

Corazón derecho y circulación pulmonar (V)

Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar

Pilar Escribano Subias^a, Joan Albert Barberà Mir^b y Verónica Suberviola^c^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.^bServicio de Neumología. Hospital Clínic. Barcelona. España.^cServicio de Cardiología. Hospital Infanta Leonor. Madrid. España.

Recientemente se han producido importantes avances en el conocimiento de la biopatología, la epidemiología y el pronóstico de la hipertensión pulmonar que han cambiado la perspectiva de la enfermedad. El número creciente de enfermedades asociadas a la hipertensión pulmonar y la aparición de nuevas técnicas diagnósticas obligan a sistematizar el procedimiento diagnóstico y definir una clasificación.

En esta revisión se actualizan las principales novedades en epidemiología y patobiología, las modificaciones en la clasificación clínica y los cambios en el algoritmo diagnóstico. Se desarrolla con detalle el manejo recomendado del hallazgo de presión sistólica pulmonar elevada en el ecocardiograma, el diagnóstico diferencial entre hipertensión arterial pulmonar e hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda y la valoración multifactorial del pronóstico, que forman parte de los aspectos más controvertidos actualmente. Finalmente, se propone una organización asistencial para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar. Epidemiología. Pronóstico. Unidad de referencia.

Current Diagnostic and Prognostic Assessment of Pulmonary Hypertension

Recently, our view of pulmonary hypertension has been changed by the significant progress made in understanding the pathobiology, epidemiology and prognosis of the disease. The increasing number of different conditions now associated with pulmonary hypertension and the appearance of new diagnostic techniques have led to a need for a systematic diagnostic approach and a new disease classification. This review article presents an update on developments in the epidemiology and pathobiology of pulmonary hypertension, on changes in the clinical classification of the disease, and on alterations in the diagnostic algorithm. In addition, it contains detailed descriptions of the treatment recommended for patients in whom an elevated systolic pulmonary pressure is discovered on echocardiography, of the differential diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary hypertension associated with left heart disease, and of multifactorial approaches to determining prognosis, which are three of the most actively debated topics today. Finally, a care program for patients with pulmonary arterial hypertension is proposed.

Key words: Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology. Prognosis. Referral centre.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se define¹ como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media > 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardíaco derecho (CCD). Actualmente no

se conoce con exactitud² el comportamiento normal de la presión pulmonar en el ejercicio, que muestra una amplia variabilidad según la edad y el grado de entrenamiento físico en el individuo sano. Por lo tanto, no es posible establecer una definición de HP en el ejercicio.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La HP puede presentarse en distintos procesos clínicos^{3,4} distribuidos en cinco grupos: grupo 1, hipertensión arterial pulmonar (HAP); grupo 2: HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda (HPCI); grupo 3: HP asociada a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia; grupo 4: HP tromboembólica crónica

La Dra. Pilar Escribano Subias es investigadora de la red de investigación cooperativa REDINSCOR del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Correspondencia: Dra. P. Escribano Subias.
Avda. Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: pilar.escribano@telefonica.net

ABREVIATURAS

CCD: cateterismo cardiaco derecho.
 HAP: hipertensión arterial pulmonar.
 HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática.
 HP: hipertensión pulmonar.
 HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
 PEP: presión de enclavamiento pulmonar.
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

(HPTC), y grupo 5: HP por mecanismos poco claros o multifactoriales.

Esta clasificación¹ (tabla 1) está basada en datos clínicos, y en ella se reúnen los procesos y las enfermedades en diferentes grupos que comparten mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas. Respecto de anteriores clasificaciones, ésta incorpora modificaciones sustanciales en el grupo 1. El término HAP familiar se sustituye por HAP heredable, porque se han identificado mutaciones genéticas específicas en casos esporádicos sin antecedentes familiares. Entre las formas heredables de la HAP se encuentran la HAP idiopática esporádica (HAPI) con mutaciones de línea germinal y casos clínicos con antecedentes familiares con o sin mutaciones identificadas. Esta nueva categoría de HAP heredable no exige la realización de pruebas genéticas, puesto que no cambiaría su manejo clínico.

Se ha actualizado la clasificación de las cardiopatías congénitas causantes de HAP para incluir una versión clínica (síndrome de Eisenmenger, HP asociada a *shunt* sistemicopulmonares, HP asociada a defectos restrictivos y HP tras la reparación del *shunt*) y otra anatomofisiopatológica (tabla 2), con el fin de llegar a definir mejor a cada paciente.

Continúa siendo difícil clasificar los trastornos de la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar del grupo 1¹, puesto que comparten algunas características con la HAPI, aunque también manifiestan algunas diferencias. Finalmente, se decidió incluirlas en una categoría distinta pero no completamente separada de la de la HAP, y por ello se las ha denominado grupo clínico 1¹.

BIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La HAP se define clínicamente como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y la muerte precoz⁵. El pronóstico está condicionado por las interacciones fisiopatológicas complejas

TABLA 1. Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar¹

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

ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

entre la tasa de progresión (o regresión) de los cambios obstructivos en la microcirculación pulmonar y la respuesta del ventrículo derecho (VD) sobrecargado. Los principales factores pronósticos conocidos en esta enfermedad son expresión de la función ventricular derecha (hemodinámicos, clínicos y bioquímicos). El aumento de la poscarga continúa siendo el principal determinante de la insuficiencia cardiaca en pacientes con HAP y HPTC, porque su eliminación como consecuencia de un trasplante pulmonar o una trombendarterectomía supone casi

TABLA 2. Clasificación anatomofisiopatológica de los shunt sistemicopulmonares asociados a hipertensión pulmonar¹

1. Tipo
 - 1.1. Cortocircuitos pretricuspidéos simples
 - 1.1.1. Defecto septal auricular (DSA)
 - 1.1.1.1. *Ostium secundum*
 - 1.1.1.2. Seno venoso
 - 1.1.1.3. *Ostium primum*
 - 1.1.2. Drenaje venoso pulmonar anómalo no obstruido total o parcialmente
 - 1.2. Cortocircuitos postricuspidéos simples
 - 1.2.1. Defecto septal ventricular (DSV)
 - 1.2.2. Conducto arterioso persistente
 - 1.3. Cortocircuitos mixtos
Describir la combinación y definir el defecto predominante
 - 1.4. Enfermedad cardíaca congénita compleja
 - 1.4.1. Defecto septal auriculoventricular completo
 - 1.4.2. Tronco arterioso
 - 1.4.3. Fisiología de ventrículo único con flujo sanguíneo pulmonar no obstruido
 - 1.4.4. Transposición de las grandes arterias con DSV (sin estenosis pulmonar) y/o conducto arterioso persistente
 - 1.4.5. Otros
2. Dimensión (especificar en cada defecto si existe más de una enfermedad cardíaca congénita)
 - 2.1. Hemodinámica (especificar Qp/Qs)
 - 2.1.1. Restrictiva
 - 2.1.2. No restrictiva
 - 2.2. Anatómica
 - 2.2.1. De pequeña a moderada (DSA < 2 cm y DSV < 1 cm)
 - 2.2.2. Grande (DSA > 2 cm y DSV > 1 cm)
3. Dirección del cortocircuito
 - 3.1. Predominantemente sistemicopulmonar
 - 3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico
 - 3.3. Bidireccional
4. Anomalías cardíacas y extracardiacas asociadas
5. Grado de reparación
 - 5.1. No operado
 - 5.2. Paliado (especificar tipos de operaciones; edad en el momento de la cirugía)
 - 5.3. Reparado (especificar tipos de operaciones; edad en el momento de la cirugía)

QP/QS: relación flujo pulmonar/sistémico en pacientes adultos.

invariablemente una rápida recuperación de la función del VD.

