

Editorial

Comentarios a la guía ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar



Comments on the 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension

Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, revisores expertos para la guía de la ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar y Comité de Guías de la SEC^{o,}*

Historia del artículo:
On-line el 22 de enero de 2016

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Española de Cardiología tiene desde 2011 la política de avalar todas las guías de práctica clínica publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Para incrementar su difusión y aplicación, las guías se traducen al español y se publican en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA acompañadas de los comentarios de un grupo de expertos españoles. Estos comentarios siguen los objetivos y la metodología recomendados en el artículo constitucional del Comité de Guías de la Sociedad Española de Cardiología¹.

En el presente artículo se comenta la nueva guía de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP)², realizada en conjunto con la *European Respiratory Society* y avalada por otras sociedades europeas, que sigue y sustituye las previas de 2004 y 2009. El Comité de Guías formó un grupo de trabajo compuesto por miembros de la Sociedad Española de Cardiología para realizar los comentarios sobre estas.

Esta nueva guía sobre HP establece una nueva clasificación unificada para adultos y niños, modifica la definición hemodinámica de la HP poscapilar y revisa los nuevos conceptos fisiopatológicos de esta entidad. Se ofrecen también nuevos algoritmos diagnósticos y terapéuticos, en los que se indica la necesidad de remitir a estos pacientes a centros especializados en su diagnóstico y tratamiento. Se modifica también la evaluación de la gravedad de esta entidad, se establecen objetivos terapéuticos y se presentan los nuevos fármacos y las estrategias para combinarlos.

En la tabla 1 se indican los aspectos más relevantes y novedosos de esta guía y en la tabla 2 se recogen los aspectos controvertidos y no concretados.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.002>, Rev Esp Cardiol. 2016;69:177.e1-e62.

^oEn el anexo se relacionan los nombres de todos los autores del artículo.

*Autor para correspondencia: Unidad Multidisciplinaria de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Ctra. de Andalucía km 5,400, 28041 Madrid, España.

Correo electrónico: pilar.escribano.subias@gmail.com (P. Escribano Subias).

DEFINICIONES, CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Aspectos relevantes y novedosos

Se ha clarificado y completado la definición hemodinámica de HP con la incorporación de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) > 3 unidades Wood (UW) a la definición de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la introducción de nuevos parámetros hemodinámicos en la HP poscapilar. La combinación de gradiente diastólico pulmonar (GDP) y RVP permite una mejor tipificación.

La guía propone una actualización y ampliación de la clasificación clínica incluyendo entidades propias de la edad pediátrica y mutaciones genéticas identificadas recientemente.

El grupo 1^o, enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar (EVOP/HCP), se ha ampliado e incluye HP idiopática, heredable, inducida por sustancias o radiación y formas asociadas. Se incorpora la HP en edad pediátrica a la clasificación con especial mención a las cardiopatías congénitas como causa subyacente de HP pre-capilar y poscapilar (tabla 2 del anexo web) y la HP asociada a las anomalías del desarrollo pulmonar (tabla 3 del anexo web).

La información aportada por los registros de HAP realizados en los últimos años sitúa la prevalencia y la incidencia de HAP en Europa entre 15-60 casos/millón y 5-10 casos/millón/año respectivamente. Los avances en genética se han centrado en los pacientes con HAP idiopática (HAPI) o heredable (HAPH) y la EVOP. No se ha encontrado ningún sustrato en los pacientes con formas de HAP combinadas o con HP de los grupos 2 al 5.

Aspectos controvertidos o sin concretar

Se establece como valor normal de presión arterial pulmonar media (PAPm) 14 mmHg en reposo, con el límite superior de la normalidad en 20 mmHg. Sin embargo, se define la HP como PAPm \geq 25 mmHg. Los valores intermedios, entre 20 y 24 mmHg, tienen un significado no aclarado y se recomienda un seguimiento estrecho en poblaciones de riesgo, especialmente esclerodermias y familiares de pacientes con HAPH. No se indica una pauta específica.

No se aporta una definición de HP en ejercicio por falta de información fiable que permita establecer los límites de las respuestas normal y patológica, pese a reconocerse que el comportamiento de la HP en ejercicio puede ser una excelente herramienta para el diagnóstico precoz y la evaluación pronóstica³.

