

# Hipertensión arterial pulmonar: progresión, pronóstico e impacto

Carmen Pérez-Olivares Delgado<sup>1,3</sup>, Águeda Aurtenetxe Pérez<sup>1,3</sup>, Pilar Escribano Subías<sup>1,2,3</sup>

## Resumen

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad infrecuente, caracterizada por el aumento de postcarga del ventrículo derecho. La adaptación del ventrículo derecho a esta postcarga se relaciona con el pronóstico de los pacientes. La estratificación pronóstica se basa en una valoración multiparamétrica. Los parámetros clínicos, funcionales, la valoración del ventrículo derecho y la evaluación hemodinámica van a definir la situación de riesgo de los pacientes, en función de la mortalidad a un año. La situación de bajo riesgo a un año de seguimiento se ha relacionado con mayor supervivencia. El algoritmo terapéutico actual incluye como estrategia inicial la mono, doble y triple terapia. Se debe realizar escalada terapéutica con el objetivo de mantener a los pacientes en bajo riesgo durante el seguimiento.

*Insuf Card 2019;14(Supl 1): 1-7*

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar - Postcarga del ventrículo derecho - Pronóstico - Algoritmo terapéutico - Seguimiento

## Summary

### *Pulmonary arterial hypertension: progress, prognosis and impact*

*Pulmonary arterial hypertension is an infrequent disease, characterized by an increase in afterload of the right ventricle. The adaptation of the right ventricle to this afterload is related to the prognosis of the patients. The prognostic stratification is based on a multiparametric assessment. The clinical, functional parameters, assessment of the right ventricle and hemodynamic evaluation will define the risk situation of the patients, depending on the one-year mortality. The situation of low risk at one year of follow-up has been related to greater survival. The current therapeutic algorithm includes monotherapy, double and triple therapy as an initial strategy. Therapeutic escalation should be carried out in order to keep patients at low risk during follow-up.*

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension - Right ventricular afterload - Prognosis - Therapeutic algorithm - Follow-up

## Resumo

### *Hipertensão arterial pulmonar: progresso, prognóstico e impacto*

*A hipertensão arterial pulmonar é uma doença infreqüente, caracterizada por aumento da pós-carga do ventrículo direito. A adaptação do ventrículo direito a essa pós-carga está relacionada ao prognóstico dos pacientes. A estratificação prognóstica é baseada em uma avaliação multiparamétrica. Os parâmetros clínicos, funcionais, avaliação do ventrículo direito e avaliação hemodinâmica definirão a situação de risco dos pacientes, dependendo da mortalidade em um ano. A situação de baixo risco em um ano de seguimento tem sido relacionada à maior sobrevida. O algoritmo terapêutico atual inclui como estratégia inicial a monoterapia e a terapia dupla e tripla. O escalonamento terapêutico deve ser realizado a fim de manter os pacientes em baixo risco durante o acompanhamento.*

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial pulmonar - Pós-carga do ventrículo direito - Prognóstico - Algoritmo terapêutico - Acompanhamento

## Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) encuadra un grupo de enfermedades caracterizadas por la pérdida y remodelado del lecho vascular pulmonar, que conlleva un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP).

La HAP es una enfermedad infrecuente, con una prevalencia estimada de entre 15 y 26 casos por millón de habitantes mayores de 14 años<sup>1</sup>, cuyo pronóstico está determinado por la capacidad de adaptación del ventrículo derecho (VD) a una postcarga elevada.

La presión arterial pulmonar media (PAPm) en individuos

<sup>1</sup> Médica cardióloga. Unidad de Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid, España.

<sup>2</sup> Médica cardióloga. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España.

<sup>3</sup> Médica cardióloga. Instituto de Investigación Sanitaria I+12. Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid, España.

**Correspondencia:** Dra. Pilar Escribano Subías.  
Hospital Universitario "12 de Octubre", Avenida de Córdoba sn. Cp 28041, Madrid, España.  
E-mail: pilar.escribano.subias@gmail.com Fax: 917792953

Recibido: 29/01/2019  
Aceptado: 20/03/2019

sanos es de  $14 \pm 3,3$  mm Hg, por lo que en el 6º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar en 2018, se ha establecido la definición hemodinámica de HAP como PAPm  $>20$  mm Hg, con presión capilar pulmonar normal ( $<15$  mm Hg) y elevación de las RVP  $\geq 3$  UW<sup>2</sup>.

### Remodelado vascular pulmonar

El remodelado vascular pulmonar se caracteriza por la presencia de diferentes tipos celulares en la pared arterial pulmonar (células de músculo liso, células endoteliales, fibroblastos y miofibroblastos), proliferación endotelial con obliteración de arteriolas, y presencia de infiltrado inflamatorio perivascular (linfocitos T y B, mastocitos, macrófagos, etc.) (Figura 1).