La base fisiopatológica que subyace al aumento de las resistencias vasculares pulmonares es la enfermedad vascular hipertensiva en arterias de pequeño tamaño y arteriolas pulmonares. En su desarrollo participan múltiples factores celulares y moleculares que dan lugar al remodelado de la pared del vaso por cuatro mecanismos fundamentales, que son la vasoconstricción, la proliferación celular, la trombosis y los factores inmunitarios. El origen es desconocido, pero se postula la existencia de una predisposición genética sobre la que

deben actuar factores facilitadores y desencadenantes que dan lugar al inicio de la enfermedad⁶ (fig. 1).

Los diferentes mediadores moleculares implicados en el desarrollo de la enfermedad, su principal mecanismo de actuación y el tipo celular implicado se resumen en la tabla 3. El efecto final de estos mediadores es un desajuste hacia los que favorecen la vasoconstricción, la proliferación celular y la trombosis vascular frente a los que ejercen el mecanismo contrario. El conocimiento de estos mediadores no sólo es importante para entender la historia natural de la enfermedad, sino porque son las dianas a las que se dirigen los diferentes tratamientos actuales y las líneas de investigación.

Genética de la HAP

En los últimos años⁷ ha habido grandes avances en este campo, fundamentalmente en el estudio de los genes *BMPR2* (gen del receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea), *ALK1* (*activin-receptor-like kinase 1*) y *5HTT* (endoglina asociada a la telangiectasia hemorrágica familiar y el gen del transportador de serotonina), cuyo polimorfismo LL (dos alelos largos) parece ser más frecuente en pacientes con HAP que en los controles.

Gen *BMPR2*

Codifica un receptor de membrana perteneciente a la familia de los receptores del factor de crecimiento transformador beta (TGFβ). Se expresa en el endotelio pulmonar, células de músculo liso y macrófagos, y regula múltiples funciones celulares: proliferación, migración, diferenciación y apoptosis. Su mutación da lugar a haploinsuficiencia, es decir, una cantidad insuficiente del receptor, lo que favorece una mayor proliferación celular e inhibición de la apoptosis celular. El gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 (2q31,32) y tiene 13 exones, y se han descrito hasta 298 mutaciones puntuales diferentes².

En la HAP «familiar», actualmente clasificada como hereditaria, se han descrito mutaciones hasta en el 70% de los casos, con una herencia autosómica dominante. La penetrancia es incompleta, y sólo el 20% de los portadores de la mutación van a contraer la enfermedad. Se da un fenómeno de anticipación genética, es decir, las generaciones posteriores sufren la enfermedad a edades más tempranas. En la HAP idiopática se han descrito mutaciones en aproximadamente el 20% de los casos, en HAP asociada a anorexígenos en el 18% de los casos, en HAP asociada a cardiopatías congénitas en el 6%. En pequeñas series de casos de HAP asociada a colagenosis, virus de la inmunode-

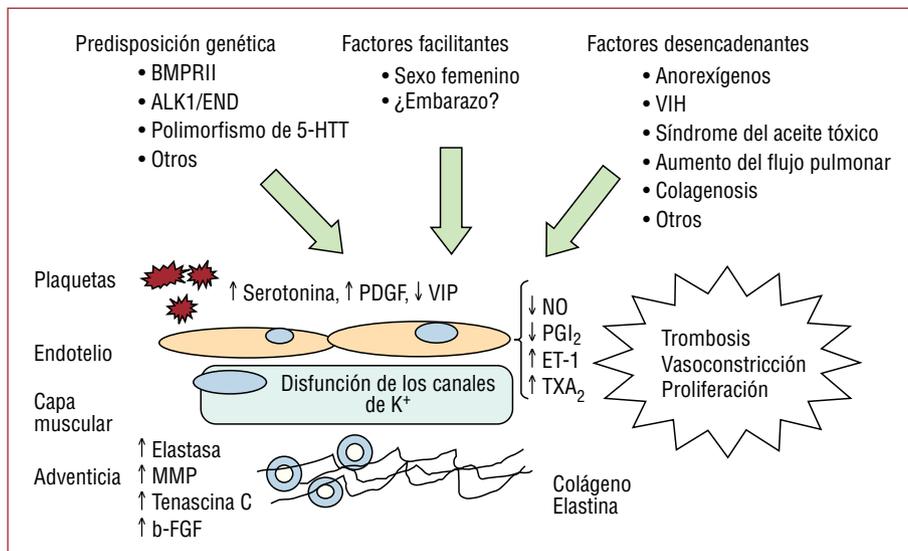


Fig. 1. Mecanismos biopatológicos en el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar. ALK1: *activin-receptor-like kinase 1*; BMPR II: gen del receptor tipo II de la proteína ósea morfogenética; ENG: endoglina; ET-1: endotelina 1; b-FGF: factor de crecimiento derivado de fibroblastos; 5-HTT: gen del transportador de serotonina; MMP: metaloproteinasas; NO: óxido nítrico; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; PGI₂: prostaciclina; TXA₂: tromboxano A₂; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

TABLA 3. Principales mediadores vasculares implicados en el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar y su efecto en la hipertensión arterial pulmonar

Principal tipo celular afectado ^a	Mediador y cambio en su actividad en HAP	Vasoconstricción	Proliferación celular	Trombosis
Espacio vascular/plaquetas	Serotonina ↑ VIP ↓	↑ ↑	↑	↑
Endotelio vascular	Óxido nítrico ↓ Prostaciclina ↓ Tromboxano A ₂ ↑ Endotelina 1 ↑	↑ ↑ ↑ ↑	NS ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑
Músculo liso vascular	VEGF/PDGF/FGF ↑ Vía Rho cinasa ↑ Angiopoyetina 1 ↑ Canales de Kv ↓	NS ↑ NS ↑	↑ ↑ ↑ ↑	NS ↑ NS NS
Matriz extracelular	Elastasa vascular ↑ Tenascina C ↑	↑ NS	↑ ↑	↑ NS
Sistema inflamatorio	5 lipooxigenasa ↑ (↑ IL-1β, IL-6, fractalquina, RANTES, proteína-1 quimiotáctica monocitaria ^b)	↑	↑	↑

FGF: factor de crecimiento epidérmico; Kv: canales de potasio dependientes de voltaje; NS: efecto no significativo; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

^aTipo celular que produce o donde actúa principalmente el mediador vascular.

