

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

---

# Hipertensión arterial pulmonar, una entidad rara

Jaime Eduardo Morales-Blanhir,\* Andrés Eduardo Carmona-Rubio,† María de Jesús Rosas-Romero,\*  
Gloria Silene Vergara de Márquez,‡ Guillermo Adolfo Arbo-Oze-de-Morvil§

\* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. FEMEXER.

† Universidad de Buffalo, Universidad Estatal de Nueva York.

‡ Sociedad Venezolana de Cardiología. Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital Clínico. Maracaibo. Venezuela.

§ Sociedad Paraguaya de Neumología. Asunción, Paraguay.

**Pulmonary arterial hypertension, a rare entity**

### ABSTRACT

*Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease. It is characterized by the progressive remodeling of the small pulmonary arteries that lead to an elevation of the pulmonary vascular resistance and right ventricular dysfunction. Early diagnosis and prompt treatment avoid the deterioration of the patient's quality of life. Statistics show that there are 15 cases per million people worldwide, the majority comprised of young women, with an age at diagnosis of 30 to 40 years. At present, the exact processes that initiate the pathophysiologic changes observed in PAH are unknown; it is thought to be multifactorial. Diagnosis in PAH must be done in a step by step manner. Under the suspicion of pulmonary hypertension (PH), the first thing to do is confirm the diagnosis. The second step is to identify the specific etiology and lastly evaluate the severity by echocardiography, hemodynamic parameters, biomarkers and exercise capacity. PH treatment, particularly PAH, has evolved over the last 2 decades due to the advance in disease knowledge and the availability of agents that act on different pathways. Concerning surgical treatment, it is indicated in PAH when there is not an adequate response to medical treatment. In conclusion, PAH is recognized worldwide as a rare or infrequent disease. The countries that have a registry for the diagnostics, treatment, follow-up and prevalence of PH are mainly in Europe. With the exception of the United States and Canada, there are no registries in America. Recent years have shown an important advance in Latin America.*

**Key words.** Pulmonary hypertension. Pulmonary arterial hypertension. Echocardiography.

### RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara que se caracteriza por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, que conlleva a la insuficiencia cardíaca derecha y la muerte prematura. Su diagnóstico y tratamiento temprano es esencial para tener un impacto en el pronóstico a largo plazo. Las estadísticas reportan 25 casos/millón de habitantes, principalmente en mujeres, con una edad de diagnóstico entre 30/40 años. Algunos de los procesos que desencadenan los cambios fisiopatológicos son multifactoriales. Ante la sospecha, primero confirmar el diagnóstico, identificar la clase de hipertensión pulmonar (HP) de acuerdo con la clasificación y, por último, realizar estudios adicionales para identificar el tipo de HAP. El tratamiento de la hipertensión pulmonar, en especial de la HAP, ha permitido la aprobación de varias terapias específicas que confieren mejoras en la clínica, hemodinámica, calidad de vida y sobrevida. El tratamiento quirúrgico está indicado posterior a no obtener una respuesta adecuada en el tratamiento médico. En conclusión, la HAP se conoce como una enfermedad rara o huérfana; los países que llevan un registro en el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y prevalencia son en su mayoría europeos, en América –exceptuando Estados Unidos y Canadá– no se cuenta con registros; sin embargo, en los últimos años existen avances importantes en Latinoamérica.

**Palabras clave.** Hipertensión pulmonar. Hipertensión arterial pulmonar. Ecocardiografía.

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara que se caracteriza por un aumento

progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que conlleva a la falla ventricular derecha y a la muerte prematura.<sup>1</sup> El registro de pacientes con HAP del National Institute of Health (NIH) de Estados

Unidos reportó una edad promedio  $35.9 \pm 12.2$  años, relación femenino-masculino 2.4:1.<sup>2</sup> Su prevalencia es de 25 casos/millón de habitantes en Suiza y Francia,<sup>3,4</sup> en Escocia de 26 casos/millón de habitantes.<sup>5</sup> La información disponible sobre la HAP en la población latinoamericana es limitada.

La HAP se define como un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm)  $> 25$  mmHg en reposo, determinada por cateterismo cardíaco derecho (CCD).<sup>6,7</sup> La definición de HAP en ejercicio PAPm  $> 30$  mmHg no es de utilidad por falta de evidencia científica.<sup>7-8</sup> Valerio, *et al.*, observaron en pacientes con escleroderma y presiones límites PAPm 21-24mmHg, en quienes se encontró de inicio un gradiente transpulmonar elevado, que estos desarrollaron hipertensión pulmonar en el seguimiento.<sup>9</sup>

En su fisiopatología se conocen algunos de los procesos que desencadenan los cambios observados en HAP; éstos son multifactoriales. La función primordial del endotelio pulmonar es el mantenimiento de la RVP. El aumento en la misma se relaciona con distintos mecanismos que incluyen la vasoconstricción, el remodelado de la pared vascular pulmonar (puede ser proliferativo y obstructivo) la inflamación y la trombosis. Se ha relacionado la excesiva vasoconstricción con la expresión anómala de los canales de potasio en las células de músculo liso y con la disfunción endotelial, esta última genera una deficiencia crónica de vasodilatadores y agentes antiproliferativos como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina, junto con la sobreexpresión de sustancias vasoconstrictoras y proliferativas como el tromboxano A<sub>2</sub> y la endotelina-1.<sup>6,7</sup>

El mejor conocimiento de la genética de estos pacientes a través del uso de técnicas de biología molecular y del desarrollo de modelos experimentales ha evidenciado varias alteraciones. El término HAP heredable (HAPH) incluye la HAP familiar

(HAP que se presenta en dos o más miembros de la familia) y HAP simple (una sola presentación en una familia) cuando una mutación causal ha sido identificada. En 75% de los casos de HAPH se encontró una mutación en el gen que codifica para el receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2 (*BMPR2*); mutaciones en otros genes (*ACVRL1*, *BMPR1B*, *CAV1*, *ENG*, *SMAD9*) son poco comunes (1%). La HAPH presenta los mismos síntomas, signos e histología que la HAP idiopática. El tiempo desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico puede ser más corto en individuos con HAP familiar, debido a la sospecha de la misma. Tres estudios retrospectivos sugieren que pacientes con HAP con una mutación *BMPR2* presentan una enfermedad más grave.<sup>10</sup> Las pruebas prenatales para embarazos de alto riesgo se pueden realizar si la enfermedad ha sido identificada en la familia.<sup>11</sup>

Un factor de riesgo para la HAP es cualquier condición que se sospeche predispone o facilita el desarrollo de la enfermedad. Los valores clínicos iniciales tienen importancia en la evaluación del riesgo; sin embargo, su utilidad como pronóstico es limitada porque pueden cambiar con las intervenciones en el tiempo. La evaluación de riesgos y metas de tratamiento en el abordaje de la HAP utilizando los criterios de la Guías de la Sociedad Europea Respiratoria y de la Sociedad Europea de Cardiología se observan en la figura 1. Las investigaciones futuras se deben centrar en el desarrollo de una puntuación dinámica para evaluar el impacto de variables dependientes del tiempo sobre los resultados clínicos.<sup>12</sup>

La clasificación de las distintas formas de hipertensión pulmonar permite a los investigadores organizar los datos obtenidos de los registros de pacientes y ensayos clínicos. En el Simposio Internacional de Dana Point realizado en 2008 se decidió mantener la estructura de la clasificación de HP en