Tabla 1

Aspectos relevantes y novedosos

Definición y epidemiología	En la definición hemodinámica de HAP, se completa la PAPm > 25 mmHg con la exigencia de RVP > 3 UW
	Se introduce una nueva definición hemodinámica para la HP combinada precapilar y poscapilar; gradiente diastólico ≥ 7 mmHg y RVP > 3 UW
	Se incorporan a la clasificación de 2009 entidades propias de la edad pediátrica que afectan a los 5 grupos de HP
	Se incorporan los nuevos avances genéticos en HAPI, HAPH y en HP venooclusiva. Se recomienda el estudio genético y el consejo genético al diagnóstico de la enfermedad
	Se actualiza el listado de los factores de riesgo de HP
Diagnóstico	Se recomienda el cribado anual de los pacientes con esclerodermia (ecocardiograma, DLCO y BNP) asintomáticos (IC)
	Se destaca el valor de la DLCO, que debe realizarse siempre al diagnóstico (IC)
	En el ecocardiograma se distinguen 3 niveles de probabilidad de sufrir HP (bajo, medio y alto) según la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea y la presencia de «signos ecocardiográficos de HP»
	Las valoraciones general del ecocardiograma y del riesgo de HP determinarán la indicación de realizar CCD
	El CCD es imprescindible para el diagnóstico de HAP y HPTEC (IC)
	Se especifica el sistema para realizar el CCD y el test vasodilatador y se recomienda realizarlo en centro experto (IC)
	El test VD se recomienda en la HAPI, HAPH y HAP por fármacos o toxinas (IC)
Pronóstico	Se realiza una clasificación según el riesgo de los pacientes en 3 grupos asignando una probabilidad de mortalidad a 1 año: riesgo bajo (< 5%), intermedio (5-10%) y alto (> 10%)
	Se recomienda la valoración multifactorial de elementos clínicos, bioquímicos, capacidad funcional, ecocardiográficos y hemodinámicos (IC) a intervalos regulares
	Se considera a los pacientes bien controlados cuando tienen un perfil de riesgo bajo (IC)
Tratamiento	Los anticoagulantes están indicados en la HAPI, la HAPH y la HP asociada a fármacos/toxinas (IIB)
	Los antagonistas del calcio están indicados en la HAPI, la HAPH y la HP asociada a fármacos/toxinas con respuesta positiva en el test agudo vasodilatador, y se debe reevaluar hemodinámicamente a los 3-6 meses (IC)
	Recomendación en CF II y III de iniciar tratamiento combinado de entrada o monoterapia
	Recomendación en CF IV de iniciar con tratamiento combinado de entrada que incluya epoprostenol intravenoso (IIa)
	El trasplante pulmonar se debe indicar precozmente ante el fallo del tratamiento (IC). Se debe referir para trasplante pulmonar al paciente con HP venooclusiva al diagnóstico
	Es necesario implementar una evaluación pronóstica y un algoritmo terapéutico específico en pediatría (IC)
	Se establecen unos límites hemodinámicos para reparar los <i>shunts</i> sistémico-pulmonares en los pacientes con CC y HAP
	Para los pacientes con HP de los grupos 2 y 3, el tratamiento con fármacos específicos para la HAP no está indicado (IIIC)
	Todo paciente con HPTEC deber ser valorado en un centro experto (con cirujano especializado en endarterectomía) para decidir sobre la factibilidad de la cirugía antes de iniciar otros tratamientos
	El riociquat está indicado en la HPTEC no quirúrgica o con HP persistente tras la cirugía (IB)
	Los centros de referencia deben disponer de una amplia cartera de servicios que englobe las necesidades de los pacientes con HAP/HPTEC y tener un nivel de actividad de al menos 50 pacientes en seguimiento (IC)

BNP: péptido natriurético tipo B; CC: cardiopatía congénita; CCD: cateterismo cardiaco derecho; CF: clase funcional; DLCO: difusión de monóxido de carbono; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPM: presión pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar; test VD: test vasodilatador.

Tabla 2

Aspectos controvertidos o sin concretar

Definición y diagnóstico	No se define la HP con el ejercicio
	No se estandariza la realización del test de sobrecarga de volumen o el cateterismo de ejercicio para discriminar entre HP del grupo 2 y HAP
	No se estandariza la realización del test de esfuerzo cardiopulmonar con consumo de oxígeno
	No hay suficiente evidencia científica que sustente los puntos de corte seleccionados en las distintas pruebas (BNP, ergometría, ecocardiograma) que estratifican el pronóstico
Tratamiento	Falta de estandarización de los programas de rehabilitación
	Ausencia de acuerdo en la selección de la planificación familiar más adecuada
	No se especifica qué es mejor para pacientes en CF II-III, el tratamiento combinado de inicio o la monoterapia
	No se delimita en qué circunstancias estaría indicado realizar tratamiento médico previo a la cirugía de pacientes con HPTEC

BNP: péptido natriurético tipo B; CF: clase funcional; HP: hipertensión pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Implicaciones para la práctica clínica

El incremento de los factores de riesgo de HP debe tenerse en cuenta en la práctica clínica, ya que sitúa en el foco de la sospecha clínica y una vigilancia más estrecha a un nuevo grupo de pacientes. Se detallan y actualizan los factores de riesgo definitivos, las causas probables y las posibles. Los registros se han constituido en excelentes herramientas para vigilar la asociación entre nuevos fármacos/tóxicos y la aparición de HP.

DIAGNÓSTICO

Aspectos relevantes y novedosos

Se introduce el concepto de «equipo multidisciplinario», que incluya al menos un cardiólogo, un neumólogo y un experto en imagen, como herramienta básica para el correcto diagnóstico y la caracterización etiológica del paciente con HP.