^bInterleucinas aumentadas en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Modificado de Chan et al⁶.

ficiencia humana (VIH) y aceite tóxico, no se han encontrado mutaciones en el gen *BMPR27-9*.

Los pacientes que tienen mutado el gen presentan algunas diferencias respecto a quienes no lo tienen: la enfermedad aparece a edades más tempranas, presentan un perfil hemodinámico de peor pronóstico y responden menos al test vasodilatador agudo; sin embargo, no existen diferencias en cuanto a la supervivencia y las características clínicas al diagnóstico¹⁰.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

En la actualidad no disponemos de datos epidemiológicos comparativos sobre la prevalencia de los

diferentes grupos de HP. En un estudio realizado en un laboratorio de ecocardiografía¹¹, la prevalencia de la HP (definida por una PAP sistólica > 40 mmHg) entre 4.579 pacientes fue del 10,5%. De los 483 casos con HP, el 78,7% padecía cardiopatía izquierda (grupo 2), el 9,7% sufría de enfermedades pulmonares e hipoxemia (grupo 3), el 4,2% tenía HAP (grupo 1) y el 0,6%, HPTC (grupo 4) y fue imposible definir el diagnóstico del 6,8% restante.

Grupo 1

Recientemente se han realizado cuatro registros nacionales¹²⁻¹⁵ que han descrito la epidemiología de la HAP. La estimación más baja de la prevalencia de la HAP y la HAPI es de 15 y 5,6 casos/millón,

respectivamente, y la más alta es de 26 y 9 casos/millón. La estimación más baja de la incidencia de la HAP es de 2,4 casos/millón/año y la más alta de 7,6. La proporción mujeres:varones está próxima a 2, y la media de edad en el momento del diagnóstico es aproximadamente 50 años, con un número creciente de pacientes mayores de 70 años (un 10-17% según los registros). En el Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP)¹⁵, el 34% de los pacientes tenía HAPI y el 3% tenía antecedentes familiares de HAP. En el subgrupo de la HAP asociada, el 16% padecía enfermedades del tejido conectivo (sobre todo esclerosis sistémica), el 17,5% sufría una cardiopatía congénita, el 6,4% tenía hipertensión portal y el 5,9% estaba infectado por el VIH.

Se cree que la HAP es mucho más prevalente en los países emergentes¹⁶, donde enfermedades relativamente comunes como la esquistosomiasis, la anemia de células falciformes, la infección por VIH y las cardiopatías congénitas pueden complicar su evolución con la aparición de HAP.

Grupo 2

La HPCI es la causa más frecuente de HP. La insuficiencia cardíaca es una enfermedad grave y común en los países occidentales, y su incidencia en mayores de 65 años es de aproximadamente 10/1.000 personas/año¹⁷. En el 44% de los casos, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es normal, la insuficiencia cardíaca se produce por disfunción diastólica y se acompaña de HP hasta en un 83% de los pacientes, según los datos de un amplio estudio poblacional recientemente publicado¹⁸. En el 45% de los pacientes, la insuficiencia cardíaca se produce por disfunción sistólica, y la HP aparece en su evolución en el 60% de los casos.

Grupo 3

Es el de la HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia. En una enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada, la HP es muy prevalente (> 50%), aunque en general es sólo de grado moderado¹⁹. En la enfermedad pulmonar intersticial, la prevalencia de HP es de un 32-39%. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema conlleva una prevalencia más alta de HP²⁰.

Grupo 4

La incidencia de la HPTC tras una embolia de pulmón no es bien conocida, aunque la mayoría de los expertos creen que se produce en un 0,5-2% de los casos^{1,19}. En aproximadamente un 40-50% de los

pacientes con HPTC no se objetiva ningún evento clínico compatible con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

El REHAP¹⁵ es el único registro poblacional que incluye HPTC. En él, la incidencia es de 0,9 casos/millón/año y la prevalencia es de 3,2 casos/millón. La HPTC supone el 15% de los pacientes con HP incluidos en este registro.

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

El diagnóstico de la HP es un proceso escalonado que parte de la sospecha clínica, requiere confirmación del diagnóstico²¹, identifica la etiología específica (la HAPI ha de considerarse un diagnóstico de exclusión) y culmina con la evaluación de la gravedad (mediante parámetros clínicos, ecocardiográficos, hemodinámicos, biomarcadores y de capacidad de ejercicio), aspecto clave en la elección del tratamiento y en el seguimiento de los pacientes.

El algoritmo diagnóstico (fig. 2) comienza con la identificación de los grupos clínicos de HP¹ más comunes (grupo 2, cardiopatía izquierda; grupo 3, enfermedades pulmonares), luego distingue el grupo 4 (HPTC) y finalmente realiza el diagnóstico y reconoce los diferentes tipos en los grupos 1 (HAP) y 5 (miscelánea).

La sospecha de HP es eminentemente clínica, y se fundamenta en la sintomatología, la presencia de factores de riesgo, los hallazgos de la exploración física y los resultados de exámenes simples como la radiografía de tórax y el ECG. Si la valoración inicial confirma la sospecha de HP, se realizará un ecocardiograma transtorácico, pruebas de función pulmonar y tomografía computarizada de alta resolución torácica para identificar enfermedades pulmonares (grupo 3) o cardiopatía izquierda (grupo 2). Si no hay datos de enfermedad cardíaca o respiratoria o la HP parece «desproporcionada» para la gravedad de la enfermedad subyacente, se recomienda realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q). Si la gammagrafía V/Q muestra múltiples defectos de perfusión segmentaria, debe sospecharse HPTC. El diagnóstico final de HPTC requiere una angiografía pulmonar por tomografía computarizada (TC), un CCD y una angiografía pulmonar selectiva. Si se descarta esta posibilidad, una vez confirmado el diagnóstico de HP con el CCD, se estudian los diferentes tipos de HAP.