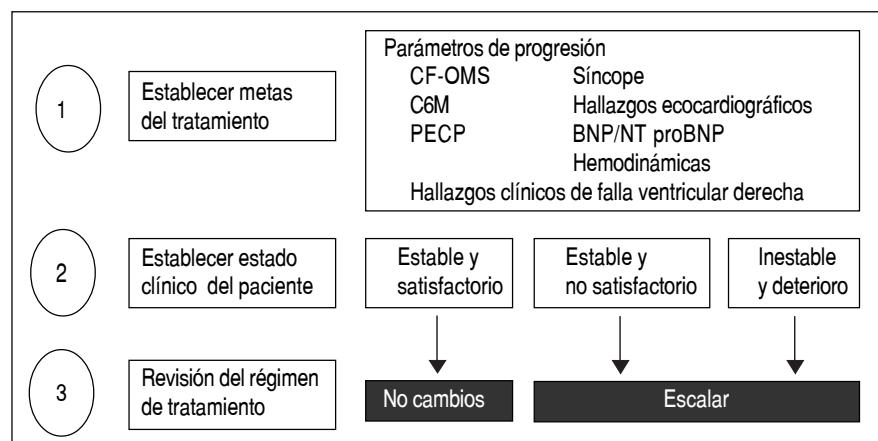


Figura 1. Evaluación de riesgos y metas de tratamiento en el abordaje de la hipertensión arterial pulmonar. CF-OMS: Clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud. C6M: caminata de 6 min. PECP: prueba de ejercicio cardiopulmonar. BNP: péptido natriurético cerebral. NT-proBNP: pro-péptido natriurético cerebral. Adaptado de Rubin, *et al.* 2012<sup>12</sup> con el permiso del Editor.

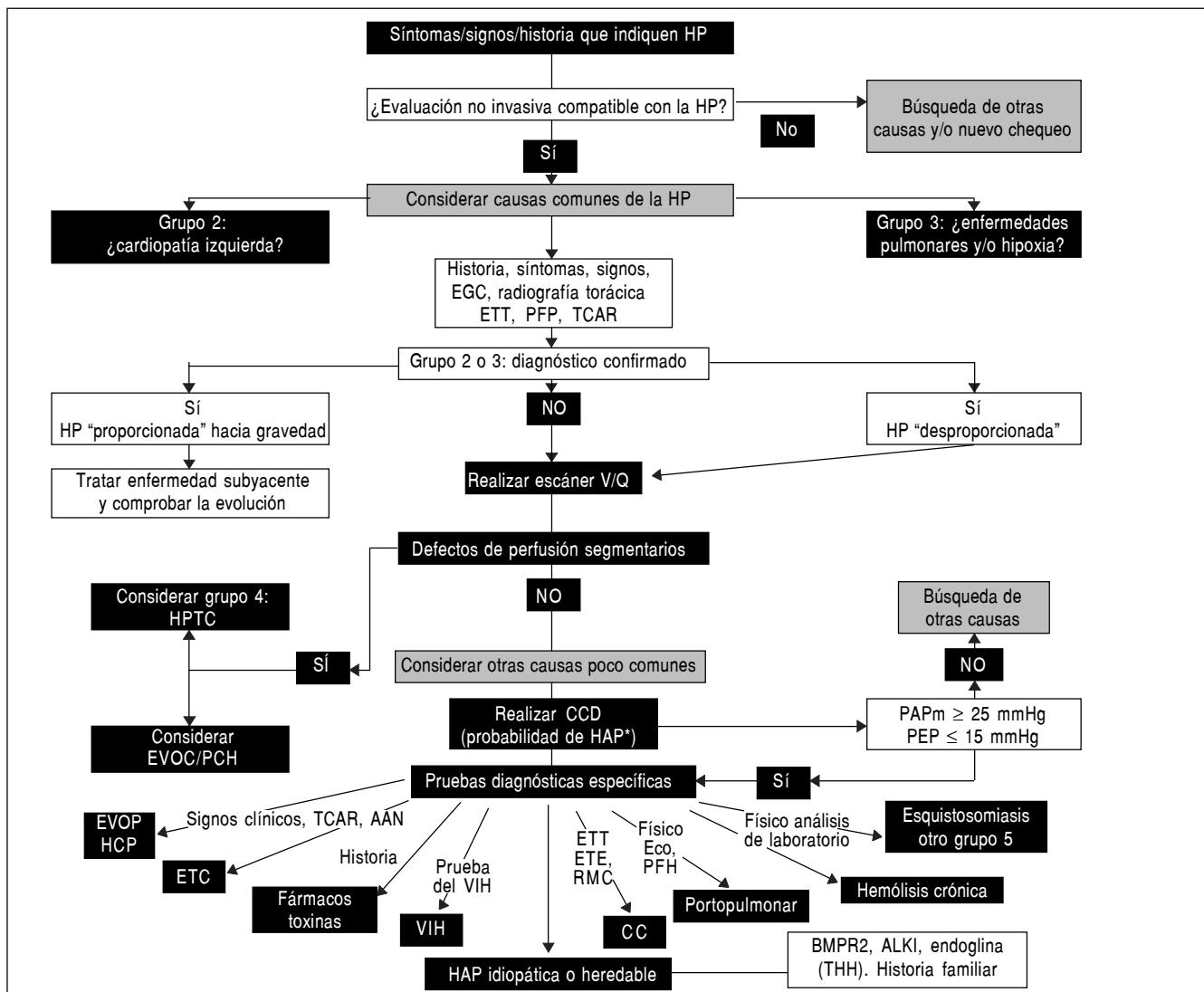
cinco grupos,<sup>13,14</sup> misma que se conservó en la última reunión de Niza 2013, donde las aportaciones fueron en: genética, enfermedades cardíacas izquierdas como la obstrucción del tracto de entrada o salida, congénita o adquirida; enfermedades respiratorias debidas al desarrollo y algunas otras entidades de mecanismos multifactoriales inciertos.

El análisis de los datos de sobrevida en las últimas cohortes de HAP está sesgado por pacientes incluidos meses o años después del diagnóstico (sobrevivientes) que tienen un mejor pronóstico, que

los pacientes recién diagnosticados en el momento de la evaluación. Un análisis crítico de las últimas cohortes incidentes muestran actualmente una mejor sobrevida. Sin embargo, sigue siendo la HAP idiopática una enfermedad grave y con mal pronóstico.<sup>15</sup>

## DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de HP lo primero es confirmar el diagnóstico, después identificar la clase de HP de acuerdo con la clasificación y, por último, realizar es-



tudios adicionales para identificar el tipo de HAP (Figura 2). Se considera un diagnóstico de exclusión la HAP idiopática.