El remodelado vascular se encuentran principalmente en las arterias musculares distales, con diámetros entre 70 y 500  $\mu$ m (hipertrofia e hiperplasia de la capa media, fibrosis de la intima y la adventicia, trombosis *in situ* y lesiones plexiformes). Las arteriolas de menor tamaño, entre 20 y 70  $\mu$ m también presentan afectación en pacientes con hipertensión pulmonar (HP), observando pérdida y obliteración de las mismas, muscularización e inflamación perivascular<sup>3</sup>.

El flujo sanguíneo de los capilares pulmonares es un proceso dinámico. En situación basal el flujo es intermitente, y en situaciones de aumento de flujo sanguíneo, como durante el ejercicio, se produce un reclutamiento de capilares. En pacientes con HAP, la progresión del remodelado arteriolar produce una disminución del número de alveolos adecuadamente perfundidos. La alteración de la relación ventilación-perfusión se asocia a ineficiencia ventilatoria progresiva, requiriendo aumentar la ventilación para mantener una adecuada oxigenación, y causando finalmente disnea<sup>4,5</sup>. En estadios avanzados, la disminución del gasto cardíaco (GC) acentúa la inadecuada oxigenación, contribuyendo a la hipoxia durante el ejercicio inicialmente, y en reposo en estadios finales. Es por ello que inicialmente, estos cambios en el árbol vascular pulmonar no se asocian a síntomas, y sólo cuando más del 40% de la vascularización pulmonar está afectada se inician los síntomas de disnea durante los esfuerzos.

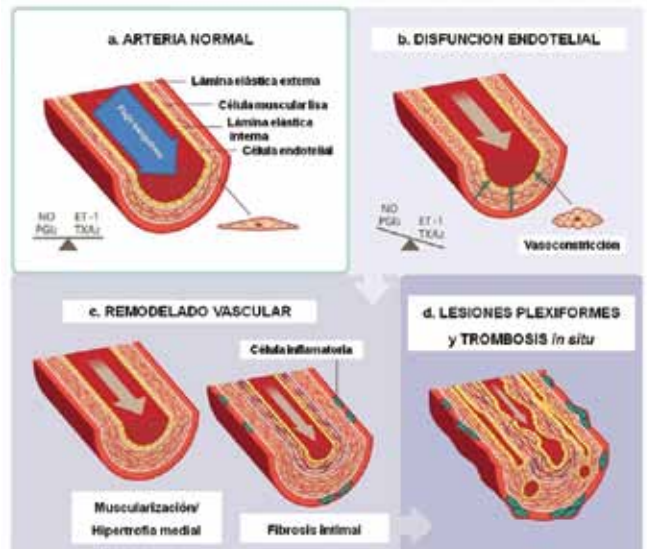
### Remodelado del ventrículo derecho

El principal factor pronóstico de la HAP es la función del VD y su adaptación al aumento de la postcarga<sup>5,7,8</sup>, es decir a la interacción entre el VD y la vascularización pulmonar.

Los pacientes con HAP se pueden mantener asintomáticos en los estadios iniciales debido a los fenómenos secundarios de adaptación del VD. Este fenómeno es un espectro continuo de modificaciones en respuesta al aumento de RVP, teniendo en un lado la adaptación adecuada y, en el otro extremo, la adaptación inadecuada (Figura 2).

En estadios iniciales, se produce una hipertrofia progresiva que permite mantener los diámetros intracavitarios y el volumen sistólico, con presiones de llenado normales. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, el VD se dilata como mecanismo compensatorio para mantener el GC (mecanismo de Frank-Starling). En estadios avanzados, los mecanismos compensatorios fracasan y el VD presenta una dilatación severa, que produce insuficiencia tricuspídea progresiva, incapacidad para mantener un GC adecuado (disfunción sistólica) y aumentan las presiones de llenado ventriculares (disfunción diastólica)<sup>9,10</sup>.

La evaluación de la función del VD mediante ecocardiografía es

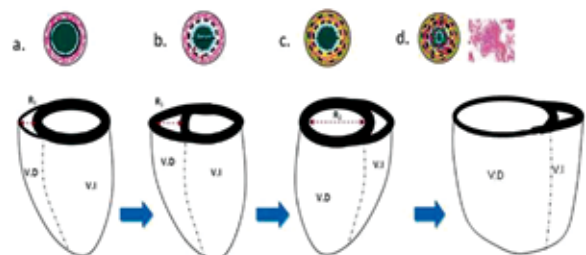


**Figura 1.** Fases del remodelado vascular pulmonar. **a)** Anatomía de una arteriola sana. **b)** Disfunción endotelial por desequilibrio de mediadores vasoactivos. **c)** Remodelado vascular: hipertrofia de la capa media y fibrosis endotelial. **d)** Presencia de lesiones plexiformes y trombosis *in situ*.

compleja debido a la geometría del mismo, debiendo usar una evaluación multiparamétrica tanto de la función sistólica como diastólica, y en algunos casos complementar la evaluación con resonancia magnética nuclear. Se recomienda la valoración de parámetro indirectos de disfunción diastólica como la dilatación de la aurícula derecha (AD), así como la presencia de derrame pericárdico como signo indirecto de insuficiencia cardíaca<sup>8,9</sup>. Para evaluar la capacidad de adaptación del VD debemos mantener una perspectiva multifactorial, integrando la información que aporta los signos y síntomas clínicos, la evaluación de la imagen del VD, el perfil hemodinámico, la capacidad funcional y los parámetros bioquímicos. Esta valoración nos permite establecer un pronóstico, estadificar la situación de riesgo, y guiar el tratamiento.