Es importante destacar algunos aspectos relevantes del diagnóstico:

Clínica

El síntoma de inicio es la disnea de esfuerzo progresiva. Cuando la disfunción del VD progresa,

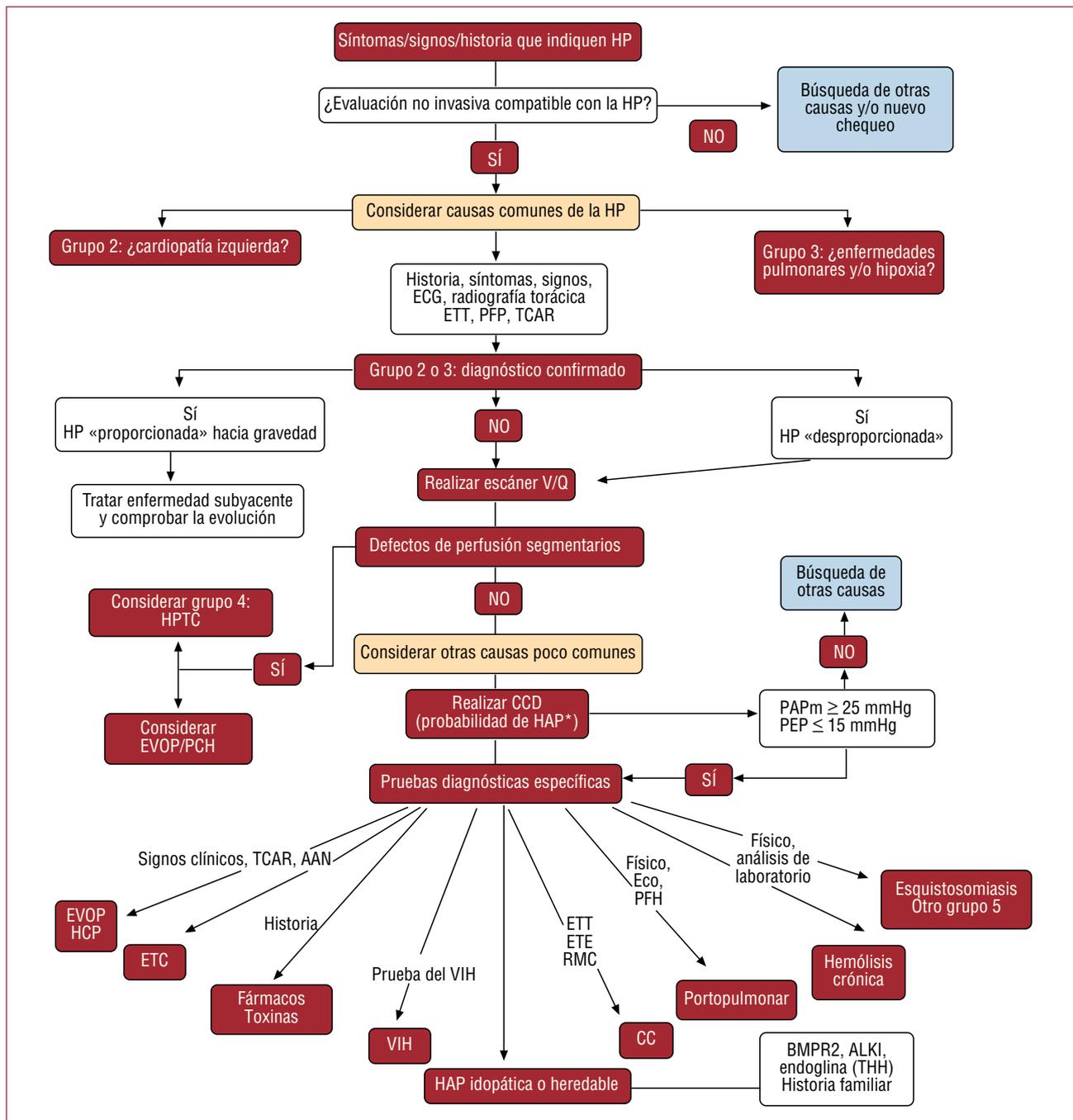


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar. ANA: anticuerpos antinucleares; CCD: cateterismo cardiaco derecho; ECO: ecocardiografía transtorácica; ETE: ecocardiograma transesofágico; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomas capilares pulmonares; HP: hipertensión pulmonar; PAP: presión pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; PFP: prueba de función pulmonar; RM: resonancia magnética; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; V/Q: ventilación/perfusión; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptado de Galiè N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2009;30:2493-537, con permiso del autor, la editorial y la Sociedad Europea de Cardiología.

aparecen la angina o el síncope de esfuerzo por incapacidad del VD para adaptar el gasto cardiaco al ejercicio; sólo en fases avanzadas estos síntomas se producen en reposo. En poblaciones con riesgo¹⁻⁴ de HAP (cardiopatías congénitas, antecedentes de embolia de pulmón, enfermedades del tejido conectivo [ETC], VIH y exposición a tóxicos

relacionados con la HP), la aparición de estos síntomas requiere confirmar la enfermedad con un ecocardiograma. Únicamente en la esclerodermia, en el candidato a trasplante hepático y en los familiares de los pacientes con HAP hereditaria se debe realizar un ecocardiograma en ausencia de síntomas.

Ecocardiografía transtorácica

Se debe realizar siempre que se sospeche HP. Permite estimar la presión pulmonar sistólica (PSP), la función sistólica y diastólica del VI y la afección valvular y detectar la presencia de *shunt* sistémico-pulmonar (se utilizará suero salino agitado).

El cálculo de la PSP se basa en la ecuación simplificada de Bernoulli, en la que $PSP = 4 \times (\text{velocidad máxima de la regurgitación tricuspídea})^2 + \text{presión auricular derecha (PAD)}$. La PAD puede calcularse con el diámetro y la variación respiratoria de la vena cava inferior, aunque a menudo se asume un valor fijo de 5 o 10 mmHg. Cuando resulta difícil medir la velocidad pico de regurgitación tricuspídea, se recomienda administrar vía intravenosa suero salino agitado, que potencia de forma significativa la señal Doppler.

En general, la correlación entre la PSP estimada en el ecocardiograma y la medida en el CCD es buena (0,57-0,85). Sin embargo, la PSP estimada en la ecocardiografía puede sobrestimar el valor hemodinámico con una diferencia > 10 mmHg hasta en un 48% de los casos, especialmente si el registro Doppler es de mala calidad²². Además, hay regurgitación tricuspídea en pacientes con PSP > 35 mmHg en aproximadamente un 80% y la capacidad de obtener un flujo que pueda ser analizado varía según la enfermedad subyacente del paciente. Así, en un estudio de 374 pacientes con enfermedad pulmonar, sólo en el 44% se obtuvo un buen registro que permitiera estimar la PSP²³. Las cifras de PSP varían con la edad y el peso del paciente²⁴. Así, se halla PSP > 40 mmHg en el 6% de los individuos mayores de 50 años y en el 5% de los que tienen un índice de masa corporal de 30.

Por todo ello, la HP no puede definirse con precisión por un valor de corte de la PSP según el método Doppler.

En el estudio de los pacientes con sospecha de HP¹ siempre deben considerarse otras variables ecocardiográficas; la presencia de dilatación de las cámaras derechas (vena cava inferior, aurícula derecha [AD], VD y arteria pulmonar), el aplastamiento o inversión del septo interventricular hacia el VI, la presencia de colapso mesosistólico y de un tiempo de aceleración menor de 80 ms del flujo pulmonar refuerzan las posibilidades de que el paciente tenga HP significativa.

