

hipertensión pulmonar

Qué aportan las nuevas guías de 2015 a la hipertensión pulmonar

Presentación

M.Á. Gómez Sánchez

Servicio de Cardiología. Hospital General Nuestra Sra. del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

En este número especial de *Avances en Hipertensión Pulmonar* se exponen los numerosos cambios que se han producido con ocasión de la publicación de las nuevas guías de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP) en 2015, respecto a la edición previa del año 2009.

Los artículos están actualizados e incluyen comentarios críticos de expertos en este campo, partiendo siempre de la revisión sistematizada de la evidencia científica. Se ofrece una clasificación clínica modificada muy útil tanto para el manejo de los pacientes como para su correcta inclusión en los ensayos clínicos controlados. Los avances en etiopatogenia y genética permiten clasificar determinadas formas según las distintas mutaciones genéticas halladas. Los cambios en la definición hemodinámica ayudan a mejorar el diagnóstico y manejo de la HP asociada a la cardiopatía del lado izquierdo del corazón.

La evaluación de la severidad permite estratificar el riesgo del paciente y definir adecuadamente los objetivos terapéuticos. Las herramientas empleadas evalúan aspectos clínicos, la tolerancia al ejercicio y la función del ventrículo derecho. Todos estos parámetros han sido seleccionados a partir del pronóstico de la enfermedad.

El algoritmo diagnóstico empieza con la sospecha de la enfermedad y utiliza el ecocardiograma para definir la probabilidad de que exista HP. Tras descartar las causas más comunes de HP, es obligado descartar la HP tromboembólica crónica (HP-TEC) y, de no existir ésta, debe contemplarse el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y sus formas asociadas. En este proceso diagnóstico se recomienda derivar a los pacientes a centros especializados.

En el algoritmo de tratamiento de la HAP, ahora más universal, se subraya también la importancia de las unidades especializadas en el manejo de la enfermedad. Los nuevos fármacos justifican su posicionamiento terapéutico, tras alcanzar los objetivos principales de mejorar el tiempo hasta el deterioro clínico y detener la progresión de la enfermedad. Los ensayos se caracterizan por un mayor número de pacientes, un tiempo de seguimiento más largo y unos objetivos más ambiciosos que la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos.

Por último, se dedica un capítulo a la HPTEC, con prevalencia creciente debido al aumento de la sospecha diagnóstica. Un diagnóstico correcto por parte de un equipo multidisciplinar permite en muchos casos realizar una endarterectomía, con la que la mayoría de pacientes logran la curación.

Dirección:

**Dr. Miguel Ángel
Gómez Sánchez**

Servicio de Cardiología.

Hospital General Nuestra Sra. del Prado.
Talavera de la Reina (Toledo)

S U M A R I O

Presentación

Miguel Ángel Gómez Sánchez

Definición

y clasificación de la hipertensión pulmonar

Diego Germán Rojas Tula, Teresa Vargas Hidalgo

Diagnóstico y evaluación de la severidad

Antonio Roman Broto

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Elena Bollo de Miguel

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

A. Eixerés Esteve, M.J. López Gude, E. Pérez de la Sota, J. Centeno Rodríguez, C. Muñoz Guijosa, J.M. Cortina Romero

Hipertensión pulmonar por enfermedades cardiacas y pulmonares

Adolfo Baloira Villar



Definición y clasificación de la hipertensión pulmonar

Diego Germán Rojas Tula, Teresa Vargas Hidalgo

Servicio de Neumología.
Hospital General Nuestra Señora del Prado.
Talavera de la Reina (Toledo)

La reciente actualización de las guías ERS/ECS, recoge los avances en la caracterización hemodinámica y el conocimiento de diferentes subtipos de HP, permaneciendo abiertas a futuras modificaciones, a medida que dichos conocimientos vayan incorporándose.

En el segundo Congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar (HP), celebrado en Evian (Francia) en 1998, se estableció la actual clasificación de la HP en 5 grupos que tenían similitudes fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. Desde entonces, la clasificación se ha ido actualizando, con una última clasificación establecida en el Congreso de Niza en 2013, modificada en las recientes normativas publicadas por la European Society of Cardiology (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) en 2015¹.

Definición

La HP es una condición hemodinámica y fisiopatológica definida como un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, calculada por el cateterismo cardiaco derecho^{1,2}.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por la presencia de HP precapilar, definida por una presión en cuña de la arteria pulmonar (PCAP) ≤ 15 mmHg, en ausencia de otras causas de HP precapilar. Las nuevas guías introducen en la definición la resistencia vascular pulmonar (RVP), que debe ser mayor de 3 unidades Wood (UW). Sin embargo, cualquier error en el que se incurra al determinar el gasto cardiaco (GC) afectará al valor calculado de la RVP. Esto puede llegar a ser importante en los estados de bajo GC que se observan con frecuencia en la insuficiencia cardiaca³.

Los términos de HP pasiva y reactiva que se diferenciaban si el gradiente transpulmonar (GTP) era ≤ 12 o > 12

mmHg, respectivamente, desaparecen en las recientes normativas, ya que se reconoce la importancia de un componente precapilar en algunos casos de HP asociados a enfermedad cardiaca izquierda⁴. El GTP está influenciado por todos los factores determinantes de la PAPm, que incluyen el volumen sistólico, la resistencia, la presión de llenado de la aurícula izquierda y la *compliance* de la arteria pulmonar, lo que hace que este parámetro no permita diferenciar claramente la presencia o ausencia de enfermedad vascular pulmonar. La actual normativa incorpora el término de gradiente de presión diastólico (GPD), que es la diferencia de la presión diastólica de la arteria pulmonar y la PCAP. Este parámetro está menos influenciado por la PCAP en cualquier nivel de volumen sistólico, y permite identificar de forma más fiable a los pacientes con HP que presentan un remodelado vascular significativo y un incremento en la mortalidad⁵.

Según lo expuesto anteriormente, se han determinado 2 subgrupos de HP poscapilar: a) HP aislada poscapilar, si el GPD es < 7 mmHg y/o la RVP ≤ 3 UW, y b) HP combinada pre/poscapilar, si el GPD es ≥ 7 mmHg y/o la RVP > 3 UW (figura 1).

Clasificación

Algunas condiciones nuevas frecuentemente encontradas en niños se han incluido en diferentes grupos clínicos con el fin de proporcionar una amplia clasificación que sea apropiada para pacientes adultos y pediátricos¹.

Las principales modificaciones realizadas en Niza 2013 (tabla 1 en rojo) y en la guía ESC/ERS 2015 (tabla 1 en azul) con respecto a la clasificación previa de Dana Point 2008 son las siguientes:

Grupo 1

En Niza 2013 se añaden nuevas mutaciones responsables de la HAP he-

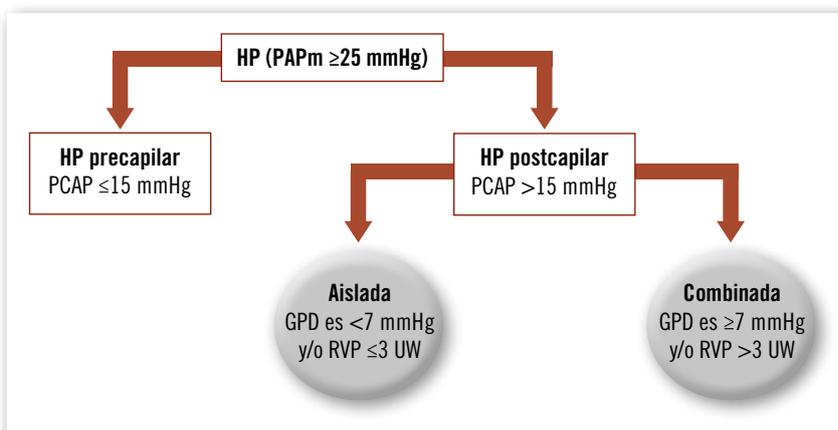


Figura 1. Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar. GDP: gradiente de presión diastólico; HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCAP: presión en cuña de la arteria pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood

Tabla 1. Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar 2015

1. Hipertensión arterial pulmonar		2. HP debida a enfermedad cardiaca izquierda	3. HP debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia	4. HPTC y otras obstrucciones de la arteria pulmonar	5. HP con mecanismo incierto o multifactorial
1.1 Idiopática 1.2 Heredable 1.2.1 Mutación BMPR2 1.2.2 Otras mutaciones 1.3 Inducida por fármacos y toxinas 1.4 Asociado con: 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'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar 1'.1 Idiopática 1'.2 Heredable 1'.2.1 Mutación EIF2AK4 1'.2.2 Otras mutaciones 1'.3 Inducida por fármacos, toxinas y radiación 1'.4 Asociada con: 1'.4.1 Enfermedad del tejido conectivo 1'.4.2 Infección por VIH 1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo 2.2 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo 2.3 Enfermedad valvular 2.4. Obstrucción del tracto de entrada/salida del corazón izquierdo congénita/adquirida y miocardiopatías 2.5 Estenosis de venas pulmonares congénita/adquirida	3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos 3.4 Trastorno respiratorio del sueño 3.5 Trastornos de hipoventilación alveolar 3.6 Exposición crónica a la alta altitud 3.7 Anomalías del desarrollo pulmonar	4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar 4.2.1 Angiosarcoma 4.2.2 Otros tumores intravasculares 4.2.3 Arteritis 4.2.4. Estenosis congénita de arterias pulmonares 4.2.5 Parásitos (hidatidosis)	5.1. Desórdenes hematológicos: anemia hemolítica crónica, desórdenes mieloproliferativos esplenectomía 5.2. Desórdenes sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfagioleiomiomatosis 5.3 Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos 5.4 Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, HP segmentaria

BMPR2: receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2; EIF2AK4: factor de iniciación de traslación eucariótica 2 alfa quinasa 4; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

reditaria, algunas de ellas no relacionadas con la familia TGF- β (CAV-1, KCNK3). En las guías ERS/ERS 2015 las HAP hereditarias se clasifican en 2 subgrupos: las relacionadas con la mutación del BMPR2 (receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2), que afectan al 80% de las familias identificadas, y un subgrupo de otras mutaciones.

