



Instituto Guatemalteco  
de Seguridad Social

# Hipertensión arterial pulmonar

## Actualización 2024

**Elaborado por**

Médicos Especialistas en Neumología y Medicina Interna

**Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia**

**No. 92**



**Guía de práctica clínica basada en evidencia  
GPC-BE No. 92  
Actualización 2024**

**“Hipertensión arterial pulmonar”**

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Subgerencia de Prestaciones en Salud  
Comisión de guías de práctica clínica  
basadas en la evidencia

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)  
Subgerencia de Prestaciones en Salud  
Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia  
(GPC-BE)  
**GPC-BE No. 92 “Hipertensión arterial pulmonar”**  
Edición 2024; págs. 78  
IGSS, Guatemala.

**Elaboración revisada por:**

Subgerencia de Prestaciones en Salud-IGSS  
Oficio No. 6338 del 22 de mayo de 2024

**Revisión, diseño y diagramación:**

Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia;  
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala

Derechos reservados- IGSS-2024

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



**MSc. Licenciado Edson Javier Rivera Méndez**  
Gerente

**Doctor Francisco Javier Gódinez Jerez**  
Subgerente de Prestaciones en Salud

## **Grupo de desarrollo**

### **José Waldemar Castillo González**

Jefe de Unidad de Neumología  
Hospital General de Enfermedades IGSS z.9

### **Gabriel Antonio Ríos Rodríguez**

Médico Especialista “B” Neumología  
Hospital General de Enfermedades IGSS z.9

### **José Carlos Aguilar Aragón**

Médico Especialista “B” Neumología  
Hospital General de Enfermedades IGSS z.9

### **Jorge Luis Aguilar Castellanos**

Médico Especialista “B” Neumología  
Hospital General de Enfermedades IGSS z.9

### **Ángel Andrés Soto Santos**

Médico Especialista “B” Neumología  
Hospital Departamental Escuintla

### **Carlos René Salazar Herrera**

Médico Residente IV Medicina Interna  
Consultorio IGSS Villa Nueva

**Comisión de guías de práctica clínica  
basadas en evidencia**

**Dr. Edwin Leslie Cambranes Morales**

Jefe de Departamento

Departamento de Medicina Preventiva

**Dr. Edgar Campos Reyes**

Departamento de Medicina Preventiva

Subgerencia de Prestaciones en Salud

**Dra. Erika López Castañeda**

Departamento de Medicina Preventiva

Subgerencia de Prestaciones en Salud

**Dra. Ana Cristina Arévalo Díaz**

Departamento de Medicina Preventiva

Subgerencia de Prestaciones en Salud

## **Declaración de conflicto de interés**

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

## Prólogo

### ¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Podría resumirse, como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible **-la evidencia-**, para aplicarla a la práctica clínica.

Por lo que, puede decirse que, las **guías de práctica clínica basadas en evidencia**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes y público en general).

**Los grados de recomendación** son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla 1)

**El nivel de evidencia clínica** es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación, como puede verse en la tabla publicada por la Universidad de Oxford (Tabla 2).



**Tabla 1**  
**Significado de los grados de recomendación**

Grado de recomendación	Significado
<b>A</b>	Extremadamente recomendable.
<b>B</b>	Recomendable favorable.
<b>C</b>	Recomendación favorable, pero no concluyente.
<b>D</b>	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.

**Nota.** Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. *Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia*, 20(1/2), 59-72. Obtenido de [https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella\\_Niveles.pdf](https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf)

**Tabla 2.**  
*Niveles de evidencia\**

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

**Nota.** Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. *Revista de la sociedad Andaluz de traumatología y ortopedia*, 20(1/2), 59-72. Obtenido de [https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella\\_Niveles.pdf](https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf)

\* **Centro de Medicina basada en la evidencia de Oxford.**

\*\***All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

En las **Guías de Práctica Clínica publicadas por el IGSS**, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **nivel de evidencia (1a hasta 5**, en números y letras minúsculas) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto (**Letras A, B, C, D y  $\sqrt{}$** , siempre en letras mayúsculas con base en la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

**Las guías**, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

**Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.**

Las guías de práctica clínica basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad

clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

**En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas.** En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales -especialistas y médicos residentes- que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC-BE)** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos,

evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares publicados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

El **IGSS** tiene el privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta **Guía** con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta institución.