En las pruebas de función respiratoria destaca el papel del examen de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Si es < 45%,

obliga a estudiar detenidamente enfermedad respiratoria asociada y descartar EVOP. La DLCO baja es un marcador de mal pronóstico.

En el ecocardiograma se abandona la estimación no invasiva de la PAPs como criterio diagnóstico. Basándose en los hallazgos ecocardiográficos, se distinguen tres niveles de probabilidad de sufrir HP (bajo, medio y alto) que implican, respectivamente, concluir el estudio, repetirlo al cabo de un periodo determinado o continuarlo. Esta división se establece según la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea (tabla 8a de la guía) y la presencia de «signos ecocardiográficos indicativos de HP» (tabla 8b de la guía). Finalmente, en la tabla 9 se propone una interpretación global de los hallazgos ecocardiográficos en el contexto de las poblaciones en riesgo de HP y las indicaciones de continuar con el algoritmo diagnóstico de la HP, incluida la realización de cateterismo cardiaco derecho (CCD).

El CCD diagnóstico es la prueba obligada para el diagnóstico de HAP y la recomendable para valorar la respuesta terapéutica. Se recomienda realizar el test vasodilatador en un centro experto y con óxido nítrico como primera elección. La prueba está indicada para pacientes con HAPI, HAPH y HAPD.

Por primera vez se establecen indicaciones muy precisas para la realización correcta de una técnica, indicando meticulosamente la forma de obtener y garantizar mediciones con la máxima precisión y señalando qué parámetros son imprescindibles y cómo hay que medirlos.

Debido a la alta prevalencia de HP del grupo 2, se ha detallado el diagnóstico diferencial: *a*) tipificación clínica/ecocardiográfica, y *b*) las recomendaciones para realizar un cateterismo cardiaco izquierdo con determinación de la presión telediastólica del VI y coronariografía. La tabla 30 de la guía resume los hallazgos clínicos, ecocardiográficos, electrocardiográficos y radiológicos que orientan a la etiología de corazón izquierdo como origen de la HP.

Se incluye por primera vez en la valoración diagnóstica el estudio genético, y se establece que se debe ofrecer a los pacientes con HAP hereditaria, idiopática o relacionada con fármacos (mutaciones en *BMPR2*) y pacientes con EVOP esporádica o hereditaria (mutaciones en *EIF2AK4*). Se resalta la importancia de que un grupo multidisciplinario especializado lleve a cabo el consejo genético previo ajustándose a las leyes particulares de cada país⁴.

Aspectos controvertidos o sin concretar

El diagnóstico diferencial entre HAP y HP asociada a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada sigue siendo un punto crítico y de difícil decisión en la práctica clínica diaria. Queda reflejada en la guía la utilidad del cateterismo con sobrecarga de volumen para pacientes con perfil clínico que apunte a HP del grupo 2 en los que se objetiva una presión de enclavamiento pulmonar (PEP) ≤ 15 mmHg. Sin embargo, se reconoce la falta de estandarización de la prueba y la escasa información disponible sobre su fiabilidad para establecer puntos de corte claros. De modo similar, el cateterismo de ejercicio podría ser una herramienta útil, pero tampoco está protocolizado y la complejidad de su realización lo hace poco aplicable en la práctica.

Implicaciones para la práctica clínica

Se recomienda que si, tras una aproximación etiológica escalonada (grupos 2-4) independientemente de la sospecha etiológica, la probabilidad de HAP es intermedia-alta y hay signos de HP grave o disfunción del ventrículo derecho, se remita al paciente a un centro experto en HP. Así, las técnicas complejas que requieren gran experiencia, como el CCD, el test agudo vasodilatador o la angiografía pulmonar, deben realizarse en un centro experto en HP.

Por otro lado, se abandona el concepto de *out of proportion* como punto clave para remitir a un centro de referencia a los pacientes con sospecha diagnóstica de los grupos 2 y 3, y se establece que se debe remitir a los pacientes con HP grave o disfunción ventricular derecha.

En España, se ha descrito una mutación fundadora relacionada con la aparición de EVOP en el gen *EIF2AK4* con herencia autosómica recesiva de pacientes de etnia gitana con varios miembros de cada familia afectados⁴. Los pacientes sufren la enfermedad antes de los 40 años, habitualmente con desenlace mortal en los primeros 2 años tras el diagnóstico. Por lo tanto, en nuestro país es necesario que, ante un paciente de etnia gitana en estudio por disnea con historia familiar de HAP y DLCO muy disminuida, se suscite un alto grado de sospecha. Se recomienda la realización del estudio genético del *EIF2AK4* en la evaluación inicial, así como los adecuados consejo genético y cribado de familiares de los pacientes portadores de la mutación.

