

Consenso ecuatoriano de hipertensión pulmonar

Ecuadorian consensus on pulmonary hypertension

María Elisa Acosta De la Vega<sup>a-1</sup>, María Alejandra Alvarado Cuadros<sup>a-2</sup>, Carlos Alomía Arévalo<sup>a-3</sup>, Joffre Arequipa Herrera<sup>a-4</sup>,  
 María Daniela Carpio Toro<sup>a-5</sup>, Enrique Carrera Estupiñán<sup>a-6</sup>, Alex Fernando Castro Mejía<sup>a-7</sup>, Jeanneth Alexandra  
 Cedeño Quincha<sup>a-8</sup>, César Chávez Rodríguez<sup>a-9</sup>, María Gabriela Cobo Jaramillo<sup>a-10</sup>, Patricia Cortez Flores<sup>a-11</sup>,  
 Nohelia Estrada Meza<sup>a-12</sup>, César Delgado Viteri<sup>a-13</sup>, Lucía Gordillo Tobar<sup>a-14</sup>, Alejandra García<sup>a-15</sup>,  
 Edison Fernando Gualpa Álvarez<sup>a-16</sup>, Luis Guerrero<sup>a-17</sup>, Rodrigo Hoyos Paladines<sup>a-18</sup>, Valeria López Izquierdo<sup>a-19</sup>,  
 Grace Loza Erazo<sup>a-20</sup>, Bosco Fabián Mendoza Cedeño<sup>a-21</sup>, Geovanny Mera Bravo<sup>a-22</sup>, Claudia Liliana Moreno Díaz<sup>a-23</sup>,  
 Mariana Eugenia Morocho Minchala<sup>a-24</sup>, Andrés Navarro Lecaro<sup>a-25</sup>, Guillermo Estuardo Novoa Uquillas<sup>a-26</sup>,  
 Tanya Padilla Molina<sup>a-27</sup>, Edwin Iván Páez Mendoza<sup>a-28</sup>, César Augusto Prócel Ramírez<sup>a-29</sup>, Daniel Polo Morales<sup>a-30</sup>,  
 Long Freddy Pow Chon<sup>a-31</sup>, Wendy Tatiana Quintana Hermosa<sup>a-32</sup>, David Alejandro Puga Bermudez<sup>a-33</sup>,  
 Liliana Carolina Rodríguez Chisaguano<sup>a-34</sup>, Javier Aristides Rodríguez Herrera<sup>a-35</sup>, Johanna Carolina Rojas Noboa<sup>a-36</sup>,  
 Luis Romero Montalvo<sup>a-37</sup>, Mario Rubio Neira<sup>a-38</sup>, Tony Sacan Morán<sup>a-39</sup>, Diana Isabel Salazar Chamba<sup>a-40</sup>,  
 Sussety Salazar Álvarez<sup>a-41</sup>, Vladimir Ernesto Ullauri Solórzano<sup>a-42</sup>, Álvaro Daniel Villacres López<sup>a-43</sup>,  
 Vanessa Viteri Terán<sup>a-44</sup>, María Teresa Zúñiga Infantas<sup>a-45</sup>

Resumen

Este documento de consenso, desarrollado por la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, establece un marco integral para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP). La HP se define hemodinámicamente por una presión arterial pulmonar media (PAPm) superior a 20 mmHg, medida mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD). Es fundamental diferenciar el compromiso pre y poscapilar utilizando parámetros como la presión en cuña pulmonar (PCP) y la resistencia vascular pulmonar (RVP). Una PCP > 15 mmHg indica un origen en las cavidades izquierdas del corazón (poscapilar), mientras que una RVP > 2 UW sugiere una enfermedad vascular pulmonar (precapilar). La clasificación de la HP, basada en los criterios de la OMS, es crucial para un tratamiento adecuado y se divide en cinco grupos principales:

- Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP), que incluye formas idiopáticas y hereditarias.
- Grupo 2: HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda, la causa más común.
- Grupo 3: HP debida a enfermedades pulmonares crónicas y/o hipoxia, como la EPOC.

a. Investigador Independiente; Quito, Ecuador.

- |   |  |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. María Elisa Acosta De la Vega; <a href="https://orcid.org/0000-0002-7958-2052">https://orcid.org/0000-0002-7958-2052</a></li> <li>2. María Alejandra Alvarado Cuadros; <a href="https://orcid.org/0000-0003-0183-0543">https://orcid.org/0000-0003-0183-0543</a></li> <li>3. Carlos Alomía Arévalo; <a href="https://orcid.org/0000-0002-5562-1643">https://orcid.org/0000-0002-5562-1643</a></li> <li>4. Joffre Arequipa Herrera; <a href="https://orcid.org/0000-0003-4234-0399">https://orcid.org/0000-0003-4234-0399</a></li> <li>5. María Daniela Carpio Toro; <a href="https://orcid.org/0000-0002-4709-5778">https://orcid.org/0000-0002-4709-5778</a></li> <li>6. Enrique Carrera Estupiñán; <a href="https://orcid.org/0000-0002-8320-8629">https://orcid.org/0000-0002-8320-8629</a></li> <li>7. Alex Fernando Castro Mejía; <a href="https://orcid.org/0000-0003-4208-1681">https://orcid.org/0000-0003-4208-1681</a></li> <li>8. Jeanneth Alexandra Cedeño Quincha; <a href="https://orcid.org/0009-0006-2653-9962">https://orcid.org/0009-0006-2653-9962</a></li> <li>9. César Chávez Rodríguez; <a href="https://orcid.org/0009-0006-9683-7527">https://orcid.org/0009-0006-9683-7527</a></li> <li>10. María Gabriela Cobo Jaramillo; <a href="https://orcid.org/0000-0001-6930-4174">https://orcid.org/0000-0001-6930-4174</a></li> <li>11. Patricia Cortez Flores; <a href="https://orcid.org/0000-0002-7734-6849">https://orcid.org/0000-0002-7734-6849</a></li> <li>12. Nohelia Estrada Meza; <a href="https://orcid.org/0009-0008-5170-2148">https://orcid.org/0009-0008-5170-2148</a></li> <li>13. César Delgado Viteri; <a href="https://orcid.org/0009-0004-7472-1158">https://orcid.org/0009-0004-7472-1158</a></li> <li>14. Lucía Gordillo Tobar; <a href="https://orcid.org/0000-0002-7478-6574">https://orcid.org/0000-0002-7478-6574</a></li> <li>15. Alejandra García; <a href="https://orcid.org/0009-0000-0030-1848">https://orcid.org/0009-0000-0030-1848</a></li> <li>16. Edison Fernando Gualpa Álvarez; <a href="https://orcid.org/0009-0008-4785-1028">https://orcid.org/0009-0008-4785-1028</a></li> <li>17. Luis Guerrero; <a href="https://orcid.org/0000-0002-6362-3040">https://orcid.org/0000-0002-6362-3040</a></li> <li>18. Rodrigo Hoyos Paladines; <a href="https://orcid.org/0000-0003-3751-3531">https://orcid.org/0000-0003-3751-3531</a></li> <li>19. Valeria López Izquierdo; <a href="https://orcid.org/0000-0002-7313-0258">https://orcid.org/0000-0002-7313-0258</a></li> <li>20. Grace Loza Erazo; <a href="https://orcid.org/0000-0003-1698-6321">https://orcid.org/0000-0003-1698-6321</a></li> <li>21. Bosco Fabián Mendoza Cedeño; <a href="https://orcid.org/0000-0002-5376-697X">https://orcid.org/0000-0002-5376-697X</a></li> <li>22. Geovanny Mera Bravo; <a href="https://orcid.org/0009-0001-5139-8229">https://orcid.org/0009-0001-5139-8229</a></li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>23. Claudia Liliana Moreno Díaz; <a href="https://orcid.org/0000-0002-2747-1254">https://orcid.org/0000-0002-2747-1254</a></li> <li>24. Mariana Eugenia Morocho Minchala; <a href="https://orcid.org/0000-0002-4228-6014">https://orcid.org/0000-0002-4228-6014</a></li> <li>25. Andrés Navarro Lecaro; <a href="https://orcid.org/0009-0009-2692-2090">https://orcid.org/0009-0009-2692-2090</a></li> <li>26. Guillermo Estuardo Novoa Uquillas; <a href="https://orcid.org/0000-0002-6711-1624">https://orcid.org/0000-0002-6711-1624</a></li> <li>27. Tanya Padilla Molina; <a href="https://orcid.org/0000-0001-5853-3676">https://orcid.org/0000-0001-5853-3676</a></li> <li>28. Edwin Iván Páez Mendoza; <a href="https://orcid.org/0000-0001-8888-1639">https://orcid.org/0000-0001-8888-1639</a></li> <li>29. César Augusto Prócel Ramírez; <a href="https://orcid.org/0000-0003-4303-0536">https://orcid.org/0000-0003-4303-0536</a></li> <li>30. Daniel Polo Morales; <a href="https://orcid.org/0009-0001-0049-3680">https://orcid.org/0009-0001-0049-3680</a></li> <li>31. Long Freddy Pow Chon; <a href="https://orcid.org/0000-0001-9700-8495">https://orcid.org/0000-0001-9700-8495</a></li> <li>32. Wendy Tatiana Quintana Hermosa; <a href="https://orcid.org/0000-0001-8285-1690">https://orcid.org/0000-0001-8285-1690</a></li> <li>33. David Alejandro Puga Bermudez; <a href="https://orcid.org/0000-0002-1298-3222">https://orcid.org/0000-0002-1298-3222</a></li> <li>34. Liliana Carolina Rodríguez Chisaguano; <a href="https://orcid.org/0000-0001-9799-6729">https://orcid.org/0000-0001-9799-6729</a></li> <li>35. Javier Aristides Rodríguez Herrera; <a href="https://orcid.org/0009-0001-1307-6544">https://orcid.org/0009-0001-1307-6544</a></li> <li>36. Johanna Carolina Rojas Noboa; <a href="https://orcid.org/0000-0001-8947-4664">https://orcid.org/0000-0001-8947-4664</a></li> <li>37. Luis Romero Montalvo; <a href="https://orcid.org/0000-0001-9855-7592">https://orcid.org/0000-0001-9855-7592</a></li> <li>38. Mario Rubio Neira; <a href="https://orcid.org/0009-0002-1039-3947">https://orcid.org/0009-0002-1039-3947</a></li> <li>39. Tony Sacan Morán; <a href="https://orcid.org/0009-0003-2683-4214">https://orcid.org/0009-0003-2683-4214</a></li> <li>40. Diana Isabel Salazar Chamba; <a href="https://orcid.org/0000-0001-6540-8013">https://orcid.org/0000-0001-6540-8013</a></li> <li>41. Sussety Salazar Alvarez; <a href="https://orcid.org/0000-0002-4188-0724">https://orcid.org/0000-0002-4188-0724</a></li> <li>42. Vladimir Ernesto Ullauri Solórzano; <a href="https://orcid.org/0000-0002-5323-0235">https://orcid.org/0000-0002-5323-0235</a></li> <li>43. Álvaro Daniel Villacres López; <a href="https://orcid.org/0000-0001-6547-642X">https://orcid.org/0000-0001-6547-642X</a></li> <li>44. Vanessa Viteri Terán; <a href="https://orcid.org/0000-0002-2596-6165">https://orcid.org/0000-0002-2596-6165</a></li> <li>45. María Teresa Zúñiga Infantas; <a href="https://orcid.org/0000-0003-2426-5479">https://orcid.org/0000-0003-2426-5479</a></li> </ol> |
|---|--|



Usted es libre de:  
**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.  
**Adaptar** — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

**Recibido:** 15-05-2025  
**Aceptado:** 10-06-2025  
**Publicado:** 28-06-2025  
**DOI:** 10.47464/MetroCiencia/vol33/2/2025/73-116

\*Correspondencia autor: guecerreperoda89@gmail.com

- Grupo 4: HP tromboembólica crónica (HPTEC), causada por obstrucciones arteriales.
- Grupo 5: HP con mecanismos poco claros o multifactoriales.

El diagnóstico sigue un algoritmo escalonado que comienza con la historia clínica y el examen físico ante síntomas como la disnea de esfuerzo. Los pasos iniciales incluyen estudios no invasivos como electrocardiograma, radiografía de tórax y análisis de sangre (incluyendo BNP/NT-proBNP). La ecocardiografía es la herramienta no invasiva clave para evaluar la probabilidad de HP. Pruebas adicionales como la tomografía computarizada (TC) y la gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) ayudan a identificar causas subyacentes, como la HPTEC. Sin embargo, el diagnóstico definitivo y la caracterización hemodinámica requieren un cateterismo cardíaco derecho, considerado el estándar de oro. El manejo de la HP comienza con medidas generales, incluyendo actividad física supervisada y rehabilitación cardiopulmonar para pacientes estables. El tratamiento de soporte puede incluir diuréticos para la sobrecarga de volumen, oxigenoterapia para la hipoxemia y vacunación. El embarazo está asociado con un alto riesgo de mortalidad y generalmente se desaconseja en pacientes con HAP de riesgo intermedio o alto. El tratamiento farmacológico depende del grupo de HP. Para el Grupo 1 (HAP), la terapia se dirige a tres vías moleculares: la de la endotelina (antagonistas de receptores de endotelina como ambrisentán, macitentan), la del óxido nítrico (inhibidores de la PDE-5 como sildenafil, o estimuladores de la guanilato ciclasa como riociguat) y la de la prostaciclina (análogos como epoprostenol, o agonistas como selexipag). La estratificación del riesgo es fundamental para guiar la terapia, y la combinación de fármacos desde el inicio es la estrategia recomendada para pacientes de riesgo intermedio o alto. Para los otros grupos, el tratamiento se centra en la causa subyacente. En el Grupo 2, se debe optimizar el manejo de la cardiopatía izquierda, ya que las terapias específicas para la HAP han demostrado ser perjudiciales. En el Grupo 3, el enfoque es tratar la enfermedad pulmonar de base y corregir la hipoxemia. Para el Grupo 4, el tratamiento de elección es la endarterectomía pulmonar (EAP) para trombos accesibles quirúrgicamente, mientras que el riociguat está indicado para pacientes no operables. La anticoagulación crónica es fundamental en este grupo.

**Palabras clave:** hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, consenso, cardiología.

### Abstract

This consensus document, developed by the Ecuadorian Society of Cardiology, establishes a comprehensive framework for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (PH). PH is hemodynamically defined by a mean pulmonary arterial pressure (mPAP) greater than 20 mmHg, measured by right heart catheterization (RHC). It is essential to differentiate between precapillary and postcapillary involvement using parameters such as pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and pulmonary vascular resistance (PVR). A PCWP > 15 mmHg indicates an origin in the left heart chambers (postcapillary), while a PVR > 2 WU suggests pulmonary vascular disease (precapillary). The classification of PH, based on WHO criteria, is crucial for proper treatment and is divided into five main groups:

- Group 1: Pulmonary arterial hypertension (PAH), which includes idiopathic and hereditary forms.
- Group 2: PH associated with left heart disease, the most common cause.
- Group 3: PH due to chronic lung diseases and/or hypoxia, such as COPD.
- Group 4: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), caused by arterial obstructions.
- Group 5: PH with unclear or multifactorial mechanisms.

The diagnosis follows a stepwise algorithm that begins with a clinical history and physical exam in response to symptoms like exertional dyspnea. Initial steps include non-invasive studies like an electrocardiogram, chest X-ray, and blood tests (including BNP/NT-proBNP). Echocardiography is the key non-invasive tool for assessing the probability of PH. Additional tests such as computed tomography (CT) and ventilation/perfusion (V/Q) scans help identify underlying causes, like CTEPH. However, the definitive diagnosis and hemodynamic characterization require a right heart catheterization, considered the gold standard. The management of PH begins with general measures, including supervised physical activity and cardiopulmonary rehabilitation for stable patients. Supportive treatment may include diuretics for volume overload, oxygen therapy for hypoxemia, and vaccination. Pregnancy is associated with a high risk of mortality and is generally advised against in patients with intermediate or high-risk PAH. Pharmacological treatment depends on the PH group. For Group 1 (PAH), therapy targets three molecular pathways: the endothelin pathway (endothelin receptor antagonists like ambrisentan, macitentan), the nitric oxide pathway (PDE-5 inhibitors like sildenafil, or guanylate cyclase stimulators like riociguat), and the prostacyclin pathway (analogs like epoprostenol, or agonists like selexipag). Risk stratification is fundamental to guide therapy, and upfront combination therapy is the recommended strategy for intermediate or high-risk patients.

For the other groups, treatment focuses on the underlying cause. In Group 2, management of the left heart disease must be optimized, as specific PAH therapies have been shown to be harmful. In Group 3, the focus is on treating the underlying lung disease and correcting hypoxemia. For Group 4, the treatment of choice is pulmonary endarterectomy (PEA) for surgically accessible thrombi, while riociguat is indicated for inoperable patients. Chronic anticoagulation is essential in this group.

**Keywords:** pulmonary hypertension, arterial pulmonary hypertension, consensus, cardiology.

## Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) se define como el incremento de la presión pulmonar media (PAPm) > 20 mmHg, registrada mediante cateterismo cardíaco derecho con catéter de Swan Ganz, en reposo a nivel del mar<sup>1,2</sup>. Esta definición está apoyada por estudios que toman este valor como el límite superior en personas sanas. Es esencial incluir otros parámetros hemodinámicos en la valoración, que nos ayudan a definir y diferenciar el compromiso pre y poscapilar; como son la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión en cuña pulmonar (PCP), ya que hemodinámicamente y fisiopatológicamente los valores de ambos parámetros determinan el manejo de los pacientes.

De acuerdo con la información disponible en la población normal, se puede colocar el límite superior de RVP > 2 UW,<sup>1,2</sup> este valor representa compromiso precapilar y nos habla de enfermedad vascular pulmonar. Aunque el límite superior de PCP se considera que es 12 mmHg, las guías clínicas internacionales sugieren un umbral superior de 15 mmHg, esta nos habla de compromiso poscapilar y de una enfermedad que tiene su origen en las cavidades izquierdas cardíacas (ej: insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección preservada (ICFEP), valvulopatías, etc). Además, la mayoría de los estudios en hipertensión arterial pulmonar (HAP) que enfocan el tratamiento específico han usado una PCP < 15 mmHg como límite (tabla 1).

Los pacientes con HAP, se caracterizan hemodinámicamente por el compromiso precapilar en ausencia de otras causas de HP precapilar, como la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar<sup>2</sup>.

La hipertensión pulmonar poscapilar se define hemodinámicamente como PAPm >20 mmHg y PCP >15 mmHg. La RVP se usa para diferenciar entre pacientes con hipertensión pulmonar poscapilar quienes tie-

ne un significativo componente precapilar (RVP >2 UW- combinada pre y poscapilar) y aquellos que no (RVP <2 UW – hipertensión pulmonar poscapilar aislada)<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Definición hemodinámica de hipertensión pulmonar.

DEFINICIÓN	CARACTERÍSTICAS HEMODINÁMICAS
Hipertensión pulmonar	PAPm > 20 mmHg
Hipertensión pulmonar precapilar	PAPm > 20 mmHg PCP < 15 mmHg RVP > 2UW
Hipertensión pulmonar poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP < 2 UW
Hipertensión pulmonar combinada (pre y poscapilar)	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP > 2 UW
Hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio	PAPm/GC > 3 mmHg/L/min

Hay pacientes que presentan una PAPm >20 mmHg, pero baja RVP <2 U.W. y PCP < 15 mmHg. Estos pacientes frecuentemente se caracterizan por un elevado flujo pulmonar, y aunque tienen hipertensión pulmonar no cumplen con todos los criterios para hipertensión pulmonar precapilar ni poscapilar. Esta condición hemodinámica puede describirse como hipertensión pulmonar no clasificada. Este tipo de hipertensión puede encontrarse en pacientes con cardiopatías congénitas, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar, o hipertiroidismo. El seguimiento de estos pacientes está recomendado. En el caso de hipertensión pulmonar con flujo elevado su etiología debe de ser investigada<sup>3</sup>.

La definición de hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio ha sido recientemente reintroducida en las guías de práctica clínica, la misma se define por la pendiente de PAPm/GC >3 mmHg/L/min, entre el reposo y el esfuerzo físico. La diferencia PAPm/GC > 3 mmHg/L/min es altamente dependiente de la edad, y su límite normal varía entre 1,6 a 3,3 mmHg/L/min en posición supina. El valor de PAPm/GC > 3 mmHg/L/min no es fisiológico en pacientes < 60 años, y rara vez alcanza ese valor en personas > 60 años<sup>4,5</sup>.

Un incremento de la presión pulmonar durante el ejercicio se asocia con un peor pronóstico, en los pacientes con disnea y condiciones cardiovasculares severas. Aunque el PAPm/GC define una respuesta anormal al ejercicio, este valor por sí solo no diferencia entre precapilar y poscapilar. El valor de la pendiente de PCP/GC  $> 2$  mmHg/L/min diferencia mejor la pre y la pos capilaridad al esfuerzo físico<sup>6,7</sup>.

### Metodología de realización del consenso

El presente consenso desarrollado por la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología Núcleo Pichincha (SEC-NP) fue elaborado mediante una búsqueda de artículos y guías disponibles sobre la HP desde enero del 2010 hasta junio del 2024 en la plataforma de PubMed. Para el desarrollo se trabajó con profesionales médicos de diferentes especialidades involucradas en el diagnóstico y manejo de esta patología. Luego de su elaboración se realizaron 2 revisiones internas a cargo de los editores de la guía. Algunas indicaciones específicas fueron tomadas de diferentes guías internacionales manteniendo el grado de indicación y recomendación usado por cada guía. Finalmente fue revisado por la coordinación de guías y consensos de la SEC-NP, dando su aprobación para su publicación, aplicación y divulgación.

### Objetivo

Este consenso tiene como objetivo reunir y evaluar la evidencia más importante en relación a la hipertensión pulmonar con el fin de asistir a los profesionales de la salud a seleccionar la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica para un paciente con esta patología.