### Valoración pronóstico de HAP

La identificación de los factores que afectan a la supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar es fundamental para guiar el manejo terapéutico. Desde la publicación del primer registro de HAP por el *National Institute of Health* (NIH) en 1991, la valoración del pronóstico de estos pacientes ha adquirido una gran relevancia<sup>10</sup>. Múltiples parámetros basales y en el seguimiento se han correlacionado con la evolución de la enfermedad en los diferentes registros: el registro francés<sup>11</sup>, la escala escocesa<sup>12</sup>, la escala del registro americano (REVEAL)<sup>13</sup>, y el registro español (REHAP)<sup>1</sup>, entre otros.



**Figura 2.** Evolución del remodelado del ventrículo derecho (VD). **a)** Morfología normal del VD. **b)** Fase compensadora: hipertrofia VD compensadora. **c)** Fase descompensada: dilatación del VD. **d)** Insuficiencia cardíaca avanzada con dilatación severa del VD.

Los diferentes registros coinciden en las variables asociadas a la supervivencia. Tanto la edad, las comorbilidades y la etiología de la HAP, como la clínica, la presencia de insuficiencia cardíaca y la velocidad de progresión son factores pronósticos.

### 1- Valoración clínica

Epidemiológicamente, la hipertensión pulmonar es más frecuente en mujeres, pero el sexo masculino se asocia a una peor evolución de la enfermedad. La asociación de comorbilidades como insuficiencia renal o diabetes *mellitus* también ha demostrado tener influencia en la supervivencia. Las formas heredables, asociadas a hipertensión portal o esclerodermia, incluidas en la escala de riesgo REVEAL, tienen menor supervivencia. La presencia de enfermedad pulmonar veno-oclusiva se relaciona con peor respuesta al tratamiento vasodilatador y menor supervivencia<sup>14</sup>.

La hipotensión, taquicardia y aumento de las presiones de AD, reflejan la presencia de insuficiencia cardíaca, manifestación del remodelado patológico del VD conllevan peor pronóstico. El desarrollo de arritmias supraventriculares tiene una incidencia acumulada de 25% a 5 años, y se asocia a un deterioro clínico significativo. La restauración del ritmo sinusal se asocia con la supervivencia a largo plazo<sup>20,21</sup>.

### 2- Marcadores bioquímicos

Se han investigado distintos parámetros bioquímicos asociados a disfunción vascular (dimetilarginina asimétrica [ADMA], angiopoyetinas de la endotelina 1, factor de von Willebrand), marcadores de inflamación (proteína C reactiva, interleucina 6, quimiocinas), marcadores de estrés miocárdico (péptido natriurético auricular, BNP/NT-proBNP, troponinas), marcadores de GC bajo o hipoxia tisular (pCO<sub>2</sub>, ácido úrico, factor de crecimiento diferenciador 15 [GDF15], osteopontina) y marcadores de daño orgánico secundario (creatinina, bilirrubina). Actualmente el BNP y el NT-proBNP siguen siendo los únicos biomarcadores empleados en los centros de HAP y en ensayos clínicos. Las concentraciones de BNP/NT-proBNP se correlacionan con la disfunción miocárdica y proporcionan información pronóstica en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento<sup>6,7</sup>.

### 3- Valoración funcional

Para realizar la valoración funcional existen diferentes aproximaciones, la clase funcional (CF), el *test* de la marcha de 6 minutos (TM6M) o la ergoespirometría. La estimación de la CF es simple y además un importante predictor pronóstico independiente tanto al inicio del tratamiento como a lo largo del mismo<sup>15</sup>. No obstante, su valoración se encuentra afectada por la subjetividad del paciente y la interpretación del médico. El TM6M es una prueba sencilla que no requiere equipamiento ni entrenamiento avanzado. Evalúa la distancia recorrida en metros durante ese tiempo, así como el comportamiento de la tensión arterial (TA), frecuencia cardíaca (FC) y saturación de O<sub>2</sub>. Es una prueba submáxima que refleja la capacidad del paciente para desarrollar las actividades de la vida cotidiana. Ha demostrado implicaciones pronósticas. Distancias basales inferiores a 332 m<sup>16</sup> o bien menores a 380 m<sup>17</sup> tras 3 meses de tratamiento se asocian con un incremento de la mortalidad, al igual que si se produce una desaturación >10%<sup>18</sup>. No obstante, presenta varias limitaciones: no existen valores de referencia estandarizados para sexo y edad; al ser una prueba submáxima, hasta el 30% del resultado depende de la motivación del paciente<sup>19</sup>.