*Comisión de guías de práctica clínica, IGSS, Guatemala, 2024*

## Abreviaturas

<b>ALAT</b>	Asociación Latinoamericana de Tórax
<b>ARE</b>	Antagonistas de los receptores de la endotelina
<b>BMPR2</b>	Mutación del gen receptor de proteína morfogenética ósea
<b>CCD</b>	Cateterismo cardíaco derecho
<b>EAP</b>	Endarterectomía pulmonar
<b>EP</b>	Embolia Pulmonar
<b>ERA</b>	Receptor de endotelina
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EVOP</b>	Enfermedad venooclusiva pulmonar
<b>GC</b>	Gasto Cardíaco

<b>GCs</b>	Guanilato ciclasa soluble
<b>GMPc</b>	Monofosfato de Guanosina cíclica
<b>HAP</b>	Hipertensión arterial pulmonar
<b>HAPI</b>	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
<b>HAPH</b>	Hipertensión arterial pulmonar hereditaria
<b>HP</b>	Hipertensión pulmonar
<b>HPTEC</b>	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
<b>IT</b>	Insuficiencia tricúspidea
<b>JVP</b>	Presión venosa yugular
<b>PAP</b>	Presión de arteria pulmonar
<b>PAPm</b>	Presión de arteria pulmonar media
<b>PDE5I</b>	Inhibidor de la fosfodiesterasa 5
<b>PEP</b>	Presión de enclavamiento pulmonar

<b>RELAHP</b>	Registro Latinoamericano de Hipertensión Pulmonar
<b>RVP</b>	Resistencia vascular pulmonar
<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturación arterial de oxígeno
<b>SVO<sub>2</sub></b>	Saturación de Oxígeno de sangre venosa mixta
<b>SPECT</b>	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>UW</b>	Unidades Wood
<b>VD</b>	Ventrículo Derecho
<b>VL</b>	Volumen latido
<b>V/Q</b>	Ventilación/perfusión
<b>VPRT</b>	Velocidad pico de la regurgitación tricúspidea



## Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos	2
3. Metodología	5
4. Contenido	6
5. Anexo	46
6. Glosario	51
7. Referencias bibliográficas	53

## 1. Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica progresiva de mal pronóstico a corto tiempo, se caracteriza por una presión elevada de la arteria pulmonar,  $\geq 20$  mmHg en reposo, resistencias vasculares pulmonares de 2 UW y presión capilar en cuña  $<$  de 15 mmHg determinada por cateterismo derecho. Por ser una patología de múltiples causas (Humbert et al., 2022) se ha subdividido en diferentes grupos lo que hace que su diagnóstico sea tardío y complejo. La prevalencia estimada de HAP global es de 1% sin embargo dependerá al subgrupo que corresponda. (McGoon et al., 2013)

La HAP y HAP idiopática en todo el mundo es de 15 casos y 5,9 casos por millón de población adulta. En América Latina no existen datos específicos sobre prevalencia de esta enfermedad. La proporción mujer/hombre es de 4:1, con una edad media de 50 años, aunque puede darse a cualquier edad. El tratamiento de la hipertensión pulmonar se dirige a la causa subyacente y sus efectos sobre el sistema cardiovascular y las tasas de éxito varían según la etiología. En el IGSS no tenemos un registro real de esta patología por lo que es muy importante realizar esta guía para estandarizar el diagnóstico temprano y el adecuado tratamiento.

## 2. Objetivos

### General

Estandarizar el manejo de hipertensión pulmonar en todas las unidades del Instituto Guatemalteco de Seguro Social

### Específicos

- Establecer recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico de hipertensión pulmonar.
- Estandarizar los métodos diagnósticos de hipertensión pulmonar en todas las unidades.
- Establecer recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de hipertensión pulmonar

### 3. Metodología

#### Definición de preguntas

##### *General*

¿Cuál es el enfoque integral de la Hipertensión Pulmonar para el manejo de esta entidad en nuestro medio?

##### *Específicas*

- ¿Cuáles son las recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico de hipertensión pulmonar?
- ¿Cuáles son los métodos diagnósticos de hipertensión pulmonar aplicables en nuestro medio?
- ¿Cuáles son las recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de hipertensión pulmonar?

#### Criterios de inclusión de los estudios

- Estudios con base científica confiable, en idioma español e inglés, con fechas de publicación: 2004 a 2019.
- Estudios retrospectivos, analíticos, revisión sistemática de la literatura, artículos de revisión y consenso de expertos.

## **Criterios de exclusión de los estudios**

- Artículos y publicaciones que impliquen algún costo.

**Estrategia de búsqueda:** Consultas electrónicas a las siguientes referencias: Google académico, [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com), [www.bjm.com](http://www.bjm.com), [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org), [www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com), [www.hinary.org](http://www.hinary.org)

Otras fuentes bibliográficas:

[www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice](http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice)  
[Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of](http://www.escardio.org/Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosis-and-Treatment-of). [www.alatorax.org/](http://www.alatorax.org/)

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar , Presión arterial pulmonar, cateterismo, Directrices , Hipertensión arterial pulmonar , Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica , Enfermedad del corazón izquierdo , Enfermedad del corazón congénito , Enfermedad pulmonar , Enfermedad del tejido conectivo , Antagonistas del receptor de endotelina , Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 , Estimuladores de guanilato ciclasa soluble , Análogos de prostaciclina , Receptor de prostaciclina agonistas , endarterectomía pulmonar , angioplastia pulmonar con balón , trasplante de pulmón

**Población diana:** Personas afiliados, beneficiarias y derechohabientes que asisten a las Unidades Médicas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

**Usuarios de la guía:** Profesionales médicos generales, residentes y especialistas, personal de enfermería y paramédico.