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD Y PRONÓSTICO

Aspectos relevantes y novedosos

Se realiza una clasificación según el riesgo de los pacientes en 3 grupos, y se asigna la probabilidad de mortalidad a 1 año: riesgo bajo (< 5%), intermedio (5-10%) y alto (> 10%). El objetivo principal es mantener al paciente en el grupo de bajo riesgo. De hecho, el grupo de riesgo intermedio se considera subóptimo.

En las técnicas de imagen⁵, se hace especial hincapié en la necesidad de una evaluación general que incluya función sistólica del VD, signos indirectos de elevación de precarga derecha y parámetros de interdependencia ventricular. Se resalta la importancia del ecocardiografista experto, que realiza la valoración general, por encima de parámetros numéricos individuales. Por primera vez aparece la resonancia magnética cardiaca como potencial técnica de evaluación pronóstica.

Aspectos controvertidos o sin concretar

La división arbitraria en tres grupos de riesgo es un paso adelante necesario para acotar mejor el dintel de mínimos al que se debe aspirar para conseguir un cambio en el curso de la enfermedad de los pacientes con HAP. Sin embargo, no hay evidencia científica suficiente para sustentar la mortalidad asociada a cada grupo de riesgo ni para establecer qué valores óptimos de los diferentes parámetros alcanzar o la relevancia relativa de cada uno de ellos.

Los puntos de corte establecidos para la estratificación pronóstica se basan en opinión de expertos e información derivada de estudios monocéntricos con un reducido número de pacientes en el momento del diagnóstico, y se desconoce la aplicabilidad de estos puntos de corte cuando se trata de pacientes en seguimiento, en tratamiento específico, a los que se reevalúa cada 3-6 meses.

Implicaciones para la práctica clínica

Se deja abierta explícitamente la posibilidad de no realizar monitorización invasiva mediante cateterismo cardiaco sistemático si el resto de los parámetros están en niveles de riesgo bajo-intermedio, dejando claro que no se ha demostrado un aumento de la supervivencia con un seguimiento regular con CCD.

TRATAMIENTO

Aspectos relevantes y novedosos

Se mantiene la recomendación de anticoagulación crónica para pacientes con HAP idiopática, heredable y asociada a anorexígenos. La anticoagulación se considera especialmente indicada para los pacientes portadores de catéteres centrales permanentes. El beneficio potencial en las formas de HAP combinadas no está claro y se retira la recomendación.

El déficit de hierro, muy frecuente en pacientes con HAP, se asocia a reducción de la capacidad de ejercicio y mayor mortalidad, inde-

pendientemente de que haya anemia o no. Se recomienda la administración de hierro intravenoso (i.v.) a los pacientes con ferropenia grave o que no respondan al hierro oral.

El tratamiento específico de la HAP aporta importantes novedades en esta guía, con la aparición de nuevos fármacos y, especialmente, la incorporación de una escala jerárquica basada en el objetivo primario en los ensayos clínicos realizados, con la intención de aunar el nivel de evidencia y la eficacia clínica. Así, los fármacos en monoterapia o en combinación con ensayos clínicos en los que el objetivo primario era el tiempo hasta el deterioro o el evento clínico o la mortalidad por cualquier causa se destacan en el algoritmo terapéutico⁶.

Antagonistas de los receptores de la endotelina

Lo más destacado es la incorporación del macitentan (antagonista no selectivo de la endotelina) al arsenal terapéutico con un novedoso ensayo, con 742 pacientes y una duración media de 100 semanas, en el que la reducción de la morbimortalidad es el objetivo primario. Tiene menor toxicidad hepática y menos potencial de interacciones farmacológicas significativas que otros antagonistas de los receptores de endotelina disponibles. Sin embargo, requiere vigilancia de la concentración de hemoglobina, pues se ha observado una reducción ≤ 8 g/dl en el 4,3% de los pacientes que recibieron 10 mg de macitentan.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y estimuladores de la guanilatociclasa

La incorporación de la formulación de sildenafil intravenoso es de interés para el paciente crítico o que temporalmente no tolera la vía oral.

En esta vía metabólica se incorpora el riociguat, con un mecanismo de acción distinto basado en la estimulación de la guanilatociclasa y, por lo tanto, el incremento de producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Se ha demostrado la eficacia de riociguat en un ensayo clínico de diseño clásico en pacientes con HAP y pacientes con HP tromboembólica crónica (HPTEC).

Análogos de la prostaciclina y agonistas del receptor de la prostaciclina

La formulación termoestable del epoprostenol i.v. es una novedad de especial interés, ya que permite el cambio de la medicación cada 24-48 h.

Se dispone de formulaciones de treprostínil orales, inhaladas e intravenosas que amplían el abanico terapéutico con prostanoides. Se debe tener en cuenta que, dado que en el ensayo clínico con treprostínil oral no se alcanzó el objetivo primario, el nivel de recomendación para esta formulación es IIb. No hay equivalencia de dosis entre el epoprostenol y el treprostínil. Se recomienda duplicar o triplicar la dosis al sustituir el epoprostenol por treprostínil i.v.