### Clasificación de la hipertensión pulmonar

Para poder implementar un tratamiento adecuado, es fundamental clasificar la HP en diferentes grupos según sus causas subyacentes y características clínicas, lo que permite personalizar la atención médica y

mejorar el pronóstico de los pacientes.<sup>8</sup> La clasificación de la HP se basa en criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), que divide esta enfermedad en cinco grupos principales:

**Grupo 1:** Hipertensión arterial pulmonar idiopática. En este grupo se incluyen los casos en los que se desconoce la causa exacta de la hipertensión pulmonar, la característica histológica es la lesión plexiforme, la cual se presente como proliferación focal endotelial, miofibroblastos, células de músculo liso, y matriz de tejido conectivo, se produce un estrechamiento de las arterias pulmonares, lo que dificulta el flujo sanguíneo hacia los pulmones.

**Grupo 2:** Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda. En este grupo se encuentran los pacientes que presentan hipertensión pulmonar como resultado de enfermedades del corazón izquierdo, como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad valvular.

**Grupo 3:** Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar o hipoxia. En este grupo se incluyen los casos en los que la hipertensión pulmonar se desarrolla como consecuencia de enfermedades pulmonares crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la apnea del sueño.

**Grupo 4:** Hipertensión pulmonar asociada a obstrucción arterial pulmonar crónica. En este grupo se encuentran los pacientes que desarrollan hipertensión pulmonar debido a la formación de coágulos sanguíneos en las arterias pulmonares, o que presentan otra causa de obstrucciones como los sarcomas, u otros tumores malignos y no malignos, lo que obstruye el flujo sanguíneo y aumenta la presión en los vasos.

**Grupo 5:** Hipertensión pulmonar de mecanismo no claro y/o multifactorial. Es un grupo complejo. En este grupo se incluyen los casos en los que la hipertensión pulmonar

está asociada a enfermedades sistémicas como la sarcoidosis, trastornos hematológicos, trastornos metabólicos.

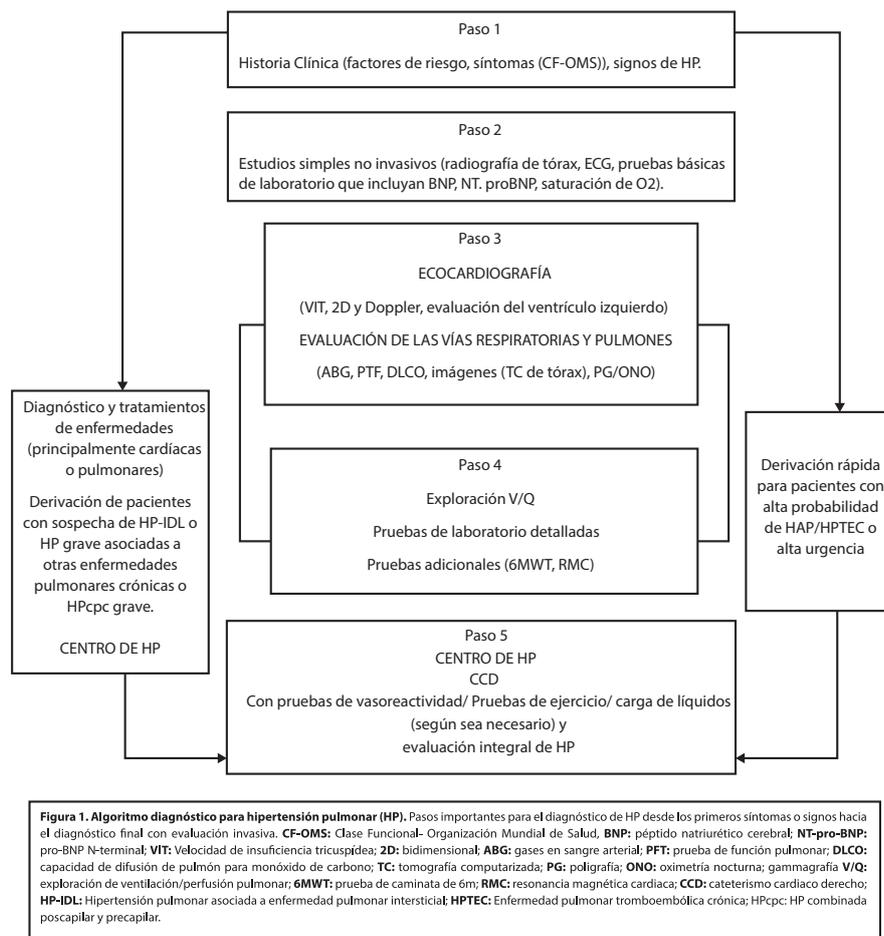
La clasificación de la hipertensión pulmonar es fundamental para determinar el enfoque terapéutico más adecuado para cada paciente, ya que permite identificar las causas subyacentes de la enfermedad y personalizar el tratamiento en función de las necesidades individuales. Además, esta clasificación facilita la investigación clínica y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a cada grupo específico de pacientes, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de quienes padecen esta enfermedad devastadora<sup>8,9</sup>.

## Diagnóstico de la hipertensión pulmonar

El objetivo fundamental en estos pacientes es realizar un diagnóstico precoz, así como la identificación de pacientes en situación de alto riesgo para su derivación temprana a centros de referencia. El diagnóstico definitivo de HP se establece a través del cateterismo cardiaco derecho (CCD), que debe ser realizado en un centro de HP por un equipo experimentado.

## Algoritmo diagnóstico

La mayoría de los pacientes que se someten a una evaluación diagnóstica para HP presentan síntomas de disnea y/o signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha. Planteamos un abordaje diagnóstico comenzando con estudios simples y no invasivos seguidos de métodos de diagnóstico más complejos (Figura 1).



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico para Hipertensión Pulmonar (HP).

**Paso 1:** La evaluación inicial debe incluir una historia clínica completa (incluida la historia familiar), así como los síntomas, signos y examen físico. Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, fatiga, agotamiento rápido y aumento de peso debido a la ingesta de líquidos. Un examen físico minucioso puede revelar un segundo ruido acentuado y, en casos más avanzados, un soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea, o soplo diastólico de insuficiencia pulmonar (soplo de Graham Steell). Los signos de insuficiencia cardíaca derecha, como edema periférico, venas yugulares distendidas y pulsátiles, agitación hepática o ascitis, son sugestivos de insuficiencia cardíaca derecha grave.<sup>9</sup> Se debe prestar especial atención a los factores de riesgo que estén asociadas con HP (por ejemplo, enfermedad del tejido conectivo, hipertensión portal, VIH, cardiopatías congénitas, enfermedad tromboembólica, cardiopatías izquierdas, enfermedades pulmonares y consumo de drogas ilegales)<sup>9</sup>.

**Paso 2:** Se deben realizar investigaciones básicas utilizando estudios simples y no invasivos. Esta evaluación básica incluye:

- **Exámenes de laboratorio:** La valoración inicial debe incluir hemograma, función renal y hepática, electrolitos séricos y biomarcadores cardíacos como BNP o NT-proBNP. Las alteraciones hepáticas pueden indicar congestión venosa, enfermedad hepática primaria o ser efectos secundarios del tratamiento. La elevación del BNP o NT-proBNP refleja sobrecarga del ventrículo derecho y se asocia con peor pronóstico clínico.
- **Medición de la saturación de oxígeno.**
- **Electrocardiograma (ECG):** útil para detectar arritmias, signos de cardiopatía izquierda y hallazgos sugestivos de hipertrofia o sobrecarga del ventrículo derecho, como desviación del eje QRS a la derecha, ondas P prominentes en derivaciones inferiores, índice R/S  $\geq 1$  en V1–V2 e hipertrofia ventricular derecha.

En pacientes con disnea, la desviación del eje derecho tiene alto valor predictivo positivo para HP<sup>9,10</sup>.

- **Radiografía de tórax:** puede mostrar dilatación de la arteria pulmonar central con pérdida del calibre vascular periférico ("poda vascular"), y agrandamiento de aurícula y ventrículo derecho. También es útil para descartar enfermedad pulmonar parenquimatosa o hipertensión venosa por cardiopatía izquierda<sup>9,10</sup>.

**Paso 3:** Se sugiere una evaluación más detallada del corazón y el pulmón:

- **Ecocardiografía:** es la herramienta no invasiva clave en la evaluación inicial de la hipertensión pulmonar (HP). Proporciona información detallada sobre la anatomía y función del ventrículo izquierdo y derecho, así como sobre valvulopatías y la circulación pulmonar (*Tabla 2*).

La velocidad de insuficiencia tricuspídea (VIT) es un parámetro fundamental para estimar la presión sistólica pulmonar:

VIT  $\geq 3,4$  m/s: alta probabilidad de HP.

VIT entre 2,9 y 3,4 m/s: probabilidad intermedia; si se asocian otros signos ecocardiográficos de HP, la probabilidad se eleva a alta.

VIT  $\leq 2,8$  m/s: baja probabilidad; si hay signos adicionales, puede considerarse una probabilidad intermedia<sup>11,12</sup>.

La ecocardiografía también permite evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), lo cual es crucial para identificar pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o conservada, así como aquellos con miocardiopatías o valvulopatías.

**Tabla 2.** Signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar (HP).

<b>Ventrículos</b>
Relación diámetro/área basal VD/VI >1,0
Aplanamiento del tabique interventricular (LVEI >1,1 en sístole y/o diástole)
Relación TAPSE/sPAP <0,55 mmHg
<b>AP</b>
TA TSVD < 105 ms y/o muesca mesosistólica
Velocidad de regurgitación pulmonar diastólica temprana >2,2 m/s
Diámetro AP > diámetro AR; diámetro AP >25 mm
<b>VCI y AD</b>
Diámetro de VCI >21 mm con colapso inspiratorio disminuido
Área de RA (final de sístole) >18 cm <sup>2</sup>
AP: arteria pulmonar; VCI: vena cava inferior; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; LVEI: índice de ex- centricidad del ventrículo izquierdo; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspide; sPAP: presión arterial pulmonar sistólica; TA TSVD: tiempo de aceleración del tracto de salida del ventrículo derecho; RA: raíz aórtica.

- Pruebas respiratorias: Incluye análisis de gases en sangre, prueba de función pulmonar (PFP) con capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (CDCO), tomografía computada (TC) de tórax y poligrafía u oximetría nocturna si hay sospecha de síndromes de hipoventilación.

Los pacientes con HP generalmente tienen una presión parcial de oxígeno normal o ligeramente reducida. Las reducciones más severas deben despertar la sospecha de obstrucción significativa del flujo de aire, enfermedad pulmonar parenquimatosa, cortocircuito de derecha a izquierda, EVOP o enfermedad hepática. La presión parcial de dióxido de carbono arterial generalmente es normal o está disminuida en la HAP debido a la hiperventilación alveolar, y las PFP generalmente son normales o muestran solo anomalías leves. Las anomalías más graves sugieren la presencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa o significativa de las vías respiratorias. Una CDCO baja (<47%) en pacientes con HP se asocia con frecuencia con enfermedad pulmonar parenquimatosa o EVOP; por lo tanto, se debe realizar una TC de tórax en estos pacientes.

- La TC de tórax es la técnica de imagen preferida en la evaluación de la hipertensión pulmonar (HP), superando a la radiografía simple por su mayor capacidad diagnóstica. Permite identificar los signos característicos de HP y también patologías pulmonares subyacentes. Los hallazgos indicativos de HP incluyen:

- Diámetro de la arteria pulmonar (AP)  $\geq$  30 mm
- Relación AP/aorta > 0,9
- Engrosamiento del septo del ventrículo derecho (TSVD)  $\geq$  6 mm
- Desviación septal  $\geq$  140° o relación VD/VI  $\geq$  1
- Crecimiento de las cavidades derechas

La presencia de estos tres parámetros sugiere fuertemente HP. La TC sin contraste puede, además, identificar causas estructurales como cardiopatías congénitas (cortocircuitos intracardiacos, retorno venoso anómalo, ductus persistente, malformaciones arteriovenosas). La TC con contraste (angiografía pulmonar) es clave en la detección de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), evidenciando defectos de llenado, bandas o membranas en las arterias pulmonares. Asimismo, puede revelar enfermedades pulmonares parenquimatosas significativas (como enfisema o fibrosis) que pueden pasar desapercibidas en pruebas funcionales. En estos casos, o ante sospecha de HP grave, se recomienda remisión a centros especializados.

**Paso 4:** Se deben realizar imágenes de ventilación/perfusión (V/Q); una gammagrafía V/Q negativa excluye una enfermedad tromboembólica significativa, mientras que la falta de perfusión en presencia de ventilación normal es altamente sugestiva de enfermedad tromboembólica<sup>13</sup>. Sin embargo, pueden estar presentes anomalías irregulares incluso en pacientes con HAP los defectos V/Q coincidentes se encuentran con frecuencia en pacientes con enfermedades

pulmonares parenquimatosas<sup>14</sup>. Otros análisis en este paso incluyen:

- Pruebas de laboratorio detalladas (perfil de hierro, tiroides, virus de la hepatitis, VIH y pruebas de detección de anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticentrómeros para enfermedades del tejido conectivo (ETC). La enfermedad tiroidea es común en la HAP, puede desarrollarse durante la enfermedad y debe considerarse en casos de deterioro abrupto. Los anticuerpos antinucleares (ANA) elevados se producen con frecuencia, aunque en títulos bajos (1:80). Las pruebas serológicas recomendadas para la esclerodermia incluyen ANA (dado que ELISA puede asociarse con pruebas falsas negativas, se recomienda la inmunofluorescencia de ANA y debe considerarse positiva en 1:160). Se recomienda la detección de marcadores biológicos del síndrome antifosfolípido en pacientes con sospecha de HPEC. Se recomienda la detección de drogas en orina para todos los pacientes con HAP idiopática o antecedentes de trastorno por consumo de sustancias, ya que se ha descubierto que el consumo de metanfetamina contribuye al cribado en casos anteriormente clasificados como HAP idiopática<sup>15</sup>.

- Prueba de marcha de 6 minutos para evaluar la tolerancia al ejercicio y la capacidad funcional.

- Ecografía abdominal para identificar la presencia y la causa subyacente de la hipertensión portal, como cirrosis, malformaciones vasculares y trombosis u obstrucción de la vena porta.

- Resonancia magnética cardíaca (RMC) para evaluar el tamaño, la morfología, volúmenes, masa y función de las aurículas y ventrículos, ya que permite realizar una reconstrucción anatómica 3D excelente que no se ve restringida por el tamaño corporal y ventana acústica del paciente. La RMC determina de forma precisa el flujo sanguíneo de la arteria pulmonar, aorta y vena cava inferior, y con esto cuantifica el volu-

men latido, cortocircuitos intracardíacos y flujo retrógrado. A pesar de su alta sensibilidad para detectar signos tempranos de HP y diagnosticar cardiopatías congénitas, la RMC enfrenta limitaciones debido a su costo elevado y a la disponibilidad limitada en muchos establecimientos de salud. Estos factores contribuyen a que no sea ampliamente utilizada para el diagnóstico y seguimiento rutinario en comparación con otras modalidades de imagen más accesibles<sup>15</sup>.

**Paso 5:** Si se sospecha HP a partir de investigaciones no invasivas, se debe derivar al paciente a un centro especializado en HP (tercer nivel) para evaluación y realizar un cateterismo cardíaco derecho (CCD). Según el fenotipo hemodinámico, pueden estar indicadas pruebas de vasorreactividad, pruebas de esfuerzo o carga de líquidos como parte del CCD diagnóstico. El cateterismo cardíaco derecho se considera el estándar de oro para el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar con el fin de evaluar directamente la hemodinámica pulmonar y el gasto cardíaco y calcular la resistencia vascular pulmonar. Este es un paso necesario en el algoritmo de diagnóstico antes del tratamiento. Es esencial para confirmar la presencia y el tipo de hipertensión pulmonar (precapilar, poscapilar o combinada) y proporciona medidas esenciales para la estratificación del riesgo.

En todo momento debe reconocerse los signos de alarma ya que estos se asocian con un peor pronóstico y requieren una intervención inmediata. Los signos de alarma incluyen: una evolución rápida o síntomas graves (CF-OMS III/IV), signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha, síncope, signos de un estado de gasto cardíaco bajo, arritmias mal toleradas y estado hemodinámico comprometido o deteriorado (hipotensión, taquicardia). En estos casos se debe ingresar inmediatamente a los pacientes en un hospital cercano o un centro de Hipertensión Pulmonar para iniciar el proceso diagnóstico. La detección de disfunción ventricular derecha en el ecocardiograma,

la determinación de títulos elevados de biomarcadores o la inestabilidad hemodinámica requieren la derivación a un centro de Hipertensión Pulmonar para una evaluación inmediata<sup>16</sup>.

La colaboración efectiva y rápida entre los profesionales de salud de atención primaria, medicina especializada y centros de Hipertensión Pulmonar permite el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno mejorando los resultados.

### Medidas generales en el manejo de hipertensión pulmonar

El tratamiento de hipertensión pulmonar conlleva varios enfoques, que se inicia con la implementación de medidas no farmacológicas y, posteriormente, el enfoque terapéutico dependiendo del diagnóstico por grupo.

**Actividad física:** La evidencia es indiscutible relacionada con el ejercicio, se han descrito varios estudios donde recomiendan el ejercicio debido a su buena tolerancia, seguridad y factibilidad. El entrenamiento físico de pacientes con HP demostró mejoría en la clase funcional, consumo máximo de oxígeno y calidad de vida. El método más utilizado en este grupo de pacientes para valorar el acondicionamiento físico es la Prueba de marcha de 6 minutos. La implementación de la actividad física y/o rehabilitación deben ser implementados en pacientes clínicamente estables y con tratamiento óptimo.

**Rehabilitación cardiopulmonar:** El tratamiento integral y con enfoque en rehabilitación de Hipertensión Pulmonar es muy claro en el grupo 2, teniendo como enfoque su etiología cardíaca; y el grupo 3, su etiología respiratoria. Quedando los grupos 1,4 y 5 como un gran reto para ejecutar programas de tratamiento y recuperación. Según las guías se recomienda ejercicio con supervisión dejando a un lado las actividades

físicas extenuantes<sup>16,17</sup>. El objetivo de la rehabilitación es generar autonomía en el paciente para que pueda realizar sus actividades cotidianas sin ningún inconveniente. La rehabilitación cardiopulmonar tiene como objetivo: aumento de la capacidad y tolerancia al ejercicio, mejorar la clase funcional, optimizar la fuerza y resistencia muscular respiratoria, mejorar la calidad de vida, disminuir la tasa de eventos clínicos, mejorar las condiciones como puente para trasplante cardiopulmonar en pacientes con alto riesgo<sup>17,18</sup>.

Las fases del programa de rehabilitación se pueden dividir en 3: Fase I, donde el paciente es informado sobre el tipo de actividad física y qué ejercicio va a realizar. Fase II, se inicia un entrenamiento dirigido con actividad explícitas en el hospital, se indica toma de pulso adecuada, actividad con cargas progresivas en extremidades superiores y actividad anaeróbica en cicloergómetro. Fase III, se le explica al paciente sobre actividades programadas, donde incluye caminata 5 días a la semana con un tiempo de duración variable según el paciente (30-45-60 min). Y se aconseja 2 o 3 días de actividad moderada con bicicleta estática al menos 30 minutos.

Se conoce 3 modalidades de entrenamiento: CONTINUO, INTERVÁLICO Y MIXTO. Se considera CONTINUO cuando no hay descanso y es de larga duración aproximadamente 30 a 60 minutos, se realiza en dos fases, primero con frecuencia cardíaca máxima al 75% y luego al 85%. INTERVÁLICO cuando se coordina de manera alternativa períodos de esfuerzo y posteriormente períodos de descanso. MIXTO cuando se fusionan los dos previos, donde la fase interválica mejora la tolerancia y la fase continua se encarga de controlar factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia<sup>17,18</sup>.

**Anticoagulación:** La anticoagulación no está indicada en todos los pacientes con hipertensión pulmonar, en pacientes con HAP

no existen datos certeros sobre el uso de anticoagulantes e incluso en muchos estudios los resultados llegan a ser contradictorios.<sup>19</sup> La anticoagulación debe ser usada conforme la presencia de eventos tromboticos, el riesgo de presentar nuevos eventos e individualizada en base a riesgos de sangrado en estos pacientes.

**Diuréticos:** En los pacientes con hipertensión Pulmonar y falla derecha el manejo de volumen es primordial debido a que la congestión suele ser un signo cardinal y casi siempre está presente, los signos y síntomas clínicos incluyen empeoramiento de la disnea y edema periférico, por esta razón los objetivos del manejo del volumen en la falla cardiaca derecha son mantener una precarga suficiente para un llenado cardíaco adecuado y al mismo tiempo aliviar la sobrecarga de volumen del VD, la interdependencia ventricular y la congestión<sup>19</sup>.

**Oxígeno:** No existe evidencia clara sobre la utilización de oxígeno en HAP, se sabe que puede mejorar la sintomatología en reposo, tener cierto beneficio durante el ejercicio y gran beneficio durante la desaturación en horas de sueño. Al momento se recomienda el uso de oxigenoterapia basado en guías de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que sugiere su uso si PaO<sub>2</sub> es < 8 kPa mínimo en dos ocasiones para llegar PaO<sub>2</sub> > 8kPa<sup>20</sup>.

**Anemia:** Si bien es cierto la deficiencia de hierro puede estar presente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no todos pueden presentar anemia; por ello, es importante saber que la implementación de hierro no genera un beneficio clínico significativo en HAP<sup>21</sup>. La administración de hierro intravenoso podría mejorar la capacidad de resistencia al ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática<sup>22</sup>. En pacientes que presenten anemia ferropénica con hemoglobina de 7 u 8 gr/dl se recomienda el uso de hierro intravenoso. Los niveles de deficiencia a considerar son ferritina sérica <100 ug/l o ferritina sérica

100-299 ug/l con una saturación de transferrina <20%. Por lo tanto, se debe individualizar los casos debido al posible compromiso miocárdico por déficit de Hierro<sup>23</sup>.