En la HAP inducida por fármacos y toxinas se incluyen nuevos fármacos como definitivamente relacionados con el desarrollo de HP: benfluorex, un derivado de fenfluramina, usado como antidiabético hipolipemiente; dasatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa empleado en LLC con cromosoma Philadelphia positivo se incluye como probable, y el interferón alfa y beta y los análogos de anfetaminas como posiblemente relacionados. Se modifica el riesgo, de posible a definitivo, de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina,

que pueden favorecer el desarrollo de HP persistente en el recién nacido (HPPRN) en las mujeres embarazadas, especialmente en la segunda mitad de la gestación.

El grupo 1' (enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar) se ha expandido ante nuevos hallazgos, subclasificándose en HAP idiopática, heredable, inducidas por drogas, toxinas y radiación y asociadas.

Se crea un subgrupo diferente dentro del grupo 1 (1'') para la HAP persistente del recién nacido (previamente incluido en el grupo 1) por su diferente mecanismo fisiopatológico y aproximación terapéutica⁶.

Grupo 2

Se incluyen las cardiopatías pediátricas congénitas o adquiridas, como la obstrucción del tracto de entrada/salida del corazón izquierdo, la estenosis

de venas pulmonares y las miocardiopatías. Además, se actualiza la clasificación de cardiopatías congénitas asociadas a HP.

Grupo 4

Se incluyen, además de la HP tromboembólica crónica (HPTC), otras causas de obstrucción de la arteria pulmonar, como el angiosarcoma, otros tumores intravasculares, la arteritis, la estenosis pulmonar arterial congénita y los parásitos.

Grupo 5

Se pasa la anemia hemolítica crónica del grupo 1 al grupo 5, teniendo en cuenta las diferencias anatomopatológicas (ausencia de lesiones plexiformes), y hemodinámicas (baja RVP y alto GC) con las otras formas de HAP, así como la falta de evidencia para el uso de fármacos específicos. Además, se añade la HP segmentaria, que puede aparecer por causas congénitas o adquiridas (posquirúrgicas) cuando se

establece un *shunt* sistémico pulmonar que induce el remodelado vascular en los territorios irrigados.

Comentario

La nueva clasificación incorpora los conocimientos recientes de los diferentes grupos de HP, manteniendo la utilidad clínica en el enfoque terapéutico, si bien los fármacos específicos deben obtener evidencias sobre su eficacia en cada uno de los subgrupos de HP, y su utilidad no es extrapolable a pesar de las similitudes fisiopatológicas con otras entidades del mismo grupo de clasificación.

Por otra parte, la clasificación no refleja la prevalencia de las distintas formas de HP, lo que puede magnificar

la importancia del grupo 1 frente a otras formas de HP que son, con mucho, más prevalentes (grupos 2 y 3).

Bibliografía

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67-119 [Epub 2015 Aug 29].
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratami-

ento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(12): 1.464. e1-e58.

3. Guazzi M, Borlaug B. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda. *Circulation*. 2013; 25-41.
4. Vachiery JL, Adir Y, Barberá JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *JACC*. 2013; 62(25) Supl D: 100-108.
5. Sánchez García M, García Lunar I, Sayago Silva I, Gómez Bueno M, Segovia J. Actualización en hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda: diagnóstico y tratamiento. *Av Hipertens Pulmon*. 2013; 26: 1-5.
6. Lau EMT, Humbert M. A critical appraisal of the Updated 2014 Nice pulmonary hypertension classification system. *Can J Cardiol*. 2015; 31: 367-374.
7. Cajigas HR, Awdish R. Classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev*. 2015 [Epub ahead of print].



Diagnóstico y evaluación de la severidad

Antonio Roman Broto

Servicio de Neumología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

- «El diagnóstico hemodinámico de la hipertensión arterial pulmonar continúa siendo fundamental».
- «La evaluación del riesgo del paciente, tanto inicial como continuada, es una herramienta propuesta en las últimas guías que parece más útil y adecuada que las previas».

Los importantes avances en la hipertensión pulmonar producidos en los últimos años han permitido la edición periódica de guías de práctica clínica que definen las pautas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes. Cronológicamente, en el año 2009 se publicaron las guías avaladas por tres sociedades científicas¹ que han sido el punto obligado de referencia en los últimos 6 años. Recientemente, en el año 2015 se ha publicado nuevas guías también con el aval de las mismas sociedades^{2,3}. En este capítulo revisamos de forma crítica cuáles son las aportaciones de 2015 en el diagnóstico y en el establecimiento de la severidad.

Diagnóstico de hipertensión pulmonar

Las guías de 2009 y 2015 son muy similares en los primeros capítulos sobre presentación clínica, electrocardiograma, radiología torácica y función pulmonar. En el capítulo de ecocardiografía, en 2015 se mejoran los esquemas que establecen la probabilidad de hipertensión pulmonar, tanto basados en la velocidad de regurgitación tricuspídea como en otros signos ecocardiográficos. En este sentido, se añaden parámetros de relación de diámetro entre los dos ventrículos, el *flattening* o el índice de excentricidad. También se incluyen el tiempo de aceleración pulmonar o la velocidad de

regurgitación tricuspídea temprana en diástole o el tamaño de la arteria pulmonar, el tamaño y comportamiento de la vena cava inferior o el área de la aurícula derecha mayor de 18 cm², como signos que se añaden a la regurgitación tricuspídea para sospechar el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

Otros aspectos de la evaluación diagnóstica, como la gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión, la tomografía computarizada, la resonancia cardíaca, los biomarcadores en sangre y la ecografía abdominal, figuran con un papel similar tanto en las guías de 2009 como en las de 2015. El cateterismo derecho

diagnóstico y la realización de la prueba aguda de vasorreactividad pulmonar continúan esencialmente como en 2009, y también los criterios de positividad de la prueba vasodilatadora. En este capítulo se hace hincapié en la necesidad de que estas exploraciones se realicen en centros expertos. También se establecen más claramente las indicaciones de cateterismo derecho que se resumen en 2 tablas que se basan en la clase de evidencia que apoya cada indicación y el nivel de la misma.

Aparecen en 2015 por primera vez las recomendaciones de un estudio genético en el diagnóstico, que resalta el seguimiento de las regulaciones de cada país y los problemas éticos que puede plantear. Sin embargo, está claro que cada vez hay más conocimientos de mutaciones que incluyen no sólo a *BMPR2*, sino también otros genes, como *ACVRL1*, *ENG*, *KCNK3*, *CAVI*, etc. También es importante conocer que en la enfermedad venooclusiva la presencia de mutaciones *ELF2AK4* es diagnóstica de la misma y, por tanto, de gran utilidad potencial en el establecimiento del diagnóstico.

El algoritmo diagnóstico en 2009 y en 2015 presenta varias diferencias conceptuales muy importantes. En primer lugar, desde un momento temprano del proceso diagnóstico se recomienda remitir al paciente a un centro experto, de tal forma que el cateterismo siempre se realizaría en este tipo de centros. Esto no estaba tan claro en 2009. Otro aspecto conceptual muy relevante es la desaparición del concepto de «hipertensión pulmonar desproporcionada», que aparecía asociada a la hipertensión pulmonar de los grupos 2 y 3 en las guías de 2009. La razón más importante para ese cambio es lo confuso del concepto y cómo establecerlo. Por tanto, ahora se hablará de pacientes con hipertensión pulmonar de los grupos 2 o 3, que puede ser moderada o grave.

Evaluación de la severidad o gravedad

Respecto a 2009, las guías actuales aportan algunas novedades y un mayor

refinamiento en la evaluación de la gravedad. Desde el punto de vista de la clínica, se continúa dando una importancia muy relevante a la clase funcional de los pacientes y sus variaciones como parámetro pronóstico fiable y robusto, aun reconociendo que existe una variabilidad interindividual. En 2015 se reconoce el valor de la clase funcional en el seguimiento, a raíz de 2 publicaciones posteriores a 2009^{4,5} que establecen el gran valor de la respuesta al tratamiento. Los parámetros ecocardiográficos continúan sin demasiados cambios, y una evaluación ecocardiográfica de la severidad ha de incluir una descripción del tamaño de las cámaras cardíacas, especialmente las derechas, la magnitud de la regurgitación tricuspídea, el índice de excentricidad del ventrículo izquierdo y el comportamiento contráctil del ventrículo derecho. Una aportación de las guías de 2015 es la inclusión de la ecocardiografía de ejercicio como herramienta que potencialmente proporciona información de la función del ventrículo derecho, y se apoya en una publicación de 2013⁶. Por último, las guías de 2015 reconocen por primera vez que la resonancia magnética cardíaca es más precisa para la evaluación de la morfología del ventrículo derecho. Asimismo, otros factores pronósticos medibles con resonancia incluyen la medición del gasto cardíaco y el volumen del ventrículo derecho. Todo ello sugiere un papel de la resonancia en el seguimiento de estos pacientes.