Una importante preocupación en Latinoamérica es que algunos países no tenían médicos que realizaran el diagnóstico y en algunos lugares, sobre todo en zonas no urbanas, es difícil contar con hospitales y menos aún con el equipo necesario para llevar a cabo las pruebas diagnósticas.<sup>16</sup>

La sospecha clínica de HP se basa en los síntomas y signos, así como la presencia de factores de riesgo.<sup>7,17,18</sup> La detección requiere estudios para confirmar el diagnóstico: electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma Doppler. Este último es útil para el diagnóstico<sup>19-23</sup> y también en el tamizaje de pacientes con riesgo a desarrollar HAP como en las cardiopatías congénitas, historia de trombosis venosa profunda, enfermedad del tejido conectivo, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o la exposición a tóxicos asociados a HAP.<sup>6-7</sup> Para la identificación de la clase de hipertensión pulmonar de acuerdo con la clasificación se realizan pruebas de función pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax para descartar cardiopatías izquierdas (grupo 2) o enfermedades pulmonares (grupo 3).<sup>24-26</sup> Si no existe evidencia de las entidades anteriores o la HP parece desproporcionada a la severidad de la entidad subyacente, se debe realizar un escáner pulmonar de ventilación/perfusión, éste tiene una mayor sensibilidad que la TCAR para hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), sensibilidad (S) 90-100% y especificidad (E) 94-100%.<sup>27,28</sup> Si este estudio muestra defectos de perfusión múltiples se debe sospechar HPTC, para el diagnóstico final en estos casos se realiza un CCD y sólo en algunos casos de una angiografía pulmonar selectiva.<sup>29</sup> Por último, se realizan análisis de sangre, prueba del VIH, pruebas tiroideas,<sup>30</sup> pruebas inmuno-lógicas,<sup>31</sup> ecografía abdominal,<sup>32-34</sup> evaluación de la capacidad de ejercicio (caminata de 6 min, prueba de ejercicio cardiopulmonar), el CCD y test de reactividad vascular pulmonar (TRVP)<sup>7</sup> para identificar el tipo de HAP.<sup>35-38</sup> En forma reciente se ha introducido para la evaluación del ventrículo derecho (VD) y para el cálculo de algunos parámetros hemodinámicos la resonancia magnética cardiovascular.<sup>39-41</sup>

En relación con la detección temprana de la HAP, aunque se han realizado avances importantes, se tiene todavía que mejorar el diagnóstico, caracterización y manejo de los pacientes. El diagnóstico definitivo desde el inicio de los síntomas se puede retrasar hasta dos años, esto es un reto importante. La detección de HAP en poblaciones de alto riesgo permite el diagnóstico precoz. Sin embargo, los métodos utilizados

de forma rutinaria en la práctica clínica tienen limitaciones. Puede ser que una combinación de herramientas o parámetros se requiera para mejorar la sensibilidad y la selectividad. La HAP es una enfermedad que progresiona rápidamente, incluso en pacientes con síntomas leves y terapéuticas oportunas, la detección temprana es esencial para tener un impacto en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HAP.<sup>42</sup>

## FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores demográficos como el sexo o el tiempo de inicio de los síntomas, no están claramente relacionados con la mortalidad. En cambio, la edad (< 14 años o > 65 años) y algunas razas (afroamericana y asiática) han mostrado tener un mal pronóstico.<sup>43</sup> La sobrevida entre hombres y mujeres es similar en estudios tanto antes como después de iniciar las terapias efectivas.<sup>44</sup>

Algunas patologías asociadas a HAP pueden influenciar en el pronóstico como esclerosis sistémica sola o acompañada de enfermedad pulmonar intersticial, infección por VIH<sup>45</sup> y la hipertensión portal,<sup>32-34</sup> todas son de mal pronóstico. También se ha demostrado que el embarazo tiene un mal pronóstico en pacientes con esta enfermedad.

## Clase funcional

La valoración clínica aporta información pronóstica importante que puede guiar en el manejo del paciente. El síncope, la hemoptisis y los síntomas de falla ventricular derecha conllevan a un mal pronóstico de HAP, al igual que la progresión rápida de los mismos. A pesar de la gran variación entre observadores en la medición, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF-OMS) continúa siendo un importante indicador de sobrevida. Los pacientes con CF-OMS I y II tienen un mejor pronóstico que aquellos en CF-OMS III o IV. En el Registro del NIH la media de sobrevida de pacientes que tenían síntomas de leve a moderados (CF-OMS I y II) fue de 58.6 meses, comparado con 31.5 meses que tenían síntomas moderados a severos (CF-OMS III). Los pacientes con deterioro funcional severo (CF-OMS IV) tenían una media de sobrevida de seis meses.<sup>46</sup>

## Capacidad de ejercicio

La medición de la capacidad de ejercicio es uno de los parámetros utilizados en la HAP. Para una valoración objetiva se realiza la prueba de la caminata de

6 min (C6M)<sup>47</sup> y la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP). La C6M es simple, económica, reproducible y está estandarizada. Además de la distancia caminada, se registra la disnea durante el ejercicio en la escala de Borg y la saturación de oxígeno con pulsioxímetro digital. La C6M se realiza en el momento del diagnóstico y ayuda a evaluar la respuesta al tratamiento. Una distancia caminada < 332 m o < 250 m y una desaturación de oxígeno > 10% son indicadores de mal pronóstico en la HAP.<sup>7</sup> La evaluación funcional pulmonar durante la PECP en un estudio demostró que los pacientes con HAP que tienen un equivalente ventilatorio para CO<sub>2</sub> (VECO<sub>2</sub>) < 48, un consumo pico de oxígeno (VO<sub>2</sub> pico) > 13.2 mL/kg/min, delta O<sub>2</sub> > 3.3 mL/min o una C6M de 399 m, tienen una sobrevida acumulativa mayor que aquellos que no los tienen ( $p < 0.05$ ).<sup>48</sup> La hipocapnia durante el reposo y durante el ejercicio se correlaciona con un bajo gasto cardíaco, un VECO<sub>2</sub> bajo y es además un marcador independiente de mortalidad.<sup>49</sup>

### **Marcadores biológicos**

Estos constituyen una herramienta no invasiva para la evaluación y observación de la disfunción del VD en pacientes con HAP. La cuantificación sérica del péptido natriurético cerebral (BNP) es de utilidad para el pronóstico en pacientes con HAP,<sup>50</sup> los niveles de BNP se asocian a la presión de la arteria pulmonar (PAP) y a la RVP.<sup>51</sup> Los valores de la PAP y la RVP correlacionan con el incremento de BNP y son inversamente relacionados con el índice cardíaco. Otros marcadores biológicos que sugieren mal pronóstico son: hiperbilirrubinemia, hiponatremia, hiperuricemia, elevación del factor Von Willebrand y elevación de la troponina-T cardíaca altamente sensible. Takeda, *et al.*, en un estudio con 37 pacientes con HAP, demostraron que la elevación de los valores séricos de la bilirrubina es un factor de riesgo para mortalidad.<sup>52</sup> La hiperuricemia es común en los pacientes con HAP. Recientemente, en un estudio se propuso investigar el posible beneficio clínico de bajar las concentraciones séricas de ácido úrico.<sup>53</sup> La elevación de la troponina-T cardíaca altamente sensible se asocia con una CF-OMS avanzada y mayor mortalidad, además está relacionada con disfunción del VD y deterioro en la C6M.<sup>54</sup>

### **Parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos**

La ecocardiografía genera varios parámetros, los de pronóstico son: área de la aurícula derecha, el índice de excentricidad del ventrículo izquierdo o índice de Ryan, índice de Tei, derrame pericárdico e índice de la excursión sistólica del plano anular tricuspidal (TAPSE).<sup>7</sup> Los pacientes sin derrame pericárdico tienen mejor pronóstico.