**Vacunación:** La inmunización de los pacientes con HP es una parte fundamental del tratamiento para prevenir la morbimortalidad secundaria a las complicaciones respiratorias de las infecciones bacterianas y virales es así que se ha mantenido actualmente la recomendación de vacunación contra enfermedades que podrían agravar su condición. La recomendación actual es realizarlo contra influenza, *Streptococcus pneumoniae*, el virus de SARS-CoV-2 y el virus respiratorio sincitial<sup>23,24</sup>.

**Apoyo psicosocial:** La depresión y ansiedad son frecuentes en pacientes con hipertensión arterial pulmonar debido a limitación física que conlleva dicha condición a lo largo del tiempo, provocando un estilo de vida dependiente de varios factores. En este contexto se ven involucrados factores emocionales y sociales, por tal motivo un seguimiento profesional multidisciplinario es importante para mantener un equilibrio. Se recomienda integración en grupos de trabajo y apoyo social para disminuir la carga de estrés<sup>24</sup>.

**Embarazo:** El embarazo en mujeres con hipertensión arterial pulmonar (HAP) está asociado con un alto riesgo de mortalidad materna (30-56%) y neonatal (11-13%). Aunque la mejora en los tratamientos y las estrategias de manejo han reducido la mortalidad materna a 11-25%, el riesgo sigue siendo significativo y se pueden acelerar la progresión de la enfermedad y las complicaciones fetales, como el retardo del crecimiento intrauterino, prematuridad y pérdida fetal. Las Guías ESC/ERS 2015 recomendaban evitar el embarazo en mujeres con HAP e interrumpirlo si ocurría<sup>25</sup>. A pesar de que hay cada vez más evidencias de embarazos exitosos, el embarazo en mujeres con HAP sigue siendo de alto riesgo. El periodo de mayor riesgo es el parto y el puerperio

temprano. La edición 2022 de las Guías ESC/ERS establece que<sup>26</sup>:

-Las pacientes con HAP en perfil de riesgo intermedio o alto deben evitar el embarazo, recomendándose el aborto terapéutico temprano si ocurre.

-Las pacientes con HAP bien controlada y riesgo bajo pueden considerar el embarazo bajo manejo individualizado.

En el 7.º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar se destacó que las mujeres con HP leve o bien controlada presentan un bajo riesgo de mortalidad materna y fetal/neonatal. Sin embargo, las complicaciones son especialmente elevadas en mujeres con síndrome de Eisenmenger o HP grave mal controlada, particularmente en entornos con recursos médicos limitados<sup>27</sup>. Se recomienda ajustar los tratamientos y suspender medicamentos como los antagonistas de los receptores de endotelina (ERAs), riociguat y selexipag debido a su potencial teratogénico. Los fármacos considerados seguros durante el embarazo incluyen los antagonistas del calcio, el sildenafil y los análogos de la prostaciclina, con especial énfasis en el epoprostenol intravenoso. La cesárea es generalmente el modo preferido de parto en mujeres con HP, aunque el parto vaginal es posible. Se prefiere un parto planificado en semanas 36–38 para garantizar la disponibilidad de recursos. Las complicaciones hemorrágicas son una preocupación y el uso de oxitocina en dosis bajas parece seguro. En cuanto a la anestesia, se prefiere la anestesia regional con un monitoreo riguroso para detectar signos tempranos de insuficiencia cardíaca derecha, utilizando vasopresores o inotrópicos si es necesario<sup>27,28</sup>. El cuidado postparto de pacientes con hipertensión pulmonar incluye monitoreo continuo y manejo especializado en casos de insuficiencia cardíaca. En casos severos, el soporte vital extracorpóreo puede ser considerado. La lactancia está permitida para mujeres con HP leve, pero se contraindica en quienes reciben medicamentos para la HAP<sup>28</sup>.

**Anticoncepción:** El consejo sobre anticonceptivos debe ser claro y adaptado a las necesidades de cada paciente. Se contraindica el uso de anticonceptivos a base de estrógenos debido a que incrementan el riesgo trombótico. Son seguros aquellos que contienen exclusivamente progestágenos. En pacientes con tratamiento con antagonistas del receptor de endotelina (ARE), como el bosentán, se reduce la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se recomienda usarlos en combinación con métodos de barrera<sup>29</sup>. La anticoncepción hormonal postcoital de emergencia es segura en pacientes con hipertensión arterial pulmonar<sup>30</sup>.

Los dispositivos intrauterinos son una excelente opción, ya que su eficacia es alta y reducen el sangrado. Deben ser implantados con monitorización de la presión arterial y saturación de oxígeno, y por un equipo experto, debido a que pueden producir un efecto vagal mal tolerado. La esterilización permanente, como la salpingectomía, se debe ofrecer en el momento del parto (cesárea), ya que la intervención de forma aislada presenta riesgos.

### Hipertensión arterial pulmonar (grupo 1)

**Indicadores de riesgo de hipertensión arterial pulmonar:** La estratificación del riesgo es una herramienta cada vez más importante en la predicción de resultados y la orientación del tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP). Los factores pronósticos validados actualmente para predecir la morbilidad y la mortalidad son tres parámetros no invasivos (clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS-FC), distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) y marcadores de tensión del corazón derecho (por ejemplo, péptidos natriuréticos)<sup>31</sup>. Los datos preliminares sugieren que la hemodinámica invasiva y las imágenes cardíacas pueden agregar valor incremental en orientar las decisiones sobre el tratamiento. Antes y durante el 7º Simposio Mundial sobre Hiper-

tensión Pulmonar 2024, el grupo de trabajo sobre riesgo estratificación y objetivos de tratamiento en HAP revisó y resumió la evidencia disponible sobre la estratificación de riesgo, discutió las limitaciones de las estrategias actuales y revisó nuevos datos para proponer estrategias futuras para tomar decisiones sobre el tratamiento y definir los objetivos del tratamiento<sup>32</sup>.

### **Características clínicas y clase funcional:**

La OMS-FC es un componente importante de todos los puntajes pronósticos establecidos y representa un predictor independiente del pronóstico<sup>33</sup>. Los síntomas y los signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha suelen ser fundamentales, ya que informan sobre la gravedad y la trayectoria de la enfermedad.

**Caminata de ejercicio:** prueba de caminata de 6 minutos: La prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) es una prueba de ejercicio submáxima simple, segura y económica, ampliamente utilizada para medir la capacidad de ejercicio y aceptada por las autoridades sanitarias mundiales para evaluar "cómo funciona un paciente". La 6MWD, como valor absoluto, se asocia con el pronóstico tanto en el momento del diagnóstico de HAP como durante el seguimiento<sup>2</sup>, está correlacionada con la gravedad de la HAP. El deterioro en la 6MWD se asocia con un mayor riesgo de eventos de morbilidad y mortalidad, mientras que su mejora no se asocia necesariamente con mejores resultados<sup>34</sup>.

**Prueba de ejercicio cardiopulmonar:** En la HAP el consumo de oxígeno más alto alcanzado (pico V-O<sub>2</sub>) se asocia con la supervivencia. El pico V-O<sub>2</sub>, combinado con el índice de volumen sistólico (SVI) medido de forma invasiva, proporciona un valor pronóstico incremental en pacientes con HAP de riesgo intermedio<sup>35</sup>. En pacientes con HAP, la pendiente del volumen exhalado total por dióxido de carbono exhalado (pendiente V'E/V'CO<sub>2</sub> o el equivalente ventilatorio más bajo para el dióxido de carbono)

también se asocia con una capacidad de ejercicio y una supervivencia deficientes<sup>36</sup>.

**Biomarcadores:** El péptido natriurético cerebral (BNP) y el pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) son los biomarcadores pronósticos más utilizados en el tratamiento de pacientes con HAP. Los péptidos natriuréticos reflejan la sobrecarga o disfunción del corazón derecho y se correlacionan con la hemodinámica, la distancia recorrida en 6 minutos y la supervivencia tanto al inicio como en el seguimiento<sup>37</sup>. Entre otros biomarcadores pronósticos y diagnósticos evaluados se encuentran marcadores asociados a lesión miocárdica (troponinas), disfunción VD (factor de diferenciación de crecimiento 15, coagulación, inflamación y remodelación vascular como la supresión soluble de tumorigenicidad 2, proteína C reactiva, interleucinas, factor de células madre plasmáticas combinado con factor de crecimiento transformante- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 4, interferón- $\gamma$  y anexina A1<sup>38</sup>). Los marcadores de insuficiencia de órganos diana, como la creatinina, la hiponatremia y el ácido úrico, también se asocian con riesgo de mortalidad, así como el hemograma, la función hepática y los parámetros de los gases en sangre<sup>39</sup>.

**Ecocardiografía:** La insuficiencia cardíaca derecha es el principal determinante del pronóstico en pacientes con HAP. Por lo tanto, la evaluación ecocardiográfica proporciona marcadores para la estratificación del riesgo de HAP y la evaluación seriada. La excursión sistólica del plano del anillo tricúspide (TAPSE), que evalúa el desplazamiento sistólico del anillo tricúspide hacia el ápex del ventrículo derecho (VD), es un indicador utilizado en la función sistólica longitudinal del VD. Una TAPSE <18 mm se asoció de forma independiente con la mortalidad, sin embargo, la TAPSE puede sobreestimar la función del VD en presencia de rotación longitudinal apical, insuficiencia tricuspídea grave o dilatación del VD. La

relación TAPSE/presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), una estimación no invasiva del acoplamiento entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar (PA), se puede utilizar para la estratificación del riesgo cuando no se dispone de otros parámetros no invasivos como la 6MWD o para una estratificación adicional del riesgo de pacientes que no tienen un riesgo bajo<sup>40</sup>. Los parámetros sistólicos del ventrículo derecho menos dependientes de la carga pueden ser pronósticos en la HAP, incluida la velocidad máxima de contracción isovolumétrica del ventrículo derecho y la deformación sistólica longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho<sup>41</sup>.

La ecocardiografía con speckle-tracking permite la evaluación de la disincronía del ventrículo derecho que se asocia con una menor capacidad de ejercicio, deterioro hemodinámico y peor supervivencia (valores >23 ms). Además, los índices de función de la aurícula derecha (AD) con speckle-tracking se asocian con el resultado en la HAP, y la remodelación de la AD parece ser más importante que la remodelación del ventrículo derecho para la predicción del deterioro clínico. Tanto la dilatación del ventrículo derecho como de la aurícula derecha y el índice de remodelación telesistólica del ventrículo derecho se asocian con un peor pronóstico en la HAP<sup>42</sup>.

La sobrecarga del ventrículo derecho puede tener repercusiones en la remodelación morfofuncional del ventrículo izquierdo, que se refleja, por ejemplo, en el índice de excentricidad en telediástole (sobrecarga de volumen) o telesístole (sobrecarga de presión), ambas asociadas al pronóstico<sup>43</sup>. A pesar de las posibles limitaciones en la reproducibilidad de su estimación de gravedad, la regurgitación tricuspídea representa un marcador de remodelación del ventrículo derecho que se ha asociado con el resultado de la HAP y se ha demostrado que es sensible al tratamiento de la HAP. Finalmente, los parámetros asociados con el aumento de la presión de llenado del ventrículo

derecho, como el derrame pericárdico y el diámetro de la vena cava inferior son predictores del pronóstico.

**Resonancia magnética cardiovascular:** proporciona información altamente específica sobre la estructura y función del ventrículo derecho y se considera el estándar de oro para su evaluación no invasiva. En la HAP, el aumento de la poscarga del ventrículo derecho y la adaptación insuficiente de la contractilidad del ventrículo derecho, p. ej., desacoplamiento VD-AP, causan un aumento del índice de volumen telesistólico del ventrículo derecho (RVESVI) seguido de una reducción de la FEVD. Inicialmente, un aumento del índice de volumen telediastólico del ventrículo derecho (RVEDVI) puede normalizar el SVI, pero a costa de aumentar el estrés de la pared del ventrículo derecho<sup>36</sup>. A medida que progresa la disfunción del ventrículo derecho, el llenado ventricular izquierdo deteriorado causa una reducción del índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (LVEDVI). El RVESVI es un predictor independiente de muerte y tiempo hasta el empeoramiento clínico tanto al inicio como en el seguimiento y, cuando se utiliza como complemento a los sistemas de puntuación contemporáneos, mejora la discriminación en pacientes con riesgo intermedio o alto. El RVEDVI es un predictor pronóstico menos consistente, pero predice tanto la muerte como el tiempo hasta el empeoramiento clínico. El aumento tanto del RVESVI como del RVEDVI es un marcador temprano de la progresión de la enfermedad<sup>44,45</sup>. La combinación de un volumen elevado del ventrículo derecho con una masa baja del ventrículo derecho, un patrón más frecuente en los ancianos, se asocia con un peor pronóstico y una menor probabilidad de remodelación adaptativa con el tratamiento de la HAP. La disminución del LVEDVI y del SVI del ventrículo izquierdo también son predictores de mortalidad. El análisis de deformación por seguimiento de características, así como el realce tardío con gadolinio, la resonancia magnética de

flujo en cuatro dimensiones, el mapeo T1/T2 y los parámetros de la cMRI de la AR y la AP requieren una evaluación más profunda<sup>46</sup>.

**Hemodinámica invasiva:** Los registros actuales han destacado que la hemodinámica tiene un papel pronóstico adicional escaso en comparación con los parámetros no invasivos (es decir, la OMS-FC, la prueba de 6 minutos y el BNP/NT-proBNP) para predecir la muerte por cualquier causa en la población general de pacientes con HAP<sup>47</sup>. Sin embargo, datos más recientes indican que la hemodinámica puede mejorar la predicción del riesgo de muerte por cualquier causa en pacientes determinados como de riesgo intermedio-bajo o intermedio-alto según lo predicho por el sistema de cuatro estratos de ESC/ERS<sup>47</sup> y puede ser de valor agregado a la herramienta de riesgo de cuatro estratos de ESC/ERS para predecir un punto final combinado de muerte por cualquier causa, hospitalización no electiva y necesidad de intensificación del tratamiento.

**Herramientas de evaluación de riesgo multiparamétricas:** La escala de riesgo REVEAL<sup>48</sup> desarrollada en 2010 utiliza variables modificables y no modificables y se derivó de un modelo multivariable que predice la mortalidad por todas las causas en un año tanto en la población con HAP recién diagnosticada (dentro del año posterior al cateterismo cardíaco derecho (CCD) como en la población con HAP previamente diagnosticada. Esta escala se perfeccionó posteriormente incluyendo las hospitalizaciones por todas las causas dentro de los 6 meses y modificando los puntos de corte y/o el peso de algunas variables (es decir, REVEAL 2.0), demostrando que mantiene un poder predictivo significativo y una calibración con al menos siete elementos evaluables. REVEAL 2.0 predice la mortalidad a 1 y 5 años y el riesgo a 1 año de hospitalización por cualquier causa o inicio de análogos de prostaciclina parenteral<sup>49</sup>.

A diferencia del enfoque REVEAL, el método de estratificación de riesgo ESC/ERS considera solo variables modificables categorizadas en riesgo bajo, intermedio o alto según la mortalidad a 1 año de <5%, 5–20% y >20%, respectivamente<sup>50</sup>. En el Registro Sueco de HAP (SPAHR) y en los registros COMPERA, los valores de corte de las variables pre especificadas obtenidas de la literatura se calificaron arbitrariamente de 1 a 3. Para definir el grupo de riesgo, tanto al inicio como en el seguimiento, el promedio de las variables disponibles se redondea al número entero más cercano.

Las guías ESC/ERS HP de 2022 recomendaron evaluar la gravedad de la enfermedad en pacientes con HAP con un panel de datos derivados de la evaluación clínica, pruebas de esfuerzo, marcadores bioquímicos, ecocardiografía y evaluaciones hemodinámicas. Se recomienda el uso de un modelo de tres estratos, considerando todos estos datos, incluida la hemodinámica, al inicio en pacientes sin comorbilidades cardiopulmonares<sup>51</sup>.

Las actuales directrices europeas sobre hipertensión pulmonar recomiendan utilizar una puntuación de estratificación de riesgo de cuatro estratos en el seguimiento basada en tres variables no invasivas: OMS-FC, 6MWD y BNP o NT-proBNP<sup>52</sup>. Se ha demostrado en dos cohortes diferentes que el modelo de riesgo de cuatro estratos ESC/ERS mantiene su poder discriminatorio cuando una de las tres variables (OMS-FC, 6MWD y BNP/NT-proBNP) no está disponible, aunque la precisión de la estimación del riesgo absoluto se reduce<sup>53</sup>. Recientemente, se ha demostrado que la hemodinámica no tiene valor añadido para predecir la muerte por cualquier causa en pacientes de riesgo bajo o alto. Sin embargo, una combinación de SVI y SvO<sub>2</sub> tiene valor añadido en pacientes de riesgo intermedio-bajo e intermedio-alto<sup>53</sup>.

La estratificación del riesgo es la piedra angular del algoritmo de tratamiento ESC/ERS

y, cuando se aplica al inicio y en el primer seguimiento, establece la trayectoria de los patrones de tratamiento para el primer año, es decir, el momento más crítico en el recorrido del tratamiento de la HAP. Para facilitar la evaluación del riesgo, se ha desarrollado e implementado en la práctica clínica una calculadora integral de puntuación de riesgo basada en Internet ([www.svefph.se/risk-stratification](http://www.svefph.se/risk-stratification)<sup>53</sup>; [www.pahinitiative.com/hcp/risk-assessment/calculators](http://www.pahinitiative.com/hcp/risk-assessment/calculators)) que comprende varios instrumentos de riesgo validados.

Las directrices actuales de ESC/ERS para la HP enumeran el área de la AR <18 cm<sup>2</sup>, la ausencia de derrame pericárdico y la relación TAPSE/sPAP >0,32 mm·mmHg-1 como criterios de bajo riesgo<sup>54</sup>. En conjunto, el grupo de trabajo concluyó que las decisiones sobre el tratamiento de la HAP deben ser individualizadas, y basado en información multidimensional, incorporando aspectos clínicos como la OMS-FC y la 6MWD, la tensión y la función del corazón derecho se determinan mediante péptidos natriuréticos e imágenes cardíacas, y la ecografía invasiva, hemodinámica. Algunas de estas indicaciones se basan en la evidencia, mientras que otras deben ser objeto de priorización de la investigación antes de considerar su implementación en la práctica clínica. Estos métodos deberían considerarse al tomar decisiones tanto sobre la terapia inicial como sobre las adaptaciones del tratamiento durante seguimiento, especialmente durante los primeros 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento cuando se evalúa la respuesta a la terapia y las modificaciones apropiadas del tratamiento son fundamentales<sup>55</sup>.

### Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar

**Calcio-antagonistas:** Los calcioantagonistas que se han usado predominantemente en la HP son nifedipino, felodipino, diltiazem y amlodipino<sup>55,56</sup>. El uso de amlodipino y felodipino está aumentando en la práctica clínica debido a su larga vida media y

buena tolerancia. Las dosis diarias que han demostrado ser efectivas en la HAP son relativamente altas y se deben alcanzar progresivamente. Los eventos adversos más frecuentes son la hipotensión sistémica y el edema periférico. En pacientes que cumplen los criterios de una respuesta vasodilatadora aguda positiva y reciben tratamiento con calcioantagonistas se debe vigilar estrechamente la eficacia y la seguridad del tratamiento, con una reevaluación completa a los 3-6 meses de la terapia, incluido el cateterismo cardíaco derecho<sup>57</sup>.

Un tratamiento con calcioantagonistas está indicado, únicamente, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria y asociada a drogas y toxinas, con respuesta positiva en la prueba de vasorreactividad pulmonar aguda (tabla 3) (Nivel de recomendación I, Clase C)<sup>58</sup>. La continuidad del tratamiento con BCC está dada en aquellos pacientes que han logrado estar en CF OMS I-II con marcada mejoría, casi normalización, de los parámetros hemodinámicos (Clase de recomendación I, Nivel de evidencia C). En pacientes CF III-IV sin mejoría hemodinámica se plantea la posibilidad de iniciar terapia con medicamentos específicos: antagonistas receptores de la endotelina (ARE), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5), estimulantes guadenilato ciclasa o prostanoïdes (análogos de la prostaciclina) (Clase I, Nivel C)<sup>3</sup>. Los BCC no están indicados en pacientes sin respuesta positiva a la PVRPA o con resultados negativos<sup>59,60</sup>.

**Tabla 3.** Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas<sup>60</sup>.

Recomendaciones	Clase	Nivel
Se recomienda el tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que son respondan a la prueba de vasorreactividad aguda	I	C

Se recomienda el seguimiento estrecho con reevaluación completa (incluido CCD) después 3-4 meses de tratamiento con dosis altas de calcio antagonistas de pacientes con HAPI, HAPH o HAPD	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas en pacientes con HAPI, HAPH o HAPD en CF-OMS I o II y una mejoría hemodinámica marcada (PAPm < 30 mmHg y RVP < 4 UW)	I	C
Se recomienda iniciar el tratamiento de la HAP en pacientes que siguen en CF-OMS III o IV o para aquellos que no tienen una mejoría hemodinámica marcada tras el tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas.	I	C
En pacientes con una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad, pero con una respuesta insuficiente al tratamiento con calcioantagonistas a largo plazo, que requieren tratamiento adicional para la HAP, se debe considerar mantener el tratamiento con calcioantagonistas	IIa	C
Los calcio-antagonistas no están recomendados para pacientes que no se han sometido a una prueba de vasorreactividad o con resultados negativos, salvo que se prescriban por otras indicaciones (p. ej. el fenómeno de Raynaud)	III	C

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS)<sup>3</sup>.

**ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA:** Existen evidencias de la activación del sistema endotelina en plasma y pulmón de pacientes con HAP evidenciable a través de un incremento de la endotelina-1 (ET-1)<sup>61</sup>. La unión de la ET-1 a sus receptores A y B ubicados en la membrana celular del músculo liso de la vasculatura pulmonar determina vasoconstricción y mitogénesis. La endotelina-1 promueve la vasoconstricción y la proliferación al unirse a los receptores de las endotelinas A y B en las células de músculo liso de los vasos arteriales pulmonares. Los receptores de la endotelina B se expresan fundamentalmente en las células endoteliales pulmonares, y promoven vasodilatación por la producción acelerada de prostaciclina y óxido nítrico y el aclaramiento de la endotelina-1. El

bloqueo selectivo de los receptores de la endotelina A o el bloqueo no selectivo de los receptores de las endotelinas A y B han mostrado una eficacia similar en la HAP<sup>62</sup>. El efecto adverso más frecuente de los ARE es el aumento de las enzimas hepáticas, por lo que se recomienda el control mensual. Los antagonistas de los receptores de la endotelina tienen efectos teratogénicos y no deben emplearse durante el embarazo<sup>63</sup>.