El papel de la hemodinámica en la evaluación de la severidad continúa siendo muy relevante, y los parámetros pronósticos más importantes continúan siendo la presión en la aurícula derecha, el índice cardíaco y la saturación venosa mixta. En 2015 se añade que aunque la presión media de la arteria pulmonar no proporciona una información pronóstica, sí que lo hace en los pacientes respondedores a los antagonistas del calcio. También se considera que existe poca información sobre la medición del gasto cardíaco por técnicas no invasivas. Por último, las guías actuales reconocen que no hay información suficiente que provea una evidencia clara de que la realización de cateterismos cardíacos repeti-

dos en el seguimiento de los pacientes se asocie o no a un mejor pronóstico.

La capacidad de ejercicio medida con la prueba de la caminata de 6 minutos continúa siendo una exploración que provee información pronóstica, y debe indicarse en números absolutos. Se reconoce por primera vez que los cambios en esta prueba no proporcionan una información pronóstica. La prueba de ejercicio cardiopulmonar no está totalmente estandarizada para esta población, y de todas las variables que se pueden medir en esta prueba, el consumo de oxígeno es el parámetro pronóstico más empleado.

Se reconoce en las guías de 2015 que existe una proliferación de potenciales biomarcadores, pero nos seguimos quedando con el péptido natriurético tipo B (BNP).

El cambio más importante en este capítulo de las guías de 2015 respecto a las de 2009 es el abandono de la nomenclatura que definía a los pacientes como estable y satisfactorio, estable y no satisfactorio, e inestable y empeorando. Esta nomenclatura previa era algo confusa y, lo más importante, no proporcionaba una información pronóstica totalmente clara. En las guías actuales se ha optado por introducir el concepto de riesgo, que puede ser bajo, intermedio o alto. Un paciente presenta un riesgo bajo – que se define por una mortalidad estimada inferior al 5% en 1 año– si no tiene signos clínicos de fallo cardíaco, no han empeorado sus síntomas, no tiene síncope, está en clase funcional I o II, camina más de 440 m en la prueba de la caminata de 6 minutos, tiene un consumo de oxígeno >65% de los valores teóricos, unos valores de BNP normales, un área de la aurícula derecha <18 cm², ausencia de derrame pericárdico, presión en la aurícula derecha <8 mmHg, índice cardíaco ≥3,5 L/min/m² y SvO₂ >65%. Un paciente tiene un riesgo intermedio –definido como una mortalidad estimada entre el 5 y el 10% a 1 año– si no tiene signos de fallo derecho, tiene síntomas que progresan lentamente, especialmente disnea, pudiera presentar síncope de ejercicio, está en cla-

AVANCES EN hipertensión pulmonar

se III, camina entre 165 y 440 m en la prueba de la caminata de 6 minutos, tiene un consumo de oxígeno entre el 35 y el 65% de su valor teórico, cifras de BNP algo elevadas, área de aurícula derecha entre 18 y 26 cm², ausencia de derrame pericárdico, presión en la aurícula derecha entre 8 y 14 mmHg, índice cardíaco entre 2 y 2,4 L/min/m² y SvO₂ entre el 60 y el 65%. Por último, se considera que un paciente presenta un riesgo alto –definido como una mortalidad estimada mayor del 10% en 1 año– si tiene signos de fallo derecho, síntomas que progresan rápidamente, especialmente disnea, presenta síncopec repetidos, está en clase IV, camina menos de 165 m en la prueba de la caminata de 6 minutos, tiene un consumo de oxígeno <35% de su valor teórico, cifras de BNP muy elevadas, área de aurícula derecha >26 cm², presencia de derrame pericárdico, presión en la aurícula derecha >14 mmHg, índice cardíaco <2 L/min/m² y SvO₂ <60%.

Claramente, las guías recomiendan evaluar a los pacientes en función de estos parámetros, aunque, obviamente, no es necesario disponer de todos en cada visita. Además, se deben evaluar otros factores que no son modificables con el tratamiento y su impacto, como la edad, el sexo o la comorbilidad y la fragilidad de los pacientes. A la pregunta de cuán-

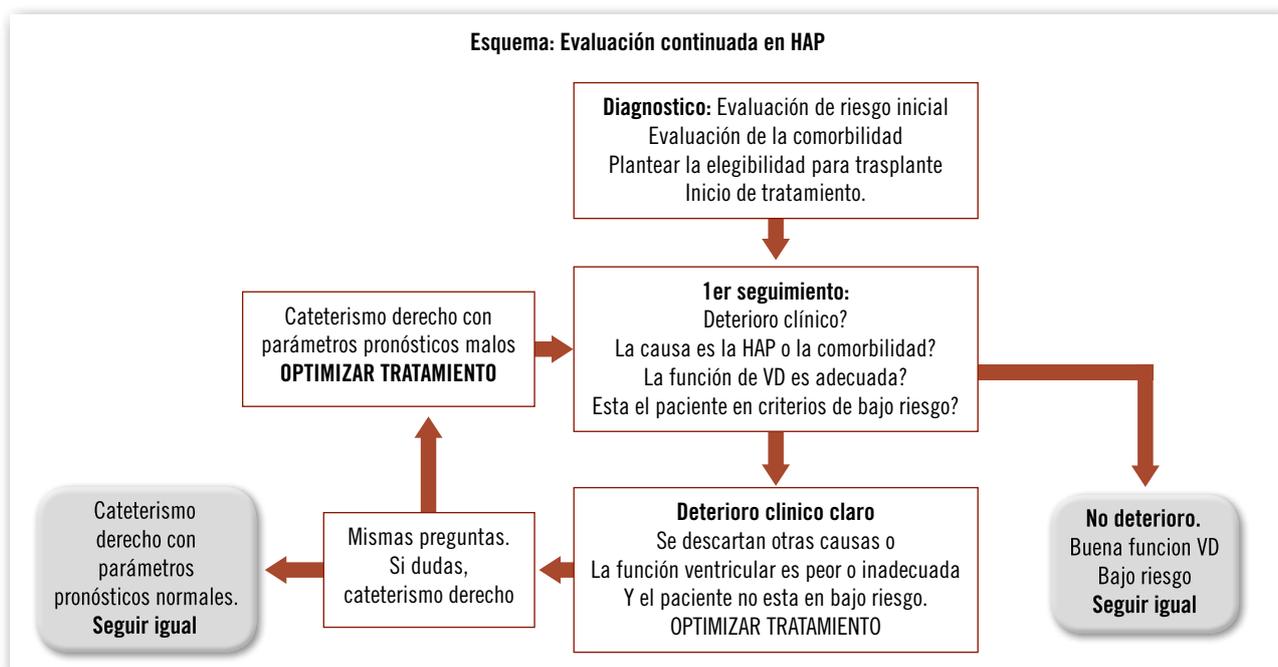
do se ha de evaluar a los pacientes, parece claro que de las guías se deriva una evaluación completa invasiva y no invasiva con periodicidad anual y siempre que el paciente empeore. En medio quedarían las evaluaciones simplificadas.

En definitiva, las guías de 2015 atribuyen un papel muy relevante a los centros expertos en el diagnóstico y el seguimiento, y la monitorización continuada del riesgo del paciente como mejor manera de tomar decisiones sobre el tratamiento. El objetivo, en general, es mantener al mayor número de pacientes posible en bajo riesgo con el tratamiento que sea necesario, aunque en el mundo real esto no siempre va a ser factible. Esta estratificación de los riesgos de los pacientes mejora significativamente las guías previas, haciendo un ejercicio más comprensible para el médico y los pacientes a la hora de tomar decisiones.

Bibliografía

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30(20): 2.493-2.537.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016; 37(1): 67-119.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 46(4): 903-975.
- Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012; 39(3): 589-596.
- Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 144(1): 160-168.
- Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation.* 2013; 128(18): 2.005-2.015.

Esquema: Evaluación continuada en HAP





Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Elena Bollo de Miguel

Servicio de Neumología. Complejo Asistencial Universitario de León. León

- «En la elección del tratamiento debe considerarse, además de la clase funcional, el perfil de riesgo del paciente».
- «La terapia de combinación inicial oral es una estrategia de tratamiento ya incluida en el algoritmo terapéutico».

Las últimas guías de práctica clínica de «Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar» de la European Society of Cardiology (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) se publicaron en 2009¹. En el corto periodo transcurrido hasta la publicación en 2015 de las nuevas guías ESC/ERS² se han producido novedades relevantes en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), con la aprobación de nuevos fármacos y la publicación de nuevas evidencias para su uso de forma combinada. Por tanto, se ha actualizado el algoritmo de tratamiento, que se estructura en 3 niveles:

1. Medidas generales y terapia de apoyo.
2. Tratamiento inicial con fármacos específicos según la gravedad y el pronóstico de los pacientes, y el grado de recomendación y nivel de evidencia para cada fármaco o combinación de fármacos.
3. Valoración de la respuesta clínica al tratamiento instaurado y papel de la terapia de combinación y el trasplante pulmonar en caso de respuesta clínica inadecuada.