Los valores hemodinámicos en reposo medidos en el CCD tienen un valor pronóstico. En el Registro del NIH tres variables hemodinámicas se asociaron a un aumento en el riesgo de la mortalidad: incremento PAPm [riesgo relativo (OR): 1.16; 95% intervalo de confianza: 1.05 a 1.28], incremento de presión de aurícula derecha (PAD) (OR: 1.99; 95% intervalo de confianza: 1.47 a 2.69), disminución del índice cardíaco (IC) (OR: 0.62; 95% intervalo de confianza: 0.46 a 0.82).<sup>6</sup> Los pacientes con PAD < 8 mmHg o IC ≥ 2.5 L/min/m<sup>2</sup> tienen un mejor pronóstico que aquellos con PAD > 8 mmHg o IC ≤ 2.5 L/min/m<sup>2</sup>.<sup>55</sup>

## **TRATAMIENTO**

Durante las últimas dos décadas una mejor comprensión de la patogénesis de la HAP llevó a la aprobación de varias terapias específicas que confieren mejoras en la clínica, hemodinámica, calidad de vida y sobrevida de los pacientes.

El algoritmo terapéutico está dirigido a pacientes con HAP (grupo 1), no es apropiado para los grupos 2 y 3, actualmente no existen evidencias de tratamientos para los mecanismos multifactoriales inciertos. El enfoque inicial después del diagnóstico de HAP consiste en adoptar las medidas generales, iniciar un tratamiento médico de sostén y remitir al paciente a un centro de referencia en HP.<sup>7,56</sup> CR (recomendación): I-NE (nivel de evidencia): C.

En Latinoamérica se cuenta con centros de referencia en la mayoría de los países, en las ciudades principales.<sup>16</sup>

En las medidas generales se tienen las recomendaciones sobre las actividades de la vida diaria:

- Rehabilitación física dirigida CR:I- NE: A.
- Control de natalidad y embarazo CR:I-NE: C.
- Apoyo psicosocial CR:I-NE: C.
- Inmunización a influenza y neumococo CR:I-NE:C.

El tratamiento médico de sostén consiste en:

- Anticoagulantes orales CR:IIa- NE:C para HAP idiopática y CR:IIb- NE: C para HAP asociada.
- Diuréticos CR:I- NE:C.
- Oxígeno CR:I-NE:C.
- Digoxina CR:IIb- NE:C y otros fármacos inotrópicos.

Este tratamiento se utiliza a pesar de no contar con ensayos controlados y de asignación al azar en la HAP que lo avalen.<sup>56</sup>

En los centros de referencia el tratamiento médico específico se establece con medicamentos que actúan a través de las vías de endotelina, óxido nítrico y prostaciclina que participan en el desarrollo de la HAP.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el CCD, si en el TRVP se observa una respuesta positiva, ésta se define cuando la PAPm disminuye 10 mmHg o logrando llegar a cifras < 40 mmHg, manteniendo un gasto cardíaco igual o aumentado, se inicia la terapia con bloqueadores de los canales de calcio (BCC), CR:I-NE:C. Si no existe una respuesta positiva, se consideran las siguientes opciones de tratamiento, de acuerdo con la CF-OMS:

- CF-OMS II. Ambrisentan, bosentán, macicentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, CR:I-NE:A o B.
- CF-OMS III. Ambrisentán, bosentán, epoprostenol intravenoso (IV), iloprost inhalado,

macicentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, treprostinil inhalado o subcutáneo (SC), CR:I-NE: A o B. Iloprost IV, treprostinil IV CR:IIa-NE:C. Beraprost, CR:IIb-NE:B. Terapia inicial combinada CR:IIb-NE:C.

- CF-OMS IV. Epoprostenol IV CR:I-NE:A o B. Ambrisentán, bosentán, iloprost inhalado o intravenoso. Macicentan, riociguat, sildenafil, tadalafil, treprostinil inhalado, subcutáneo o intravenoso CR:IIa-NE:C. Terapia inicial combinada CR:IIb-NE:C.

Debido a que no hay una comparación bien definida entre fármacos, no se puede proponer un tratamiento basado en evidencias de primera línea. En este caso, la elección del fármaco es dependiente de varios factores que incluyen el estatus de aprobación, la vía de administración, el perfil de efectos secundarios y la experiencia/preferencia del médico tratante.<sup>56</sup> En Latinoamérica actualmente se tiene conocimiento de los medicamentos utilizados como monoterapia (Cuadro 1) y terapia combinada (Cuadro 2).

Cuadro 1. Los medicamentos para la hipertensión pulmonar en Latinoamérica

Farmacológica	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Costa Rica	Cuba	México	Paraguay	Perú	Venezuela
• Bloqueadores canales de calcio										
Nifedipina	▲	▲	▲	▲	▲		▲		▲	▲
Diltiazem	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Amlodipina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Verapamilo	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
• Prostanoides										
Epoprostenol				▲						
Treprostinil	▲		▲							
Iloprost	▲			▲	▲	▲	▲	△	▲	▲
Beraprost										
• Antagonistas receptores de endotelinas										
Bosentán	▲	▲	▲	▲	▲		▲	△	▲	▲
Ambrisentan	▲			▲			▲			▲
• Inhibidores fosfodiesterasa-5										
Sildenafil	▲	▲	△	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Tadalafil	△		△	▲	▲	▲	▲	△	▲	▲
Vardenafil	▲			▲		▲	▲	△		△
• No Farmacológica										
Septostomía auricular con balón	▲	▲	▲	▲		▲	▲			▲
Trasplante Pulmonar	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	

▲ Disponible/Aprobado. △ Disponible/No aprobado. Adaptado de Morales-Blanhir, et al. 2011.<sup>16</sup>

Cuadro 2. Terapia combinada utilizada en Latinoamérica.

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Costa Rica	Cuba	México	Paraguay	Perú	Venezuela
Bosentán + Sildenafil	▲	▲		▲			▲			▲
Sildenafil + Iloprost	▲			▲						▲
Iloprost + Bosentán	▲			▲						▲
Sildenafil + Treprostinil	▲									
Treprostinil + Bosentán										▲
Treprostinil + Iloprost										▲

▲ Utilizada. Adaptado de Morales-Blanhir, et al, 2011.<sup>16</sup>

### Bloqueadores canales de calcio

De los pacientes con HAP durante el CCD 10-15% presenta un TRVP positivo, siendo candidatos a recibir BCC a largo plazo, en especial con nifedipino o diltiazem. El uso del verapamilo no es recomendable debido a su efecto inotrópico negativo. En un ensayo prospectivo con BCC a dosis altas de nifedipina 90-240 mg/día o diltiazem 360-900 mg/día, mejoró de manera significativa el pronóstico en pacientes con TRVP positivo.<sup>57</sup> Otro ensayo demostró la utilidad de amlodipino a dosis diarias 20-40 mg. Es importante la evaluación de los pacientes 3-6 meses después de iniciada la terapia en la clínica y hemodinámica.<sup>58</sup>

### Prostanoides

La utilidad de la prostaciclina en pacientes con HAP ha incrementado con la síntesis de análogos estables que poseen diferentes propiedades farmacocinéticas, con efectos similares.<sup>6,7</sup>

*Epoprostenol* tiene una vida media corta de ~3 min; se administra por vía intravenosa continua a través de un catéter tunelizado. Este medicamento mejora la sintomatología, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica en HAP es el único tratamiento que ha mostrado aumento en la sobrevida en HAP idiopática, HAP asociada e HPTC no quirúrgica en ensayos de asignación al azar.<sup>7,59,60</sup>