**AMBRISENTÁN:** es un ARE oral que bloquea preferentemente los receptores de la endotelina A. Las dosis aprobadas para adultos son 5 mg y 10 mg una vez al día. Varios ensayos clínicos en pacientes con HAPI, HAP-ETC y HAP-VIH han mostrado alivio sintomático, mejoría de la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y aumento del intervalo de tiempo hasta el deterioro clínico<sup>64</sup>.

**BOSENTÁN:** Inhibe ambos receptores A y B de la endotelina 1 (ET-1) (antagonista dual). Varios ensayos clínicos (BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY y COMPASS-2) en pacientes con HAPI, HAP-ETC, HAP-Eisenmenger muestran mejoría de la capacidad de ejercicio, CF, parámetros hemodinámicos, ecocardiográficos y aumento del intervalo de tiempo hasta el deterioro clínico.<sup>50</sup> El bosentán es un inductor de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9, por ende, la concentración plasmática de otros fármacos metabolizados por estas enzimas puede disminuir. Asimismo, puede aumentar la concentración plasmática de bosentán si se inhiben dichas enzimas, por lo que se contraindica su administración con ketoconazol, ritonavir; amiodarona y fluconazol. Es el más hepatotóxico; su efecto es dependiente de la dosis, con una incidencia del 10%. Por eso se recomienda el control mensual de la función hepática. Debido a interacciones farmacocinéticas, el bosentán puede afectar a la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales y reducir los niveles séricos de warfarina, sildenafil y tadalafilo<sup>65</sup>.

**MACITENTÁN:** Inhibe ambos receptores ET-1 A y B (antagonista dual). En pacientes con HAP, el uso de macitentan se asoció a una disminución significativa de la morbilidad combinada (septostomía atrial, trasplante, prostanoides SC, o deterioro clínico) y la mortalidad, con aumento significativo de la capacidad de ejercicio en comparación con placebo<sup>51</sup>. El efecto adverso más notable fue la anemia<sup>65</sup>.

**INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5:** La enzima fosfodiesterasa-5 se expresa abundantemente en los vasos pulmonares; su inhibición deriva en vasodilatación del árbol vascular pulmonar; además posee efectos anti proliferativos y antiagregante plaquetario. Los inhibidores de la PDE5 y los estimuladores de la guanilato ciclasa (GCs) no se deben combinar entre ellos ni con nitratos ya que pueden ocasionar hipotensión sistémica. Los efectos adversos principales están relacionados con la vasodilatación; cefalea, epistaxis.<sup>66</sup>

**SILDENAFILO:** Es un inhibidor de la PDE5 potente, selectivo y activo por vía oral. Varios ensayos clínicos con distribución aleatoria de pacientes con HAP tratados con sildenafil (con o sin tratamiento base) confirmaron resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas y parámetros hemodinámicos. La dosis aprobada de sildenafil es de 20 mg tres veces al día. Se precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática o tratamiento con inhibidores de CYP3A4. Se debe evitar su uso concomitante con nitratos o dadores de óxido nítrico, en hipotensión; efectos secundarios: cefalea, fotofobia, priapismo, hipotensión.<sup>67</sup>

**TADALAFILO:** Es un IPDE-5 selectivo. La dosis aprobada es 40 mg/día. En ensayos clínicos comparativos contra placebo, en pacientes con HAP, ha mostrado beneficios similares a los observados con sildenafil, con la ventaja de ser utilizado en una única dosis. Se recomienda iniciar con una dosis de 20 mg titulando hasta 40 mg/día<sup>67</sup>.

## Estimulantes de la guanilato ciclasa

**Riociguat:** Aumenta la producción de GMPc estimulando a la guanilato ciclasa directamente, aun en ausencia del óxido nítrico, y potenciando la acción de este sobre dicha enzima. El esquema de titulación se inicia con tres dosis diarias de 1 mg con ajustes cada dos semanas, hasta alcanzar tres dosis diarias de 2,5 mg al final de una fase de ajuste de 8 semanas. En el ensayo clínico PATENT en pacientes con HAP, tratados con prostanoides o ARE, se observó que un esquema combinado con hasta tres dosis diarias de 2,5 mg de riociguat se asoció con mejoría de la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos, la CF y alivio sintomático con prolongación del intervalo de tiempo hasta el deterioro clínico. Además, esta molécula se asoció a disminución del empeoramiento clínico. El síncope se presenta en el 4% de los pacientes del grupo placebo versus el 1% de los tratados con riociguat. Está contraindicada su combinación con IPDE-5<sup>66,67</sup>.

## Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina:

La prostaciclina es una sustancia endógena producida por el endotelio vascular pulmonar<sup>68</sup> potente vasodilatador pulmonar que actúa a través de la activación del AMPC. También inhibe la proliferación de células vasculares musculares lisas y disminuye la agregación plaquetaria. La síntesis de prostaciclina está disminuida en las células endoteliales de pacientes con hipertensión arterial pulmonar. De esta forma, la terapia con prostaciclina ha demostrado mejoría en la hemodinamia, condición clínica y supervivencia de pacientes con hipertensión arterial pulmonar<sup>68</sup>.

**Beraprost:** Es un prostanoides de administración oral, su uso se ha asociado con mejoría de la capacidad de ejercicio sostenida por hasta seis meses. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados han sido cefalea, dolor mandibular y diarrea<sup>69</sup>.

**Epoprostenol:** Es una solución inestable; tiene una vida media corta que requiere infusión intravenosa continua por bomba a través del implante de un catéter permanente. Demostró disminuir la mortalidad en HAPI. Se recomienda una dosis inicial de 2-4 ng/kg/min con titulación en función de la tolerancia; la dosis óptima oscila entre 20 y 40 ng/kg/min. La suspensión brusca se asocia con riesgo de efecto rebote de HP con agravamiento sintomático y hasta muerte. En pacientes con HAPI CF OMS III-IV y HAP-ES, se observó mejoría de la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos y alivio sintomático, además de disminución del riesgo de mortalidad de aproximadamente el 70%. El efecto beneficioso a largo plazo se ha evidenciado en HAPI y HAP asociada a otras patologías. Las complicaciones del tratamiento en su mayoría se relacionan con la función de la bomba de infusión, la obstrucción del catéter y la infección. Se puede emplear epoprostenol intravenoso cuando los fármacos anteriores no estén disponibles. Las complicaciones graves relacionadas con el sistema de administración incluyen el mal funcionamiento de la bomba, infecciones en la zona de acceso, obstrucción del catéter y sepsis<sup>70</sup>.

**Iloprost:** es un análogo estable de la prostaciclina que se asocia con una vasodilatación de mayor duración, aprobado para la administración por inhalación. El iloprost inhalado se ha evaluado en pacientes con HAP o HPTEC que no habían recibido tratamiento previamente. El estudio mostró un aumento de la capacidad de ejercicio y una mejoría de los síntomas, RVP y eventos clínicos en el grupo asignado a iloprost comparado con el grupo de placebo<sup>71</sup>.

**Treprostinil:** es un bencideno tricíclico análogo al epoprostenol, con suficiente estabilidad química para ser administrado a temperatura ambiente diluido en una solución fisiológica. Estas características permiten la administración del compuesto por vía intravenosa y también subcutánea. La administración subcutánea del treprostinil se puede

realizar mediante bombas de micro infusión y pequeños catéteres subcutáneos. Este mejoró la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y síntomas en la HAP. El dolor en la zona de infusión fue el efecto adverso más frecuente, que llevó a la interrupción del tratamiento en el 8% de los casos<sup>70,71</sup>. El treprostinil inhalado mejoró la PM6M, la concentración de NT-proBNP y la calidad de vida de pacientes con HAP y tratamiento base con bosentan o sildenafil. Un estudio basado en eventos que incluyó a 690 pacientes con HAP demostró que el treprostinil oral redujo el riesgo de complicaciones por empeoramiento clínico de pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la endotelina o inhibidores de la PDE5 en monoterapia<sup>71</sup>.

**Selexipag:** Actúa como un agonista selectivo del receptor IP2 no prostanoide, tiene una alta selectividad por el receptor IP2. En el estudio GRIPHON se demostró que selexipag mejora significativamente el criterio de valoración compuesto por muerte o complicaciones relacionadas con la HAP (hazard ratio 0,6; intervalo de confianza del 99%: 0,46 a 0,78;  $P < 0,001$ ), así como la capacidad de ejercicio por la prueba de la caminata de 6 minutos. Sin embargo, no se logró una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas. Selexipag también ha mostrado resultados prometedores en la terapia de combinación con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y/o antagonistas de los receptores de la endotelina. Los efectos adversos más comunes asociados con selexipag son dolor de cabeza, diarrea, dolor de mandíbula y náuseas; si bien, durante el estudio GRIPHON, fue generalmente bien tolerado. Selexipag es una valiosa adición a la terapéutica de la HAP, especialmente al reducir las hospitalizaciones relacionadas con la HAP y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida en los pacientes con HAP<sup>71</sup>.

### **Estrategias de tratamiento**

**Monoterapia:** No hay ensayos clínicos comparativos cabeza a cabeza, tampo-

co evidencias que postulan a un fármaco como de primera elección. Prescribir uno u otro fármaco depende de la aprobación en el país, la vía de administración, el perfil de seguridad y tolerancia, la interacción con otros fármacos, las comorbilidades, la experiencia del grupo tratante, los costos de financiamiento y el consenso con el paciente (tabla 4)<sup>72</sup>.

**Tabla 4.** Recomendaciones para monoterapia.

Parámetro Clase - OMS IV	CF OMS II		CF OMS III		CF
BCC	I	C <sup>c</sup>	I	C <sup>d</sup>	-
-					
<b>ARE</b>					
Ambrisentán	I	A	I	A	IIb C
Bosentán	I	A	I	A	IIb C
Macitentan	I	B	I	B	IIb C
<b>IPDE-5</b>					
Sildenafil	I	A	I	A	IIb C
Tadalafil	I	B	I	B	IIb C
Vardenafil	IIb	B	IIb	B	IIb C
<b>Estimulantes de La guadenilato ciclasa</b>					
Riociguat	I	B	I	B	IIb C
<b>Prostanoides</b>					
Epoprostenol	IV				-
Iloprost	INH				-
Treprostinil					
SC	-	-	I	B	IIb C
INH	-	-	I	B	IIb C
IV	-	-	IIa	C	IIb C
Oral	-	-	IIb	B	-
Beraprost	-	-	IIb	B	-
<b>Agonistas receptores IP</b>					
Selexipag oral	I	B	I	B	-

Adaptado de las Guías argentinas de consenso en diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Sociedad Argentina de Cardiología, octubre 2017<sup>73,74</sup>.

**Terapia combinada:** La terapia combinada, con dos o más fármacos, ha mostrado beneficios en el tratamiento de la HAP dado que pueden simultáneamente actuar sobre la vía de la prostaciclina, la endotelina y el ON. Un metanálisis de seis ensayos clínicos ha concluido que la terapia combinada disminuye el riesgo de deterioro clínico, mejora significativamente los resultados de la PM6M (+ 22 metros) y disminuye la PAP y la RVP, con un buen perfil de seguridad y tolerancia. Un ensayo clínico reciente con terapia combinada inicial mostró una disminución significativa de la RVP en los tratados con la combinación epoprostenol/bosentán versus epoprostenol monoterapia, aunque este beneficio no se reflejó en la tasa de supervivencia o supervivencia libre de trasplantes. La ventaja de este abordaje es que aun los pacientes estables o aquellos con una leve mejoría pueden seguir beneficiándose del agregado de otro fármaco. El tratamiento se considera adecuado únicamente si se alcanzan dichos objetivos. Recientemente, un estudio multicéntrico, multinacional en pacientes incidentales y vírgenes de todo tipo de tratamiento farmacológico previo comparó tadalafilo monoterapia versus ambrisentán monoterapia versus una combinación de tadalafilo/ambrisentán como estrategia de inicio, en pacientes con HAP CF OMS II-III. Se observó una disminución del 50% de los eventos (muerte, internación, progresión, condición clínica insatisfactoria) en los tratados con la combinación versus la monoterapia cualquiera fuera ella. También se beneficiaron la capacidad de ejercicio, la tasa de respuesta clínica satisfactoria y los niveles de NT-proBNP. Si bien se puede prescribir desde el inicio del tratamiento, la terapia combinada se ha implementado hasta el momento en forma secuencial, basada en el conocido esquema terapéutico guiado por metas (tablas 5 y 6)<sup>75</sup>.

Adaptado de las Guías argentinas de consenso en diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Sociedad Argentina de Cardiología, octubre 2017<sup>60</sup>.

**Tabla 5.** Terapia combinada inicial.

Tratamiento	CF OMS I	CF OMS III	CF OMS IV
Ambrisentán + tadalafilo	I	B	IIb C
Otros ARE + inhibidor PDE-5	IIa C	IIa C	IIb C
Bosentán + sildenafil + epoprostenol IV	-	IIa C	IIa C
Bosentán + epoprostenol IV	-	IIa C	IIa C
Otros ARE o IPDE-5 + treprostinil SC		IIb C	IIb C
Otros ARE o inhibidor PDE-5 + otro análogo de prostaciclina IV		IIb C	IIb C

**Tabla 6.** Terapia combinada secuencial.

Tratamiento OMS IV	CF OMS II	CF OMS III	CF
Macitentan + sildenafil	I B	I B	IIa C
Riociguat + bosentan	I B	I B	IIa C
Sclexipag b i ARE y/o inhibidor IFD 5	I B	I B	IIa C
Sildenafil + epoprostenol		I B	IIa B
Treprostinil INH + sildenafil o bosentan	IIa B	IIa B	IIa C
Iloprost INH + bosentan	IIa B	IIb B	IIb C
Tadalafilo + bosentan	IIa C	IIa C	IIa C
Ambrisentán + sildenafil	IIb C	IIb C	IIb C
Bosentan + epoprostenol!		IIb C	IIb C
Bosentan + sildenafil	IIb C	IIb C	IIb C
Sildenafil + bosentan	IIb C	IIb C	IIb C
Otras combinaciones dobles	IIb C	IIb C	IIb C
Otras combinaciones triples	IIb C	IIb C	IIb C
Riociguat + sildenafil u otros IPDE-5	IIb B	III B	III B

Adaptado de las Guías argentinas de consenso en diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Sociedad Argentina de Cardiología, octubre 2017<sup>60</sup>.

### Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2)

Se la define como un síndrome en el cual existe un aumento de la resistencia vascular pulmonar y presión de la arteria pulmonar, secundario a alguna alteración patológica en relación al lado izquierdo del corazón

como: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, discretamente reducida o preservada, valvulopatía aórtica o mitral, cardiopatía congénita o alguna condición cardiovascular que desencadena hipertensión pulmonar postcapilar. Cabe señalar que la HP del grupo 2 es la más prevalente de los 5 grupos de HT. Se ha definido a la HT del grupo 2 como una presión media de la arteria pulmonar mayor a 20 mmHg y una presión capilar pulmonar mayor a 15 mmHg. A su vez, la HP del grupo 2 puede ser subdividida en HP poscapilar aislada cuando existe una resistencia vascular pulmonar  $\leq 2$  UW e HP combinada pre y poscapilar cuando existe una resistencia vascular pulmonar  $> 2$  UW. Este es un subconjunto de pacientes con enfermedad del lado izquierdo del corazón que presentan HP significativa en el contexto de insuficiencia ventricular derecha grave y resistencia vascular pulmonar (RVP) elevada.

Por lo general, las elevaciones en la mPAP son secundarias a la congestión venosa pulmonar secundaria a presiones elevadas en el lado izquierdo y no representan una entidad patológica separada. Es importante destacar que ya no se recomienda el uso del gradiente diastólico pulmonar (GDP) [GDP: presión de la arteria pulmonar diastólica (dPAP) – presión capilar] para ayudar a definir HP del grupo 2 y aconseja basarse en la resistencia vascular pulmonar y el gradiente transpulmonar (GTP: mPAP - Presión capilar). El establecimiento de alguna patología cardíaca que promueva una presión capilar pulmonar mayor a 15 mmHg, es decir, en un principio refleja el aumento pasivo de presiones de llenado intramiocárdico izquierdo (aurícula izquierda) y retrógradamente se transmite hacia la vasculatura pulmonar, inicialmente con aumento de presión venosa, resultando en engrosamiento de la íntima de la circulación arterial pulmonar e hipertrofia de la media y desencadenando HP<sup>77</sup>.

El apareamiento de disfunción endotelial (incluida vasoconstricción). Cuando au-

menta la presión de la aurícula izquierda, promueve la insuficiencia capilar y de las membranas alveolares, que se manifiesta como un fenómeno agudo típico causado por barotrauma de la microcirculación pulmonar, que destruye la función endotelial y la permeabilidad y altera las propiedades biológicas y funcionales de las unidades alveolares. Otro fenómeno es el proceso de remodelación vascular, que está relacionado con la lesión por presión sostenida e involucra a los capilares, especialmente a las paredes arteriales pequeñas. Todo esto conlleva aumento de la resistencia vascular pulmonar que puede atribuirse al aumento de la tensión vascular pulmonar y a la remodelación vascular pulmonar extensa. Todo este fenómeno conlleva aumento de la poscarga ventricular derecha, inicialmente bien tolerada por los mecanismos adaptativos y remodelamiento cardíaco, con aumento de presión intraventricular y auricular derecha, sin embargo, con deterioro progresivo y posterior dilatación y disfunción ventricular derecha<sup>78</sup>.

**Diagnóstico:** El sexto simposio mundial de HP reconoce que los pacientes con HP del grupo 2 son una población heterogénea con una variedad de comorbilidades y factores de riesgo. Como tal, el comité recomienda un enfoque de tres pasos para diagnosticar estos pacientes (o etiologías alternativas de HP). En primer lugar, los médicos deben clasificar a los pacientes con HP G2 en tres fenotipos clínicos distintos: HP debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (PHHFpEF), HP; debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (PH-HFrEF) e HP debida a valvulopatía cardíaca. (PH-VHD). En segundo lugar, los médicos deben determinar la probabilidad previa a la prueba de que un paciente tenga HP G2, observando una variedad de factores de riesgo que aumentan el riesgo de tener patología cardíaca de lado izquierdo. Estos factores de riesgo incluyen edad avanzada, elementos del síndrome metabólico, fibrilación auricular y

resultados de pruebas cardíacas que incluyen electrocardiograma, ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca. En tercer lugar, en pacientes con probabilidad intermedia y alta de HP G2, los médicos deben proceder con una evaluación hemodinámica antes de cualquier intento de utilizar terapias específicas para HP<sup>78</sup>.

Con respecto a las opciones de tratamiento, el sexto grupo de trabajo del simposio mundial de HP, revisó toda la literatura disponible sobre la terapia específica para la HP en la HP-G2 y no encontró evidencia definitiva de que las terapias específicas para la HP proporcionen beneficios. De hecho, múltiples estudios han demostrado que las terapias específicas para la HP podrían ser perjudiciales para la HP-G2. El ensayo MELODY-1 aleatorizó a pacientes con HP COMBINADA para recibir macitentan o placebo, y encontró que los pacientes del grupo de macitentan tenían más probabilidades de retener líquidos y ser hospitalizados que los pacientes del grupo de placebo<sup>79</sup>. El ensayo SIOVAC aleatorizó a pacientes con valvulopatía cardíaca corregida y HP persistente para recibir sildenafil o placebo<sup>79</sup>. Los pacientes del grupo de sildenafil tuvieron peores resultados clínicos en comparación con el grupo de placebo. Con base en estos ensayos y otros, el sexto grupo de trabajo del simposio mundial de HP, emitió una fuerte recomendación contra todas las terapias específicas de HP para el grupo 2 de HP<sup>80</sup>.

### **Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia (grupo 3)**

La hipertensión pulmonar (HP) debida a enfermedades pulmonares crónicas y/o hipoxia ha sido categorizada dentro del grupo 3, como lo determinó el sistema de clasificación del Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (WSPH)<sup>81</sup>; se ha determinado que el diagnóstico está basado en criterios relacionados a una presión media de la arteria pulmonar (PaMP) mayor a 20

mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor a 2 unidades Wood<sup>82</sup>. Se ha considerado que la Hipertensión Pulmonar es frecuente en patologías como EPOC y/o enfisema, siendo más prevalente en estadios avanzados, como lo menciona Nathan y cols<sup>83,84</sup> luego del análisis de varios estudios se determinó que los pacientes en estadio espirométrico IV, más del 90% tienen una PaMP mayor a 20 mmHg; actualmente Shlobin y cols mencionan que la prevalencia de Hipertensión Pulmonar asociado a EPOC es de 82,4% de los cuales 28.1% corresponden a Hipertensión precapilar; mientras que en Enfermedad Pulmonar Intersticial se han obtenido prevalencias de 8 a 15% en estadios iniciales de la enfermedad; y en estadios finales puede llegar al 60%, por otro lado, en los pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), se estima que la prevalencia puede estar entre 30% y 50%; otro grupo que presenta HP son los pacientes en síndromes de Hipoventilación, sarcoidosis, Granulomatosis de células de Langerhans, enfermedad pulmonar posttuberculosa, sin embargo no hay datos concluyentes de prevalencia ni asociación fenotípica para entender su fisiopatología<sup>85</sup>, y finalmente no se ha determinado frecuente en síndromes de Apnea de Sueño, a menos que coexistan con otras entidades nombradas en este mismo grupo.

Respecto a la sobrevida se ha determinado que hay una relación inversa entre la Presión media de la arteria pulmonar (PmAP) y las Resistencias vasculares pulmonares (RVP) en la sobrevida de los pacientes con EPOC<sup>86</sup>; estos datos se han comprobado en el estudio COMPERA (Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension), demostrando que en pacientes con EPOC valores para RVP sobre 5 UW predicen un pronóstico desfavorable, determinando así que los pacientes con RVP < a 5 UW sean clasificados como HP no grave; mientras que los pacientes con RVP > a 5 UW sean clasificados como HP grave<sup>87</sup>.