La ergoespirometría permite la evaluación no invasiva de la fisiopatología del sistema respiratorio y cardíaco, mediante la realización de ejercicio incremental, considerándose el “patrón oro” para cuantificar la capacidad aeróbica. La ergoespirometría cuantifica de forma más objetiva la capacidad funcional, tiene implicaciones pronósticas y evalúa la respuesta al tratamiento. Los pacientes con HAP muestran un patrón de respuesta característico, con disminución del consumo pico de oxígeno, umbral anaeróbico temprano, reducción del pulso de oxígeno, aumento del *ratio* ventilación-consumo de dióxido de carbono (VE/VC<sub>O<sub>2</sub></sub>), y una desaturación variable. Su uso tiene especial interés en la valoración de pacientes jóvenes, pudiendo detectar de forma más sensible las alteraciones funcionales.

### 4- Función de ventrículo derecho

La valoración ecocardiográfica del VD es una herramienta fundamental para establecer el pronóstico del paciente. El estudio debe incluir la descripción del tamaño de las cámaras, particularmente del área de la AD y el VD, el grado de regurgitación tricuspídea, el índice de excentricidad diastólica del VD y la contractilidad del VD, que se pueden determinar mediante distintas variables, como el *strain/strain rate* longitudinal sistólico y el cambio del área fraccional del VD, el índice de Tei y el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo o TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) (Tabla 1). La resonancia magnética cardíaca proporciona una evaluación más precisa del tamaño y función de las cámaras cardíacas, y permite valorar el volumen sistólico y GC (Tabla 2).

Tabla 1. Valoración ecocardiográfica del ventrículo derecho

ECOCARDIOGRAMA		
	Parámetro	Punto corte
<b>Tamaño</b>	Area AD	>28 cm <sup>2</sup>
<b>Función sistólica</b>	TAPSE	>1,8 cm
	Índice de Tei	>0,83
	<i>Strain</i> Global VD	<-12,5%
<b>Precarga</b>	Insuficiencia tricuspídea	Moderada severa
	Derrame Colapso de VCI	Presencia VCI 50%
<b>Postcarga</b>	PAPm	>49 mmHg
	Capacitancia	<0,81 ml/mmHg
<b>Interdependencia Ventricular</b>	Índice de excentricidad diastólica	>1,80

AD: aurícula derecha. VD: ventrículo derecho. TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo VCI: vena cava inferior. PAPm: presión de arteria pulmonar media.

Tabla 2. Valoración por resonancia magnética del ventrículo derecho

RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA		
	Parámetro	Punto corte
<b>Tamaño</b>	VTD VD	>84 ml/m <sup>2</sup>
<b>Función sistólica</b>	Volumen latido VD	<25 ml/m <sup>2</sup>
	FEVD basal FEVD 6 meses	>35%
<b>Postcarga</b>	Pulsatilidad AP	<16%
<b>Caracterización tisular</b>	Presencia realce	Si
<b>Interdependencia ventricular</b>	VTD VI	<40 ml/m <sup>2</sup>

VTD: volumen telediastólico. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo. FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho. AP: arteria pulmonar.

Tabla 3. Estratificación de riesgo propuesta por la ESC/ERS.

Factores pronósticos* (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (> 10%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional <sup>b</sup>	Síncope de repetición
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO <sub>2</sub> pico > 15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO <sub>2</sub> < 36	VO <sub>2</sub> pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO <sub>2</sub> 36-44.9	VO <sub>2</sub> pico < 11 ml/min/kg (< 35% del predicho) VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD < 18 cm <sup>2</sup> sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm <sup>2</sup> con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm <sup>2</sup> con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg, índice cardíaco ≥ 2.5 l/min/m <sup>2</sup> , SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD 8-14 mmHg, índice cardíaco 2.0-2.4 l/min/m <sup>2</sup> , SvO <sub>2</sub> 60-65%	PAD > 14 mmHg, índice cardíaco < 2.0 l/min/m <sup>2</sup> , SvO <sub>2</sub> < 60%

AD: aurícula derecha. BNP: péptido natriurético cerebral. CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud. IC: insuficiencia cardíaca. NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. PAD: presión auricular derecha. PM6M: prueba de marcha de 6 minutos. RMC: resonancia magnética cardíaca. SvO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta. VE/VCO<sub>2</sub>: cociente entre ventilación por minuto y producción de CO<sub>2</sub>. VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno. ESC/ERS: *European Society of Cardiology / European Respiratory Society*.

a: La mayoría de las variables y los valores de corte propuestos se basan en la opinión de expertos.

b: Síncope durante el ejercicio intenso ocasional o síncope ortostático ocasional en un paciente por lo demás estable.

c: Episodios sincopales repetidos incluso con actividad física reducida o habitual.

