Diagnóstico clínico y hemodinámico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45: 15-20.
34. Amaro A. El estudio hemodinámico: indicaciones del cateterismo derecho e izquierdo en el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 12-14.
35. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1425-1436.
36. Mazzei JA, Cáneva JO, Perrone SV, Melero MJ, Scali JJ, Botman G. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Medicina (B Aires)*. 2011; 71: 1-48.
37. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014; 146: 449-475.
38. Ilarouranga A, Ibarra-Barrueta O, Oribe-Ibáñez M, Lertxundi EU, Santiago C, Iglesias-Lambarri A et al. Tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Farm Hosp (Madrid)*. 2004; 28: 275-285.
39. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358: 1119-1123.
40. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896-903.
41. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA et al. Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, efficacy studies (ARIES) Group. *Circulation*. 2008; 117: 3010-3019.
42. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369: 809-818.
43. Pombo JM, Escribano SP, Tello MR, Gómez-Sánchez MA, Delgado JJ, González-Gallarza RD et al. Experiencia de 10 años en el tratamiento con epoprostenol en perfusión intravenosa continua en hipertensión pulmonar arterial grave. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 230-235.
44. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 137-149.
45. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 347: 322-329.