Medidas generales y terapia de apoyo

Aunque en la publicación derivada del 5.º Simposio Mundial sobre HP, celebrado en Niza en 2013³, se sugería que la recomendación sobre el ejercicio físico supervisado debería elevarse a clase I, nivel de evidencia A, finalmente en estas guías se ha mantenido la clase IIa y el nivel de evidencia B. Sin embargo, con respecto al apoyo psicosocial, en las guías pasadas la clase de recomendación era IIa, con

nivel de evidencia C, y en las presentes se eleva a clase I, con el mismo nivel de evidencia, señalándose además la importancia de los cuidados paliativos en estos pacientes. Las recomendaciones sobre la terapia de apoyo incluyen también como novedad la no indicación del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta e ivabradina en los pacientes con HAP, a menos que se requieran por la presencia de comorbilidades. Asimismo, se ha modificado la clase de recomendación para el tratamiento con anticoagulantes orales en pacientes con HAP idiopática, heredable y causada por el uso de anorexígenos, que pasa de «debería considerarse» (clase IIa) a «puede considerarse» (clase IIb), basándose en los resultados del ensayo SERAPHIN y de los registros COMPERA y REVEAL, publicados en 2014.

Tratamiento inicial

Las principales novedades de las nuevas guías son la inclusión de los fármacos que han sido aprobados desde la publicación de 2009 (macitentan, vardenafilo, riociguat y selexipag), la inclusión en el algoritmo terapéutico del concepto de «riesgo» y la discusión sobre la terapia de combinación.

En el grupo de los antagonistas del receptor de la endotelina (ARE), desaparece el sitaxentan, retirado del mercado por hepatotoxicidad y, como principal novedad, se añade un nuevo fármaco, el macitentan, un antagonista dual de los receptores de la endotelina.

La eficacia del macitentan ha sido evaluada en un ensayo controlado con distribución aleatoria (ECDA) dirigido por eventos⁴, que incluyó 742 pacientes con un promedio de tratamiento de 100 semanas. La variable principal del estudio fue el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el primer evento de una variable combinada de muerte, septostomía auricular, trasplante pulmonar, inicio de tratamiento con prostanoides i.v./s.c. o empeoramiento de la HAP. El macitentan redujo de forma significativa esta variable combinada de morbimortalidad y además demostró mejoría en la capacidad de ejercicio de los pacientes, tanto con su uso en monoterapia como en terapia de combinación.

Entre los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPD5) aparece un nuevo fármaco, el vardenafilo, que ha demostrado eficacia administrado en monoterapia, en la capacidad de ejercicio, las variables hemodinámicas y el tiempo hasta el empeoramiento clínico⁵.

Otra novedad importante es la inclusión de un segundo fármaco, el riociguat, estimulador de la enzima guanilato ciclasa soluble que actúa en la vía del óxido nítrico/GMP cíclico (GMPc), aumentando la producción de GMPc. En el ensayo PATENT-1, con 443 pacientes (un 50% no tratados, un 43% tratados con un ARE y un 6% con un análogo de la prostaciclina), se tituló de forma individualizada la dosis de riociguat hasta 2,5 mg 3 veces al día⁶, con resultados favorables en la capacidad de ejercicio, variables hemodi-

AVANCES EN hipertensión pulmonar

námicas, clase funcional (CF) y tiempo hasta el empeoramiento clínico.

Dentro de los análogos de prostaciclina (PC) y agonistas de los receptores de PC destacan dos novedades: la incorporación del treprostinil oral, tras la publicación de un ECDA con el fármaco en monoterapia, que alcanzó el objetivo principal de mejoría en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) en 12 semanas⁷, y la presencia de otro fármaco nuevo, el selexipag. El selexipag es un agonista selectivo del receptor de la PC, cuya eficacia se ha evaluado en un ECDA con 1.156 pacientes⁸, la mayoría de los cuales recibían ya tratamiento con ARE y/o IPD5. Este fármaco mostró una reducción del 39% ($p < 0,001$) con respecto a placebo en el riesgo de eventos de morbimortalidad (muerte por cualquier causa, hospitalización por empeoramiento de HAP, trasplante pulmonar o septostomía auricular, inicio de tratamiento con prostanoideos parenterales o con oxígeno-terapia crónica).

Terapia de combinación

Actualmente es posible el uso de múltiples combinaciones de fármacos, para actuar sobre las 3 vías patogénicas implicadas en el desarrollo de la HAP. Esta terapia de combinación puede administrarse de forma secuencial si no se alcanzan los objetivos del tratamiento o ya desde su inicio.

Una importante novedad en las nuevas guías es la discusión relacionada con la terapia de combinación inicial o secuencial. En el algoritmo de 2009 la terapia de combinación tenía una clase de recomendación IIa, con nivel de evidencia B o C, y no se recogía específicamente ninguna combinación. En cambio, en el algoritmo actual aparecen 2 tablas de recomendaciones para las combinaciones, inicial y secuencial, y se estratifica el nivel de evidencia de acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

Respecto a la terapia de combinación secuencial, se establece un ma-

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento para los nuevos fármacos en la HAP (grado de recomendación/nivel de evidencia)

Fármaco		CF II	CF III	CF IV
Macitentan	Monoterapia	I B	I B	IIb C
	Combinación (sildenafil)	I B	I B	IIa C
Vardenafil	Monoterapia	IIb B	IIb B	IIb C
Riociguat	Monoterapia	I B	I B	IIb C
	Combinación (bosentan)	I B	I B	IIa C
Selexipag	Monoterapia	I B	I B	
	Combinación (ARE/IPD5)	I B	I B	IIa C

ARE: antagonistas del receptor de la endotelina; CF: clase funcional; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IPD5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

yor grado de recomendación para los nuevos fármacos, ya que han sido evaluados en ensayos que incluían pacientes con tratamiento previo. Así, las combinaciones de macitentan añadido a sildenafil, riociguat añadido a bosentan y selexipag añadido a un ARE o IPD5, tienen una clase de recomendación I y un nivel de evidencia B, en CF II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La terapia de combinación inicial se establece en pacientes en CF II y III, con una clase de recomendación I y un nivel de evidencia B, para ambrisentan con tadalafil. Esta recomendación deriva del estudio AMBITION⁹, que demuestra que esta combinación se asocia a una reducción del 50% en un objetivo primario compuesto de morbimortalidad (muerte, hospitalización, progresión de la HAP y respuesta clínica insatisfactoria), comparado con ambrisentan o tadalafil en monoterapia. Para otras combinaciones de ARE e IPD5, el grado de recomendación es menor.

También se recogen los resultados de un reciente estudio abierto⁸ que ha demostrado que el triple tratamiento combinado inicial (incluyendo epoprostenol i.v.) en pacientes en CF III y IV presenta llamativos resultados hemodinámicos y funcionales, mantenidos a largo plazo.

Además, se han señalado de forma especial los fármacos con objetivos

principales en los ECDA de tiempo hasta el deterioro o fracaso clínico, o que han demostrado una reducción en la mortalidad por cualquier causa (epoprostenol, macitentan, selexipag y la combinación ambrisentan/tadalafil) (tabla 1).

Finalmente, no se ha modificado la recomendación para el trasplante pulmonar en pacientes con terapia de combinación máxima y una respuesta clínica inadecuada.

Comentario

Tras todas estas recomendaciones se establece el nuevo algoritmo de tratamiento, que añade una importante novedad respecto al previo (figura 1). Cuando se considera el tratamiento inicial, se indica que los pacientes deberían estratificarse de acuerdo a su CF, pero también según el riesgo, bajo/intermedio o alto. Aunque estos grupos de riesgo bajo/intermedio y de riesgo alto se corresponden a grandes rasgos con las CF II-III y IV de la OMS, respectivamente, algunos pacientes en CF III pueden clasificarse como de alto riesgo si se consideran otros factores pronósticos (distancia recorrida en la PM6M, función ventricular derecha, parámetros hemodinámicos, etc.). Para los pacientes clasificados de alto riesgo se aconseja la terapia de combinación inicial, que debería incluir epoprostenol i.v. Quizás el mayor cambio esté en la recomendación de que también se debería ofrecer a