El entendimiento de la fisiopatología en el grupo 3 de Hipertensión Pulmonar es complejo y multifactorial, hay una amplia relación entre el compromiso de parénquima y la prevalencia de HP y su severidad; tanto la excesiva fibrosis pulmonar en las enfermedades intersticiales como la pérdida progresiva de parénquima pulmonar en los pacientes con EPOC, contribuyen a una disrupción del lecho vascular pulmonar, resultando en ablación microvascular y pérdida de los pequeños vasos. El remodelamiento vascular pulmonar en los pacientes con HP asociado a enfermedades crónicas pulmonares es caracterizado por la coexistencia de cambios degenerativos y proliferación de células vasculares pulmonares, con proliferación de células endoteliales, de células de musculo liso y fibroblastos que promueven a hipertrofia de la media y esclerosis de la íntima en los vasos, que mediado por biomarcadores como el factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento transformante B, endotelina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral y empeoramiento de la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial, contribuyen al desarrollo de HP en este grupo de pacientes.

Shlobin y cols en su actualización presentada en el séptimo Simposium Internacional de Hipertensión Pulmonar menciona la importancia de la definición de los fenotipos clínicos para entender los mecanismos patogénicos de la enfermedad relacionados a enfermedades pulmonares crónicas, y así mejorar el diseño y el testeo de tratamientos. Esto ha conducido a una nueva reclasificación en el grupo 3 de enfermedades, en el que se ha establecido grandes grupos, entre los que tenemos EPOC/Enfisema, Enfermedades pulmonares Intersticiales, Síndrome combinado enfisema/fibrosis pulmonar, y otras enfermedades pulmonares crónicas, tanto de índole parenquimatosa como extra parenquimatosa, entre los que se cuentan sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis pulmonar, bronquiectasias, Enfermedad posttuberculosis<sup>88,89</sup>.

**Diagnóstico:** La hipertensión pulmonar (HP) asociada con enfermedades pulmonares crónicas puede coexistir con otros tipos de HP. Por esta razón, los pacientes con HP deben ser evaluados para descartar causas adicionales y se recomienda que sean derivados a centros especializados en HP<sup>90</sup>. El estudio de HP en pacientes con neumo-patías crónicas debe realizarse cuando el paciente esté estable, ya que las exacerbaciones pueden aumentar de manera aguda y transitoria la presión de la arteria pulmonar<sup>90</sup>. La evaluación debe integrar características clínicas y métodos diagnósticos disponibles, con el fin de determinar la necesidad de realizar un cateterismo cardíaco derecho<sup>91</sup>.

**Características clínicas:** Se deben evaluar la evolución de la enfermedad, el aumento en la demanda de oxígeno, la presencia o ausencia de otros factores de riesgo para HP, antecedentes de TEP o embolismo pulmonar crónico, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preservada.

**Pruebas de función pulmonar:** Incluyen la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), la prueba de caminata de 6 minutos, la gasometría arterial y la ergoespirometría.

**1. Espirometría:** Dependiendo de su gravedad, la resistencia vascular puede manifestarse como efecto físico directo sobre las vías respiratorias, por presión mecánica, secundario a una compresión extrínseca del árbol bronquial, debido a la proximidad de las arterias pulmonares a los bronquios. Aunque la mayoría de estudios muestran que la relación VEF1/CVF estaría dentro del predicho en pacientes con hipertensión pulmonar, un patrón obstructivo con manifestaciones clínicas como sibilancias, hiperinsuflación, atelectasias o neumonías recurrentes podría observarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Por lo tanto, en la hipertensión pulmonar, un disturbio ventilatorio obstructivo debería ser considerado

causa – efecto, reportado en pacientes con hipertensión pulmonar de causa cardíaca congénita, mientras que en otras etiologías como las autoinmunes la caída del VEF<sup>1</sup> es leve. Sin olvidar que otras patologías que causan hipoxemia y patrones obstructivos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiolitis obliterante, etc pueden manifestarse conjuntamente con hipertensión pulmonar, en cuanto que enfermedades intersticiales como el enfisema, enfermedades autoinmunes o de exposición ambiental como la neumonía de hipersensibilidad asociadas a hipertensión pulmonar presentarán una capacidad vital forzada (CVF) disminuida en grado variable, de acuerdo a su gravedad<sup>92</sup>.

**2. Difusión de monóxido de carbono (DLCO):** La hipertensión pulmonar, independientemente de su causa provoca que el lecho vascular manifieste una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, definida como <45% del valor predicho. En el caso de la hipertensión pulmonar idiopática, la disminución de la DLCO es secundario a la proliferación de células endoteliales generando engrosamiento de las membranas capilares alveolares y aumento de la resistencia vascular periférica (RVP). Esto a su vez produce una disminución del volumen sanguíneo vascular pulmonar, del gasto ventricular derecho y trombosis local. Por lo tanto, el grado de disminución de la DLCO reflejaría la gravedad de la enfermedad. De esta forma la DLCO puede considerarse como una herramienta para identificar a pacientes con hipertensión pulmonar. Sin embargo, algunos autores como Mukerjee, George y Knight creen que la DLCO carece de sensibilidad y especificidad en la detección de hipertensión pulmonar asociada a enfermedades reumatológicas como la esclerodermia<sup>93</sup>.

**3. Gases arteriales:** La presión arterial de oxígeno en aire ambiente varía de acuerdo al nivel del mar, por ende, los valores de esta variable están sujetos al país donde se realizaron los estudios de corte. La hipoxia leve

con desaturación igual o mayor a 10 mmHg y la hipocapnia leve a moderada pueden estar presentes en pacientes con hipertensión pulmonar en reposo cuanto al ejercicio, posiblemente de causa multifactorial como alteración de la ventilación / perfusión, disminución de la difusión o disminución del gasto cardíaco, mientras que hipoxemias más graves debe considerarse otros diagnósticos asociados como tromboembolia pulmonar, enfermedad intersticial o shunt. Un estudio realizado por Hoepfer M *et al.* mostró que en pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar primaria la presión arterial de oxígeno (pO<sub>2</sub>) no estuvo relacionada con la sobrevida, mostrando que los pacientes con una media por debajo de 67,5 mmHg presentaban una sobrevida de 98 a 84% en 1 año, 79 a 73% en 2 años, 70 a 63% en 3 años, 58 y 57% a los 5 años y 58 a 16% a los 8 años, sin significancia estadística (p0,18). En contraste, el valor disminuido de presión arterial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>) es un marcador independiente fuerte para mortalidad, ya que la hipocapnia en reposo y durante el ejercicio están correlacionados con bajo gasto cardíaco y reducida eficacia ventilatoria, mostrando una sobrevida de 98 a 86% en 1 año, 82 a 69% en 2 años, 80 a 51% en 3 años, 77 a 41% en 5 años y 65 a 12% a los 8 años, con significancia estadística (p<0.001). Resultados similares fueron encontrados 3 meses posterior al inicio del tratamiento para hipertensión pulmonar entre pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub><sup>94</sup>.

**Imágenes:** Se recomiendan la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR), la angiografía pulmonar, y en casos selectos, la resonancia magnética cardíaca.

**Laboratorio:** La medición del péptido natriurético tipo B (PRO-BNP).

**Ecocardiograma transtorácico:** Entre los hallazgos esperados de funcionalidad pulmonar en pacientes con HP grupo 3, se encuentra una disminución significativa del DLCO (<50%), comúnmente asociada a en-

fermedades como la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo que suele indicar un pronóstico desfavorable. En la prueba de caminata de 6 minutos, se puede observar una reducción de la distancia recorrida y una disminución significativa en la saturación de oxígeno. La ergoespirometría es útil para evaluar la disnea y la limitación al esfuerzo físico<sup>95</sup>.

Las imágenes de tórax, como la tomografía, tienen un uso potencial como predictor de gravedad en pacientes con EPI o EPOC asociadas a HP. La TACAR es utilizada para caracterizar y definir la extensión del daño en el parénquima pulmonar, así como para evaluar otras posibles causas de HP, como la enfermedad pulmonar veno-oclusiva. La relación entre el diámetro de la aorta ascendente y la arteria pulmonar ( $\geq 0.9$ ) en la angiotomografía puede correlacionarse con la presencia de HP y con el aumento de la mortalidad<sup>96,97,98</sup>.

Aunque la literatura apoya la correlación entre el NT proBNP y la presión en la aurícula derecha durante el cateterismo cardíaco derecho, su uso como herramienta de cribado en HP secundaria a enfermedades pulmonares está poco definido, ya que también puede estar elevado en patologías relacionadas con las cavidades cardíacas izquierdas, enfermedad renal, embolismo pulmonar agudo y enfermedad coronaria<sup>99</sup>. El ecocardiograma transtorácico puede ser útil para correlacionar resultados con el cateterismo cardíaco derecho<sup>100</sup>. El cateterismo cardíaco derecho se debe considerar cuando los hallazgos pueden aportar información pronóstica o modificar el tratamiento.

### Opciones de tratamiento en hipertensión pulmonar del grupo 3

El tratamiento en el grupo 3 está enfocado en la optimización de tratamiento de la enfermedad subyacente, entre las modalidades que se incluyen se encuentran el uso de oxígeno suplementario, y la rehabilitación pulmonar<sup>98</sup>, y nuevas drogas po-

tencialmente aprobada para el tratamiento de hipertensión pulmonar; sin embargo el tratamiento óptimo para la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades crónicas pulmonares, sigue siendo la piedra angular en el manejo de este tipo de pacientes<sup>100</sup>; pese a estas recomendaciones tales como manejo de comorbilidades principalmente cardíacas, apnea de sueño estado nutricional, controlar perniciosos tales como la cesación tabáquica, evitar contaminantes ambientales y la vacunación principalmente para influenza, coronavirus, neumococo, virus sincitial respiratorio se han establecido como adecuadas para prevenir el empeoramiento de la enfermedad. El oxígeno es un agente vasodilatador, pese a esto, en general su uso no está recomendado en el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar, sin embargo, se ha considerado en aquellos pacientes con diagnóstico concomitante de enfermedades pulmonares crónicas, que se acompañan de hipoxemia en reposo; El séptimo Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar en su documento establece la recomendación de uso de oxígeno en Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedades Pulmonares crónicas para tratar la hipoxemia en reposo, en ejercicio y nocturna<sup>97</sup>, Arif y cols establecen mediante una revisión sistemática que el uso prolongado de oxígeno resulta en leves reducciones de la PmAP, enlentecimiento de la progresión de la HP, y disminución de la mortalidad, siendo recomendado su uso más de 15 horas al día. Por otro lado, en los pacientes con hipoventilación alveolar la ventilación no invasiva ha demostrado mejorar los parámetros hemodinámicos, la función del ventrículo derecho y la capacidad del ejercicio<sup>101</sup>.

La Rehabilitación Pulmonar, es otro punto importante en el tratamiento, tomando en cuenta que los pacientes tienen un gran desacondicionamiento, pese a que no hay estudios presentes en Hipertensión Pulmonar y Enfermedades Pulmonares Crónicas, las recomendaciones están basadas en los estudios de grupos aislados de pacientes

con EPOC, EPID o HAP; y se considera en general que su uso mejora la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, disminuye el riesgo de exacerbaciones<sup>102</sup>.

Respecto al uso de fármacos para tratamiento de hipertensión pulmonar del grupo 3, es necesario considerar que la mayoría de fármacos aún no se encuentran aprobados para su uso, sin embargo, algunas revisiones han encontrado que el uso de fármacos se ha visto obligado en pacientes con enfermedad severa, encontrando beneficio en la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la sobrevida<sup>98</sup>. Kitahara y cols, demostraron en su base de datos, que de un total de 569 pacientes con EPOC-HP, y 176 con EPID-HP, el 84,76% de pacientes con EPOC y el 75,56% con EPID, recibieron monoterapia como tratamiento de la HP, siendo los más comunes los inhibidores de fosfodiesterasa 5 (EPOC, 42,70%; EPID, 18,37%), las prostaciclina oral (EPOC, 48,31%; EPID, 24,49%) y antagonistas de los receptores de endotelina (COPD, 8,99%; ILD, 18,37%)<sup>103</sup>. Arif y cols en una revisión sistémica en pacientes EPOC, demostró que los inhibidores de fosfodiesterasa 5 mejoran significativamente la presión sistólica pulmonar (pooled treatment effect  $-5.9$  mmHg; 95% CI  $-10,3, -1,6$ ), pero tiene beneficios clínicos inconsistentes; los bloqueadores de los canales de calcio y antagonistas de receptores de endotelina tienen beneficios clínicos, hemodinámicos y sobre la sobrevida limitados; y las estatinas tienen un efecto limitado a pesar de disminuir parcialmente la presión sistólica pulmonar (pooled treatment effect  $-4,6$  mmHg; 95% CI  $-6,3, -2,9$ )<sup>104</sup>. En cuanto al tratamiento de HP-EPID, Nathan y cols, concluyen que Riociguat y Ambrisentan están contraindicados, apoyado en los estudios ARTEMIS y RISE IIP, detenidos de forma temprana por los efectos adversos encontrados; no hay evidencia de beneficio en el uso de antagonistas de los receptores de endotelina basados en los estudios BPHIT y ArtemisIPF tanto para Bosentan y Ambrisentan respectivamente al no cumplir

los end-points sugeridos, y finalmente los datos del uso de Inhibidores de fosfodiesterasa 5 son limitados y no concluyentes<sup>105</sup>. En los últimos años se han obtenido resultados prometedores con el uso de treprostinil inhalado. El estudio INCREASE examinó el uso de treprostinil inhalado con dosis de 72  $\mu$ g cuatro veces al día en 326 pacientes con HP asociada a EPID, se evaluó en la semana 16, el test de marcha de 6 minutos (PM6M) mejoró en 31 m con treprostinil inhalado, comparado con placebo. También se observaron mejoras en las concentraciones de NT-proBNP y en los eventos de empeoramiento clínico, estos últimos derivados de un porcentaje menor de pacientes con una reducción  $> 15\%$  de la PM6M del valor basal (25); sin embargo, en HP y EPOC, no se recomienda su uso ya que no se ha demostrado beneficio, por el contrario, incrementa el riesgo de mortalidad, exacerbaciones de EPOC e insuficiencia respiratoria aguda<sup>106</sup>.

#### **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4)**

La presentación de la hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo crónico varía de país en país debido a los escasos estudios epidemiológicos y métodos diagnósticos que confirmen su presencia, algunos datos han mostrado que en Estados Unidos y Europa, la incidencia anual bruta de embolia pulmonar diagnosticada y la incidencia total anual bruta (es decir, diagnosticadas y no diagnosticadas) de HPTEC fueron de 66 a 104 y de 3 a 5 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, mientras que en Japón estas tasas fueron más bajas: 6,7 y 1,9 por 100.000 habitantes respectivamente, en 2013, se diagnosticaron entre el 7% y el 29% de los casos de HPTEC en Europa y EE. UU., y la mayoría de los pacientes estaban en clase funcional III/IV de la New York Heart Association en el momento del diagnóstico, datos de la India han demostrado una incidencia del 8.19% posterior a evento de embolia pulmonar aguda<sup>107</sup>.

La HP del grupo 4 se diagnostica cuando el tromboembolismo crónico está presente en las arterias pulmonares en el contexto de hp precapilar, que actualmente está definida como la presión de la arteria pulmonar > 20 mmHg, la presión de enclavamiento pulmonar menor o igual a 15 mmHg y la resistencia vascular mayor a 2wu. Los síntomas a menudo son inespecíficos, la mayoría de los pacientes informará disnea de esfuerzo e intolerancia al ejercicio progresivo. a medida que se produce la disfunción del vd, aparecen otros signos de, insuficiencia cardíaca derecha, como distensión abdominal, edemas de las extremidades inferiores, presión en el pecho, aturdimiento y síncope. La hemoptisis también puede ocurrir en HPTC, probablemente relacionado con la circulación colateral de la arteria bronquial hipertrofiada. La radiografía de tórax es inespecífica puede mostrar ensanchamiento de las arterias pulmonares centrales.

Los test de función pulmonar pueden ser normales o mostrar una restricción leve y disminución de la capacidad de difusión. El test de ejercicio cardiopulmonar puede incluir capacidad de ejercicio reducida, limitación del volumen sistólico, mayor ventilación del espacio muerto y ventilación ineficiente

La ecocardiografía transtorácica, comúnmente proporciona la inicial evidencia de posible HP resultante de evaluaciones objetivas del tamaño y función del VD, así como estimaciones de la presión sistólica del ventrículo derecho, sin embargo, la ecocardiografía puede sobrestimar y subestimar la presión sistólica del ventrículo derecho, por lo que se pierde la HP en hasta el 30% de los pacientes.

La gammagrafía ventilación perfusión pulmonar ha sido considerada en los últimos años como una herramienta diagnóstica en la sospecha de embolia pulmonar sobre todo en pacientes con trombos lobares, segmentarios y subsegmentarios con defectos característicos en la perfusión, mientras que

la ventilación suele conservarse. El Grupo de Trabajo Conjunto para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) del 2015 sugirió realizar la gammagrafía ventilación perfusión (V/Q) por tener mejor cribado en la sensibilidad en la hipertensión pulmonar por tromboembolia pulmonar crónica (HPTC) en comparación con la Angiotomografía, siendo que una gammagrafía V/Q normal o con baja probabilidad de HPTC excluye este diagnóstico con una sensibilidad del 90 al 100% y con una especificidad del 94 al 100%<sup>3</sup>. En el escenario de una hipertensión pulmonar primaria, la gammagrafía V/Q puede mostrar pequeños defectos periféricos únicos o no segmentarios en la perfusión considerados como patrones moteados o irregulares, no siendo patognomónicos de esta enfermedad. Uno de los estudios más grandes sobre la asociación entre la perfusión pulmonar y el valor pronóstico en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, fue realizado por Wang M. et al, en donde se destaca remodelación vascular por disfunción endotelial, proliferación celular, inflamación y trombosis con oclusión de pequeñas arterias pulmonares, presión pulmonar arterial elevada e hipertrofia ventricular derecha. Este estudio mostró un defecto en la perfusión pulmonar con un patrón irregular, los cuales fueron asociados a peor pronóstico observado en más de la mitad de los pacientes con esta enfermedad (57.9%), por lo que las anomalías de perfusión encontradas en estos pacientes se debían a trombosis in situ, esto último demostrado en el examen post mortem de este grupo de pacientes<sup>3</sup>. La limitación en el uso de la gammagrafía V/Q en el día a día es debido al alto costo de estudio y a su disponibilidad, en comparación con otras herramientas diagnósticas de imagen como la tomografía de alta resolución (TCAR).

Aunque la angiografía pulmonar por TC es la prueba de elección para la TEP aguda, no debe ser la prueba inicial para la evalua-

ción de la HPTEC. Los estudios han demostrado sensibilidad en el diagnóstico de HP grupo 4 que van desde 51% a 92%. También puede revelar hallazgos sutiles que sugieren HP grupo 4, como redes intravasculares, vasos que se estrechan tempranamente, circulación colateral bronquial y trombo excéntrico. El cateterismo cardíaco derecho es necesario para confirmar la HP precapilar y puede evaluar la gravedad de la enfermedad permitiendo detalladamente la visualización de la vasculatura.

Las directrices de la ERS/ESC recomiendan la endarterectomía pulmonar (EAP) como el tratamiento de elección para pacientes con HP grupo 4 accesible quirúrgicamente. La EAP mejora la hipertensión pulmonar al mejorar el desajuste entre la ventilación y la fusión pulmonar, reducir significativamente la disfunción del ventrículo derecho y cambiar la hemodinámica pulmonar, restringir la expansión retrógrada del material tromboembólico y prevenir cambios arteriopatías en los pequeños vasos pulmonares permeables restantes, que impacta positivamente en el ejercicio, síntomas y supervivencia a largo plazo. Un equipo multidisciplinario es requerido para la selección del paciente que requería la endarterectomía pulmonar basado en la severidad de los síntomas, de la hipertensión pulmonar y disfunción del ventrículo derecho (tomando en cuenta la resistencia vascular periférica), comorbilidades y centro especializado para la intervención de la misma<sup>107</sup>.

La terapia médica está propuesta en paciente con lesión en vasos distales que no son accesible quirúrgicamente que podría corresponder entre un 10 a 50% de los pacientes y con hipertensión pulmonar persistente pos cirugía teniendo una mortalidad del 30% con RVP por encima de 500 dynes y del 0,9% cuando es menor<sup>107</sup>, siendo importante realizar estudios preoperatorio para determina la RVP a través de cateterismo derecho ya que valores por encima de 1000 dynes tienen una mortalidad de 10,1% vs 1,4% con valores menores<sup>7</sup>; es-

tudios demostraron mejoría en la reducción de RVP del 24,1%, resistencia pulmonar total y el índice cardíaco pero no hubo impacto positivo en el test de marcha de 6 minutos cuando se comparó bosentan contra placebo<sup>108</sup>.

Otros estudios presentaron una mejoría del test de marcha de 6 minutos en 46 metros y reducción del RVP en 31% con el uso riociguat, así mismo se valoró el macitentan (MERIT trial fase 2) donde mostró reducción significativa de RVP con mejoría de la disnea y clase funcional sin embargo el estudio ha sido retractado pero otros análisis que han demostrado empeoramiento de los síntomas<sup>109</sup>. Otro fármaco que tiene uso en estos pacientes es el treprostinil sobre todo en dosis alta demostró mejoría en el test de marcha de 6 minutos en aquellos pacientes con clase funcional 3-4 de la disnea en la escala de la OMS. la anticoagulación terapéutica crónica está recomendada para pacientes con HPTEC, ya que la tromboembolia pulmonar recurrente acompañada de una resolución insuficiente de coágulos es la característica fisiopatológica más importante de esta enfermedad<sup>110, 111</sup>.