En las tablas 4 y 5 se propone la actitud clínica basada en la probabilidad de diagnóstico de HAP según criterios ecocardiográficos, síntomas y factores de riesgo, de acuerdo con las guías europeas de práctica clínica actuales¹.

Si en el estudio diagnóstico de la HAP se objetiva un *shunt* sistémico-pulmonar con el suero salino agitado o se lo sospecha por hallazgos clínicos, se recomienda realizar un ecocardiograma transesofágico para precisar el diagnóstico. En algunos casos, será necesario realizar técnicas de imagen complementarias como la resonancia magnética, especialmente si el *shunt* sistémico-pulmonar es extracardiaco o en cardiopatías congénitas complejas²⁵.

Si en el estudio ecocardiográfico realizado se sospecha disfunción diastólica como origen de la HP con función sistólica del VI preservada, se recomienda realizar un estudio completo de la función diastólica²⁶ por Doppler pulsado y tisular del flujo mitral, el anillo mitral y las venas pulmonares. Asimismo es necesario valorar la presencia de dilatación de aurícula izquierda y el grado de hipertrofia del VI.

TABLA 4. Criterios ecocardiográficos para evaluar la posibilidad del diagnóstico de hipertensión pulmonar

	Clase ^a	Nivel ^b
Diagnóstico ecocardiográfico: HP improbable		
Velocidad de regurgitación tricuspídea ≤ 2,8 m/s, presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg, y sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP	I	B
Diagnóstico ecocardiográfico: HP posible		
Velocidad de regurgitación tricuspídea ≤ 2,8 m/s, presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg, pero con variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP	Ila	C
Velocidad de regurgitación tricuspídea de 2,9-3,4 m/s, presión sistólica AP de 37-50 mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP	Ila	C
Diagnóstico ecocardiográfico: HP probable		
Velocidad de regurgitación tricuspídea > 3,4 m/s, presión sistólica en AP > 50 mmHg, con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar un HP	I	B
La ecocardiografía Doppler durante el ejercicio no es recomendable para explorar la HP	III	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Presión auricular derecha estimada de 5 mmHg. Variables ecocardiográficas adicionales que indican el diagnóstico de hipertensión pulmonar (HP).

Adaptado de Galiè N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2009;30:2493-537, con permiso del autor, la editorial y la Sociedad Europea de Cardiología.

TABLA 5. Probabilidad de diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y manejo aconsejable según el ecocardiograma, la información clínica y el perfil de riesgo

	Clase ^a	Nivel ^b
Baja probabilidad para diagnóstico de HAP		
Diagnóstico ecocardiográfico de «HP improbable», sin síntomas: no se recomienda ningún estudio adicional	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de «HP improbable», con síntomas y enfermedades concomitantes o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): se recomienda realizar un seguimiento ecocardiográfico	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de «HP improbable», con síntomas y ausencia de enfermedades asociadas o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): se recomienda la evaluación de otras causas para los síntomas	I	C
Probabilidad intermedia para la HAP		
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP posible», sin síntomas y ausencia de enfermedades o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): se recomienda realizar un seguimiento ecocardiográfico	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP posible», con síntomas y enfermedades concomitantes o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): puede considerarse un CCD	IIb	C
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP posible», con síntomas y sin enfermedades asociadas o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): puede considerarse un diagnóstico alternativo y un seguimiento ecocardiográfico. Si los síntomas son como mínimo moderados, puede considerarse un CCD	IIb	C
Probabilidad elevada para la HAP		
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP probable», con síntomas y presencia/ausencia de enfermedades asociadas o factores de riesgo para el grupo 1 (HAP): se recomienda un CCD	I	C
Diagnóstico ecocardiográfico de la «HP probable», sin síntomas y presencia/ausencia de enfermedades asociadas o factores de riesgo para grupo 1 (HAP): debería considerarse un CCD	IIa	C

CCD: cateterismo cardiaco derecho; HP: hipertensión pulmonar.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Adaptado de Galiè N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2009;30:2493-537, con permiso del autor, la editorial y la Sociedad Europea de Cardiología.

Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión

Es el método de elección para descartar HPTC en el estudio sistemático de un paciente con HP. Una gammagrafía de V/Q^{1,25} de probabilidad normal o baja excluye eficazmente la HPTC con una sensibilidad del 90 al 100% y una especificidad del 94 al 100%.

Tomografía computarizada de alta resolución

Se recomienda realizar una TC en el diagnóstico inicial de los pacientes con HP¹. La TC ofrece imágenes detalladas del parénquima pulmonar y facilita el diagnóstico preciso de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y el enfisema. En los pacientes con HAP asociada a ETC y que presentan datos de EPI significativa, la TC permite valorar cuánto contribuyen la enfermedad vascular y la posible fibrosis asociada a la enfermedad inmunitaria.

La TC es imprescindible cuando se sospecha clínicamente enfermedad venooclusiva pulmonar (EVPO)/hemangiomas capilar pulmonar²⁷. Son características las opacidades en reloj de arena de distribución centrolobular (opacidad nodular centrolobular difusa) y las líneas septales subpleurales engrosadas y adenopatías mediastínicas.

Tomografía computarizada multicorte con contraste (angio-TC pulmonar)

Debe realizarse a los pacientes en que la gammagrafía de V/Q sea compatible con HPTC.

Cateterismo cardiaco derecho

El CCD es imprescindible para realizar el diagnóstico de la HAP, valorar la gravedad del deterioro hemodinámico y analizar la vasoreactividad de la circulación pulmonar^{1,4,28}. Los procedimientos del CCD tienen bajos índices de morbilidad (1,1%) y mortalidad (0,055%) cuando se llevan a cabo en centros especializados.

Las variables que hay que registrar son: PAP (sistólica, diastólica y media), presión en la aurícula derecha, presión de enclavamiento pulmonar (PEP) y presión del VD. De ser posible, el gasto cardiaco debe medirse por triplicado por termodilución o por el método de Fick (obligatorio cuando hay cortocircuitos sistemicopulmonares). Asimismo deberían determinarse las saturaciones de oxígeno de la vena cava superior, la arteria pulmonar y la sangre arterial sistémica y calcular las resistencias vasculares pulmonares.