## 5- Valoración hemodinámica

Los parámetros hemodinámicos proporcionan información diagnóstica y pronóstica. La elevación de presión en AD, la reducción del índice cardíaco y de la saturación venosa mixta, son parámetros asociados a disfunción del VD, y tienen valor pronóstico. La PAPm tiene menor valor pronóstico.

### Escalas pronósticas

El algoritmo de predicción del registro REVEAL incluye variables modificables y no modificables, muestra una adecuada capacidad de predicción en pacientes con HAP, y es una herramienta útil en la estratificación de pacientes<sup>22</sup>. La escala de riesgo deriva de una cohorte de 2716 pacientes con HAP idiopática y asociada, e incluye 12 variables, medidas basalmente y al año. De esta manera se establecieron 5 grupos de riesgo en función de la supervivencia a un año: riesgo bajo (supervivencia prevista >95%), medio (entre 90% y <95%), moderado (entre 85% y <90%), alto (entre 70% y <85%), y muy alto (<70%). Se realizó una validación interna en 504 pacientes de reciente diagnóstico, y una validación externa en diferentes registros y ensayos clínicos<sup>23-25</sup>. Posteriormente, se publicó una modificación de la escala, REVEAL 2.0, que incluye la hospitalización por cualquier causa en los últimos 6 meses y el filtrado glomerular<sup>26</sup>. La principal limitación de esta escala es la necesidad un elevado número de variables para establecer el riesgo.

Las guías ESC/ERS (*European Society of Cardiology / European Respiratory Society*) de hipertensión pulmonar publicadas en 2015 recomiendan una estratificación de riesgo multidimensional que solo incluye variables modificables, clasificando a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo en función del pronóstico a un año. La escala incorpora parámetros clínicos, funcionales, ejercicio, función de VD y parámetros hemodinámicos (Tabla 3). Esta estrategia ha sido validada en

3 registros independientes<sup>27-29</sup>, evidenciando una diferencia de supervivencia a 5 años dependiente de la estratificación de riesgo basal y a un año. Los pacientes que alcanzaban una situación de bajo riesgo a 1 año, presentaban mejor pronóstico, y mayor supervivencia, de forma independiente a la situación de riesgo basal.

El método de aplicación utilizado varió en los diferentes registros. En el registro sueco (SPAHR) y en el alemán (COMPERA), se da una puntuación de 1, 2 ó 3 a las variables, según se clasifiquen en bajo, intermedio o alto riesgo, respectivamente, y se realiza una media aritmética de dicha puntuación. En el registro francés (FPHN) los pacientes se clasifican según el número de variables en bajo riesgo, utilizando una simplificación de la tabla de riesgo, que incluye 4 criterios: clase funcional I ó II, distancia recorrida en el TM6M >400 metros, presión media en AD <8 mm Hg, e índice cardíaco mayor de 2,5 L/min/m<sup>2</sup> (Tabla 4). Posteriormente se incluyó el N-terminal pro-BNP <300 ng/L o BNP <50 ng/L, y la saturación venosa mixta como variables de bajo riesgo. Recientemente, se ha propuesto una estrategia de valoración no invasiva del registro FPHN, usando 3 criterios de bajo riesgo (FC, TM6M y niveles de NT ProBNP/BNP).

Tabla 4. Planificación para el seguimiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar

	Clínica	NT-pro BNP	TM6M*	PEC*	Eco	CCD
<b>Bajo riesgo</b>	6 meses	6 meses	Anual	Anual	Anual	Diagnóstico
<b>Riesgo intermedio</b>	3 meses	3 meses	6 meses	6 meses	6 meses	Diagnóstico
<b>alto</b>						Discordancia parámetros Pre/post-prostanoides Pre-trasplante

TM6M: test de la marcha de 6 minutos. PEC: prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Eco: ecocardiograma 2D Doppler. CCD: cateterismo cardíaco derecho.  
 \* alternativamente se realiza TM6M o PEC.

Esta metodología se ha aplicado en la cohorte de pacientes del estudio COMPERA, basalmente y en el primer seguimiento, los autores concluyen que la estrategia de valoración de riesgo FPHN facilita una adecuada identificación de pacientes con excelente supervivencia<sup>30</sup>.

La principal limitación de la tabla de riesgo propuesta por las sociedades europeas es la superposición de parámetros clasificados en diferentes grupos de riesgo. Esto queda reflejado en los diferentes métodos utilizados, mediante media aritmética (en los registros SPAHR y COMPERA), o enfocado al número de parámetros en bajo riesgo (en el registro FPHN). Por otro lado, no incluye factores de riesgo no modificables como la edad, el sexo, comorbilidades o la etiología, que han demostrado una relación estrecha con el pronóstico.

En el seguimiento se debe de realizar una reevaluación sistemática, para valorar el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Actualmente no existe una evidencia que apoye la realización de cateterismo cardíaco derecho (CCD) reglado en el seguimiento. Existe consenso entre los expertos que recomienda la realización del CCD cuando exista una discordancia en la valoración no invasiva, implique decisiones terapéuticas como inicio de prostanoideos o la decisión de remitir/incluir a un paciente en lista de espera de trasplante pulmonar<sup>31</sup>.