### **Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o indefinidos (grupo 5)**

**TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS:** La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con hemoglobinopatías y las anemias hemolíticas crónicas aumenta la morbimortalidad. Los estudios revelan una prevalencia del 6-10% confirmada por cateterismo derecho en pacientes con anemia falciforme. Se han observado beneficios de la exanguinotransfusión crónica en estos pacientes; no hay fármacos para el tratamiento de HP que hayan demostrado eficacia.

Otras enfermedades hematológicas, como la betatalasemia, la esferocitosis y los trastornos mieloproliferativos crónicos, también pueden estar asociadas con HP. Es fundamental seguir investigando los mecanismos fisiopatológicos para desarrollar estrategias de tratamiento efectivas. Estos pacientes

requieren de una atención multidisciplinaria para brindar un tratamiento integral.

**Enfermedades sistémicas (sarcoidosis, histiocitosis, linfangio-leiomiomatosis, neurofibromatosis tipo 1):** En la sarcoidosis la HP es una complicación cada vez reconocida de hasta el 28% según las series<sup>112,113</sup>, el 47% de los pacientes con disnea desproporcionada a su alteración funcional respiratoria y en un 74% de los pacientes en lista de trasplante pulmonar, produciendo mayor mortalidad en este grupo, la severidad de la hipertensión pulmonar no siempre se correlaciona bien con el grado de enfermedad del parénquima y las anomalías del intercambio gaseoso, lo cual sugiere que hay otros mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de HP en ausencia de fibrosis pulmonar, así, se atribuye a la destrucción del lecho capilar por el proceso fibrótico y/o a la hipoxemia crónica. En este sentido, tales mecanismos podrían incluir la presencia de una vasculopatía intrínseca sarcoidea, infiltración granulomatosa directa de la vasculatura pulmonar, especialmente las venas pulmonares, lo que simula una enfermedad pulmonar venooclusiva. Además de simples compresiones mecánicas en los hilios tanto del lado vascular como arterial o venoso. Posiblemente pacientes con una FVC mayor del 50% de su teórico, deberían siempre descartar otras causas de hipertensión pulmonar asociadas, especialmente disfunción diastólica o sistólica por afectación cardíaca de la propia sarcoidosis.

La histiocitosis pulmonar por células de Langerhans es una enfermedad infiltrativa pulmonar poco frecuente asociada con cambios destructivos en el parénquima pulmonar. En pacientes con enfermedad muy avanzada, es frecuente encontrar hipertensión pulmonar en probable relación con hipoxemia crónica<sup>114,115</sup>, si bien encontramos casos sin relación con afectación parenquimatosa pulmonar, especialmente aquellos con hipertensión pulmonar más severa, en relación con vasculopatía severa difusa

con hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima, que afecta fundamentalmente a las venas pulmonares intralobares. Fartoukh y cols. encontraron una PAPm de 59 mmHg en 21 pacientes consecutivos con esta enfermedad (todos estaban por encima de 40 mmHg) y que habían sido remitidos para valoración de trasplante. En seis de ellos se realizó biopsia pulmonar en dos momentos de la evolución, observando un empeoramiento de la vasculopatía con estabilización de las lesiones parenquimatosas y bronquiales<sup>116</sup>.

La linfangioleiomiomatosis es una rara enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres, caracterizada por destrucción pulmonar con formación de quistes, anomalías linfáticas y tumores abdominales. La alteración funcional más frecuente es una alteración del intercambio gaseoso, con descenso de la difusión pulmonar y obstrucción al flujo aéreo. La alteración de la difusión se correlaciona bien con los hallazgos histológicos de severidad de la enfermedad, y es el mejor predictor de hipoxemia inducida por el ejercicio. Sin embargo, esta hipoxemia puede ocurrir en pacientes con difusión pulmonar, probablemente en relación con la aparición de hipertensión pulmonar. En un estudio realizado con ecocardiograma en 95 pacientes con linfangioleiomiomatosis, se encontró hipertensión pulmonar en un 8%, de los cuales aproximadamente un tercio tenían oxigenoterapia. Parece por tanto que el desarrollo de hipertensión pulmonar es bastante infrecuente y se produce probablemente por hipoxemia crónica y por destrucción de los capilares pulmonares debido a las lesiones quísticas<sup>117</sup>.

La neurofibromatosis tipo I o enfermedad de von Recklinghausen es una enfermedad autonómica dominante secundaria a mutaciones en el gen supresor NF1 con expresión muy variable, con una incidencia de 1 de cada 4.000 nacidos vivos, y que se caracteriza por la aparición de fibromas cutáneos, manchas cutáneas café con leche, nódulos de Lish en el iris y líneas axilares.

Otras manifestaciones clínicas comprenden anomalías cardiovasculares, gastrointestinales, renales y endocrinas, déficit cognitivo y neoplasias del sistema nervioso periférico y sistema nervioso central. Puede complicarse ocasionalmente con vasculopatía sistémica, que es heterogénea y afecta a variedad de arterias de distinto tamaño en todo el cuerpo. Se han propuesto distintos mecanismos para explicar su patogenia, incluyendo alteración de la histogénesis vascular, alteración del mantenimiento y reparación vascular, mutaciones y factores ambientales. Lie clasifica la vasculopatía asociada a neurofibromatosis como: **1)** proliferación de las células musculares de la íntima vascular en arterias grandes; **2)** proliferación de células musculares de la íntima vascular con fibrosis y neoangiogénesis en arterias de mediano tamaño, y **3)** proliferación plexiforme de la íntima en pequeñas arterias y arteriolas<sup>118</sup>. Se han descrito unos pocos casos de hipertensión pulmonar de mecanismo no aclarado<sup>118,119</sup>. En estos casos la hipertensión pulmonar parece deberse a afectación vascular según los escasos estudios histológicos que suele correlacionarse con un patrón radiológico en mosaico en la TAC. Algunos autores sobre la base de estos hallazgos han considerado la hipertensión pulmonar asociada a neurofibromatosis tipo I una entidad bien caracterizada, que debería considerarse dentro del grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar (hipertensión pulmonar arterial asociada)<sup>120,121</sup>. La fibrosis pulmonar y el tromboembolismo crónico podrían tener también un papel en la aparición de hipertensión pulmonar. El pronóstico es infausto, si bien se ha descrito alguna mejoría en hemodinámica pulmonar y síntomas en los casos descritos con el tratamiento con epoprostenol, bosentan, sildenafil y beraprost.

**Trastornos metabólicos:** La enfermedad de depósito de glucógeno tipo II o enfermedad de Pompe se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva causada por un déficit de la glucosa-6-fosfatasa<sup>122,123</sup>. El

mecanismo de hipertensión pulmonar es incierto y se ha asociado a shunts portocava, defectos del septo atrial o alteración restrictiva severa de la función pulmonar. También se han descrito fenómenos trombóticos asociados que podrían tener algún papel. En un caso se han descrito lesiones plexiformes. La enfermedad de Gaucher se caracteriza por una deficiencia de la glucosidasa lisosomal B, lo cual produce un acúmulo de glucocerebrósido en las células reticuloendoteliales. Las manifestaciones típicas incluyen hepatoesplenomegalia e infiltración de la médula ósea. En un estudio con ecocardiografía de 134 pacientes con enfermedad de Gaucher, la aparición de hipertensión pulmonar fue frecuente<sup>124,125</sup>. Se han propuesto diversos mecanismos, entre ellos la aparición de enfermedad pulmonar intersticial, hipoxemia crónica, alteración capilar y esplenectomía, e incluso se ha descrito un caso de hallazgos histológicos similares a hipertensión pulmonar idiopática<sup>126</sup>.

En las enfermedades tiroideas se ha encontrado hipertensión pulmonar mediante ecocardiograma en más de un 40% de pacientes con enfermedad tiroidea (hipo o hipertiroidismo)<sup>127,128</sup>. Además, en un estudio prospectivo de 63 adultos con hipertensión pulmonar arterial, se ha encontrado una incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune de 49%, sugiriendo una asociación entre ambas enfermedades, mientras que en otro estudio se encontraba un 30% de pacientes con hipertensión pulmonar arterial con anticuerpos antitiroglobulina<sup>129</sup>. Asimismo, se ha descrito un caso de enfermedad pulmonar venooclusiva confirmada histológicamente en un paciente con tiroiditis de Hashimoto<sup>130</sup>. En un estudio con 356 pacientes con hipertensión pulmonar encuentran un 24% de enfermedad tiroidea frente a un 15% en grupo control, fundamentalmente hipotiroidismo, lo que sugiere que debería probarse la función tiroidea en todos los pacientes con hipertensión pulmonar<sup>131</sup>. La mayoría de los datos existentes en la lite-

ratura sugiere que el tratamiento de la alteración tiroidea mejora la hipertensión pulmonar, fundamentalmente en paciente con tirotoxicosis. El mecanismo de unión entre ambas permanece sin aclarar, pero se ha propuesto la existencia de un mecanismo autoinmune común.

**Insuficiencia renal crónica:** La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), tanto en aquellos con o sin diálisis. Aunque la prevalencia de HP es difícil de estimar en este grupo, estudios principalmente retrospectivos muestran que esta varía del 9% al 39% en individuos con ERC en estadio 5, del 18,8% al 68,8% en pacientes en hemodiálisis y del 0% al 42% en pacientes en diálisis peritoneal<sup>132</sup>. El desarrollo de HP en estos pacientes se atribuye a una combinación de factores, como la sobrecarga de volumen, disfunción cardíaca y alteraciones vasculares, que están presentes en distinta magnitud a lo largo de las diferentes etapas de la ERC<sup>133</sup>. Además, otros factores no tradicionales como la inflamación crónica y el estrés oxidativo asociados a la enfermedad renal, contribuyen a la rigidez vascular y a la disfunción endotelial, exacerbando la presión en la circulación pulmonar. En los pacientes en diálisis, la HP se ve agravada por factores adicionales como el uso prolongado de catéteres venosos centrales, fístulas arteriovenosas, y el desequilibrio de volumen entre sesiones de hemodiálisis<sup>134</sup>.

A pesar de los resultados desfavorables que la hipertensión pulmonar genera en los pacientes con enfermedad renal crónica, incluida una alta tasa de mortalidad,<sup>135</sup> no existe evidencia científica sólida sobre las estrategias de diagnóstico y manejo de esta patología en pacientes con ERC. De manera general se ha propuesto que el manejo de la HP en pacientes con ERC requiere un abordaje integral, enfocado en el control estricto del volumen, la optimización del tratamiento de la insuficiencia cardíaca si está presente, y en algunos casos, el uso de tera-

pias específicas para la HP<sup>136</sup>. La detección precoz y el tratamiento adecuado pueden mejorar significativamente el pronóstico en esta población de alto riesgo.

**Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar:** La Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar (PTTM) fue descrita por primera vez en 1990 por von Herbay *et al.* 137, en pacientes con carcinoma. Se caracteriza por la presencia de “nidios” microembolias de células tumorales con remodelado fibrótico oclusivo en la íntima de pequeñas arterias pulmonares, venas pulmonares y vasos linfáticos. Es una causa rara de HP que se produce por múltiples mecanismos y probablemente no se diagnostica adecuadamente como se demuestra en hallazgos de autopsias<sup>1</sup>. Esta entidad se asocia con carcinomas, notablemente con carcinoma gástrico. La mayoría de los casos informados de PTTM se han descrito en Japón, probablemente reflejando su alta prevalencia de adenocarcinoma gástrico. El PTTM se presenta en el 16-27% de los casos de carcinoma gástrico, especialmente los subtipos mucinoso, en anillo de sello y pobremente diferenciado. La oclusión vascular progresiva conduce finalmente a la HP, que suele ser grave, súbita y de progresión rápida y se acompaña de hipoxemia progresiva. La TC torácica puede mostrar opacidades en vidrio esmerilado y marcas en el septo (enmascaradas como EVOP)<sup>138</sup>.

Hasta hace poco, todos los informes de casos informaban de la muerte poco después del diagnóstico. No es sorprendente que los informes anecdóticos de trombólisis terapéutica no hayan demostrado ningún beneficio. El diagnóstico ante mortem ha permitido un tratamiento más agresivo del cáncer (utilizando quimioterapia o agentes dirigidos) y, potencialmente, (utilizando enfoques antiproliferativos). En algunos casos se ha utilizado un enfoque combinado durante períodos de hasta 14 meses, junto con terapias básicas que incluyen anticoagulación y oxigenoterapia<sup>139</sup>. El papel de los vasodilatadores pulmonares convenciona-

les es incierto. La evidencia actual se basa puramente en casos informados.

- **Vasodilatadores pulmonares:** Los antagonistas del receptor de endotelina, incluidos bosentán y ambrisentan<sup>140</sup>, se han utilizado recientemente en casos de PTTM. En algunos casos, la PTTM progresó a pesar de su uso. En otros casos, la PTTM mejoró cuando se utilizaron vasodilatadores pulmonares en combinación con imatinib<sup>140</sup>.

- **Quimioterapia:** La reducción del número de células malignas mediante quimioterapia podría disminuir el estímulo a la proliferación fibrointimal. Los informes sugieren que el uso temprano es eficaz en el sentido de que puede resolver la tos y los nódulos centrolobulillares en la TC torácica. Un enfoque combinado, por ejemplo, con dexametasona, warfarina y aspirina, puede ser más beneficioso, con una respuesta terapéutica observada con una disminución del dímero D, el VEGF sérico y los marcadores tumorales. Es probable que la eficacia dependa de la quimiosensibilidad.

- **Enfoques antiinflamatorios/anti-proliferativos:** Entre ellas se encuentran la inhibición “antiinflamatoria” amplia mediante glucocorticoides o el bloqueo específico de factores de crecimiento relevantes. El uso de dexametasona (0,05 mg·kg<sup>-1</sup> al día, en combinación con anticoagulación y quimioterapia) resultó en la resolución permanente de un caso de PTTM asociado a cáncer gástrico, y en una mejoría a muy corto plazo de los cambios en la TC torácica, la tos, y la hipoxia<sup>141</sup>. El inhibidor de la tirosina quinasa imatinib bloquea la fosforilación del receptor PDGF e inhibe el crecimiento celular aguas abajo. Está aprobado como fármaco anticanceroso. Los estudios inmunohistoquímicos respaldan una base para el bloqueo de PDGF en PTTM. La señalización de

PDGF también está implicada en la HAP, aunque los estudios clínicos de imatinib en HAP se han complicado por eventos adversos que incluyen hematomas subdurales en pacientes que reciben anticoagulación. Varios informes sugieren que imatinib puede extender la supervivencia en PTTM<sup>142</sup>, donde imatinib llevó a niveles reducidos de PDGF-BB sérico y péptido natriurético cerebral junto con defectos de perfusión en V/Q, con normalización persistente de la hemodinámica pulmonar invasiva.

**Mediastinitis fibrosante:** La mediastinitis fibrosante es un trastorno benigno, poco frecuente, pero potencialmente letal causado por una proliferación de tejido fibroso en el mediastino con encapsulamiento de las vísceras mediastínicas y compresión de las estructuras broncovasculares mediastínicas. La mediastinitis fibrosante puede ser idiopática o estar causada por irradiación, infección (tuberculosis, histoplasmosis) y enfermedades sistémicas, como la sarcoidosis y la enfermedad relacionada con la IgG4, una enfermedad fibrótica e inflamatoria caracterizada por títulos séricos elevados de IgG4 con infiltración de células plasmáticas de IgG4+ y fibrosis avanzada en tejidos afectados<sup>142,143</sup>.

Los informes también señalan una posible asociación con otras infecciones fúngicas, como aspergilosis, blastomicosis, mucormicosis, criptococosis o infección por *Wuchereria bancrofti*<sup>2</sup>. También se ha descrito mediastinitis fibrosante en el contexto de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico), enfermedad de Behçet, radiación mediastínica, y terapia con metisergida. Por último, se ha descrito una forma idiopática, no granulomatosa<sup>144</sup>.

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación grave de la mediastinitis fibrosante debido a la compresión extrínseca de las arterias y/o venas pulmonares. La presentación clínica depende en gran medida de qué estructuras del mediastino están afectadas,

siendo la tos, el dolor torácico y la disnea los síntomas principales. Las complicaciones típicas incluyen el síndrome de la vena cava superior, la compresión de las vías respiratorias grandes que puede conducir a neumonía postobstructiva o atelectasia, erosión bronquial por ganglios linfáticos calcificados, compresión esofágica o de la arteria pulmonar y/o compresión de la vena<sup>2</sup>. Los pacientes con compresión de los vasos pulmonares pueden tener hemoptisis debido a la hipertrofia de la arteria bronquial, que se observa con frecuencia en la mediastinitis fibrosante. Los estudios de imagen y el contexto clínico sugestivo suelen ser suficientes para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico puede ser difícil en el contexto de la HP porque la compresión de la arteria pulmonar y la insuficiencia cardíaca derecha se consideran una causa importante de morbilidad y mortalidad en la mediastinitis fibrosante<sup>144</sup>.

El tratamiento debe estar dirigido a la enfermedad subyacente. No se han descrito mejorías clínicas con el uso de fármacos para la HAP. Se han propuesto procedimientos quirúrgicos y endovasculares para desobstruir

o derivar las compresiones arteriales y/o venosas. Dado que no se ha demostrado la eficacia del uso de fármacos para la HAP en el grupo 5 de HP, el tratamiento de la enfermedad subyacente sigue siendo el tratamiento estándar<sup>145</sup>. Es importante destacar que el componente venoso pulmonar presente en algunas formas de HP asociada a mecanismos multifactoriales o indefinidos podría empeorar con el uso de fármacos para la HAP y, por lo tanto, su uso fuera de aprobación se debe valorar con mucha precaución. Actualmente, varios ECDA están reclutando a pacientes con fenotipos bien definidos de subgrupos de HP asociada a mecanismos multifactoriales o indefinidos, como la HP asociada a sarcoidosis<sup>146,147</sup>.

**Cardiopatías congénitas complejas:** El grupo 5 de HP incluye casos de HP con mecanismos poco claros o multifactoriales, como fisiología de ventrículo único, HP segmentaria y síndrome de cimitarra.

En la tabla 7 se indica las características generales de la hipertensión pulmonar del grupo 5.

**Tabla 7.** Características de las hipertensión pulmonar del grupo 5.

GRUPO HP	DESCRIPCIÓN	CRITERIO HEMODINÁMICO	EJEMPLOS	TRATAMIENTO
	Ventrículo único con vasculopatía hipertensiva pulmonar tras anastomosis cavo pulmonar	RVP >3 UW-m2 Gradiente transpulmonar: (PMAP-PCPP)>6 mm Hg		El uso de vasodilatadores pulmonares puede ser beneficioso después del procedimiento de Glenn o Fontan.
	Hipertensión pulmonar segmentaria Enfermedad vascular por HP de diversa gravedad en diferentes segmentos pulmonares.	Segmentaria PMAP >20 mm Hg. RVP segmentaria elevada, no definida	Arteria pulmonar / comunicación interventricular con colateral aortopulmonar grande. Aislado (origen ductal) de arteria pulmonar. Hemitruncus Derivación quirúrgica (Waterston, Potts) a una porción de la vasculatura pulmonar Gran derivación post tricuspídea con estenosis de rama de la arteria pulmonar.	El uso de vasodilatadores pulmonares frecuentemente es ineficaz debido a la obstrucción fija en arteria pulmonar/ comunicación interventricular.

Adaptada de la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS)<sup>3</sup>.