Se espera la incorporación del selexipag (agonista selectivo del receptor de la prostaciclina que se administra por vía oral) al arsenal terapéutico, pero todavía no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento.

Tratamiento combinado

Desde la última guía de 2009, se ha incrementado la evidencia a favor del tratamiento combinado. El tratamiento combinado secuencial, basado en el tratamiento por objetivos previamente establecidos para conseguir mayor eficacia terapéutica y optimizar los resultados, es el más utilizado en la práctica clínica. Se consideran simultáneamente los principales parámetros que determinan el pronóstico (tabla 13) de la enfermedad y se intensifica el tratamiento añadiendo fármacos progresivamente hasta alcanzar unos valores que se considere seguros (bajo riesgo). Actualmente el riesgo intermedio se consi-

dera una respuesta insuficiente y requiere incrementar el tratamiento.

La combinaciones secuenciales con que se ha demostrado disminución de la morbimortalidad son macitentan más sildenafil, selexipag más sildenafil o bosentan, con recomendación I en clase funcional (CF) II-III y IIa en la CF IV. Se recomienda que, si no se consiguen los objetivos terapéuticos con doble terapia, se utilice triple terapia.

El tratamiento combinado de entrada se basa en la utilización de 2 fármacos en el momento que se establece el diagnóstico de la enfermedad. Se ha demostrado recientemente que la combinación de tadalafil y ambrisentan reduce los eventos clínicos adversos un 50%, claramente superior al efecto conseguido con la utilización de cualquiera de los fármacos en monoterapia. Por ello, la recomendación actual para el tratamiento combinado de entrada con tadalafil más ambrisentan es de clase I en CF II-III y IIb en CF IV.

Para los pacientes de alto riesgo, se considera el uso de tratamiento combinado de entrada desde el diagnóstico de la enfermedad. En este caso, el epoprostenol es un componente imprescindible, ya que se ha demostrado que reduce la mortalidad de los pacientes en CF IV.

Es destacable que por primera vez se haga un apartado específico para el tratamiento del paciente crítico con HAP en la unidad de cuidados intensivos y se describa la monitorización recomendada, los fármacos de elección y la recomendación de evitar la intubación, ya que puede desencadenar colapso hemodinámico irreversible en estos pacientes. Asimismo, se considera el uso del oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) venoarterial y la septostomía auricular como puente al trasplante o la recuperación.

El trasplante se mantiene como una opción terapéutica para los pacientes con HAP, y se destaca la necesidad de referirlos a los centros trasplantadores más precozmente tras el fallo de tratamiento combinado y antes de agotar todas las opciones terapéuticas (triple terapia).

Aspectos controvertidos o sin concretar

Hay nueva evidencia sobre el entrenamiento supervisado de pacientes con HAP. Sin embargo, todavía se desconoce cuál es el mejor método de entrenamiento y el impacto real en el pronóstico a largo plazo.

La anticoncepción es fundamental. No obstante, no hay acuerdo sobre cuál es el mejor método anticonceptivo. Se recomienda combinar un método de barrera con anovulatorios (compuestos por progestágenos únicamente) o dispositivo intrauterino liberador de levonogestrel, en caso de disponer de equipo de anestesia entrenado en manejar una posible reacción vasovagal de la paciente con HAP, inducida por la manipulación del cuello del útero.

La mayor parte de los trasplantes son bipulmonares y solo se indica trasplante cardiopulmonar en los casos de disfunción irreversible del VD o el ventrículo izquierdo o para pacientes con cardiopatías congénitas complejas. Sin embargo, siguen sin establecerse unos límites claros que indiquen cuándo la disfunción ventricular es irreversible y hay que realizar un trasplante cardiopulmonar.

Implicaciones para la práctica clínica

Ante la ausencia de comparaciones directas entre los distintos fármacos, no se puede afirmar la superioridad de ninguno de ellos. En esta situación, la selección individualizada del fármaco es lo más recomendable, teniendo en cuenta los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas.

Se han incluido especificaciones para el manejo de las complicaciones más comunes en los pacientes con HAP: a) arritmia auricular marcadora de mal pronóstico que requiere un manejo precoz para recuperar y mantener el ritmo sinusal (cardioversión eléctrica o ablación en el flutter); b) aneurismas de las arterias pulmonares, cuyos síntomas dependen de la estructura que compriman y tienen implícito un riesgo de rotura o disección, y c) hemoptisis, con una prevalencia de un 1-6%.

Dada la complejidad del algoritmo terapéutico y la especialización de los tratamientos, se recomienda manejar a los pacientes con HAP en un centro experto que pueda brindarles todas las opciones en el momento preciso.

El algoritmo terapéutico está diseñado únicamente para los pacientes con HAP y, especialmente, con HAPH, HAPI, HAPD, cardiopatía congénita (CC) y enfermedad del tejido conectivo.