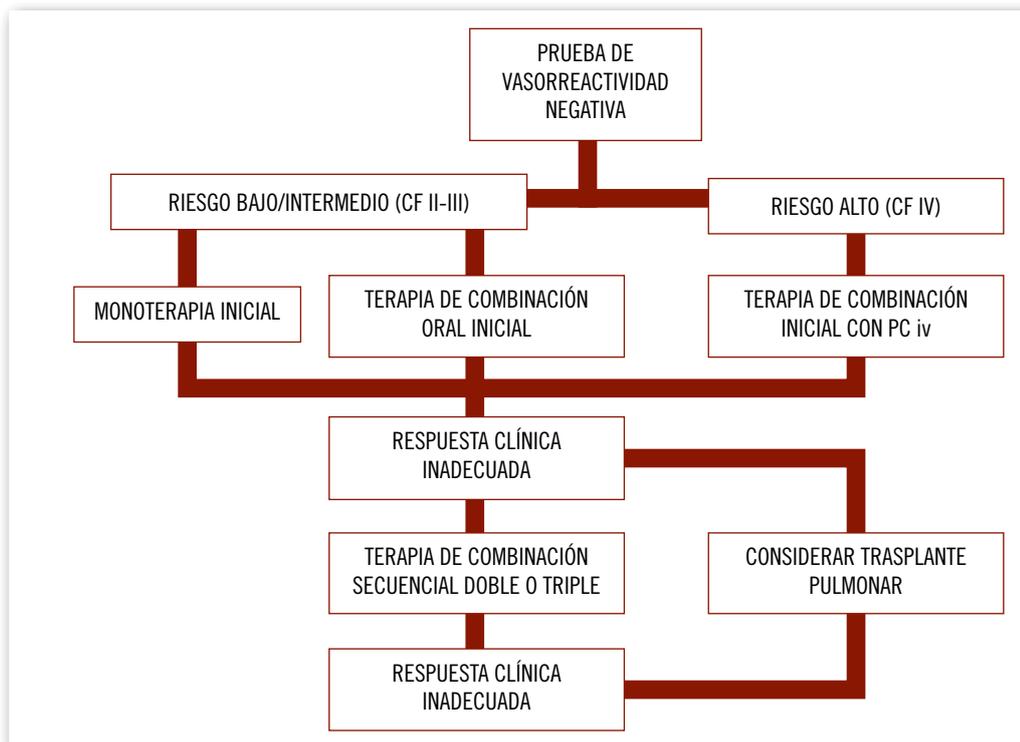


Figura 1. Algoritmo de tratamiento (modificado de Galiè et al1)

los pacientes de riesgo bajo o intermedio la terapia de combinación inicial. Sin embargo, el nuevo algoritmo de tratamiento ha adoptado una prudente estrategia, colocando al mismo nivel la monoterapia y la combinación como alternativas aceptables para los pacientes de riesgo bajo/intermedio. La terapia de combinación secuencial, doble o triple, estaría indicada en caso de una respuesta clínica inadecuada.

Quedan pendientes dos grandes cuestiones en la terapia combinada. La primera, si la terapia de combinación inicial es superior a una estrategia óptima de terapia de combinación secuencial, con objetivos exigentes del tratamiento que coloquen a los pacientes en una categoría de bajo riesgo, y en la cual el tratamiento adicional se añade si estos objetivos no se cumplen en una revisión temprana (3 meses) tras iniciar la monoterapia. La segunda es que no existen ensayos aleatorizados frente a frente que hayan valorado los resultados de diferentes tratamientos combinados en la HAP, y es improbable que tales ensayos se lleven a cabo en un futuro próximo.

Tras la publicación de las nuevas guías ESC/ERS disponemos de más fármacos, con un nivel de evidencia mayor respecto a su eficacia, y tenemos más información sobre su uso de forma combinada. Pero, a su vez, las estrategias de tratamiento actual de la HAP son mucho más complejas y quedan muchas preguntas por responder, como el papel de la anticoagulación y los anticoagulantes orales de acción directa en la HAP, la elección entre las múltiples combinaciones de fármacos posibles, el tratamiento inicial con selexipag y las posibilidades de la triple terapia de combinación oral.

Bibliografía

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46: 903-975.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30: 2.493-2.537.

3. Galiè N, Corris P, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 Suppl D: 60-72.
4. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369: 809-818.
5. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 1.723-1.729.
6. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369: 330-340.
7. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013; 127: 624-633.
8. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2.522-2.533.
9. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014; 43: 1.691-1.697.
10. Galiè N, Barberá JA, Frost A, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015; 379: 834-844.



Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

A. Eixerés Esteve, M.J. López Gude, E. Pérez de la Sota, J. Centeno Rodríguez, C. Muñoz Guijosa, J.M. Cortina Romero

Servicio de Cirugía Cardíaca. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

- La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una causa potencialmente curable de hipertensión pulmonar (HP). El tratamiento de elección es la tromboendarterectomía pulmonar (TEA), y es el único que aumenta significativamente la supervivencia.
- La gammagrafía de ventilación/perfusión es la técnica recomendada para el cribado de la HPTEC. La angiografía pulmonar selectiva es el *gold standard* para su diagnóstico y confirmación. En centros con experiencia, la angiotomografía computarizada pulmonar también puede considerarse una técnica precisa para la confirmación.
- El tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea debe ser un escalón terapéutico en las complicaciones asociadas a la TEA en los pacientes más graves. Su existencia es obligada para los centros de referencia en TEA.
- La angioplastia con balón de arterias pulmonares puede ser una opción en pacientes con HPTEC no candidatos a cirugía en centros con experiencia.
- El riociguat se recomienda en pacientes sintomáticos que presenten HP residual/recurrente tras la TEA o sean inoperables.
- Los fármacos de la HP se pueden usar *off-label* en pacientes sintomáticos inoperables o con HP residual/recurrente. El tratamiento médico nunca debe retrasar la cirugía de pacientes con HPTEC operable.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una enfermedad obstructiva de las arterias pulmonares, en la que no sólo intervienen las lesiones tromboembólicas, sino que se encuentra también un remodelado reactivo en las áreas obstruidas distales y en las no obstruidas. Su incidencia se estima en torno al 0,1-9% los primeros 2 años tras un episodio de tromboembolismo pulmonar (TEP)¹. Sin embargo, se trata de una enfermedad ampliamente infradiagnosticada, con un tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en centros expertos de 14 meses, lo cual lleva a un diagnóstico tardío en muchos casos.

No está indicado el cribado sistemático en el seguimiento de los pacientes con TEP agudo según la evidencia actual, pues no todos los casos de HPTEC presentan un episodio previo (aproximadamente un 75%). Sus principales factores de riesgo son los

siguientes: TEP (idiopático o recurrente), PAPs >50 mmHg en el momento de la TEP agudo, esplenectomía, osteomielitis, enfermedades inflamatorias intestinales... También podemos encontrar alteraciones de la coagulación (aproximadamente en un 30% de los casos) o estados protrombóticos (cirugía mayor, obesidad, enfermedad venosa crónica, cáncer, fracturas...).

El diagnóstico de HPTEC se basa en los resultados obtenidos después de, al menos, 3 meses de anticoagulación eficaz con el fin de discriminar esta afección de la TEP subagudo. Estos hallazgos son: PAP media \geq 25 mmHg con presión de enclavamiento de la arteria pulmonar \leq 15 mmHg, defectos de perfusión coincidentes en la gammagrafía pulmonar y signos diagnósticos específicos para la HPTEC objetivados en la angiotomografía computarizada (angio-TC) pulmonar multicorte, angiografía pulmonar con-

vencional o angiorresonancia magnética (membranas, estenosis, oclusiones totales o subtotales...).

El algoritmo diagnóstico de la HPTEC se muestra en la tabla 1. Al igual que en las anteriores guías, la gammagrafía pulmonar de V/Q sigue siendo la principal prueba de cribado de la HPTEC, con una alta sensibilidad y especificidad (96-97 y 90-95%, respectivamente)^{1,2}.

Una novedad de las guías actuales es el papel de la angio-TC pulmonar. Algunos estudios recientes muestran que tanto la gammagrafía de V/Q como la angio-TC pulmonar pueden ser métodos precisos para la detección de la HPTEC, con excelente eficacia diagnóstica en manos expertas (sensibilidad del 100%, especificidad del 93,7% y precisión del 96,5% para la gammagrafía, y porcentajes del 96,1%, 95,2% y 95,6%, respectivamente, para la angio-TC)¹. La angio-

Tabla 1. Diagnóstico de HPTEC		
Paso 1	Sospecha de HPTEC (signos, síntomas, antecedentes...)	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma • Gammagrafía de V/Q
Paso 2	Diagnóstico y confirmación de HPTEC*	<ul style="list-style-type: none"> • Angio-TC pulmonar • Angiografía selectiva pulmonar
Paso 3	Determinación de la operabilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Localización de la lesión • Cateterismo derecho • Comorbilidades • Valoración multidisciplinaria
HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Si existe posibilidad de HPTEC, hay que remitir al paciente a un centro con experiencia y completar el estudio.		

TC pulmonar, a diferencia de la gammagrafía de V/Q, es capaz de diferenciar las lesiones agudas de las crónicas. Cabe resaltar que, si bien permite detectar una enfermedad en las arterias pulmonares principales, lobares y segmentarias, esta técnica no es tan fiable para la detección de una enfermedad distal (ramas subsegmentarias), por lo que su sola realización no excluye la enfermedad. Puede ser un complemento para identificar otras complicaciones de la enfermedad, como dilatación de la arteria pulmonar (posible compresión de la arteria coronaria izquierda), colate-

rales hipertrofiadas de las arteriales bronquiales (pueden conducir a la hemoptisis), lesiones concomitantes en el parénquima pulmonar (enfisema, nódulos, infartos pulmonares, enfermedad intersticial), malformaciones de la pared torácica..., así como defectos de perfusión en el parénquima (en mosaico).

El cateterismo derecho es una herramienta de diagnóstico esencial, tanto preoperatoria como postoperatoria, pues las resistencias vasculares pulmonares postoperatorias son un factor pronóstico a largo plazo.

El paso final en el diagnóstico de esta enfermedad es la angiografía pulmonar selectiva, que permite apreciar las lesiones características de la HPTEC, como anillos estenóticos, membranas, irregularidades de pared, obstrucciones vasculares completas, afilamientos de los vasos, colaterales bronquiales..., y además es una gran ayuda para la determinación de la operabilidad. A pesar de los avances en las técnicas de imagen, la angiografía pulmonar sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico y la confirmación de esta enfermedad.

La tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección en la HPTEC (figura 1). En Europa, la mortalidad hospitalaria es inferior al 4,7%, e incluso menor en centros con experiencia^{1,2}. En nuestro centro, con un total de 147 pacientes intervenidos de TEA, la mortalidad hospitalaria se estima en el 5,5%, y se ha reducido a menos del 3% en los últimos 100 casos de la serie³. La mayoría de los pacientes presenta una importante mejora de los síntomas y una casi normalización de los parámetros he-

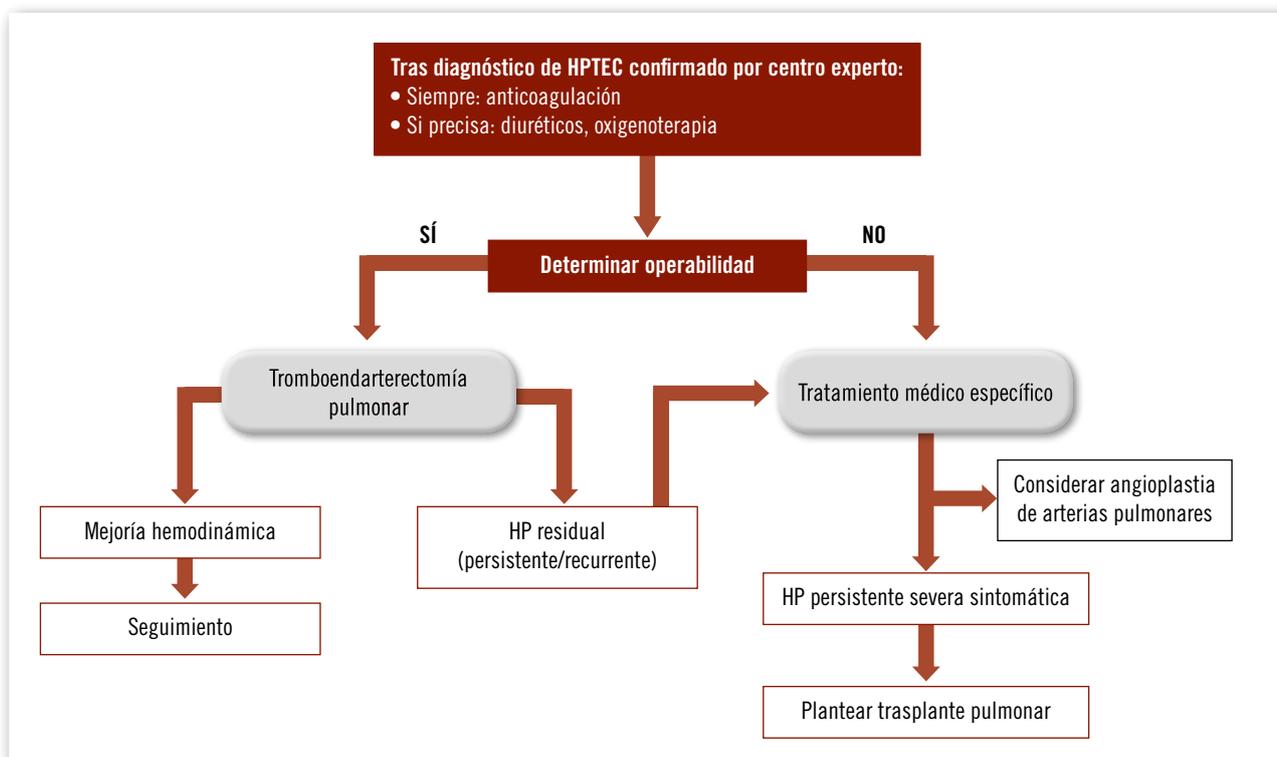


Figura 1. Algoritmo de tratamiento en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

modinámicos. Al contrario que en el TEP agudo, en la HPTEC se requiere la realización de una endarterectomía pulmonar bilateral hasta la capa media de las arterias pulmonares, que se lleva a cabo bajo hipotermia profunda (20 °C) y parada circulatoria sin perfusión cerebral a través de una esternotomía media. Es necesaria la parada circulatoria con hipotermia profunda para proporcionar un campo quirúrgico claro y ser capaz de realizar una verdadera endarterectomía (y no embolectomía) hasta las ramas subsegmentarias. Tras la TEA, es importante realizar un seguimiento de los pacientes en los centros de referencia de HPTEC y, al menos, una evaluación hemodinámica a los 6-12 meses de la intervención.

La operabilidad de los pacientes con HPTEC se determina por múltiples factores difícilmente estandarizables, y no establecidos claramente en las guías anteriores. Están relacionados con la idoneidad del paciente (edad, comorbilidad...), la hemodinámica, la obstrucción anatómica, la experiencia del equipo quirúrgico y la disponibilidad de recursos. La experiencia quirúrgica es difícil de determinar, pues realizar una correcta endarterectomía, especialmente en las ramas segmentarias y subsegmentarias, requiere un arduo entrenamiento por parte del profesional. En cuanto a las comorbilidades, se deben tener en cuenta las mismas que al realizar una circulación extracorpórea, pero teniendo en cuenta que se necesita también parada circulatoria. Otros factores que se deben tener en cuenta son la disfunción del ventrículo izquierdo, la enfermedad renal, la arteriosclerosis, la enfermedad pulmonar concomitante, la enfermedad cerebrovascular, el uso de inmunosupresores o corticoides...

En las nuevas Guías de Hipertensión Pulmonar de 2015 se establecen los criterios generales, que incluyen una clase funcional NYHA II-IV de la Organización Mundial de la Salud y la accesibilidad quirúrgica de trombos en las arterias principales, lobares o segmentarias, independientemente de la

función del ventrículo derecho y de la resistencia vascular pulmonar (RVP). La edad avanzada por sí misma no es una contraindicación para la cirugía, aunque no es una cirugía recomendada en pacientes octogenarios (ya que se triplica la mortalidad, con una supervivencia a largo plazo del 50%). La TEA en la enfermedad tipo III (clasificación de Jamieson) es más controvertida, aunque en estudios recientes se ha observado una reducción significativa de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) y de las RVP, incluso con RVP >1.000 din·s·cm⁻⁵, y una mortalidad perioperatoria similar, aunque con una mayor incidencia de HP residual.

Uno de los criterios utilizados para establecer la operabilidad en la HPTEC se basa en imágenes de alta calidad que definen la localización de la enfermedad y su accesibilidad durante la TEA. La clasificación de Jamieson (tipo I-IV) se determina en el momento de la cirugía y depende del material extraído, y no siempre coincide con lo sospechado por las pruebas prequirúrgicas. Por tanto, algunos autores afirman que no debería emplearse en el momento prequirúrgico para establecer la operabilidad de un paciente con HPTEC. Dado que durante la TEA se realiza una resección meticulosa de los trombos de las arterias segmentarias y subsegmentarias, con importancia pronóstica, desde 2013 se ha propuesto una nueva clasificación en la Universidad de California San Diego (UCSD) para identificar a los pacientes en quienes se realiza una endarterectomía subsegmentaria. La clasificación quirúrgica clásica (Jamieson) no describe adecuadamente el nivel de la resección del trombo en este grupo de pacientes, y es posible que algunos de ellos sean clasificados como «tipo IV» o enfermedad distal inoperable. Aunque no encontramos nada al respecto en las nuevas Guías de Hipertensión Pulmonar de 2015, este punto ya se discutió en la Reunión de París de HPTEC de 2014. El objetivo de esta nueva clasificación sería determinar el manejo, el pronóstico y la operabilidad, así como comparar las complica-

ciones en los distintos pacientes, idealmente de manera reproducible y preoperatoria.

A pesar de los buenos resultados, existen complicaciones específicas responsables de la mayoría de las muertes tras la cirugía: edema de reperfusión e hipertensión pulmonar residual. Frecuentemente aparecen de forma asociada, y cuando son severas, el tratamiento convencional es inefectivo. La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en el postoperatorio se recomienda como un estándar de atención en los centros con TEA para los casos graves. En estas nuevas guías, se recomienda el uso de ECMO venoarterial en el postoperatorio inmediato con edema de reperfusión, y ECMO venovenosa como puente al trasplante pulmonar urgente en la HP persistente severa aislada. La supervivencia de estos pacientes que precisan ECMO tras la cirugía se estima en torno al 40-60%, y las principales complicaciones por las que se indica esta técnica son el edema por reperfusión, el sangrado de la vía aérea y el fallo del ventrículo derecho (si la causa es exclusivamente la persistencia de HP residual, la supervivencia es aún más baja). Se requiere la aplicación de ECMO en aproximadamente el 4-6,5% de los casos. No obstante, sigue sin establecerse en estas guías los criterios de puente al trasplante o recuperación.

La definición de HP residual no está clara (qué medida se utiliza, qué unidades, cuánto tiempo tras la cirugía...), y su incidencia es de un 25-30% (cuanto más tarde se mide, la prevalencia es mayor). En la mayoría de los casos se produce por el aumento de la RVP, secundario no sólo a la obstrucción por el trombo, sino también al remodelado de los pequeños vasos (similar al de la HP primaria). Debemos sospecharla prequirúrgicamente en los pacientes que presenten cifras de presiones pulmonares desmesuradas en relación con las lesiones anatómicas observadas. Hay que recalcar que la persistencia de HP no es siempre un mal resultado, pues en

pacientes con unas presiones pulmonares prequirúrgicas muy elevadas, podemos reducir notablemente la RVP y la PAP, sin lograr eliminar la HP, consiguiendo una mejora importante de la sintomatología y la supervivencia.