Es necesario ser rigurosos en la determinación de la PEP, ya que es necesario un valor < 15 mmHg

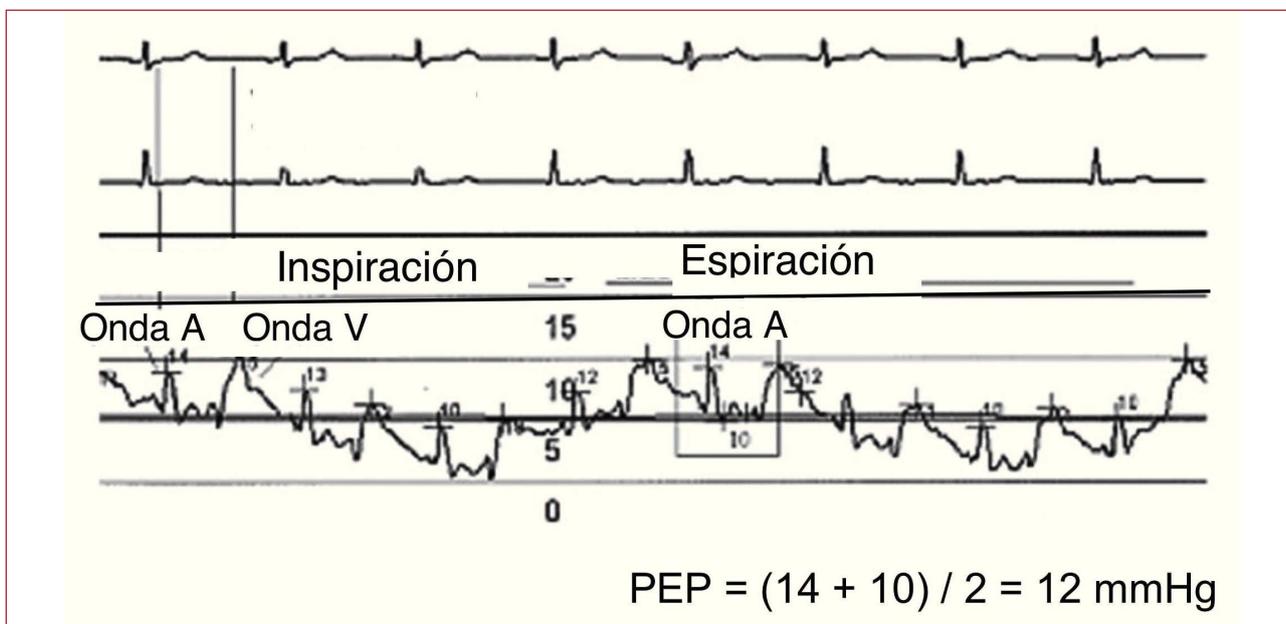


Fig. 3. Trazado de presión de enclavamiento pulmonar (PEP) en el que se observan las variaciones respiratorias y la relación temporal de las ondas A y V con el ECG.

para establecer el diagnóstico de HAP. Sin embargo, el método para la medición de la PEP no está bien estandarizado, y eso produce una amplia variabilidad entre observadores²⁹. Algunos grupos realizan la medición al final de la espiración, otros durante una pausa de apnea y otros utilizan directamente la medida automática que facilita el programa de ordenador. La influencia de las presiones intratorácicas en las presiones intracardiacas es próxima a cero al final de la espiración, que es el momento correcto para la medición de la PEP. Además, el catéter debe tener una posición correcta que garantice una buena transmisión de la presión en aurícula izquierda a través del lecho capilar pulmonar. Se recomienda estudiar las ondas A y V, que deben diferenciarse con claridad, y obtener una oximetría del extremo distal del catéter para confirmar que la posición es correcta (la saturación de O₂ obtenida es similar a la saturación de O₂ de la sangre arterial). En ocasiones es necesario penetrar más distalmente el catéter en el vaso pulmonar para conseguir un buen trazado.

La onda A se produce simultáneamente a la contracción auricular. En el trazado de la PEP observamos la transmisión de la onda de forma retrógrada y en el ECG aparece atrasada junto al final del QRS o inmediatamente después (fig. 3). Se mide los valores máximo y mínimo de la onda A justo antes de la inspiración, y la PEP es la media de esos dos valores. La onda V se produce cuando la sangre llena la aurícula y la válvula mitral se cierra. En el trazado de la PEP se observa después de la onda T en el ECG. Una onda V muy prominente puede di-

ficultar la medición exacta de la PEP y suele aparecer por insuficiencia mitral severa o alteración grave de la distensibilidad del VI.

Dado el incremento progresivo de la edad de los pacientes con HP y la mayor cantidad de comorbilidades que típicamente se han considerado factores de riesgo de disfunción diastólica del VI, el diagnóstico diferencial fiable entre HAP y HPCI es cada vez más imprescindible y complicado, a pesar de una buena técnica en la medición de la PEP^{19,21}. Así, en el Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management (REVEAL)¹⁴, que se está realizando en Estados Unidos y en el que se ha incluido a 2.525 pacientes (media de edad, 53 ± 14 años) con HAP (PEP < 15 mmHg), el 40% tiene hipertensión arterial sistémica; el 33%, obesidad; el 21%, apnea del sueño; el 12%, diabetes mellitus, y el 4,5%, insuficiencia renal, y se observa una edad más avanzada que en registros previos y una elevada presencia de factores de riesgo de insuficiencia cardiaca diastólica.

Recientemente se ha realizado un estudio hemodinámico en 3.920 pacientes con HP³⁰, que analiza la fiabilidad de la PEP para discriminar HAP e HPCI comparándola con la presión telediastólica del VI (patrón de referencia de la precarga del VI). Aproximadamente, la mitad de los pacientes que se clasifican como HAP si se utiliza PEP < 15 mmHg, en realidad tienen HPCI al utilizar el criterio de presión telediastólica del VI < 15 mmHg. A la luz de estos resultados, se propone que, si el paciente presenta un perfil clínico compatible con HPCI¹⁹ (tabla 6), se realice una medición directa de la pre-

TABLA 6. Factores que indican hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda

Características clínicas	Edad > 65 años Presión sanguínea sistólica elevada Presión de pulso elevada Obesidad Síndrome metabólico Hipertensión arterial Cardiopatía isquémica Diabetes mellitus Fibrilación auricular
Ecocardiografía	Aumento de tamaño de la aurícula izquierda Hipertrofia del ventrículo izquierdo Presencia de indicadores ecocardiográficos de la presión de llenado del ventrículo izquierdo elevada
Evaluación provisional	Respuesta sintomática a los diuréticos Aumento exagerado en la presión arterial sistólica durante el ejercicio Reevaluación de la radiografía torácica concordante con insuficiencia cardiaca

sión telediastólica del VI si la PEP es < 15 mmHg, para asegurar el diagnóstico de HAP.

En algunos pacientes con un perfil clínico muy sospechoso de HPCI que han recibido diuréticos, se pueden observar valores bajos de PEP y de presión telediastólica del VI. Para verificar el diagnóstico de HAP se recomienda realizar un CCD con sobrecarga de volumen o con ejercicio^{1,5}. Estos procedimientos no están estandarizados y cada laboratorio de hemodinámica tiene su propio protocolo. El cateterismo con sobrecarga de volumen es más sencillo y en esencia consiste en perfundir 1.000 ml de suero fisiológico en 20 min, realizando mediciones cada 250 ml. La sobrecarga se detiene cuando la PEP es > 18 mmHg y/o aparecen síntomas.