*Treprostinil* es una bencidina tricíclica análogo de epoprostenol; puede administrarse por vía intravenosa, subcutánea, inhalada y oral. Lang, et al., realizaron un ensayo abierto, a largo plazo, donde observaron una mejoría continua de la capacidad de ejercicio y de los síntomas con el empleo de treprostinil subcutáneo en pacientes con HAP idiopática o HPTC, con media de seguimiento de 26 meses.<sup>7,61</sup> El uso de treprostinil inhalado se evaluó en el ensayo TRIUMPH (*Treprostinil Sodium Inhalation used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension*) de 206 pacientes con HAP donde se observó un beneficio en los pacientes a los 24 meses de su administración.<sup>62</sup> Otro ensayo controlado y de asignación al azar FREEDOM-C (*Oral Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients on Background Endothelin Receptor Antagonist and/or Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Therapy*) amplió el entendimiento del titraje y la dosis del treprostinil por vía oral.<sup>63</sup>

*Iloprost* es un análogo de la prostaciclina, químicamente estable, puede administrarse por vía intravenosa o en aerosol. La vía más utilizada es la inhalada. En un ensayo de 63 pacientes con HAP tratados con iloprost, se reportó una sobrevida a dos años de 85%, comprobando que se tolera bien como terapia a largo plazo.<sup>64</sup>

*Beraprost* es un análogo de la prostaciclina oral estable. El ensayo controlado y de asignación al azar ALPHABET (*Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial*) en Europa<sup>65</sup> y en Estados Unidos<sup>66</sup> con beraprost a una dosis de 80 µg cuatro veces al día, mostró una mejoría en la capacidad de ejercicio que permanece hasta los 3-6 meses, sin evidencia de beneficios hemodinámicos. En un ensayo multicéntrico de 12 semanas realizado en 46 pacientes con HAP se mostró que una preparación de larga duración de beraprost (TRK-100STP) mejoró la capacidad de ejercicio, PAPm y RVP. También se mostró que el TRK-100STP fue efectivo en pacientes japoneses con HAP.<sup>67</sup>

*Selexipag* es un agonista oral selectivo de los receptores de prostaciclina, se evaluó en un ensayo de asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, de fase II, en 43 pacientes con HAP. Aproximadamente un tercio de los pacientes recibieron terapia con inhibidores de endotelina o sildenafil como tratamiento de base. La dosis de Selexipag fue de 200 mg dos veces al día, con incre-

mentos a la dosis máxima tolerada. Se observó disminución de la RVP en comparación con placebo en la semana 17 (-30.3%; p = 0.0045). Además, una mejoría en la C6M, aunque esto no alcanzó significancia estadística. En comparación con el placebo, el tratamiento con selexipag se asoció con un aumento significativo en el IC. Este medicamento es bien tolerado con un perfil de seguridad esperado al efecto farmacológico.<sup>68-70</sup>

### Antagonistas de los receptores de endotelinas

El aumento del sistema de endotelinas (ET) se ha demostrado en plasma y tejido pulmonar de pacientes con HAP.

*Bosentan* es un antagonista dual de los receptores ET-A y ET-B, activo por vía oral. Se ha evaluado en ensayos controlados y de asignación al azar BREATHE-1,2,5: (*Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-1,2,5*) y EARLY (*Endothelin Antagonist trial in Mildly Symptomatic PAH patients*), donde se mostró una mejoría en la HAP en capacidad de ejercicio, clase funcional, hemodinámica, variables ecocardiográficas y tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico.<sup>7,56</sup> En un registro de 528 pacientes, distribuidos en 15 centros especializados en Australia, de 2004 a 2007, se mostró que el tratamiento con bosentan mejoró el pronóstico en HAP idiopática y HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo.<sup>71</sup> En diversos ensayos realizados se observó un aumento de las aminotransferasas hepáticas en 10% de los pacientes; las pruebas de función hepática se deben realizar una vez al mes.<sup>56</sup>

*Ambrisentan* es un antagonista de los receptores de endotelina de la clase del ácido propanóico, no sulfamídico, con un efecto selectivo en los receptores ET-A. Su empleo se evaluó en dos ensayos controlados y de asignación al azar ARIES 1 y 2: (*Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension 1 y 2*), donde se mostró su eficacia en los síntomas, la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y el tiempo hasta el empeoramiento clínico.<sup>72</sup> En estos pacientes se debe realizar una vez al mes las pruebas de función hepática.

*Macitentan* es un nuevo antagonista dual del receptor de endotelina en desarrollo clínico para la HAP. En un ensayo fase I se comparó la farmacocinética y la seguridad de macitentan en sujetos sanos caucásicos, japoneses, y se comparó por sexo. No se observaron diferencias clínicamente significativas en los efectos adversos, laboratorio clínico, electrocardiográficos y signos vitales entre ambos grupos, se

concluyó que no es necesario ajustar la dosis de macitentan basada en el origen étnico o el sexo.<sup>73</sup>

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad progresiva y fatal. En un ensayo prospectivo, de asignación al azar, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, fase II controlado con placebo (NCT00903331) se investigó la eficacia y seguridad del macitentan en la FPI. El objetivo principal fue demostrar un efecto positivo en la capacidad vital forzada contra placebo, que no se demostró.<sup>74</sup>

En el estudio multicéntrico, doble ciego, de asignación al azar, controlado con placebo, SERAPHIN (*Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome*), se observó que Macitentan redujo significativamente la mortalidad en la HAP.<sup>75</sup>

### Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

Se conoce el beneficio de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (FDE-5) en el remodelado vascular y la vasodilatación pulmonar.

*Sildenafil* es un inhibidor selectivo de la FDE-5, activo por vía oral. Varios ensayos no controlados han descrito efectos favorables del sildenafil en HAP idiopática, HAP asociada al tejido conectivo o cardiópatías congénitas y en HPTC. El ensayo controlado y de asignación al azar SUPER-1 (*The Sildenafil Use in Pulmonary Hypertension-1*), realizado en un total de 278 pacientes con HAP tratados con sildenafil 20, 40 u 80 mg tres veces al día (TID), mostró resultados favorables en: capacidad de ejercicio, aumento de 50 m en la C6M, síntomas, hemodinámica y calidad de vida.<sup>76</sup> La dosis aprobada es de 20 mg TID. Al concluir el ensayo SUPER-1, 259 de los 277 pacientes continuaron en el ensayo SUPER-2, una extensión no controlada y abierta. Con estos dos ensayos se comprobó que el tratamiento a largo plazo (> 3 años) con sildenafil como monoterapia mejora CF-OMS y la C6M en los pacientes con HAP.<sup>77</sup>

En pacientes con HP asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el sildenafil mejora los parámetros hemodinámicos pulmonares en reposo y durante el ejercicio. Este efecto es acompañado por la inhibición de la vasoconstricción hipóxica, deteriorando la oxigenación arterial en reposo, en su administración a estos pacientes se debe monitorizar los gases arteriales.<sup>78</sup>