El tratamiento médico básico en los pacientes con HPTEC consiste en la administración de anticoagulación y diuréticos, junto con oxigenoterapia si hay fallo cardíaco o hipoxemia. La anticoagulación se recomienda de por vida, aunque no se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad de los nuevos anticoagulantes orales. Además, disponemos de datos histopatológicos sobre las arterias más distales en la HPTEC similares a los que se observan en la HP idiopática, que proporcionan una justificación para el uso *off-label* de los medicamentos aprobados para la HP.

El tratamiento médico específico de la HPTEC está justificado en pacientes no operables o con HP residual/recurrente tras la TEA. No es una cantidad despreciable de pacientes, pues, según el Registro Europeo de HPTEC, aproximadamente un 17% presenta HP residual (PAPm >25 mmHg en la última medición en la unidad de cuidados intensivos) y hasta un 37% puede ser inoperable⁴. El uso de estos tratamientos en pacientes operables con una afectación hemodinámica severa como un puente a la TEA no presenta aún evidencia científica, pudiendo retrasar el momento de la cirugía y empeorar el pronóstico.

El antagonista dual de la endotelina, bosentán, se evaluó en el estudio BENEFIT⁵, sin conseguir un aumento en la distancia recorrida en el test de los 6 minutos (T6M), aunque con una discreta mejora de las RVP ($p < 0,0001$). Sin embargo, el estudio CHEST-1⁶, llevado a cabo con un esti-

mulador de la guanilato ciclasa soluble, el riociguat, ha sido el primero en conseguir objetivos realmente significativos. Se consiguió un aumento de 46 m en el T6M ($p < 0,001$), una disminución media de las RVP del 31% ($p < 0,001$), una disminución del pro-BNP y una mejora de la clase funcional de la NYHA; aunque el tiempo hasta el empeoramiento clínico se mantuvo sin cambios. Además, esta mejora fue mayor en el subgrupo de pacientes con HP residual tras la TEA. Es el primer medicamento aprobado para este tipo de pacientes.

Actualmente existen pocos estudios sobre el tratamiento preoperatorio en la HPTEC, y no se dispone de tratamientos aprobados para este fin. Aun así, muchos pacientes siguen un tratamiento específico en el momento de la TEA. Los estudios retrospectivos no constatan diferencias significativas en el resultado, pero sí muestran un retraso en la cirugía para los pacientes tratados médicamente. Se necesitan más estudios prospectivos para poder determinar este potencial beneficio, especialmente en pacientes con RVP muy altas o con una anatomía técnicamente difícil.

Una técnica que va ganando terreno en los últimos años es la angioplastia con balón de las arterias pulmonares. Aunque inicialmente presentó una tasa de complicaciones no despreciable (un 61% de edema pulmonar de reperfusión y un 17% de ventilación mecánica), recientemente los investigadores japoneses la han refinado. Así, mediante el uso de balones más pequeños, y limitando el número de segmentos vasculares pulmonares por sesión a un lóbulo, con ayuda de imágenes intravasculares, se ha disminuido significativamente la tasa de complicaciones (un 2% de edema pulmonar de reperfusión). Se necesita

una media de 4,8 sesiones por paciente para mejorar los parámetros de función del ventrículo derecho, cada una con sus complicaciones correspondientes, incluida la rotura del vaso y el edema por reperfusión. Aunque la angioplastia pulmonar con balón aún no se utiliza ampliamente, está ganando rápidamente el interés de muchos profesionales, pero se debe realizar únicamente en centros con HPTEC experimentados y de gran volumen. Hay que tener en cuenta que la durabilidad de este proceso y el riesgo de reestenosis aún requieren una evaluación.

Bibliografía

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2015 [DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317].
2. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(25): 92D-99D.
3. López Gude MJ, Pérez de la Sota J, Cortina Romero JM, et al. Tromboendarterectomía pulmonar en 106 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 502-508.
4. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011; 124: 1.973-1.981.
5. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 2.127-2.134.
6. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013; 369: 319-329.



Hipertensión pulmonar por enfermedades cardíacas y pulmonares

Adolfo Baloira Villar

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

- Las enfermedades del corazón izquierdo son la causa más frecuente de hipertensión pulmonar, pero su tratamiento se basa fundamentalmente en la enfermedad de base. Debe usarse la diferencia de presión diastólica para descartar la existencia de hipertensión precapilar asociada.
- Las enfermedades pulmonares crónicas en fases avanzadas pueden desarrollar hipertensión pulmonar. Cuando aparece en fases precoces, debe realizarse un estudio completo de hipertensión pulmonar.

Uno de los aspectos que ha cambiado notablemente en las nuevas guías respecto a la edición previa es el capítulo dedicado a la hipertensión pulmonar (HP) del grupo II, es decir, asociada a patología del corazón izquierdo, probablemente la causa más frecuente de HP. En estos últimos años se ha ampliado notablemente el conocimiento de la fisiopatología de este tipo de HP y ello ha permitido clasificar mejor a este tipo de pacientes. Por el contrario, el apartado dedicado a la HP asociada a enfermedades pulmonares e hipoxia no muestra apenas novedades reseñables.

Hipertensión pulmonar debida a enfermedad del corazón izquierdo

La HP secundaria a enfermedades del corazón izquierdo (HPCI) supone el grupo más frecuente de HP. No se conoce con precisión su prevalencia. Algunos estudios con ecocardiografía que incluyen a más de 1.000 pacientes obtienen porcentajes tan dispares como del 25-79% del total de pacientes con patología del corazón izquierdo. Cuando se ha empleado un cateterismo para valorar las presiones pulmonares, con un número de pacientes significativamente inferior, los valores oscilan entre el 23 y el 52%. Un estudio realizado en un centro de referencia para HP mostró que el 36% de los pacientes enviados para valoración presentaba HP en relación con la patología del corazón izquierdo. En general, la HP se asocia a una mayor severidad de la enfermedad cardíaca y suele im-

plicar más síntomas y menor tolerancia al esfuerzo.

La causa fundamental de la HPCI es un aumento de presión retrógrada en las venas y arterias pulmonares debido al incremento de la presión diastólica en la aurícula izquierda (AI). Existen 2 factores agravantes: la disminución de la distensibilidad de la AI y la presencia de insuficiencia mitral durante el ejercicio. Un incremento mantenido de la presión en las arterias pulmonares puede producir un daño endotelial con disminución de la síntesis de óxido nítrico e incremento de la concentración de endotelina 1, lo que implica vasoconstricción y el remodelado de la pared vascular, dando lugar a un aumento de las resistencias vasculares pulmonares. La definición de HPCI está basada, como todos los tipos de HP, en criterios hemodinámicos, que no han variado respecto a las anteriores guías: una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg con una presión arterial enclavada (PAPE) > 15 mmHg. La HPCI puede aparecer en pacientes con una disfunción del ventrículo izquierdo o con una función ventricular preservada (tabla 1). En este último caso el pronóstico suele ser peor, con una supervivencia a 2 años del 56%¹, y no existen signos clínicos específicos para su diagnóstico ni un tratamiento específico. Aproximadamente un tercio de los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda y fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada tiene una disfunción del ventrículo derecho.

Quizá uno de los puntos más importantes, por su posible trascendencia terapéutica, es la definición de HP combinada (HPC), es decir, una hipertensión arterial pulmonar reactiva añadida a la hipertensión venosa, y en este punto las nuevas guías son mucho más explícitas que las anteriores, debido a que ha habido notables avances al respecto en estos últimos 5 años, algunos de los cuales ya quedaron expuestos en el encuentro mundial celebrado en Niza en 2013. Anteriormente la variable utilizada para diferenciar la HPC de la HP poscapilar era el gradiente de presión transpulmonar, es decir, la diferencia entre la PAPm y la PAPE. Un valor ≥ 12 mmHg definía la presencia de HPC. Sin embargo, esta variable está influida por diversos parámetros, como las resistencias pulmonares, el flujo sanguíneo y la presión de llenado del corazón izquierdo, que es casi lo mismo que decir la presión arterial enclavada. Para poder usar un variable con suficiente poder de discriminación para asegurar el diagnóstico de HPC, ésta debe reflejar lo más fielmente posible los cambios que se producen en las arterias pulmonares, fundamentalmente las variaciones en la distensibilidad de las paredes vasculares, ha de ser independiente de la presión enclavada, sobre todo si ésta está integrada en la variable, y no debe alterarse por los cambios en el flujo sanguíneo ni el volumen por latido. El gradiente de presión diastólica (GPD), es decir, la diferencia entre la presión arterial pulmonar diastólica y la PAPE, se aproxima mucho a este biomarcador ideal². En un individuo normal este gradiente suele

oscilar entre 1 y 3 mmHg. Cuando hay una enfermedad del corazón izquierdo, con un aumento de presión retrógrada, apenas sube, y muy raramente alcanza los 5 mmHg. Un valor >7 mmHg parece un buen punto de corte para el diagnóstico de HPc. Está menos claro el papel que el GPD tiene en el pronóstico, con resultados dispares en diversos estudios. Uno de ellos, con más de 2.000 pacientes incluidos, observó que un GPD >7 mmHg empeoraba el pronóstico del grupo de pacientes con un gradiente transpulmonar >12 mmHg³. Otro trabajo realizado en más de 25.000 pacientes que recibieron trasplante cardíaco no encontró ningún valor pronóstico al GPD. Se trata de trabajos retrospectivos, con importantes problemas metodológicos, lo que obliga a tomar con ciertas precauciones los resultados. En vista de ello, estas guías recomiendan usar una combinación de GPD >7 mmHg y resistencias arteriales pulmonares >3 UW para diferenciar la HPc de la HP poscapilar (tabla 1). Algún estudio publicado recientemente parece sugerir un valor pronóstico al GPD en casos de fallo cardíaco con fracción de eyección preservada.