**Abreviaturas**

- 6MWD: Test de caminata de 6 minutos
- APB: Angioplastia pulmonar con balón
- BNP: Péptido natriurético cerebral

CCD: Cateterismo cardiaco derecho  
CDCO: capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono  
CVF: Capacidad vital forzada  
ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea  
EPID: Enfermedad pulmonar intersticial  
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica  
ESC: Sociedad Europea de Cardiología  
EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar  
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
GDP: Gradiente diastólico pulmonar  
HAP: hipertensión arterial pulmonar  
HCP: Hemangiomas capilar pulmonar  
HP: hipertensión pulmonar  
HAP: hipertensión arterial pulmonar  
HPPo: Hipertensión portopulmonar  
HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica  
IC: Insuficiencia cardiaca  
ICFEP: Insuficiencia cardiaca con Fracción de eyección preservada  
LVEDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo  
NT-proBNP: pro-BNP N-terminal  
OMS: Organización mundial de la salud  
PAM: Presión arterial media  
PAPm: presión pulmonar media  
PCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono  
PCP: presión en cuña pulmonar

PEEP: Presión positiva al final de la espiración  
PET: tomografía por emisión de positrones  
PTTM: Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar  
RMC: resonancia magnética cardiaca  
RVEDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo derecho  
RVP: resistencia vascular pulmonar  
TC: Tomografía computarizada  
TEP: Trombo embolia pulmonar  
TNF: factor de necrosis tumoral  
UCI: Unidad de cuidados intensivos  
VD: Ventrículo derecho  
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

## **Bibliografía**

1. **Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., & Olschewski, H.** (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 34(4), 888–894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
2. **Kovacs, G., Olschewski, A., Berghold, A., & Olschewski, H.** (2012). Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 39(2), 319–328. <https://doi.org/10.1183/09031936.00008611>
3. **Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., . . . Wort, S. J.** (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 43(38), 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
4. **Zeder, K., Banfi, C., Steinrissler-Alex, G., Maron, B. A., Humbert, M., Lewis, G. D., Berghold, A., Olschewski, H., & Kovacs, G.** (2022). Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic rele-

- vance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 60(4), 2103181. <https://doi.org/10.1183/13993003.03181-2021>
5. **Ho, J. E., Zern, E. K., Lau, E. S., Wooster, L., Bailey, C. S., Cunningham, T., Eisman, A. S., Hardin, K. M., Farrell, R., Sbarbaro, J. A., Schoenike, M. W., Houstis, N. E., Baggish, A. L., Shah, R. V., Naylor, M., Malhotra, R., & Lewis, G. D.** (2020). Exercise Pulmonary Hypertension Predicts Clinical Outcomes in Patients With Dyspnea on Effort. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(1), 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.048>
  6. **Eisman, A. S., Shah, R. V., Dhakal, B. P., Pappagianopoulos, P. P., Wooster, L., Bailey, C., Cunningham, T. F., Hardin, K. M., Baggish, A. L., Ho, J. E., Malhotra, R., & Lewis, G. D.** (2018). Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circulation Heart Failure*, 11(5). <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.004750>
  7. **Bentley, R. F., Barker, M., Esfandiari, S., Wright, S. P., Valle, F. H., Granton, J. T., & Mak, S.** (2020). Normal and Abnormal Relationships of Pulmonary Artery to Wedge Pressure During Exercise. *Journal of the American Heart Association*, 9(22). <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016339>
  8. **Mandras, S., Hirsch, S., & Metha, S.** (2020). Pulmonary hypertension: A brief guide for clinicians. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(9), 1978–1988. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.039>
  9. **Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G., & Souza, R.** (2018). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
  10. **Lau, E. M. T., Giannoulatou, E., Celermajer, D. S., & Humbert, M.** (2017). Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 14(10), 603–614. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84>
  11. **McGee, M., Whitehead, N., Martin, J., & Collins, N.** (2018). Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clinical Toxicology*, 56(9), 801–809. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1447119>
  12. **Rosenkranz, S., Gibbs, J. S. R., Wachter, R., De Marco, T., Vonk-Noordegraaf, A., & Vachiéry, J.** (2015). Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 37(12), 942–954. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512>
  13. **Lam, C. S., Roger, V. L., Rodeheffer, R. J., Borlaug, B. A., Enders, F. T., & Redfield, M. M.** (2009). Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(13), 1119–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051>
  14. **Nathan, S. D., Barbera, J. A., Gaine, S. P., Harari, S., Martinez, F. J., Olschewski, H., Olserson, K. M., Peacock, A. J., Pepke-Zaba, J., Provencher, S., Weissmann, N., & Seeger, W.** (2018). Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>
  15. **Delcroix, M., Torbicki, A., Gopalan, D., Sitbon, O., Klok, F. A., Lang, I., Jenkins, D., Kim, N. H., Humbert, M., Jais, X., Noordegraaf, A. V., Pepke-Zaba, J., Brénot, P., Dorfmueller, P., Fadel, E., Ghofrani, H., Hoeper, M. M., Jansa, P., Madani, M., . . . Simonneau, G.** (2020). ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 57(6), 2002828. <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>
  16. **Sanz-Ayán, M. P., & Diaz-Zamudio, D.** (2012). ¿Qué aporta la Rehabilitación a los pacientes con HAP? *Revista Española de Hipertensión Pulmonar*, 2(1), 75–81.
  17. **Sanz Ayán, M.** (2023). Tratamiento en hipertensión pulmonar: Rehabilitación cardiopulmonar. *Revista Española de Hipertensión Pulmonar*, 1–10.
  18. **Adir, Y., Humbert, M., & Chaouat, A.** (2020). Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 57(1), 2002258. <https://doi.org/10.1183/13993003.02258-2020>
  19. **Howard, L. S. G. E., He, J., Watson, G. M. J., Huang, L., Wharton, J., Luo, Q., Kiely, D. G., Condliffe, R., Pepke-Zaba, J., Morrell, N. W., Sheares, K. K., Ulrich, A., Quan, R., Zhao, Z., Jing, X., An, C., Liu, Z., Xiong, C., Robbins, P. A., . . . Wilkins, M. R.** (2021). Supplementation with Iron in Pulmonary Arterial Hypertension. Two Randomized Crossover Trials. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(6), 981–988. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202009-1131oc>
  20. **Ruiter, G., Manders, E., Happé, C. M., Schaliij, I., Groepenhoff, H., Howard, L. S., Wilkins, M. R., Bogaard, H. J., Westerhof, N., Van Der Laarse,**

- W. J., De Man, F. S., & Anton, V.** (2015). Intravenous Iron Therapy in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Iron Deficiency. *Pulmonary Circulation*, 5(3), 466–472. <https://doi.org/10.1086/682217>
21. **McDonagh, T., Damy, T., Doehner, W., Lam, C. S., Sindone, A., Van Der Meer, P., Cohen-Solal, A., Kindermann, I., Manito, N., Pfister, O., Pohjantähti-Maaros, H., Taylor, J., & Comin-Colet, J.** (2018). Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *European Journal of Heart Failure*, 20(12), 1664–1672. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1305>
  22. **Delcroix, M., & Howard, L.** (2015). Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *European Respiratory Review*, 24(138), 621–629. <https://doi.org/10.1183/16000617.0063-2015>
  23. **Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Noordegraaf, A. V., Beghetti, M., Ghofrani, A., Sánchez, M. Á. G., Hansmann, G., Klepcko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., . . . Zamorano, J. L.** (2016). Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Española De Cardiología*, 69(2), 177.e1-177.e62. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.002>
  24. **World Symposium on Pulmonary Hypertension.** (2024). 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension. World Symposium on Pulmonary Hypertension. <https://wsph2024.com/>
  25. **Preston, I. R., Howard, L. S., Langleben, D., et al.** (2024). Management of pulmonary hypertension in special conditions. *European Respiratory Journal*, in press, 2401180. <https://doi.org/10.1183/13993003.01180-2024>
  26. **Ewert, R., Ittermann, T., Habedank, D., Held, M., Lange, T. J., Halank, M., Winkler, J., Gläser, S., Olschewski, H., & Kovacs, G.** (2019). Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in patients with systemic sclerosis. *BMC Pulmonary Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-019-1003-7>
  27. **Frantz, R. P., Farber, H. W., Badesch, D. B., Elliott, C. G., Frost, A. E., McGoon, M. D., Zhao, C., Mink, D. R., Selej, M., & Benza, R. L.** (2018). Baseline and Serial Brain Natriuretic Peptide Level Predicts 5-Year Overall Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 154(1), 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.009>
  28. **Simpson, C. E., Damico, R. L., Hassoun, P. M., Martin, L. J., Yang, J., Nies, M. K., Vaidya, R. D., Brandal, S., Pauculo, M. W., Austin, E. D., Ivy, D. D., Nichols, W. C., & Everett, A. D.** (2020). Noninvasive Prognostic Biomarkers for Left-Sided Heart Failure as Predictors of Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 157(6), 1606–1616. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.037>
  29. **Harbaum, L., Fuge, J., Kamp, J. C., Hennigs, J. K., Simon, M., Sinning, C., Oqueka, T., Grimminger, J., Olsson, K. M., Hoepfer, M. M., & Klose, H.** (2020). Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 318, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.069>
  30. **Motoji, Y., Tanaka, H., Fukuda, Y., Sano, H., Ryo, K., Sawa, T., Miyoshi, T., Imanishi, J., Mochizuki, Y., Tatsumi, K., Matsumoto, K., Emoto, N., & Hirata, K.** (2015). Association of Apical Longitudinal Rotation with Right Ventricular Performance in Patients with Pulmonary Hypertension: Insights into Overestimation of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. *Echocardiography*, 33(2), 207–215. <https://doi.org/10.1111/echo.13036>
  31. **Tello, K., Axmann, J., Ghofrani, H. A., Naeije, R., Narcin, N., Rieth, A., Seeger, W., Gall, H., & Richter, M. J.** (2018). Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 266, 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.053>
  32. **Vicenzi, M., Caravita, S., Rota, I., Casella, R., Deboeck, G., Beretta, L., Lombi, A., & Vachiery, J.** (2022). The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension. *PLoS ONE*, 17(5), e0265059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265059>
  33. **Celestin, B. E., Bagherzadeh, S. P., Ichimura, K., Santana, E. J., Sanchez, P. A., Tobore, T., Hemnes, A. R., Noordegraaf, A. V., Salerno, M., Zamanian, R. T., Sweatt, A. J., & Haddad, F.** (2024). Identifying consistent echocardiographic thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 14(2). <https://doi.org/10.1002/pul2.12361>
  34. **Alenezi, F., Mandawat, A., Il'Giovine, Z. J., Shaw, L. K., Siddiqui, I., Tapson, V. F., Arges, K., Rivera, D., Romano, M. M., Velazquez, E. J., Douglas, P. S., Samad, Z., & Rajagopal, S.** (2018). Clinical Utility and Prognostic Value of Right

Atrial Function in Pulmonary Hypertension. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 11(11). <https://doi.org/10.1161/circimaging.117.006984>

35. Sahay, S., Bhatt, J., Beshay, S., Guha, A., Nguyen, D. T., Graviss, E. A., & Nagueh, S. F. (2021). E-REVEAL Lite 2.0 scoring for early prediction of disease progression in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/pul2.12026>
36. Van De Veerdonk, M. C., Marcus, J. T., Westerhof, N., De Man, F. S., Boonstra, A., Heymans, M. W., Bogaard, H., & Noordegraaf, A. V. (2014). Signs of Right Ventricular Deterioration in Clinically Stable Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 147(4), 1063–1071. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0701>
37. Alabed, S., Shahin, Y., Garg, P., Alandejani, F., Johns, C. S., Lewis, R. A., Condliffe, R., Wild, J. M., Kiely, D. G., & Swift, A. J. (2020). Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 14(5), 931–942. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.013>
38. Lewis, R. A., Johns, C. S., Cogliano, M., Capener, D., Tubman, E., Elliot, C. A., Charalampopoulos, A., Sabroe, I., Thompson, A. a. R., Billings, C. G., Hamilton, N., Baster, K., Laud, P. J., Hickey, P. M., Middleton, J., Armstrong, I. J., Hurdman, J. A., Lawrie, A., Rothman, A. M. K., . . . Kiely, D. G. (2019). Identification of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Thresholds for Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(4), 458–468. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1771oc>
39. Distler, O., Ofner, C., Huscher, D., Jordan, S., Ulrich, S., Stähler, G., Grünig, E., Held, M., Ghofrani, H. A., Claussen, M., Lange, T. J., Klose, H., Rosenkranz, S., Vonk-Noordegraaf, A., Vizza, C. D., Delcroix, M., Opitz, C., Pausch, C., Scelsi, L., . . . Ewert, R. (2023). Treatment strategies and survival of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a COMPERA analysis. *Rheumatology*, 63(4), 1139–1146. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead360>
40. Benza, R. L., Miller, D. P., Gomberg-Maitland, M., Frantz, R. P., Foreman, A. J., Coffey, C. S., Frost, A., Barst, R. J., Badesch, D. B., Elliott, C. G., Liou, T. G., & McGoon, M. D. (2010). Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 122(2), 164–172. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.898122>
41. Fauvel, C., Lin, S., Correa-Jaque, P., Everett, A. D., Perer, A., Liu, Y., Kanwar, M., Vanderpool, R., Kraisangka, J., & Benza, R. (2023). Abstract 16736: Comparison of Pulmonary Arterial Hypertension Risk Assessment Tools Using a Harmonized FDA Dataset. *Circulation*, 148(Suppl\_1). [https://doi.org/10.1161/circ.148.suppl\\_1.16736](https://doi.org/10.1161/circ.148.suppl_1.16736)
42. Rosenkranz, S., Delcroix, M., Giannakoulas, G., Hoepfer, M. M., Kovacs, G., & Humbert, M. (2023). The 'Ten Commandments' of the 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 44(10), 792–793. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad018>
43. Boucly, A., Weatherald, J., Savale, L., Jaïs, X., Cottin, V., Prevot, G., Picard, F., De Groote, P., Jevnikar, M., Bergot, E., Chaouat, A., Chabanne, C., Bourdin, A., Parent, F., Montani, D., Simonneau, G., Humbert, M., & Sitbon, O. (2017). Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 50(2), 1700889. <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
44. Sitbon, O., Humbert, M., Jaïs, X., loos, V., Hamid, A. M., Provencher, S., Garcia, G., Parent, F., Herve, P., & Simonneau, G. (2005). Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 111(23), 3105–3111. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.488486>
45. Rich, S., Kaufmann, E., & Levy, P. S. (1992). The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 327(2), 76–81. <https://doi.org/10.1056/nejm199207093270203>
46. Galiè, N., Ussia, G., Passarelli, P., Parlangeli, R., Branzi, A., & Magnani, B. (1995). Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology*, 75(3), 55A-62A. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80384-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80384-1)
47. Galie, N. (2004). The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovascular Research*, 61(2), 227–237. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.11.026>
48. Clozel, M., Maresta, A., & Humbert, M. (2013). Endothelin receptor antagonists. *Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension*, 199-227.

49. **Galie, N., Olschewski, H., Oudiz, R. J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H. A., Badesch, D. B., McGoon, M. D., McLaughlin, V. V., Roecker, E. B., Gerber, M. J., Dufton, C., Wiens, B. L., & Rubin, L. J.** (2008). Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 117(23), 3010–3019. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.742510>
50. **Humbert, M.** (2004). Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *European Respiratory Journal*, 24(3), 353–359. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00028404>
51. **Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R. N., Delcroix, M., Galie, N., Ghofrani, H., Jansa, P., Jing, Z., Brun, F. L., Mehta, S., Mittelholzer, C. M., Perchenet, L., Sastry, B., Sitbon, O., Souza, R., Torbicki, A., Zeng, X., Rubin, L. J., & Simonneau, G.** (2013). Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 809–818. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1213917>
52. **Qin, J., Wang, G., & Han, D.** (2023). Benefits of Macitentan in Patients with Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Global Heart*, 18(1), 58. <https://doi.org/10.5334/gh.1274>
53. **Galie, N., Brundage, B. H., Ghofrani, H. A., Oudiz, R. J., Simonneau, G., Safdar, Z., Shapiro, S., White, R. J., Chan, M., Beardsworth, A., Frumkin, L., & Barst, R. J.** (2009). Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 119(22), 2894–2903. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.839274>
54. **Ghofrani, H., Galie, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M., Jing, Z., Keogh, A. M., Langleben, D., Kilama, M. O., Fritsch, A., Neuser, D., & Rubin, L. J.** (2013). Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(4), 330–340. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209655>
55. **Benavides-Luna, H. M.** (2017). Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar. *Revista Colombiana De Cardiología*, 24, 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.07.001>
56. **Badesch, D. B., Tapson, V. F., McGoon, M. D., Brundage, B. H., Rubin, L. J., Wigley, F. M., Rich, S., Barst, R. J., Barrett, P. S., Kral, K. M., Jöbssis, M. M., Loyd, J. E., Murali, S., Frost, A., Girgis, R., Bourge, R. C., Ralph, D. D., Elliott, C. G., Hill, N. S., . . . Knobil, K.** (2000). Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Due to the Scleroderma Spectrum of Disease. *Annals of Internal Medicine*, 132(6), 425. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002>
57. **Olschewski, H., Simonneau, G., Galie, N., Higenbottam, T., Naeije, R., Rubin, L. J., Nikkho, S., Speich, R., Hoeper, M. M., Behr, J., Winkler, J., Sitbon, O., Popov, W., Ghofrani, H. A., Manes, A., Kiely, D. G., Ewert, R., Meyer, A., Corris, P. A., . . . Seeger, W.** (2002). Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 347(5), 322–329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa020204>
58. **Simonneau, G., Barst, R. J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R. C., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S. D., Crow, J. W., & Rubin, L. J.** (2002). Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(6), 800–804. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2106079>
59. **Lobo, L., & Bevacqua, R.** (2019). Hipertensión arterial pulmonar: Selexipag agonista selectivo del receptor de prostaciclina vía oral. *Insuficiencia Cardíaca*, 14(1), 34–44.
60. **Galie, N., Palazzini, M., & Manes, A.** (2010). Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *European Heart Journal*, 31(17), 2080–2086. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq152>
61. **Sitbon, O., Chin, K. M., Channick, R. N., Benza, R. L., Di Scala, L., Gaine, S., Ghofrani, H., Lang, I. M., McLaughlin, V. V., Preiss, R., Rubin, L. J., Simonneau, G., Tapson, V. F., Galie, N., & Hoeper, M. M.** (2020). Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(4), 300–309. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.013>
62. **Badagliacca, R., D'Alto, M., Ghio, S., Argiento, P., Bellomo, V., Brunetti, N. D., Casu, G., Confalonieri, M., Corda, M., Correale, M., D'Agostino, C., De Michele, L., Galgano, G., Greco, A., Lombardi, C., Manzi, G., Mercurio, V., Mulè, M., Paciocco, G., . . . Vizza, C. D.** (2020). Risk Reduction and Hemodynamics with Initial Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(4), 484–492. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1006oc>

63. **Sitbon, O., Jais, X., Savale, L., Cottin, V., Bergot, E., Macari, E. A., Bouvaist, H., Dauphin, C., Picard, F., Bulifon, S., Montani, D., Humbert, M., & Simonneau, G.** (2014b). Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *European Respiratory Journal*, 43(6), 1691–1697. <https://doi.org/10.1183/09031936.00116313>
64. **D'Alto, M., Badagliacca, R., Argiento, P., Romeo, E., Farro, A., Papa, S., Sarubbi, B., Russo, M. G., Vizza, C. D., Golino, P., & Naeije, R.** (2019). Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 157(2), 376–383. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.009>
65. **Boucly, A., Savale, L., Jaïs, X., Bauer, F., Bergot, E., Bertoletti, L., Beurnier, A., Bourdin, A., Bouvaist, H., Bulifon, S., Chabanne, C., Chaouat, A., Cottin, V., Dauphin, C., Degano, B., De Groote, P., Favrolt, N., Feng, Y., Horeau-Langlard, D., . . . Sitbon, O.** (2021). Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(7), 842–854. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3698oc>
66. **Sitbon, O., Jais, X., Savale, L., Cottin, V., Bergot, E., Macari, E. A., Bouvaist, H., Dauphin, C., Picard, F., Bulifon, S., Montani, D., Humbert, M., & Simonneau, G.** (2014c). Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *European Respiratory Journal*, 43(6), 1691–1697. <https://doi.org/10.1183/09031936.00116313>
67. **Qin, J., Wang, G., & Han, D.** (2023b). Benefits of Macitentan in Patients with Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Global Heart*, 18(1), 58. <https://doi.org/10.5334/gh.1274>
68. **Griffith, B. P., Hardesty, R. L., Trento, A., Paradis, I. L., Duquesnoy, R. J., Zeevi, A., Dauber, J. H., Dummer, J. S., Thompson, M. E., Gryzan, S., & Bahnson, H. T.** (1987). Heart-Lung Transplantation: Lessons Learned and Future Hopes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 43(1), 6–16. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)60157-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)60157-9)
69. **Bando, K., Armitage, J. M., Paradis, I. L., Keenan, R. J., Hardesty, R. L., Konishi, H., Komatsu, K., Stein, K. L., Shah, A. N., Bahnson, H. T., & Griffith, B. P.** (1994). Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 108(6), 1056–1065. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(94\)70148-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(94)70148-2)
70. **Fadel, E., Mercier, O., Mussot, S., Leroy-Ladurie, F., Cerrina, J., Chapelier, A., Simonneau, G., & Dartevelle, P.** (2010). Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 38(3), 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.02.039>
71. **Yusen, R. D., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y., Benden, C., Dipchand, A. I., Goldfarb, S. B., Levvey, B. J., Lund, L. H., Meiser, B., Rossano, J. W., & Stehlik, J.** (2015). The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 34(10), 1264–1277. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.014>
72. **Porteous, M. K., Ky, B., Kirkpatrick, J. N., Shinohara, R., Diamond, J. M., Shah, R. J., Lee, J. C., Christie, J. D., & Kawut, S. M.** (2016). Diastolic Dysfunction Increases the Risk of Primary Graft Dysfunction after Lung Transplant. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(12), 1392–1400. <https://doi.org/10.1164/rccm.201508-1522oc>
73. **Pavec, J. L., Girgis, R. E., Lechtzin, N., Mathai, S. C., Launay, D., Hummers, L. K., Zaiman, A., Sitbon, O., Simonneau, G., Humbert, M., & Hassoun, P. M.** (2011). Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: Impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis & Rheumatism*, 63(8), 2456–2464. <https://doi.org/10.1002/art.30423>
74. **Baumgartner, H., De Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G., Lung, B., Kluin, J., Lang, I. M., Meijboom, F., Moons, P., Mulder, B. J. M., Oechslin, E., Roos-Hesselink, J. W., Schwerzmann, M., Sondergaard, L., Zepfenfeld, K., Ernst, S., Ladouceur, M., . . . Coats, L.** (2020). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal*, 42(6), 563–645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
75. **Eichstaedt, C. A., Belge, C., Chung, W. K., Gräf, S., Grünig, E., Montani, D., Quarck, R., Tenorio-Castano, J. A., Soubrier, F., Trembath, R. C., & Morrell, N. W.** (2022). Genetic counselling and testing in pulmonary arterial hypertension: a con-

sensus statement on behalf of the International Consortium for Genetic Studies in PAH. *European Respiratory Journal*, 61(2), 2201471. <https://doi.org/10.1183/13993003.01471-2022>