Por tanto, actualmente se han desarrollado varios algoritmos de estratificación multifactorial para pacientes con hipertensión pulmonar. Esto es de gran relevancia, ya que las recomendaciones actuales se basan en la realización de una escalada terapéutica guiada por la estratificación pronóstica, con el objetivo de mantener todos los parámetros en una estratificación de bajo riesgo<sup>6,7</sup>. Se debe usar la estratificación de riesgo tanto basalmente como en el seguimiento, pues el pronóstico está estrechamente ligado al mantenimiento de una situación de bajo riesgo<sup>32</sup>.

## Tratamiento

El desequilibrio de los mediadores vasoactivos tiene un papel fundamental en el desarrollo y progresión de la proliferación patológica del endotelio de las arterias pulmonares. Actualmente existen tratamientos en 3 vías de actuación sobre la función endotelial: 1) la vía de las prostaciclinas, 2) la vía del óxido nítrico, que están infraexpresadas en pacientes con HAP; y 3) la vía de la endotelina, que se encuentra sobreexpresada en estos pacientes. Los análogos de las prostaciclinas y agonista del receptor de las prostaciclinas, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, y estimuladores de la guanilato ciclasa, y los antagonistas de los receptores de la endotelina, intentan corregir las alteraciones en estas vías, respectivamente.

La recomendación actual, es la terapia combinada de inicio, y la escalada de tratamiento basada en la evaluación sistemática de la respuesta y la evolución de la enfermedad<sup>6,7</sup>.

El uso de terapia combinada de inicio en pacientes incidentes<sup>33,34</sup>, o de terapia secuencial en pacientes prevalentes<sup>35,36</sup>, frente a monoterapia ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y eventos. Se ha llevado a cabo un metaanálisis incluyendo 4095 pacientes de 17 estudios, con el objetivo de comparar los resultados en pacientes con tratamiento combinado frente a pacientes en monoterapia observando una mejoría de los parámetros clínicos con el uso de tratamiento combinado. Las sociedades europeas han propuesto un algoritmo para la escalada de tratamiento basado en la estratificación pronóstica (Figura 3). Se debe realizar *test* agudo de vasorreactividad a los

pacientes con HAP idiopática, heredable y asociada a tóxicos, para predecir la respuesta a antagonistas de los canales de calcio. En los pacientes con adecuada respuesta debemos iniciar tratamiento con altas dosis de calcioantagonistas, y valorar la respuesta funcional y hemodinámica en el seguimiento. En pacientes en riesgo bajo o intermedio se recomienda tratamiento oral con inhibidores de la fosfodiesterasa y antagonistas de los receptores de endotelina, en monoterapia o doble terapia. En pacientes en situación de alto riesgo, se recomienda terapia combinada de inicio, valorando el inicio de prostaciclina sistémica<sup>6,7</sup>.

Tras el 6º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en Niza, se propone un algoritmo terapéutico más agresivo. Se recomienda doble terapia vasodilatadora de inicio en pacientes es riesgo bajo o intermedio, con la excepción de algunas situaciones<sup>38,39</sup>.

Las situaciones específicas propuestas, en las que se podría valorar monoterapia de inicio, son:

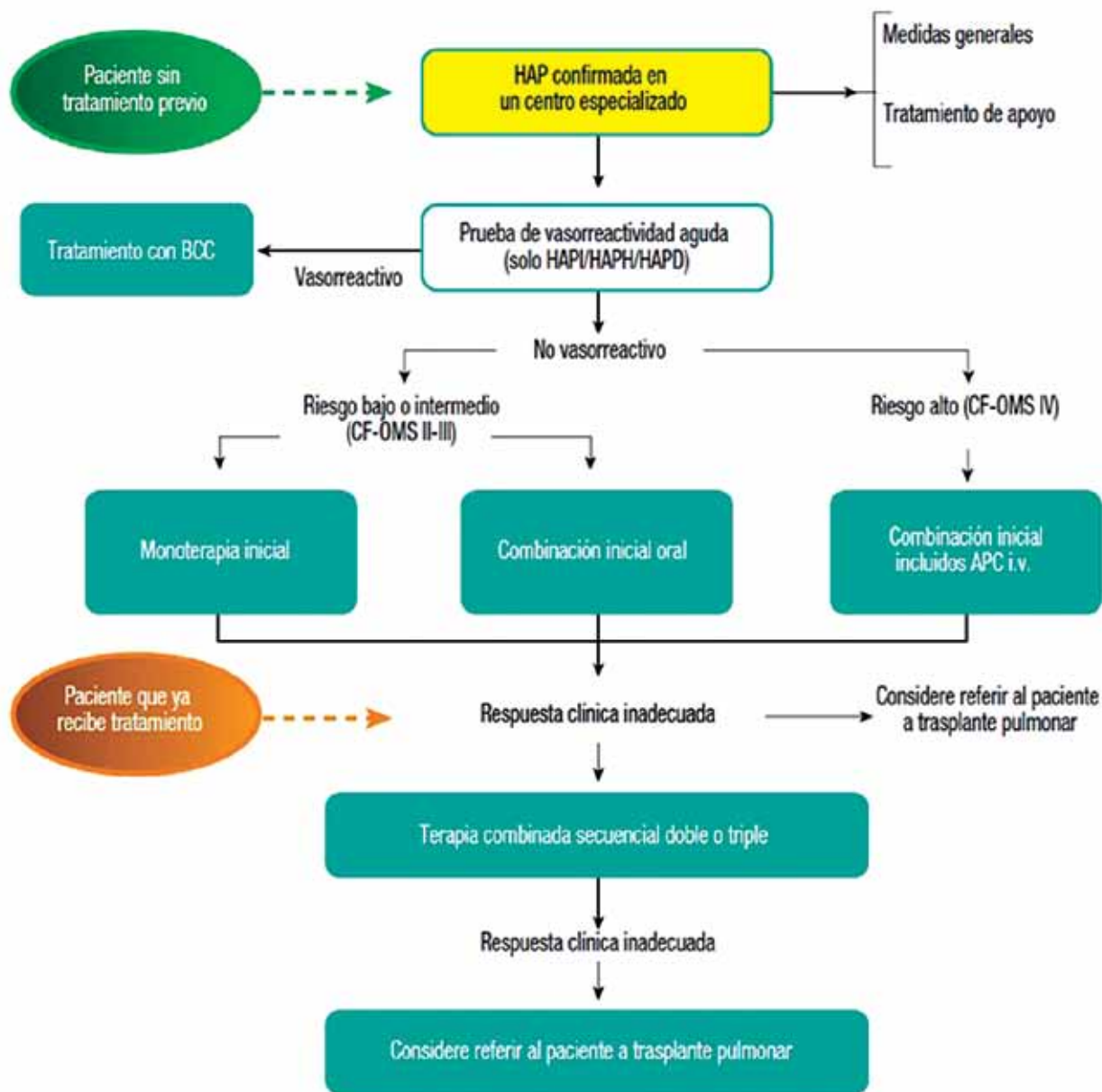
- 1) Pacientes respondedores a calcioantagonistas que se mantengan en CF I/II y presenten mejoría hemodinámica a un año.
- 2) Pacientes en monoterapia durante más de 5 años que se mantienen en bajo riesgo.
- 3) Pacientes mayores de 75 años con factores de riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.
- 4) Pacientes con afectación muy leve (CF I, PAPm <30 mm Hg, RVP entre 3-4 UW, normalidad del VD en la ecocardiografía)<sup>37</sup>.

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica que debe considerarse en determinadas situaciones de acuerdo al pronóstico. Se estima una supervivencia a 5 y 10 años del trasplante por HAP de 52-75%, y 45-66%, respectivamente<sup>41,42</sup>. Por tanto se recomienda valorar el trasplante pulmonar en pacientes que se mantienen en situación de alto riesgo a pesar de tratamiento médico máximo. Además se debe de tener en cuenta la etiología de la HAP, pues su pronóstico varía en función de la misma. Pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomas capilar pulmonar, que presentan peor pronóstico, y peor respuesta a tratamiento, deben de remitirse para valoración por unidades de trasplante en el momento del diagnóstico.

## Seguimiento

La reevaluación tras el inicio de tratamiento debe ser a los 3-6 meses, dependiendo de la situación de riesgo. Cada centro debe elaborar un programa de seguimiento estructurado, ajustado a la disponibilidad del mismo, que permita una reevaluación sistemática de la situación de riesgo de los pacientes. Si la valoración multifactorial se mantiene en bajo riesgo se mantendrá la medicación, y se iniciará un seguimiento estructurado con reevaluación periódica. En caso contrario, si presentase riesgo intermedio o alto se debe aumentar el tratamiento. En los pacientes que se mantienen en una situación de alto riesgo a pesar de triple terapia a dosis máximas, se recomienda la valoración de trasplante pulmonar, de acuerdo a los criterios de cada centro<sup>6,7</sup>.

A pesar de la importancia pronóstica de mantener una situación de bajo riesgos, menos de un tercio de los pacientes en los registros actuales se mantiene en bajo riesgo en el seguimiento. Al realizar la reevaluación pronóstica en los distintos registros, el 29% de los pacientes en el registro SPAHR, 23,9% en el COMPERA y 41% en el FPHN, se mantenían en bajo riesgo en el seguimiento a un año<sup>27-29</sup>.



**Figura 3.** Algoritmo de tratamiento de HAP ESC/ERS.

APC: análogos de la prostaciclina. BCC: bloqueadores de los canales del calcio. CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud. HAP: hipertensión arterial pulmonar. HAPD: hipertensión arterial pulmonar inducida por drogas o tóxicos. HAPH: hipertensión arterial pulmonar heredable. HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática. i.v.: intravenoso.