Áreas experimentales del tratamiento de la hipertensión pulmonar no incluidas en las recomendaciones habituales

La aplicación de la denervación renal por catéter como tratamiento de la HAP es una nueva línea de trabajo que está dando sus primeros pasos con estudios en modelos animales^{7,8}.

Sin embargo, antes de conseguir progresos efectivos en estos planteamientos, debemos conocer el efecto concreto del sistema nervioso simpático en la HP. En segundo lugar, la plausibilidad biológica de la denervación renal por catéter no es totalmente evidente. La vasoconstricción no es el principal mecanismo fisiopatológico implicado en la HAP, es el remodelado vascular debido a lesiones obstructivas y fijas con proliferación de células endoteliales y musculares lisas. Es poco probable que la denervación renal por catéter pueda inducir remodelado inverso de las lesiones graves y obstructivas en las arterias pulmonares distales. Habrá que estar atentos al progreso de la modulación del sistema simpático en la hipertensión pulmonar que en este momento es una hipótesis de trabajo.

SUBGRUPOS ESPECÍFICOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Aspectos relevantes y novedosos

La HP en la edad pediátrica se ha incorporado a la clasificación de la HP con modificaciones en cada uno de los grupos que reflejan la singularidad de la HP en este grupo de edad. La estratificación pronóstica es complicada y se dispone de poca información⁹; las CF III/IV, altas concentraciones de péptido natriurético tipo B, retraso en el crecimiento, una relación PAp_m/PA sistémica > 0,75, una presión auricular derecha > 10 mmHg y un índice de resistencias vasculares pulmonares > 20 UW/m² se han asociado con mayor riesgo de mortalidad. El test de los 6 min de marcha no tiene valor pronóstico en la edad pediátrica.

El bosentán tiene formulación para edad pediátrica. El sildenafil se ha aprobado en Europa para niños de 1-17 años de edad, pero se enfatiza el incremento en la mortalidad que se ha observado con su uso a dosis elevadas, y se indican unos valores máximos según el peso del niño que no se deben sobrepasar. Hay también experiencias favorables de niños tratados con epoprostenol intravenoso y treprostinil subcutáneo. Al igual que para los adultos, se recomienda el tratamiento combinado y el manejo de estos pacientes en un centro experto. El trasplante bipulmonar es la opción terapéutica final.

En la HP asociada a la cardiopatía congénita del adulto¹⁰, se ha realizado una modificación en la clasificación y se incluyen las cardiopatías congénitas en los grupos 1, 2 y 5.

Entre las consideraciones terapéuticas, destaca la indicación de anticoagulación restringida a los pacientes con arritmias auriculares o trombosis de las arterias pulmonares en ausencia de hemoptisis graves. El oxígeno suplementario está indicado si implica mejoría clínica y de la saturación periférica. El suplemento de hierro debe considerarse en presencia de ferropenia y, finalmente, el tratamiento combinado está indicado para estos pacientes.

En el caso de la HP asociada con enfermedades del tejido conectivo, el cribado de la HAP en la esclerodermia es el aspecto más novedoso, con la recomendación de ecocardiograma, biomarcadores y DLCO anuales en el seguimiento de los pacientes asintomáticos. En las tablas 9 y 10 del anexo *web*, se desarrolla la propuesta de cribado¹¹.

El trasplante pulmonar es factible en los pacientes con esclerodermia, pero deben ser referidos pronto, ya que requieren un estudio específico de las complicaciones digestivas, renales y cutáneas.

En la HP portopulmonar, persisten la indicación de cribado con ecocardiograma para todos los pacientes candidatos a trasplante hepático y su contraindicación en presencia de HP grave. Se han comunicado experiencias con todos los fármacos, y el objetivo es reducir la PAP_m < 35 mmHg y la RVP < 3 UW para trasplantar al paciente. Debe manejarse en un centro experto en trasplante hepático y en HP.

En la EVOP, la principal novedad es el descubrimiento de unas mutaciones bialélicas en *EIF2AK4* en las formas familiares de la enfermedad. El diagnóstico sigue siendo muy complejo. Las claves son: marcada hipoxemia con DLCO baja, en ocasiones acropaquias y hallazgos típicos en la tomografía computarizada y en el lavado broncoalveolar. Se debe referir para el trasplante en el momento del diagnóstico, ya que el pronóstico es muy desfavorable y carece de tratamiento específico.

Aspectos controvertidos o sin concretar

El cierre del *shunt* sistémico-pulmonar en presencia de HP sigue siendo objeto de controversia. En la tabla 24 la guía se recomiendan unos límites basados en las RVP. En el texto se mencionan las lagunas existentes en cuanto a la indicación de corregir la anomalía basándose en la respuesta al test vasodilatador, el test de oclusión transitoria del defecto o el resultado de una biopsia pulmonar. Se subraya que la estrategia de *treat-to-close* (administrar tratamiento para obtener cifras de HP que permitan el cierre del defecto) no tiene el respaldo de los datos actuales.

El trasplante pulmonar con el cierre del defecto está indicado en las cardiopatías congénitas simples y el cardiopulmonar, en las complejas; es extremadamente complejo establecer el momento idóneo para el trasplante.