76. **Evans, J. D. W., Girerd, B., Montani, D., Wang, X., Galiè, N., Austin, E. D., Elliott, G., Asano, K., Grünig, E., Yan, Y., Jing, Z., Manes, A., Palazzini, M., Wheeler, L. A., Nakayama, I., Satoh, T., Eichstaedt, C., Hinderhofer, K., Wolf, M., . . . Morrell, N. W.** (2016). BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(2), 129–137. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00544-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00544-5)
77. **Arellano Aguilar, Gregorio, Gálvez Valdovinos, Ramiro, Sánchez Lezama, Francisco, & López Gómez, Silvia Catalina.** (2018). Hipertensión portopulmonar. *Acta médica Grupo Ángeles*, 16(1), 66-71. Recuperado en 24 de octubre de 2024, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-72032018000100066&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032018000100066&lng=es&tlng=es).
78. **Rodríguez-Almendros, N., Toapanta-Yanchapaxi, L. N., Valadez, J. A., Zavaleta, N. E., Muñoz-Martínez, S. G., & García-Juárez, I.** (2016). Hipertensión portopulmonar: Revisión actualizada. *Archivos De Cardiología De México*, 88(1), 25–38. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2016.11.002>
79. **Mazzola, M., Madonna, R., Badagliacca, R., & De Caterina, R.** (2022). Porto-pulmonary arterial hypertension: Translation of pathophysiological concepts to the bedside. *Vascular Pharmacology*, 145, 107022. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.107022>
80. **Jose, A., Rahman, N., Opotowsky, A. R., Glorioso, T. J., Waldo, S. W., Zeder, K., Seto, A., Elwing, J. M., McCormack, F. X., & Maron, B. A.** (2024). Association of Cardiopulmonary Hemodynamics and Mortality in Veterans With Liver Cirrhosis: A Retrospective Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, 13(8). <https://doi.org/10.1161/jaha.123.033847>
81. **Cajigas, H. R., Burger, C. D., Cartin-Ceba, R., DuBrock, H., Swanson, K., Vargas, H. E., Keaveny, A. P., Watt, K. D., & Krowka, M.** (2022). Portopulmonary Hypertension in Nontransplanted Patients: Results of the Largest US Single-Institution Registry. *Mayo Clinic Proceedings*, 97(12), 2236–2247. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.08.020>
82. **Lichtblau, M., Titz, A., Bahrampoori, B., Schmiedeskamp, M., & Ulrich, S.** (2023). What changed after the 2022 guidelines for pulmonary hypertension? *European Journal of Internal Medicine*, 118, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.08.021>
83. **Olsson, K. M., Meyer, K., Berliner, D., & Hoepfer, M. M.** (2019). Development of hepatopulmonary syndrome during combination therapy for portopulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1), 1801880. <https://doi.org/10.1183/13993003.01880-2018>
84. **Savale, L., Guimas, M., Ebstein, N., Fertin, M., Jevnikar, M., Renard, S., Horeau-Langlard, D., Tromeur, C., Chabanne, C., Prevot, G., Chaouat, A., Mocerri, P., Artaud-Macari, É., Degano, B., Tresorier, R., Boissin, C., Bouvaist, H., Simon, A., Riou, M., . . . Sitbon, O.** (2020). Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *Journal of Hepatology*, 73(1), 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.021>
85. **Cartin-Ceba, R., Burger, C., Swanson, K., Vargas, H., Aqel, B., Keaveny, A. P., Heimbach, J., Taner, T., Nyberg, S., Rosen, C., Cajigas, H., DuBrock, H., & Krowka, M. J.** (2020). Clinical Outcomes After Liver Transplantation in Patients With Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*, 105(10), 2283–2290. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003490>
86. **Krowka, M. J., Fallon, M. B., Kawut, S. M., Fuhrmann, V., Heimbach, J. K., Ramsay, M. a. E., Sitbon, O., & Sokol, R. J.** (2016). International Liver Transplant Society Practice Guidelines. *Transplantation*, 100(7), 1440–1452. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001229>
87. **D'Alto, M., Constantine, A., Balint, O. H., Romeo, E., Argiento, P., Ablonczy, L., Skoro-Sajer, N., Giannakoulas, G., & Dimopoulos, K.** (2019). The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *European Respiratory Journal*, 54(5), 1901401. <https://doi.org/10.1183/13993003.01401-2019>
88. **Luna-Lopez, R., De La Cal, T. S., Cebada, F. S., De Miguel, I. M., Hinojosa, W., Cruz-Utrilla, A., Velazquez, M. T., Delgado, J. F., Mendoza, A., Ynsaurriaga, F. A., & Escribano-Subías, P.** (2023). Triple vasodilator therapy in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*, 110(5), 346–352. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-32301>
89. **Kaemmerer, A., Gorenflo, M., Huscher, D., Pittrow, D., Ewert, P., Pausch, C., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Hoepfer, M. M., Kozlik-Feldmann, R., Skride, A., Stähler, G., Vizza, C. D., Jureviciene, E., Jancauskaite, D., Gumbiene, L., Ewert, R.,**

- Dähnert, I., Held, M., . . . Rosenkranz, S.** (2021). Medical treatment of pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: updated and extended results from the International COMPERA-CHD Registry. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 11(6), 1255–1268. <https://doi.org/10.21037/cdt-21-351>
- 90. Savale, L., & Manes, A.** (2019). Pulmonary arterial hypertension populations of special interest: portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *European Heart Journal Supplements*, 21(Supplement\_K), K37–K45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz221>
- 91. Sibomana, J. P., Campeche, A., Carvalho-Filho, R. J., Correa, R. A., Duani, H., Guimaraes, V. P., Hilton, J. F., Kassa, B., Kumar, R., Lee, M. H., Loureiro, C. M. C., Mazimba, S., Mickael, C., Oliveira, R. K. F., Ota-Arakaki, J. S., Rezende, C. F., Silva, L. C. S., Sinkala, E., Ahmed, H. Y., & Graham, B. B.** (2020). Schistosomiasis Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.608883>
- 92. Fernandes, C. J. C., Piloto, B., Castro, M., Oleas, F. G., Alves, J. L., Prada, L. F. L., Jardim, C., & Souza, R.** (2018b). Survival of patients with schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *European Respiratory Journal*, 51(6), 1800307. <https://doi.org/10.1183/13993003.00307-2018>
- 93. Sullivan, R. T., Raj, J. U., & Austin, E. D.** (2023b). Recent Advances in Pediatric Pulmonary Hypertension: Implications for Diagnosis and Treatment. *Clinical Therapeutics*, 45(9), 901–912. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.07.001>
- 94. Hansmann, G., Koestenberger, M., Alastalo, T., Aplitz, C., Austin, E. D., Bonnet, D., Budts, W., D'Alto, M., Gatzoulis, M. A., Hasan, B. S., Kozlik-Feldmann, R., Kumar, R. K., Lammers, A. E., Latus, H., Michel-Behnke, I., Miera, O., Morrell, N. W., Pieleas, G., Quandt, D., . . . Zartner, P.** (2019b). 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 38(9), 879–901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>
- 95. Vachiéry, J., Delcroix, M., Al-Hiti, H., Efficace, M., Hutyra, M., Lack, G., Papadakis, K., & Rubin, L. J.** (2018b). Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *European Respiratory Journal*, 51(2), 1701886. <https://doi.org/10.1183/13993003.01886-2017>
- 96. Bermejo, J., Yotti, R., García-Orta, R., Sánchez-Fernández, P. L., Castaño, M., Segovia-Cubero, J., Escribano-Subías, P., Román, J. a. S., Borrás, X., Alonso-Gómez, A., Botas, J., Crespo-Leiro, M. G., Velasco, S., Bayés-Genís, A., López, A., Muñoz-Aguilera, R., De Teresa, E., González-Juanatey, J. R., Evangelista, A., . . . Alonso, J.** (2017b). Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *European Heart Journal*, 39(15), 1255–1264. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx700>
- 97. Shlobin, O. A., Adir, Y., Barbera, J. A., Cottin, V., Harari, S., Jutant, E., Pepke-Zaba, J., Ghofrani, H., & Channick, R.** (2024b). Pulmonary hypertension associated with lung diseases. *European Respiratory Journal*, 2401200. <https://doi.org/10.1183/13993003.01200-2024>
- 98. Olsson, K. M., Corte, T. J., Kamp, J. C., Montani, D., Nathan, S. D., Neubert, L., Price, L. C., & Kiely, D. G.** (2023b). Pulmonary hypertension associated with lung disease: new insights into pathomechanisms, diagnosis, and management. *The Lancet Respiratory Medicine*, 11(9), 820–835. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(23\)00259-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(23)00259-x)
- 99. Singh, N., Dorfmueller, P., Shlobin, O. A., & Ventetuolo, C. E.** (2022b). Group 3 Pulmonary Hypertension: From Bench to Bedside. *Circulation Research*, 130(9), 1404–1422. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.319970>
- 100. Vizza, C. D., Hoeper, M. M., Huscher, D., Pittrow, D., Benjamin, N., Olsson, K. M., Ghofrani, H. A., Held, M., Klose, H., Lange, T., Rosenkranz, S., Dumitrescu, D., Badagliacca, R., Claussen, M., Halank, M., Vonk-Noordegraaf, A., Skowasch, D., Ewert, R., Gibbs, J. S. R., . . . Grünig, E.** (2021). Pulmonary Hypertension in Patients With COPD. *CHEST Journal*, 160(2), 678–689. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.012>
- 101. Armstrong, H. F., Thirapatarapong, W., Dusault, N. E., & Bartels, M. N.** (2013). Distinguishing Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease by Ventilation and Perfusion Defects Measured by Cardiopulmonary Exercise Testing. *Respiration*, 86(5), 407–413. <https://doi.org/10.1159/000350445>
- 102. Furukawa, T., Kondoh, Y., Taniguchi, H., Yagi, M., Matsuda, T., Kimura, T., Kataoka, K., Johkoh, T., Ando, M., Hashimoto, N., Sakamoto,**

- K., & Hasegawa, Y.** (2018). A scoring system to predict the elevation of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 51(1), 1701311. <https://doi.org/10.1183/13993003.01311-2017>
- 103. Tian, F., Song, W., Wang, L., Zeng, Q., Zhao, Z., Feng, N., Fan, J., Wang, Y., Wang, J., & Ma, X.** (2021). NT-pro BNP in AECOPD-PH: old biomarker, new insights-based on a large retrospective case-controlled study. *Respiratory Research*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01917-3>
- 104. Sonaglioni, A., Cassandro, R., Luisi, F., Ferrante, D., Nicolosi, G. L., Lombardo, M., Anzà, C., & Harari, S.** (2020). Correlation Between Doppler Echocardiography and Right Heart Catheterisation-Derived Systolic and Mean Pulmonary Artery Pressures: Determinants of Discrepancies Between the Two Methods. *Heart Lung and Circulation*, 30(5), 656–664. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.10.009>
- 105. García, A. R., & Piccari, L.** (2022). Emerging phenotypes of pulmonary hypertension associated with COPD: a field guide. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(5), 343–351. <https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000000890>
- 106. Zeder, K., Avian, A., Bachmaier, G., Douschan, P., Foris, V., Sassmann, T., Troester, N., Brcic, L., Fuchsjaeger, M., Marsh, L. M., Maron, B. A., Olschewski, H., & Kovacs, G.** (2021). Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *European Respiratory Journal*, 58(2), 2100944. <https://doi.org/10.1183/13993003.00944-2021>
- 107. Alhamad, E. H., Cal, J. G., Alrajhi, N. N., & Alharbi, W. M.** (2020). Predictors of Mortality in Patients with Interstitial Lung Disease-Associated Pulmonary Hypertension. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3828. <https://doi.org/10.3390/jcm9123828>
- 108. Olsson, K. M., Hoeper, M. M., Pausch, C., Grünig, E., Huscher, D., Pittrow, D., Rosenkranz, S., & Gall, H.** (2021). Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *European Respiratory Journal*, 58(2), 2101483. <https://doi.org/10.1183/13993003.01483-2021>
- 109. Moinzadeh, P., Bonella, F., Oberste, M., Wellitage, J., Blank, N., Riemekasten, G., Müller-Ladner, U., Henes, J., Siegert, E., Günther, C., Kötter, I., Pfeiffer, C., Schmalzing, M., Zeidler, G., Korsten, P., Susok, L., Juche, A., Worm, M., Jandova, I., . . . Kreuter, M.** (2024). Impact of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease With and Without Pulmonary Hypertension on Survival. *CHEST Journal*, 165(1), 132–145. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.08.013>
- 110. Teramachi, R., Taniguchi, H., Kondoh, Y., Kimura, T., Kataoka, K., Yokoyama, T., Furukawa, T., Yagi, M., Sakamoto, K., Hashimoto, N., & Hasegawa, Y.** (2021). Impact of post-capillary pulmonary hypertension on mortality in interstitial lung disease. *Respiratory Investigation*, 59(3), 342–349. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.12.010>
- 111. Held, M., Walthelm, J., Baron, S., Roth, C., & Jany, B.** (2013). Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *European Respiratory Journal*, 43(1), 156–165. <https://doi.org/10.1183/09031936.00147712>
- 112. Kitahara, K., Omura, J., Wada, S., & Kim, S.** (2023b). Patient and Therapeutic Profiles of Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases in Japan: A Cohort Study Using a Claims Database. *Pulmonary Therapy*, 10(1), 21–49. <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00243-x>
- 113. Arif, R., Pandey, A., Zhao, Y., Arsenault-Mehta, K., Khoujah, D., & Mehta, S.** (2021). Treatment of pulmonary hypertension associated with COPD: a systematic review. *ERJ Open Research*, 8(1), 00348–02021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00348-2021>
- 114. Medicine, N. E. O. L. R.** (2024). Retraction and republication—Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 12(4), 262–263. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00029-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00029-8)
- 115. Handa, T., Nagai, S., Miki, S., Fushimi, Y., Ohta, K., Mishima, M., & Izumi, T.** (2006). Incidence of Pulmonary Hypertension and Its Clinical Relevance in Patients With Sarcoidosis. *CHEST Journal*, 129(5), 1246–1252. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1246>
- 116. Głuskowski, J., Hawrykiewicz, I., Zych, D., Wojtczak, A., & Zieliński, J.** (1984). Pulmonary Haemodynamics at Rest and during Exercise in Patients with Sarcoidosis. *Respiration*, 46(1), 26–32. <https://doi.org/10.1159/000194667>
- 117. Dauriat, G., Mal, H., Thabut, G., Mornex, J., Bertocchi, M., Tronc, F., Leroy-Ladurie, F., Dartevielle, P., Reynaud-Gaubert, M., Thomas, P., Pison, C., Blin, D., Stern, M., Bonnette, P., Dromer, C., Velly, J., Brugière, O., Lesèche, G., & Fournier,**

- M. (2006). Lung Transplantation for Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis: A Multicenter Analysis. *Transplantation*, 81(5), 746–750. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000200304.64613.af>
118. **Fartoukh, M., Humbert, M., Capron, F., Maître, S., Parent, F., Gall, C. L., Sitbon, O., Hervé, P., Duroux, P., & Simonneau, G.** (2000). Severe Pulmonary Hypertension in Histiocytosis X. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(1), 216–223. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9807024>
119. **Taveira-DaSilva, A. M., Hathaway, O. M., Sachdev, V., Shizukuda, Y., Birdsall, C. W., & Moss, J.** (2007). Pulmonary Artery Pressure in Lymphangioliomyomatosis. *CHEST Journal*, 132(5), 1573–1578. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1205>
120. **Lie, J.** (1998). Vasculopathies of Neurofibromatosis Type 1 (von Recklinghausen Disease). *Cardiovascular Pathology*, 7(2), 97–108. [https://doi.org/10.1016/s1054-8807\(97\)00081-1](https://doi.org/10.1016/s1054-8807(97)00081-1)
121. **Simeoni, S., Puccetti, A., Chilosi, M., Tinazzi, E., Prati, D., Corrocher, R., & Lunardi, C.** (2007). Type 1 neurofibromatosis complicated by pulmonary artery hypertension: a case report. *The Journal of Medical Investigation*, 54(3,4), 354–358. <https://doi.org/10.2152/jmi.54.354>
122. **Engel, P. J., Baughman, R. P., Menon, S. G., Kereiakes, D. J., Taylor, L., & Scott, M.** (2007). Pulmonary Hypertension in Neurofibromatosis. *The American Journal of Cardiology*, 99(8), 1177–1178. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.072>
123. **Stewart, D. R., Cogan, J. D., Kramer, M. R., Miller, W. T., Christiansen, L. E., Pauculo, M. W., Messiaen, L. M., Tu, G. S., Thompson, W. H., Pyeritz, R. E., Ryu, J. H., Nichols, W. C., Kodama, M., Meyrick, B. O., & Ross, D. J.** (2007). Is Pulmonary Arterial Hypertension in Neurofibromatosis Type 1 Secondary to a Plexogenic Arteriopathy? *CHEST Journal*, 132(3), 798–808. <https://doi.org/10.1378/chest.06-3017>
124. **Hamaoka, K., Nakagawa, M., Furukawa, N., & Sawada, T.** (1990). Pulmonary hypertension in type I glycogen storage disease. *Pediatric Cardiology*, 11(1), 54–56. <https://doi.org/10.1007/bf02239550>
125. **Humbert, M., Labrune, P., Sitbon, O., Gall, C. L., Callebert, J., Herve, P., Samuel, D., Machado, R., Trembath, R., Drouet, L., Launay, J., & Simonneau, G.** (2002). Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *European Respiratory Journal*, 20(1), 59–65. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00258702>
126. **Elstein, D., Klutstein, M. W., Lahad, A., Abrahamov, A., Hadas-Halpern, I., & Zimran, A.** (1998). Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *The Lancet*, 351(9115), 1544–1546. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)10194-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)10194-0)
127. **Theise, N. D., & Ursell, P. C.** (1990). Pulmonary Hypertension and Gaucher's Disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 12(1), 74–76. <https://doi.org/10.1097/00043426-199021000-00014>
128. **Mercé, J., Ferrás, S., Oltra, C., Sanz, E., Vendrell, J., Simón, I., Camprubí, M., Bardají, A., & Ridaó, C.** (2005). Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study. *The American Journal of Medicine*, 118(2), 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.08.018>
129. **Chu, J. W., Kao, P. N., Faul, J. L., & Doyle, R. L.** (2002). High Prevalence of Autoimmune Thyroid Disease in Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST Journal*, 122(5), 1668–1673. <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1668>
130. **Kokturk, N., Demir, N., Demircan, S., Memis, L., Kurul, C., Akyurek, N., & Turktas, H.** (2005). Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with a history of Hashimoto's thyroiditis. *PubMed*, 47(4), 289–292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16255401>
131. **Li, J. H., Safford, R. E., Aduen, J. F., Heckman, M. G., Crook, J. E., & Burger, C. D.** (2007). Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. *CHEST Journal*, 132(3), 793–797. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0366>
132. **Bolignano, D., Rastelli, S., Agarwal, R., Fliser, D., Massy, Z., Ortiz, A., Wiecek, A., Martinez-Castelao, A., Covic, A., Goldsmith, D., Suleymanlar, G., Lindholm, B., Parati, G., Sicari, R., Gargani, L., Mallamaci, F., London, G., & Zoccali, C.** (2012). Pulmonary Hypertension in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(4), 612–622. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2012.07.029>
133. **Lin, C., Ge, Q., Wang, L., Zeng, P., Huang, M., & Li, D.** (2024). Predictors, prevalence and prognostic role of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*, 46(2). <https://doi.org/10.1080/0886022x.2024.2368082>

134. **Travers, A., Farber, H. W., & Sarnak, M. J.** (2021). Pulmonary Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Cardiology Clinics*, 39(3), 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.04.004>
135. **Edmonston, D. L., Parikh, K. S., Rajagopal, S., Shaw, L. K., Abraham, D., Grabner, A., Sparks, M. A., & Wolf, M.** (2019). Pulmonary Hypertension Subtypes and Mortality in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(5), 713–724. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.027>
136. **Walther, C. P., Nambi, V., Hanania, N. A., & Navaneethan, S. D.** (2020). Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in Patients With CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(6), 935–945. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.005>
137. **Price, L. C., Seckl, M. J., Dorfmueller, P., & Wort, S. J.** (2019). Tumoral pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 28(151), 180065. <https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2018>
138. **Comentarios a la guía ESC/ERS 2022 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar.** (2023). *Revista Española De Cardiología*, 76(5), 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.10.015>
139. **Kitamura, A., Nishimura, N., Jinta, T., Suda, R., Yamano, Y., Ishikawa, G., Tomishima, Y., Hamakoa, T., Suzuki, K., & Chohnabayashi, N.** (2013). A Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy and Treated with Chemotherapy and Long-Term Oxygen and Anticoagulation Therapies. *Case Reports in Pulmonology*, 2013, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2013/259080>
140. **Kumar, N., Price, L. C., Montero, M. A., Dimopoulos, K., Wells, A. U., & Wort, S. J.** (2015). Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy: unclassifiable pulmonary hypertension? *European Respiratory Journal*, 46(4), 1214–1217. <https://doi.org/10.1183/13993003.00052-2015>
141. **Higashi, A., Dohi, Y., Uraoka, N., Sentani, K., Uga, S., Kinoshita, H., Sada, Y., Kitagawa, T., Hidaka, T., Kurisu, S., Yamamoto, H., Yasui, W., & Kihara, Y.** (2015). The Potential Role of Inflammation Associated with Interaction between Osteopontin and CD44 in a Case of Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Caused by Breast Cancer. *Internal Medicine*, 54(22), 2877–2880. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4749>
142. **Minatsuki, S., Miura, I., Yao, A., Abe, H., Muraoka, H., Tanaka, M., Imamura, T., Inaba, T., Maki, H., Hatano, M., Kinugawa, K., Yao, T., Fukayama, M., Nagai, R., & Komuro, I.** (2015). Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor, Imatinib, Is Effective for Treating Pulmonary Hypertension Induced by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy. *International Heart Journal*, 56(2), 245–248. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-220>
143. **Takanashi, S., Akiyama, M., Suzuki, K., Otomo, K., & Takeuchi, T.** (2018). IgG4-related fibrosing mediastinitis diagnosed with computed tomography-guided percutaneous needle biopsy. *Medicine*, 97(22), e10935. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010935>
144. **Seferian, A., Steriade, A., Jaïs, X., Planché, O., Savale, L., Parent, F., Amar, D., Jovan, R., Fadel, E., Sitbon, O., Simonneau, G., Humbert, M., & Montani, D.** (2015). Pulmonary Hypertension Complicating Fibrosing Mediastinitis. *Medicine*, 94(44), e1800. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001800>
145. **Baughman, R. P., Culver, D. A., Cordova, F. C., Padilla, M., Gibson, K. F., Lower, E. E., & Engel, P. J.** (2013). Bosentan for Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *CHEST Journal*, 145(4), 810–817. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1766>
146. **Smilowitz, N. R., Armanious, A., Bangalore, S., Ramakrishna, H., & Berger, J. S.** (2019). Cardiovascular Outcomes of Patients With Pulmonary Hypertension Undergoing Noncardiac Surgery. *The American Journal of Cardiology*, 123(9), 1532–1537. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.006>
147. **Deljou, A., Sabov, M., Kane, G. C., Frantz, R. P., DuBrock, H. M., Martin, D. P., Schroeder, D. R., Johnson, M. Q., Weingarten, T. N., & Sprung, J.** (2019). Outcomes After Noncardiac Surgery for Patients with Pulmonary Hypertension: A Historical Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 34(6), 1506–1513. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.059>

**Cómo citar:** Acosta De la Vega ME, Alvarado Cuadros MA, Alomía Arévalo C, Arequipa Herrera J. *et al.* Consenso ecuatoriano de hipertensión pulmonar. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de junio de 2025; 33(2):73-116. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/2/2025/73-116>