*Tadalafil* es un inhibidor selectivo de la FDE-5 que se administra una vez al día. En un ensayo controlado y de asignación al azar PHIRST: (*Tadalafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension*), realizado en 405 pacientes con HAP tratados con

tadalafil a dosis de: 5, 10, 20 o 40 mg una vez al día, se observaron resultados favorables en: capacidad de ejercicio, síntomas, hemodinámica y tiempo hasta el empeoramiento clínico para la dosis más alta. Este ensayo concluyó que el tratamiento con monoterapia de tadalafil 40 mg, favorece una mejoría clínica en los pacientes.<sup>79</sup>

*Vardenafil* es un inhibidor selectivo de la FDE-5. Jing, *et al.*, en un ensayo multicéntrico abierto, con 45 pacientes con HAP, tratados con vardenafil 5 mg una vez al día durante cuatro semanas y luego 5 mg dos veces al día, mostraron que el tratamiento es bien tolerado, mejora la C6M, la CF-OMS y los parámetros hemodinámicos.<sup>80</sup>

*Riociguat* es un activador de la adenilato ciclase soluble que produce vasodilatación, también es estimulador endógeno de la vasodilatación mediada por óxido nítrico. Los ensayos clínicos PATENT-1 (Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanilate Cyclase-Stimulater trial 1)<sup>81</sup> y CHEST -1 (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Guanilate Cyclase-Stimulater trial 1*).<sup>82</sup> En el primer ensayo se mostró en 443 pacientes con HAP que el tratamiento con riociguat mejoró a las 12 semanas la distancia recorrida en la C6M y la RVP. En el segundo ensayo de 261 pacientes con HPTC se observó que mejoraron los mismos parámetros a las 16 semanas. Riociguat sería el primer tratamiento aprobado para HPTC no quirúrgico y sería otra terapia oral para la HAP; parece ser seguro y bien tolerado.

Hoeper, *et al.*, administraron Riociguat, en un ensayo abierto, no aleatorio, a 13 casos de HAP asociada a FPI, cinco casos de neumonía intersticial inespecífica, tres casos de sarcoidosis y un caso de escleroderma, observando una mejoría hemodinámica a las 12 semanas, con un incremento en la C6M aunque no varió la CF-OMS, los efectos adversos fueron edema de miembros inferiores, seguido de dispepsia y cefalea. Este ensayo mostró una adecuada respuesta hemodinámica con pocos cambios clínicos.<sup>83</sup>

En otro ensayo de asignación al azar, doble ciego, se evaluó el efecto de Riociguat a 201 pacientes con HP debido a disfunción sistólica ventricular izquierda, es importante, sin embargo, tener cuidado en el diseño y los resultados descritos, con el fin de comprender mejor su interpretación y su impacto a futuro.<sup>84,85</sup>

## TERAPIA COMBINADA

La terapia de combinación en los pacientes con HAP es una forma de tratamiento atractiva y lógica, está destinada a pacientes que tienen una pobre respuesta inicial CR:I-NE:A y pueden aplicarse en pa-

cientes con CF-OMS III y IV CR:IIb-NE:C. La gravedad de la enfermedad y el aumento del número de fármacos disponibles invitan a explorar la combinación con diferentes mecanismos de acción, con el fin de optimizar el beneficio clínico y disminuir los efectos secundarios. Las dos propuestas son:

- Comenzar con el tratamiento combinado, o
- Agregar un nuevo medicamento al tratamiento existente del paciente (combinación secuencial).<sup>86</sup>

Varios ensayos sugieren que la terapia combinada es efectiva.<sup>87-92</sup> Humbert, *et al.*, evaluaron la administración de bosentan y epoprostenol en 33 pacientes con HAP CF-OMS III y IV, en donde se observó mejoría hemodinámica, pero sin diferencia estadística significativa.<sup>87</sup> McLaughlin, *et al.*, mostraron en 67 pacientes con HAP los beneficios de la adición de iloprost inhalado en pacientes con bosentan, donde se observó mejoría de la CF-OMS y la C6M.<sup>88</sup> También se ha probado la adición de bosentan en pacientes que reciben sildenafil de tratamiento base o viceversa<sup>89,90</sup>. La adición de sildenafil en pacientes que reciben epoprostenol se evaluó en un ensayo de 267 pacientes con HAP donde se observó mejoría de: capacidad de ejercicio, hemodinámica, calidad de vida, pero no de la escala de disnea.<sup>91</sup> La adición de treprostinil inhalado en pacientes que reciben bosentan o sildenafil se estudiaron en 235 pacientes con HAP en CF-OMS III y IV donde se observó mejoría en la calidad de vida y la capacidad de ejercicio.<sup>92</sup> La adición de tadalafil en pacientes que reciben bosentan mostró que los resultados obtenidos no fueron concluyentes de un beneficio adicional.<sup>79,93</sup>

## TERAPIAS MÉDICAS FUTURAS

Se han desarrollado nuevos agentes terapéuticos que tratan de revertir el estrés celular causado por la vasoconstricción sostenida o la acumulación anormal de la matriz extracelular. Algunas de las terapias más promisorias son: los péptidos vasodilatadores (péptido intestinal vasoactivo), la terapia génica, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de factores de crecimiento (imatinib, gefitinib, erlotinib y patinib).<sup>94-96</sup>

El péptido intestinal vasoactivo (PIV) es un vasodilatador potente a nivel sistémico y pulmonar. Su vía de administración en HAP es por inhalación. Rhodes, *et al.*, en una serie de casos de ocho pacientes con HAP idiopática, trajeron con PIV inhalado a dosis de 200 µg, por tres meses, observando cambios significativos en la PAPm < 13 mmHg,

Tabla 3. Sociedades de médicos y pacientes en Latinoamérica.

Sociedad	Lugar (ciudad, país)
Hipertensión Pulmonar Argentina Asociación Civil (HIPUA)	Buenos Aires, Argentina
Asociación Brasileña de Amigos y Familiares de Portadores de Hipertensión Pulmonar	Sao Paulo, Brasil
Federación Boliviana de Hipertensión Pulmonar	La Paz, Bolivia
Organización de Hipertensión Pulmonar en Chile	Santiago, Chile
Fundación Colombiana de Hipertensión Pulmonar (FCHP)	Santa Fe de Antioquia, Colombia
Asociación de Afectados de Hipertensión Pulmonar	Barcelona, España
Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar (ANHP)	Madrid, España
Fundación Contra la Hipertensión Pulmonar	Madrid, España
Grupo de Apoyo Hispano para Pacientes de Hipertensión Pulmonar de Nueva York	Nueva York, EU
Sociedad Latina de Hipertensión Pulmonar	Pembroke Pines, Florida, EU
Pulmonary Hypertension Association	Silver Spring, EU
Grupo de Apoyo para Pacientes de Hipertensión Pulmonar en Español	South Florida, EU
Asociación Mexicana de Hipertensión Pulmonar	Ciudad de México
Grupo de Pacientes con Hipertensión Pulmonar, A.C.	Ciudad de México
Fundación de Apoyo para la Hipertensión Pulmonar del Sureste	Mérida Yucatán, México
Fundación de Pacientes con Hipertensión Pulmonar de Panamá	Panamá
Asociación Paraguaya de Escleroderma y Enfermedades Autoinmunes.	Paraguay
Federación Paraguaya de Hipertensión Pulmonar	Asunción, Paraguay
Asociación Médica Peruana de Hipertensión Pulmonar	Lima, Perú
Grupo de apoyo para pacientes con Hipertensión Pulmonar en Puerto Rico	San Juan, Puerto Rico, EU
Grupo de apoyo para pacientes con Hipertensión Pulmonar en República Dominicana	Santo Domingo, República Dominicana
Grupo de Apoyo para Pacientes con Hipertensión Pulmonar en Uruguay	Montevideo, Uruguay
Fundación Venezolana de Hipertensión Pulmonar	Caracas, Venezuela