Diagnóstico

La presencia de HP asociada a enfermedad del corazón izquierdo debe sospecharse en todo paciente con una enfermedad cardíaca izquierda severa. Quizá lo más importante es diferenciarla de la HP arterial del grupo I, con un manejo completamente distinto. Para un correcto diagnóstico, lo idóneo es primero sospecharla y posteriormente seguir una serie de pautas estructuradas. Existen diversos datos clínicos que pueden sugerir la presencia de HP: edad >65 años, historia clínica antigua o actual de cardiopatía, síntomas típicos de fallo cardíaco izquierdo con edema intersticial o derrame pleural en la radiografía de tórax, taquiarritmias en el electrocardiograma y presencia de valvulopatías o alteraciones de las cavidades izquierdas en el ecocardiograma. En un paciente con enfermedad del corazón izquierdo, la presencia de síntomas o signos de insuficiencia ventricular derecha obliga a descartar una HP asociada. En función de las condiciones

Tabla 1. Tipos de hipertensión pulmonar según criterios hemodinámicos

Tipo	Criterios
Precapilar	PAPm \geq 25 mmHg PAe \leq 15 mmHg
Poscapilar	PAPm \geq 25 mmHg PAe >15 mmHg
Poscapilar aislada	GPD <7 mmHg RVP \leq 3 UW
Combinada	GPD \geq 7 mmHg RVP >3 UW

GRD: gradiente de presión diastólico; PAe: presión arterial enclavada; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

del paciente y la gravedad de la enfermedad izquierda, se decidirán los pasos a seguir, incluida la realización de un cateterismo derecho. Un tema controvertido, resaltado en las guías, es el papel de las pruebas de esfuerzo y de la sobrecarga de fluido en el diagnóstico de la HPCI. No existen valores normales de referencia, y únicamente se ha sugerido que la sobrecarga de fluidos puede incrementar de forma anormal la PAE.

Tratamiento

Las nuevas guías se extienden bastante más en este punto de lo que lo hacían las antiguas, lo que indica la importancia que este tipo de HP está alcanzando. Las recomendaciones de clase I se detallan en la tabla 2. Como premisa fundamental, el tratamiento de la HPCI tiene como objetivo mejorar en lo posible la enfermedad subyacente del corazón izquierdo, que es la que ha dado lugar, de forma secundaria, al aumento de presión en los vasos pulmonares: sustitución/reparación de la enfermedad valvular o tratamiento intensivo de la disfunción ventricular izquierda. Los vasodilatadores inespecíficos, como los nitratos, podrían tener algún papel al respecto. En los casos más severos es fundamental optimizar el volumen intravascular, lo que puede obligar a una cuidadosa monitorización de toda la hemodinámica. No se debe olvidar que en muchos casos las enfermedades que con frecuencia coexisten en esta población de pacientes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], embolia pulmonar, síndrome

Tabla 2. Recomendaciones de clase I en el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del corazón izquierdo

Recomendación	Nivel de evidencia
Optimizar el tratamiento de la enfermedad de base antes de estudiar la HPCI	B
Identificar otras posibles causas de HP antes de considerar una HPCI	C
Realizar un cateterismo tras optimizar el estado hídrico	C

HP: hipertensión pulmonar; HPCI: hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del corazón izquierdo.

metabólico) agravan el fallo cardíaco y deben ser tratadas igualmente.

Hay pocos datos favorables en relación con el uso de los vasodilatadores pulmonares específicos. En general, se han obtenido buenos resultados en los parámetros hemodinámicos a corto plazo en estudios con pocos pacientes incluidos, que además suelen carecer de rigor metodológico. No es posible asegurar que estos beneficios se mantengan a largo plazo o tengan realmente un impacto en la supervivencia. Un ensayo controlado con placebo, realizado con diversas dosis de riociguat, con una duración de 16 semanas, no consiguió mejorar la PAPm, el objetivo primario de este trabajo, aunque sí redujo las resistencias vasculares pulmonares e incrementó el índice cardíaco⁴. A la luz de los datos actuales, no es posible recomendar el uso de fármacos específicos para la HP en caso de HPCI, y es necesario realizar más estudios bien diseñados con los diversos fármacos disponibles. Los vasodilatadores pulmonares específicos no deben usarse en los casos en que existe una función ventricular izquierda preservada porque podrían empeorar el cuadro clínico.

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares/hipoxia

Este grupo incluye fundamentalmente 2 tipos de enfermedades pulmonares

y un tipo combinado: EPOC, enfermedades intersticiales pulmonares y enfisema pulmonar/fibrosis pulmonar. De todos modos, no hay que olvidar que cualquier enfermedad pulmonar crónica que dé lugar a una hipoxia persistente puede desarrollar HP, aunque, en general, la gravedad de la enfermedad de base suele ser la que marca el pronóstico. Las guías clasifican la HP como severa si la PAPm es >35 mmHg o bien >25 mmHg con un índice cardiaco <2,5 L/m.

HP asociada a EPOC

Se desconoce la prevalencia real de HP en la EPOC, aunque en general suele ser leve o, a lo sumo, moderada. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan una HP severa, posiblemente no más del 1-2%, habitualmente también en estadios avanzados de su enfermedad de base, con notable impacto negativo en la calidad de vida y la supervivencia. Cuando un paciente con EPOC de grado leve/moderado presenta una HP severa, deben descartarse otras posibles causas de HP (tromboembolia pulmonar, enfermedad del corazón izquierdo) o plantearse la posibilidad de que se trate de dos enfermedades distintas. Es recomendable que en este caso el paciente sea referido a un centro con experiencia en HP.

HP asociada a enfermedades intersticiales pulmonares

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es el paradigma de las enfermedades del intersticio (EI) pulmonar, aunque cualquiera de las EI puede asociarse a HP⁵. Como en el resto de los casos, no es bien conocida la prevalencia de HP. Se han publicado porcentajes desde el 32 hasta el 84%, variando en función de la técnica empleada y el ti-

po de pacientes incluido. Cuanto más grave es la FPI, más probabilidades existen de asociar HP. Además de la destrucción de parte del lecho vascular pulmonar, otros posibles factores favorecedores de HP en esta enfermedad son una disminución en la expresión de factores angiogénicos, la vasoconstricción hipóxica y el incremento en la síntesis de endotelina¹.

Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema

Aunque existe controversia, la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema posiblemente suponga una entidad propia como respuesta principalmente al humo de tabaco en individuos con una carga genética determinada. La prevalencia de HP oscila entre el 40 y el 90% de los casos y, en general, es más severa que en la EPOC o FPI aisladas. La presencia de HP, al igual que en el resto de enfermedades pulmonares, implica un peor pronóstico. La supervivencia media a 5 años es del 25%⁶.

Diagnóstico

Los síntomas y signos físicos de la enfermedad de base, tal como indican las guías, pueden dificultar la sospecha de HP. La presencia de edema periférico puede deberse a la hipoxemia/hipercapnia y no necesariamente a un fallo cardiaco derecho. La norma general es que si aparecen síntomas más severos de lo esperado por las pruebas funcionales, debe descartarse una HP. La principal herramienta diagnóstica es el ecocardiograma, que en los pacientes con EPOC o enfisema puede plantear dificultades técnicas. Como en cualquier sospecha de HP, la confirmación diagnóstica la establece la realización de un cateterismo.

Tratamiento

No ha habido cambios en este apartado respecto a las guías previas. La administración de oxígeno suplementario en caso de insuficiencia respiratoria y el tratamiento de la enfermedad de base son las únicas recomendaciones de clase I. En las EI las evidencias para el uso de oxígeno son menos claras. No hay datos suficientemente avalados que sustenten el uso de vasodilatadores pulmonares específicos, aunque en casos de enfermedad pulmonar leve/moderada con HP severa pueden ensayarse.

Bibliografía

1. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014; 35: 3.452-3.462.
2. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013; 41: 217-223.
3. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in «out-of-proportion» pulmonary hypertension. *Chest*. 2013; 143: 758-766.
4. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013; 128: 502-511.
5. Caminati A, Cassandro R, Harari S. Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 292-301.
6. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010; 35: 105-111.

Edita:


©2016 EDICIONES MAYO, S.A.

Aribau, 168-170. 08036 - Barcelona
C/ López de Hoyos, 286. 28043 - Madrid

Depósito legal: B-38.889-2003

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor. El contenido de esta revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

www.edicionesmayo.es

Este número se ha publicado con ayuda de una beca sin restricciones de Ferrer