Test de vasorreactividad pulmonar

Debe realizarse en el momento del diagnóstico con el objetivo de identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento con antagonistas de los canales del calcio. El test debe realizarse con fármacos de acción inmediata, seguros y fáciles de administrar, que generen efectos sistémicos escasos o nulos. Actualmente, el agente más utilizado es el óxido nítrico, aunque hay amplia experiencia con epoprostenol intravenoso y adenosina intravenosa, que tienen mayor riesgo de generar efectos vasodilatadores sistémicos.

Una respuesta aguda positiva^{1,4,28} (respondedor agudo positivo) se define como una reducción de la PAP media > 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAP media < 40 mmHg con un gasto cardíaco invariable o aumentado. Sólo un 10% de los pacientes con HAPI cumplirán estos criterios. Sólo el 50% de los respondedores agudos positivos en la HAPI son respondedores positivos a los antagonistas de los canales del calcio a largo plazo, con práctica normalización de las presiones pulmonares en el

CCD de control. La utilidad del test de vasorreactividad en pacientes con HAP heredable, ETC o VIH no está tan clara. No obstante, la recomendación actual es realizar el test y buscar una respuesta a largo plazo a los antagonistas de los canales del calcio en aquellos en que la prueba sea positiva.

EVALUACIÓN DEL PRONÓSTICO DE LA HAP

La evaluación de la gravedad de los pacientes con HAP tiene lugar entre el proceso diagnóstico y la toma de una decisión terapéutica. La valoración clínica del paciente tiene un papel fundamental en la elección del tratamiento inicial, la evaluación de la respuesta y la posible intensificación de la terapia, si fuera necesario.

Los factores pronósticos³¹ que se utilizan en la HAP proceden de cohortes de pacientes y pueden no reflejar con exactitud el pronóstico de cada individuo. No hay evidencia científica suficiente para poder establecer los valores óptimos que alcanzar de los diferentes parámetros, ni tampoco de la relevancia relativa de cada uno de ellos. En la tabla 7 se resumen los factores pronósticos más utilizados^{1,4,21,28} y se propone un valor óptimo de cada parámetro como esquema inicial de trabajo, que cada unidad de hipertensión pulmonar tendrá que adaptar según su propia experiencia y la disponibilidad de las diferentes exploraciones propuestas.

Perfil clínico

La edad, las comorbilidades y la etiología de la HAP, junto con la presencia de insuficiencia cardíaca y la velocidad de progresión, definen el perfil de agresividad de la enfermedad. La hemoptisis y las arritmias auriculares (fibrilación y aleteo auriculares) son típicas de la HAP severa e indican mal pronóstico.

TABLA 7. Principales factores pronósticos en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Buen pronóstico	Determinantes del pronóstico	Mal pronóstico
No	Evidencia clínica de insuficiencia cardiaca	Sí
Lento	Velocidad de progresión de evolución de los síntomas	Rápido
No	Síncope	Sí
I, II	CF de la OMS	IV
Más largo (> 500 m) ^a	PM6M	Más corto (< 300 m)
Consumo pico de O ₂ > 15 ml/min/kg	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Consumo pico de O ₂ < 12 ml/min/kg
Normal o casi normal	Concentraciones plasmáticas de BNP/NT-proBNP	Muy elevadas y en aumento
Sin derrame pericárdico	Resultados ecocardiográficos ^b	Efusión pericárdica
TAPSE ^b > 2 cm		TAPSE ^b < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg e IC > 2,5 l/min/m ²	Hemodinámicos	PAD > 15 mmHg o IC < 2 l/min/m ²

BNP: péptido natriurético cerebral; CF de la OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo; IC: índice cardiaco; PAD: presión arterial derecha; PM6M: prueba de marcha de 6 min.

^aDepende de la edad.

^bSe han seleccionado la TAPSE y el derrame pericárdico porque pueden medirse en la mayoría de los pacientes. Adaptado de McLaughlin et al³¹.

Capacidad de ejercicio

Es uno de los parámetros más clásicos y robustos³². La prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) constituye la piedra angular, pero conforme el número de pacientes en clase funcional II y con la PM6M > 400 m se incrementa, es necesaria la incorporación de herramientas más finas para valorar los cambios en la capacidad de ejercicio. La ergoespirometría es la de elección. La información sobre el valor pronóstico de la ergoespirometría es escasa en el momento actual, pero se perfila como un campo con importante desarrollo en un futuro inmediato³³.

Biomarcadores

NT-proBNP y BNP son los más ampliamente utilizados, y se consideran excelentes marcadores de la severidad de la disfunción del VD. Sus valores se incrementan con el deterioro progresivo de la capacidad de ejercicio o de la clase funcional, y disminuyen si se produce una respuesta positiva al tratamiento³⁴.

Función de ventrículo derecho

La función del VD es el principal determinante pronóstico en los pacientes con HAP³⁵. El ecocardiograma es una herramienta sencilla y asequible: la dilatación de las cavidades derechas, el índice de excentricidad diastólico del VI, el índice TAPSE³⁶ (desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo hacia el ápex), el índice de TEI (índice combinado de función miocárdica) y la presencia de derrame pericárdico nos permiten valorar la adaptación del VD a la hipertensión pulmonar. Es de destacar la nula información pronóstica que aporta la estimación de la presión sistólica pulmonar en el seguimiento de estos pacientes. La resonancia magnética²⁵ es la técnica de

imagen que mejor evalúa la función del VD: volumen, grado de hipertrofia y fracción de eyección. El trabajo de estratificación pronóstica de los pacientes con HAP con esta técnica está en sus primeras fases, pero con un indudable potencial de desarrollo. Finalmente, los parámetros hemodinámicos de función del VD han sido ampliamente utilizados^{1,4,28} y tienen un claro papel en la valoración de la severidad y el pronóstico de la HAP.

VÍA CLÍNICA DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

La HP, especialmente la HAP y la HPTC, es una situación clínica grave. El diagnóstico suele establecerse en fases avanzadas de la enfermedad y en la atención clínica de los pacientes intervienen distintos especialistas pertenecientes a diferentes niveles asistenciales. Asimismo, algunos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados tienen una complejidad elevada y requieren experiencia en su ejecución, por lo que hay consenso en que los pacientes con HAP o HPTC sean derivados a unidades de referencia^{1,4,28}. Todo ello hace necesaria una vía clínica que permita mejorar los procesos asistenciales relacionados con el paciente.