Implicaciones para la práctica clínica

Se debe ser cuidadosos en la exclusión de cardiopatía congénita. Las dificultades en la detección del conducto arterioso persistente, la comunicación interauricular tipo seno venoso o el drenaje venoso pulmonar anómalo parcial pueden conducir al falso diagnóstico de HAPI.

La HP en la esclerodermia se debe estudiar siempre para evitar falsos diagnósticos, ya que puede encuadrarse en los grupos 1, 2 y 3. En pacientes con esclerodermia se ha descrito también aparición de EVOP.

HIPERTENSIÓN PULMONAR DE LOS GRUPOS 2 Y 3

La HP del grupo 2 es la más frecuente, seguida de la del grupo 3. Su presencia en las cardiopatías y neumopatías implica mal pronóstico, y la principal indicación terapéutica es optimizar el tratamiento de la enfermedad subyacente.

Ante HP grave de los grupos 2 o 3 que no se explique por la gravedad de la enfermedad subyacente, es obligado descartar otros factores que pueden incrementar la presión pulmonar. Son frecuentes las asociaciones multifactoriales como la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, apnea del sueño, síndrome de hipoventilación-obesidad, EPOC o embolia de pulmón.

Aspectos relevantes y novedosos

En la HP asociada a cardiopatías se propone una nueva clasificación hemodinámica (tabla 3). Se introducen los términos «HP poscapilar aislada» y «HP precapilar y poscapilar combinadas». Se introduce el GDP, diferencia entre presión diastólica de arteria pulmonar y presión de enclavamiento pulmonar media, mayor o menor que 7 mmHg, junto a que las RVP sean menores o mayores que 3 UW para caracteri-

zar ambos subgrupos. Los pacientes con HP grave precapilar del grupo 2 requieren la derivación a un centro experto para una evaluación individualizada.

En la HP del grupo 3, la principal novedad es la clasificación hemodinámica de la gravedad de la HP y la indicación de derivación a un centro experto en presencia de HP grave y disfunción del ventrículo derecho.

Aspectos controvertidos o sin concretar

El GDP es menos dependiente de los cambios en el gasto cardiaco y la presión de enclavamiento que el gradiente transpulmonar. Los resultados sobre el valor pronóstico del GDP en los pacientes con HP y cardiopatía izquierda son contradictorios entre las distintas series publicadas. Además, al analizar el subgrupo de pacientes candidatos a trasplante cardiaco, el GDP carece de valor pronóstico. Por lo tanto, es posible que el uso del GDP y la retirada del gradiente transpulmonar en algoritmos diagnósticos hayan sido prematuros y se requiera una nueva validación.

Se desaconseja categóricamente el uso de vasodilatadores pulmonares específicos aprobados en la HAP. Sin embargo, hay que destacar la utilidad de estos fármacos para reducir las resistencias pulmonares y permitir el trasplante cardiaco a candidatos con HP significativa¹².

Implicaciones para la práctica clínica

En el tratamiento se destaca que ningún fármaco se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la HP de los grupos 2 y 3. Estudiar la vasorreactividad pulmonar y modificarla transitoriamente tiene implicaciones pronósticas solo para los pacientes candidatos a trasplante o asistencia ventricular.

HIPERTENSIÓN PULMONAR DEL GRUPO 4

Aspectos relevantes y novedosos

No hay datos epidemiológicos fiables; en el Reino Unido se estima una incidencia de 5 pacientes/millón/año. En España, la incidencia en 2013 fue de 1,29 pacientes/millón/año, lo que pone en evidencia un problema de infradiagnóstico en nuestro entorno.

La valoración diagnóstica debe efectuarse tras un periodo de al menos 3 meses de anticoagulación efectiva. El diagnóstico se basa en el hallazgo de defectos de perfusión en la gammagrafía de V/Q y en presencia de hipertensión pulmonar precapilar.

El tratamiento de elección es la cirugía de endarterectomía pulmonar. La evaluación debe realizarse en un centro experto por un equipo multidisciplinario en el que es imprescindible la presencia de un cirujano especializado. Dada la baja mortalidad en las series recientes, se ha ampliado la indicación de cirugía a los pacientes en CF II. Tras la endarterectomía pulmonar, los pacientes deben permanecer en seguimiento en centros expertos en HPTEC y se debe considerar al menos una valoración hemodinámica a los 6-12 meses de la cirugía.

Se introduce la angioplastia pulmonar como tratamiento coadyuvante para pacientes no candidatos a cirugía. Este procedimiento intervencionista solo debe realizarse en centros con amplia experiencia en el manejo de HPTEC.

Para los pacientes con HP persistente tras endarterectomía pulmonar o no candidatos a endarterectomía pulmonar, el tratamiento médico con riociguat es de primera elección (recomendación IB).