Adaptado de Morales-Blanhir, *et al.* 2011.<sup>16</sup>

IC > 1.7 L/min, RVP < ~50% y la C6M > 113 m, se debe considerar este fármaco como otra alternativa terapéutica para el futuro.<sup>94</sup>

La HAP heredable se asocia a la mutación del *BMPR2*, debido a esto, la idea de utilizar terapia génica para reemplazar el *BMPR2* ha surgido como una posibilidad para la cura permanente de esta enfermedad. No se han completado ensayos clínicos que muestren un resultado positivo en esta modalidad terapéutica.<sup>97</sup>

Los inhibidores de la tirosina quinasa, específicamente los inhibidores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) han mostrado un potente efecto vasodilatador, disminuyendo la vasoconstricción excesiva y la proliferación del músculo liso. Varios reportes de casos sugieren que los pacientes con HAP en fase terminal pueden beneficiarse con tratamientos de inhibidores de PDGF, como el imatinib.<sup>96</sup>

Otros tratamientos en donde se está investigando son: inhibidores de Rho quinasa (fasudil), agentes de acoplamiento de síntesis de óxido nítrico endotelial (cicletanina), inhibidores de multiquinasa (sorafenib), inhibidores de elastasa, moduladores metabólicos (dicitroacetato), inhibidores de survivina, agonistas del peroxisoma proliferador activado del receptor (PPAR  $\gamma$ ) y de inhibidores de la reductasa

3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA). La mayoría de estos medicamentos se encuentran en etapas iniciales de investigación.<sup>98</sup>

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Indicado en HAP posterior a no conseguir una respuesta adecuada en los tratamientos médicos, constituido por dos técnicas: la septostomía auricular con balón y el trasplante pulmonar.

Septostomía auricular con balón en el tratamiento de los pacientes con HAP es paliativo, CR: IIa- NE: C. En la mayoría de los casos esta intervención se practica a pacientes en casos de fracaso terapéutico de los tratamientos médicos disponibles o como puente paliativo a la espera de un trasplante de pulmón, lo que explicaría la elevada tasa de mortalidad de la intervención, 5-15%.<sup>56</sup> Law, *et al.*, en un estudio con 43 pacientes con HP, mostraron que la septostomía provee un mejoramiento sintomático y hemodinámico en el IC y la PAD.<sup>99</sup>

Trasplante pulmonar o cardiopulmonar en HAP se ha evaluado únicamente en series prospectivas no controladas, puesto que los ensayos controlados y de asignación al azar formales no se consideran éticos en ausencia de opciones de tratamiento alterna-

tivos. Las tasas de supervivencia de los pacientes trasplantados son similares en pulmón unilateral o bilateral, y del trasplante de corazón y pulmón para la HAP CR:I-NE:C.<sup>56</sup> Sin embargo, varios centros de trasplante prefieren realizar actualmente sólo este procedimiento con pulmón bilateral. En un estudio retrospectivo con 219 pacientes divididos de acuerdo con la clasificación de HP (147 grupo I, 24 grupo III, 20 grupo IV y 20 grupo V); a 67 pacientes se les practicó un trasplante pulmonar y a 152 se les practicó un trasplante cardiopulmonar. En este estudio, se comprobó que existe una buena tasa de sobrevida a largo plazo en pacientes con HP en fase terminal que recibe trasplante pulmonar o cardiopulmonar. Los resultados muestran preferencia a realizar trasplante cardiopulmonar en pacientes con falla ventricular derecha o cortocircuito congénito sistémico o pulmonar. La muerte por bronquiolitis obliterante fue menos común en los pacientes con trasplante cardiopulmonar que pulmonar.<sup>100</sup>

## SITUACIÓN ACTUAL

En Latinoamérica se cuenta con una mejor organización de las sociedades de médicos y pacientes de hipertensión pulmonar (Cuadro 3). En México, varias instituciones [Federación Mexicana de Enfermedades Raras (FEMEXER), Proyecto Pide un Deseo México y otras], con el objetivo de darle prioridad y atención a las enfermedades raras, lograron que se publicara en el Diario Oficial de la Federación Mexicana del 30 de enero 2012, un decreto donde la Secretaría de Salud deberá impulsar y fomentar la disponibilidad de los medicamentos huérfanos y emitirá recomendaciones a los Institutos de Salud para que investiguen y desarrollen medicamentos con potencial en su efectividad.

## REFERENCIAS

- Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(16): 1527-38.
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30(6): 1103-10.
- Tueller C, Stricker H, Soccal P, Tamm M, Aubert JD, Maggiolini M, et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly* 2008; 138(25-26): 379-84.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9): 1023-30.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30(1): 104-09.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation. Task force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17): 1573-619.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
- Kovacs G, Beghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34(4): 888-94.
- Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: Transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis and Rheumatism* 2013; 65(4): 1074-84.
- Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Fischer C, Hinderhofer K, Nagel C, Ehlik N, et al. Hemodynamic and clinical onset in patients with hereditary pulmonary arterial hypertension and BMPR2 mutations. *Respiratory Research* 2011; 12: 99.
- Loyd JE, Phillips JA III. Heritable pulmonary arterial hypertension. 2002 [Updated 2012 Dec 20]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. (eds.). GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1485>
- Rubin LJ, Simonneau G, Badesch D, Galie N, Humbert M, Keogh A, et al. The study of risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21(125): 234-8.
- Rosas-Romero MJ, Campos-Cerda R, Morales-Blanhir JE. Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar. *Neumol Cir Torax* 2006; 65(S4): S19-S27.
- 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(1 Suppl.): S43-S45.
- O'Callaghan DS, Humbert M. A critical analysis of survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21(125): 218-22.
- Morales-Blanhir JE, Carmona-Rubio AE, Rosas-Romero MJ, Vergara GS, Dennis M, Ota AJS. Hipertensión pulmonar, perspectiva en Latinoamérica. *Revista Española de Hipertensión Pulmonar* 2011; 1(3): 65-8.
- Londoño A. Aproximación al diagnóstico clínico de hipertensión pulmonar: signos y síntomas. *Rev Col Neum* 2010; 22(1 Suppl.): 11-13.
- Morales-Blanhir JE, Campos-Cerda R, Rosas-Romero MJ. Proceso diagnóstico en la hipertensión arterial pulmonar. *Neumol Cir Torax* 2006; 65(S4): S28-S42.
- Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(7): 615-21.
- Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8(5): 317-21.
- Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kandorp TA, et al. Acquired right ventricular dysfunction. *Heart* 2006; 92(1 Suppl.): 14-8.

22. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J of Respir Crit Care Med* 2006; 174(9): 1034-41.
23. Freed BH, Patel AR, Lang RM. Redefining the role of cardiovascular imaging in patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14(3): 366-73.
24. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004; 183(1): 65-70.
25. Kadowaki T, Yano S, Kobayashi K, Araki K, Tokushima T, Yamadori I. Pulmonary capillary hemangiomatosis-like foci detected by high resolution computed tomography. *Intern Med* 2010; 49(2): 175-8.
26. Nistal MA, Martín MT. Imaging tests in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(6 Suppl.): 21-9.
27. Sanz J, Fernández-Friera L, Moral S. Imaging techniques and the evaluation of the right heart and the pulmonary circulation. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(2): 209-23.
28. Tunari N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48(5): 680-4.
29. Blanco I, Barberá JA. Clinical and hemodynamic diagnosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(6 Suppl.): 15-20.
30. Armigliato M, Paolini R, Aggio S, Zamboni S, Galasso MP, Zonzin P, et al. Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: a prospective study. *Angiology* 2006; 57(5): 600-06.
31. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapi F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(2): 151-7.
32. Uribe M, Morales-Blanhir JE, Rosas-Romero MJ, Campos-Cerda R, Poo JL. Epidemiología, fisiopatología y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el cirrótico. *Gaceta Médica de México* 2012; 148: 153-61.
33. Porres-Aguilar M, Gallegos-Orozco JF, García H, Aguirre J, Macías-Rodríguez RU, Torre-Delgadillo A. Pulmonary vascular complications in portal hypertension and liver disease: A concise review. *Revista de Gastroenterología de México* 2013; 78(1): 35-44.
34. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008; 48(1): 196-203.
35. Escribano SP, Barberá JA, Suberviola V. current diagnostic and prognostic assessment of pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(5): 583-96.
36. Hooper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12): 2546-52.
37. Morales-Blanhir J, Chaires LG, Rosas-Romero MJ. Cateterismo cardiaco derecho y test de reactividad vascular pulmonar. *Revista Española de Hipertensión Pulmonar* 2013; 3(2): 112-21.
38. Morales-Blanhir JE, Santos S, de Jover L, Sala E, Pare C, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2004; 98: 225-34.
39. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7): 750-7.
40. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28(10): 1250-7.
41. Badano LP, Ginghina C, Easaw J, Muraru D, Grillo MT, Lancellotti P, et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11(1): 27-37.
42. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 306-12.
43. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28(1): 1-22.
44. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106(12): 1477-82.
45. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS* 2008; 22(3 Suppl.): S35-S40.
46. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36(3): 549-55.
47. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J* 2009; 39(8): 495-501.
48. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(10): 1725-32.
49. Hooper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29(5): 944-50.
50. Sztrymf B, Souza R, Bertolletti L, Jaïs X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35(6): 1286-93.
51. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5): 764-70.
52. Takeda Y, Takeda Y, Tomimoto S, Tani T, Narita H, Kimura G. Bilirubin as a prognostic marker in patients with pulmonary arterial hypertension. *BMC Pulm Med* 2010; 22: 10:22.
53. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, Huerta M, Fink G, Kramer MR. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97(2): 130-3.
54. Tang WH, Aytekin M, Hammel J, Hazen SL, Dweik RA. Sensitive cardiac troponin I predicts poor outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39(4): 939-44.
55. Miura Y, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Nakano M, Tatebe S, et al. Identification of new prognostic factors of pulmonary hypertension. *Circ J* 2010; 74(9): 1965-71.
56. Galié N, Palazzini M, Leci E, Manes A. Current therapeutic approaches to pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(6): 708-24.
57. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 76-81.
58. Ortega H. Tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio. *Rev Col Neum* 2010; 22(1 Suppl.): 50-2.

59. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(4): 357-62.
60. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106(12): 1477-82.
61. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(6): 1636-43.
62. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the treprostinil sodium inhalation used in the management of pulmonary arterial hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(12): 1327-33.
63. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, Badesch DB, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (The FREEDOM-C Study): A randomized controlled trial. *Chest* 2012; 142(6): 1383-90.
64. Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010; 104(5): 731-40.
65. Galié N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9): 1496-502.
66. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12): 2119-25.
67. Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, Ohe T, Okano Y, Konod H, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 2009; 50(4): 513-29.
68. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galié N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 874-80.
69. Morrison K, Studer R, Ernst R, Haag F, Kauser K, Clozel M. Differential effects of Selexipag [corrected] and prostacyclin analogs in rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343(3): 547-55.
70. Sitbon O, Morrell NW. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev* 2012; 21(126): 321-7.
71. Keogh A, McNeil K, Williams TJ, Gabbay E, Proudman S, Weintraub RG, et al. The bosentan patient registry: Long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Intern Med J* 2011; 41(3): 227-34.
72. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135(1): 122-9.
73. Bruderer S, Marjason J, Sidharta PN, Dingemanse J. Pharmacokinetics of macitentan in caucasian and japanese subjects: The influence of ethnicity and sex. *Pharmacology* 2013; 91(5-6): 331-8.
74. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J. MUSIC study group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013 [Epub ahead of print].
75. Pulido T, Adzerlikho I, Channick RN, Delcroix M, Galié N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(6): 809-918.
76. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2148-57.
77. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galié N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest* 2011; 140(5): 1274-83.
78. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(3): 270-8.
79. Barst RJ, Oudiz RJ, Beardsworth A, Brundage BH, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(6): 632-43.
80. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(12): 1723-9.
81. Ghofrani HA, Galié N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Zhi-Cheng J, Keogh AM, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-40.
82. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-29.
83. Hoeper MM, Halank M, Wilkens H, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension a pilot trial. *Eur Respir J* 2013; 41: 853-60.
84. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis ED, Mitrovic V, et al. On behalf of the left ventricular systolic dysfunction associated with pulmonary hypertension riociguat Trial (LEPHT) study group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension due to systolic left ventricular dysfunction: A phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; 128(5): 502-11.
85. Rubin LJ. Treatment of pulmonary hypertension due to left heart failure with PAH-specific therapies: lessons from the right and LEPHT. *Circulation* 2013; 128 (5): 475-6.
86. Provencher S, Jais X, Yaici A, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Clinical challenges in pulmonary hypertension: Roger S. Mitchell lecture. *Chest* 2005; 128(6 Suppl.): 622S-628S.
87. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galié N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24(3): 353-9.
88. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(11): 1257-63.
89. Porhownik NR, Al-Sharif H, Bshouty Z. Addition of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension with inadequate response to bosentan monotherapy. *Can Respir J* 2008; 15(8): 427-30.
90. Galié N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-

- blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9630): 2093-100.
91. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149(8): 521-30.
  92. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Vowinkel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(18): 1915-22.
  93. 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(4): 390-404.
  94. Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther* 2009; 121(1): 69-88.
  95. Rubin LJ, Santana LA. Treatment of pulmonary arterial hypertension: A look to the future. *Avances Cardiol* 2009; 29(2): 124-9.
  96. Souza R, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006;61(8):736.
  97. Reynolds PN. Gene therapy for pulmonary hypertension: prospects and challenges. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11:133-43.
  98. Carmona-Rubio AE, Vergara GS, Morales-Blanhir JE. Hipertensión arterial pulmonar, ¿hacia dónde vamos en el tratamiento? *Revista Española de Hipertensión Pulmonar* 2013; (3) 1:10-13
  99. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153(5):779-84.
  100. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38(3):277-84

*Reimpresos:*

**Dr. Jaime Eduardo Morales-Blanhir**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y

Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga, Núm. 15

Col. Sección XVI

14080, México, D.F.

Correo electrónico: moralesjaime@usa.net

*Recibido el 26 de septiembre 2013.*

*Aceptado el 17 de diciembre 2013.*