### Conclusiones

La HAP es una enfermedad caracterizada por el remodelado vascular pulmonar, con una evolución progresiva, cuyo pronóstico está determinado por la presencia de insuficiencia cardíaca derecha. Se conocen múltiples factores pronósticos, tanto modificables como no modificables. Las recomendaciones actuales sugieren la valoración periódica mediante escalas de riesgo, siendo agresivos en la titulación de tratamiento con el objetivo de mantener una situación de bajo riesgo.

### Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

### Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

### Referencias bibliográficas

1. Escribano-Subías P, Blanco I, López-Meseguer M, López-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómez-Sánchez MA, Barberá JA; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596-603.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.
3. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, Konik EA, DuBrock HM, Borlaug BA, Frantz RP, Jenkins SM, Redfield MM. Global pulmonary

- vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation* 2017;137: 1796-1810.
4. Oudiz RJ. The role of exercise training in the management of pulmonary arterial hypertension. *Sem Resp Crit Car Med* 2005; 26(4): 379-84.
  5. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *Eur Heart J* 2007; 28: 673-8.
  6. Galìè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
  7. Galìè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975.
  8. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D22-D33.
  9. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69: 236-243.
  10. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky Eh, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, Levy PS, Pietra GG, Reid LM, Reeves JT, Rich S, Vreim CE, Williams GW, Wu M. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
  11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Corder JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jais X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156-163.
  12. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012; 40: 604-611.
  13. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation* 2010;122: 164-172.
  14. Navas Tejedor P, Palomino Doza J, Tenorio Castaño JA, Enguita Valls AB, Rodríguez Reguero JJ, Martínez Meñaca A, Hernández González I, Bueno Zamora H, Lapunzina Badía PD, Escribano Subías P. Variable Expressivity of a Founder Mutation in the EIF2AK4 Gene in Hereditary Pulmonary Venocclusive Disease and Its Impact on Survival. *Rev Esp Cardiol* 2018;71(2): 86-94.
  15. McLaughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106: 1477-82.
  16. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 487-492.
  17. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, Rainisio M, Simonneau G. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 780-8.
  18. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-52.
  19. Guazzi M, Opasich C. Functional evaluation of patients with chronic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6(10): 789-94.
  20. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167: 2300-5.
  21. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statistic Med* 2012;31: 2973-84.
  22. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, Badesch DB, McGoon MD. The REVEAL registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141: 354-362.
  23. Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, Scott CG, Frantz RP, McGoon MD. Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139: 1285-1293.
  24. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, Lemarié JC, Miller DP, Muros-Le Rouzic E, Simonneau G, Frost AE, Farber HW, Humbert M, McGoon MD. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46: 152-164.
  25. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, Frost AE, Badesch DB, Benton WW, McGoon MD. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34: 356-361.
  26. Chakinala MM, Coyne DW, Benza RL, Frost AE, McGoon MD, Hartline BK, Frantz RP, Selej M, Zhao C, Mink DR, Farber HW. Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 696-705.
  27. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, Wikström G, Rådegran G. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(47):4175-4181.
  28. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klingler JR, Langleben D, Naeije R, Jansa P, Rosenkranz S et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017;50(3):1602425.
  29. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais 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. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50:1700889.
  30. Hoeper M, Pittrow D, Opitz C, Gibbs JSR, Rosenkranz S, Grünig E, Olsson KM, Huscher D. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51:1702606.
  31. Weatherlad J, Boucly A, Sitbon O. Risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2018;24(5): 407-415.
  32. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50(2):1700740.
  33. Galìè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080-2086.
  34. Galìè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
  35. Galìè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grünig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ; AMBITION Investigators. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834-844.
  36. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, Tedford RJ, Hulme OL, Houston T, Pisanello C, Sato T, Pullins EH, Corona-Villalobos CP, Zimmerman SL, Gashouta MA, Minai OA, Torres F, Giris R, Chin K, Mathai SC. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1102-1110.
  37. Galìè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1): 1801889.
  38. Galìè N, Barberá JA, Frost A, et al. AMBITION: a randomised, multicenter study of first-line ambrisentan and tadalafil combination therapy in subjects with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Eur Respir J* 2014;44: 2916.
  39. Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, Savale L, Cottin V, Jais X, De Groote P, Chaouat A, Chabannes C, Bergot E, Bouvaist H, Dauphin C, Bourdin A, Bauer F, Montani D, Humbert M, Simonneau G. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016; 47: 1727-1736.
  40. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhama J, Bermudez C, Kormos R, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, Teuteberg J, Alvarez R, Mathier M, McNamara D, McCurry K, Zenati M, Hattler B. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008;86: 1116-22.
  41. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, Simonneau G, Darteville P. Long-term outcome of double-lung and heart2lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38: 277-84.
  42. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG, Waddell TK, Keshavjee S. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910-8.