Aspectos controvertidos o sin concretar

Se desaconseja la realización de cribado sistemático de HPTEC de todos los pacientes tras una embolia de pulmón, que debe realizarse a aquellos en que persiste la disnea de esfuerzo (recomendación IIa). Se echa de menos unas indicaciones para estructurar el seguimiento de

los pacientes con embolia de pulmón para evitar el infradiagnóstico de HPTEC.

Implicaciones para la práctica clínica

Se debe derivar a todo paciente con HPTEC a un centro experto para evaluar la factibilidad de la cirugía. Desde septiembre de 2015 se han autorizado en España 2 centros de referencia nacional (hospitales 12 de Octubre de Madrid y Clínic de Barcelona) para la valoración de estos pacientes. La mortalidad de la endarterectomía pulmonar en nuestro país entre 2006 y 2013 fue del 3,3% y la supervivencia de los pacientes operados es mayor que la de los que reciben tratamiento médico¹³.

En España, la angioplastia pulmonar ha iniciado su desarrollo con unos resultados superponibles a los descritos en la literatura¹⁴.

CENTRO DE REFERENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

A lo largo de la guía se hacen alusiones constantes a la necesidad de que se evalúe a los pacientes en centros de referencia. En este capítulo se describen las características que debe tener un centro para ser de referencia: a) volumen mínimo de pacientes; b) personal y tecnología disponibles; c) metodología de trabajo; d) comunicación en red con otros hospitales, y e) investigación y docencia.

ANEXO. AUTORES

Grupo de Trabajo de la SEC para la guía de la ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: Luis Rodríguez Padial (*coordinador*), Pilar Escribano Subias (*coordinadora*), María Lázaro Salvador, Luis Almenar, M. Teresa Subirana, Javier Segovia y Carmen Jiménez López-Guarch.

Revisores expertos para la guía de la ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: Juan Delgado Jiménez, Miguel Ángel Gómez Sánchez, Ángel Martínez Martínez, Luis Molina Ferragut, Paula Navas Tejedor, José Julián Rodríguez Reguero, Dolores Taboada Buasso y Teresa Velázquez Martín.

Comité de Guías de la SEC: Manuel Anguita, Ángel Cequier, Fernando Alfonso, Lina Badimón, José A. Barrabés, Ignacio Fernández Lozano, José Juan Gómez de Diego, Luis Rodríguez Padial, José Alberto San Román, Pedro L. Sánchez, Juan Sanchis y Alessandro Sionis.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Anguita M, Fernández-Ortiz A, Wornor F, Alonso A, Cequier A, Comín J, et al. La Sociedad Española de Cardiología y las guías de práctica clínica de la ESC: hacia una nueva orientación. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:795-6.
- 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*. 2015 Aug 29 [Epub ahead of print]. pii: ehv317
- Herve P, Lau E, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:728-37.
- Tenorio J, Navas P, Barrios E, Fernández L, Nevado J, Quezada CA, et al. A founder *EIF2AK4* mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet*. 2014 Dec 16 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/cge.12549
- Haddad F, Spruijt OA, Denault AY, Mercier O, Brunner N, Furman D, et al. Right heart score for predicting outcome in idiopathic, familial or drug and toxin associated pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol Imaging*. 2015;8:627-38.
- Gomberg-Maitland M, Bull TM, Saggat R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D82-91.
- Qingyan Z, Xuejun J, Yanhong T, Zixuan D, Xiaozhan W, Wang Xule W, et al. Efectos beneficiosos de la simpatectomía renal sobre el remodelado vascular pulmonar en la hipertensión arterial primaria experimental. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:562-70.

8. Santos-Gallego CG, Badimón JJ. Denervación renal por catéter como tratamiento para la hipertensión pulmonar: ¿esperanza o espejismo? Rev Esp Cardiol. 2015;68:551-3.
9. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, Zijlstra WM, Hillege HL, Berger RM. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2014;44:1616-26.
10. Alonso-Gonzalez R, Jimenez Lopez-Guarch C, Subirana-Domenech M, Oliver-Ruiz JM, Gonzalez Otero I, Segovia Cubero J, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP national registry. Int J Cardiol. 2015;184:717-23.
11. Coghlan JG, Denton CP, Gruenig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014;73:1340-9.
12. Pérez-Villa F, Farrero M, Sionis A, Castel A, Roig E. Therapy with sildenafil or bosentan decreases pulmonary vascular resistance in patients ineligible for heart transplantation because of severe pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant. 2010;29:817-8.
13. Pozo R, Blanco I, Martinez Garcia F, Lara Padron A, Gallego P, Barrios Garrido ME, et al. Results in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a nationwide perspective from the Spanish Registry. Eur Heart J. 2015;36 Suppl:456.
14. Velázquez Martín MT, Albarrán González-Trevilla A, Alonso Charterina S, García Tejada J, Cortina Romero JM, Escribano Subías P. Angioplastia pulmonar con balón en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable. Experiencia inicial en España en una serie de 7 pacientes. Rev Esp Cardiol. 2015;68:535-7.