Habitualmente el diagnóstico de sospecha de HP lo establecen especialistas del centro más próximo al paciente (unidad clínica local). Si tras los exámenes iniciales se cree que el paciente puede sufrir HAP, HPTC o HP de origen multifactorial, se debe derivarlo a una unidad de referencia en HP para realizar el CCD (tabla 8). No es aconsejable realizar el CCD antes de la derivación, excepto en casos en que así se haya acordado con la unidad de referencia^{1,28}. Los pacientes con enfermedad cardiaca o respiratoria en que se sospecha HP desproporcionada también deben ser derivados a una unidad de referencia en HP.

TABLA 8. Indicaciones para la derivación a una unidad de referencia en hipertensión pulmonar

Pacientes con sospecha de HAP o HP de origen multifactorial (grupo 5) que presenten los siguientes hallazgos en el ecocardiograma:

- VRT > 3,4 m/s
- VRT 2,9-3,4 m/s y síntomas sospechosos de HP, enfermedades asociadas o factores de riesgo
- VRT ≤ 2,8 m/s, pero con alteraciones ecocardiográficas compatibles con HP y síntomas de HP, enfermedades asociadas o factores de riesgo

Pacientes con sospecha de HPTC (centro con experiencia en endarterectomía pulmonar)

- Ecocardiograma con VRT ≥ 2,9 m/s o alteraciones compatibles con HP
- Defectos de perfusión en gammagrafía pulmonar presentes tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante
- Lesiones trombóticas en arterias pulmonares presentes tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante

Pacientes con cardiopatía izquierda o enfermedad respiratoria y sospecha de HP desproporcionada

- VRT > 3,4 m/s
- Síntomas no explicables por la enfermedad de base

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

Los pacientes con HP pueden deteriorarse rápidamente²⁸, por lo que es importante establecer unos plazos breves para completar el estudio diagnóstico e iniciar el tratamiento, y es imprescindible la coordinación fluida entre la unidad clínica local y el centro de referencia (tabla 9).

Para los pacientes que residen lejos de la unidad de referencia, es aconsejable que también sean atendidos por un especialista de un centro hospitalario cercano, preferiblemente con interés en HP, que actuaría como unidad clínica local, efectuaría el seguimiento más próximo al paciente y lo atendería en primera instancia en caso de complicaciones. En estas circunstancias el paciente debería seguir un plan de cuidados compartidos entre la unidad clínica local y la de referencia.

En general, el curso evolutivo de la HP es de deterioro progresivo con episodios intercurrentes de descompensación. El seguimiento clínico debe mantenerse hasta que se produzca la muerte o se realice el trasplante. En las fases avanzadas e irreversibles de la enfermedad, se debe considerar los cuidados paliativos del paciente de común acuerdo con éste, el entorno familiar, la unidad clínica local y la unidad de referencia.

TABLA 9. Plazos de las actuaciones

Desde la sospecha clínica de HAP o HPTC a la realización del estudio ecocardiográfico	Menos de 4 semanas
Desde la solicitud de derivación a la unidad de referencia a la realización del cateterismo cardiaco derecho	Menos de 6 semanas
Desde la realización del cateterismo al inicio del tratamiento	Menos de 15 días
Ingreso en el centro de referencia en caso de complicación grave	Menos de 2 días

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Unidades de referencia

Recientemente, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, junto con la Sociedad Española de Cardiología, en un documento de consenso nacional²⁸, y la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Respiratoria Europea en las guías clínicas europeas²⁸ han efectuado recomendaciones sobre las prestaciones y el volumen de actividad de las unidades de referencia en HP, que se resumen en la tabla 10.

En determinadas circunstancias, los pacientes con HP requieren procedimientos altamente especializados que no forman parte de las atribuciones propias de las unidades de referencia. Estas situaciones se plantean específicamente en la HPTC (endarterectomía pulmonar), las cardiopatías congénitas, la HAP hereditaria y la portopulmonar y en el trasplante pulmonar o cardiopulmonar. Las unidades de referencia deberán actuar de forma coordinada y tener protocolos de derivación preestablecidos con las unidades subespecializadas para atender adecuadamente estos casos.

CONCLUSIONES

Recientemente se han producido importantes avances en el conocimiento de la biopatología, el diagnóstico, la epidemiología y el pronóstico de los pacientes con HAP que han permitido mejorar notablemente la calidad y la eficacia de su atención clínica, aunque todavía no se ha conseguido su curación. El diagnóstico correcto y la estimación multifactorial del pronóstico son aspectos clave en este proceso y requieren experiencia y capacitación técnica para conseguir un resultado óptimo. Por ello es necesario estructurar la organización asistencial y establecer una vía clínica para los pacientes con HAP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberà JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34:888-94.
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54 Suppl 1:S43-54.
4. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1573-619.
5. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation.* 2009;120:992-1007.
6. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;44:14-30.
7. Machado R, Eickelberg O, Elliott G, Geraci M, Hanaoka M, Loyd JE, et al. Genetics and genomics of PAH. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54 Suppl S:S32-42.
8. Szymf B, Yaici A, Girerd B, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration.* 2007;74:123-32.
9. Suberviola V, Escribano P, Morales P, Jiménez C, Flox A, Delgado JF, et al. El desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con síndrome de aceite tóxico ¿puede estar determinado genéticamente? Estudio del BMPR2. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62 Supl 3:156.
10. Szymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1377-83.
11. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;175:A713.
12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
13. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JVV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:104-9.
14. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010;137:376-87.
15. Jiménez C, Escribano P, Barberà JA, Román A, Sánchez Román J, Morales P, et al. Epidemiología de la HAP en España: análisis preliminar del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP). *Rev Esp Cardiol.* 2009;62 Supl 3:58.
16. Humbert M. Epidemiología de la hipertensión arterial pulmonar. En: Peacock AJ, Barberà JA, editores. Estrategias terapéuticas en hipertensión arterial pulmonar. Oxford: Clinical Publishing; 2009. p. 21-32.
17. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics —2010 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:e46-e215.
18. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1119-26.
19. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54 Suppl:S85-96.
20. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26:586-93.
21. Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S55-6.
22. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Hosten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:615-21.
23. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:735-40.
24. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104:2797-802.
25. Sanz J, Fernández-Friera L, Moral S. Técnicas de imagen en la evaluación del ventrículo derecho y la circulación pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:209-23.
26. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:2539-50.
27. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:65-70.
28. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:170-84.
29. Soto FJ, Klecka JF. Cardiopulmonary hemodynamics in pulmonary hypertension: pressure tracings, waveforms and more. *Advances in pulmonary hypertension.* 2008;7:387-92.
30. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009;136:37-43.
31. McLaughlin VV, McGoorn MC. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006;114:1417-31.
32. Groepenhoff H, Vonk-Noordergraf A, Boonstra A, Spreeuwenberg M, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:1725-32.
33. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:159-73.
34. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB. NTproBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;29:737-44.
35. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp T, et al. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart.* 2006;92 Suppl 1:92-126.
36. Forfia P, Fisher MR, Mathai SC, Hosten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1034-41.