**Limitaciones en la revisión de la literatura**

Plataformas con costo para el acceso a artículos.

Tiempo para reuniones del grupo por actividades laborales.

Estudios basados en evidencia en población guatemalteca.

**Fecha de la actualización, revisión y año de publicación de esta guía**

Actualización 2024

Revisión 2024

Publicación 2024

## 4. Contenido

### 4.1 Epidemiología

La prevalencia global es del 1% sin embargo varios registros europeos han informado una tasa de 5 a 52 por millón. (Badesch et al., 2010). Debido a la amplia clasificación, múltiples etiologías, al aumento de las enfermedades cardiovasculares y pulmonares y los nuevos criterios de diagnóstico es difícil obtener estimaciones de la prevalencia de la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, la HAP idiopática (HAPI) y la HAP hereditaria (HPAH) son raras en la población general y se estima que son de 5 a 15 casos por millón de adultos. (Ling et al., 2012) Por esta razón, el Registro Latinoamericano de Hipertensión Pulmonar (RELAHP), un proyecto observacional y multicéntrico perteneciente al Departamento de Circulación Pulmonar de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), se encuentra en desarrollo desde abril de 2014.

En todo el mundo, la esquistosomiasis es la causa más frecuente de HAP y los estudios sugieren que más del 7% de los pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica tienen hipertensión pulmonar. Sin embargo, los registros de datos en los países más afectados por la HAP relacionada con la esquistosomiasis son limitados. (Lapa et al., 2009)

La prevalencia de HAP grupo 1 oscila entre 6,6 y 26 casos por millón de adultos. La mayoría de estos casos son idiopáticos. Aproximadamente el 10% se clasifica como hereditario. (McGoon et al., 2013)

Los estudios también han estimado la prevalencia de subgrupos específicos de HAP. Un estudio observacional de

277 pacientes con infección por VIH encontró que el 0,46% de los pacientes tenían hipertensión pulmonar. (Sitbon et al., 2005)

En pacientes con esclerodermia, se ha estimado que la incidencia es del 6 al 60% de todos los pacientes y la variación se basa en la extensión de la enfermedad. (Battle et al., 1996)

Las mujeres tienen más probabilidades de padecer HAP; los registros informan un predominio femenino de la enfermedad entre un 65% y un 80%, los registros actuales sugieren una edad promedio de diagnóstico en los cincuenta. (McGoon et al., 2013)

Aunque la HAP puede afectar a todas las razas, los datos del registro REVEAL de EE. UU. sugieren un predominio de raza blanca 73% frente a 12% afroamericanos, 9% latinos y 3 % asiáticos). (Frost A. et al., 2019)

#### 4.2 Manifestaciones clínicas, imágenes, radiológicas.

Los síntomas y signos de HP son inespecíficos. Los pacientes suelen presentar disnea de esfuerzo y fatiga que progresa con el tiempo hasta que se desarrolla HP grave con insuficiencia manifiesta del ventrículo derecho (VD). (Braganza et al., 2019)

Se ha estimado que más del 20% de los pacientes tienen síntomas de HP durante más de dos años antes de que se reconozca. Esto es particularmente frecuente entre pacientes menores de 36 años y en aquellos con condiciones médicas coexistentes. (Brown et al., 2011)



## 4.2.1 Manifestaciones clínicas

### 4.2.1.1 Síntomas:

Los síntomas comunes incluyen los siguientes:

-Disnea y fatiga: los síntomas iniciales más comunes de la HP son disnea de esfuerzo, letargo y fatiga, se deben a un aumento inadecuado del gasto cardíaco durante el ejercicio. (Runo & Loyd, 2003) (Peacock, 1999)

-Síntomas de insuficiencia del VD: los síntomas de insuficiencia del VD se desarrollan a medida que progresa la HP e pueden incluir los siguientes:

- Dolor torácico por esfuerzo
- Síncope de esfuerzo
- Aumento de peso por edema
- Anorexia y/o dolor e hinchazón abdominal

Los síntomas poco comunes incluyen tos, hemoptisis y ronquera. (Mesquita et al., 2004) (Rich et al., 2001) (Kawut et al., 1999)

### 4.1.1.2 Examen clínico

Los pacientes con HP pueden desarrollar los siguientes signos físicos:

- Hallazgos iniciales: el hallazgo físico inicial de la HP suele ser un aumento de la intensidad del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco. (Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 6e | Access Medicine | McGraw Hill Medical, n.d.)

- Signos de insuficiencia del Ventrículo Derecho: a medida que avanza la HP, pueden ser evidentes los siguientes signos de insuficiencia del VD:

Anomalías de la presión venosa yugular (JVP): la JVP suele estar elevada. Inicialmente, se observa una onda "a" prominente, mientras que una onda "v" prominente indica insuficiencia tricúspidea significativa y, a menudo, insuficiencia grave del VD.

Se pueden escuchar hallazgos de la auscultación del lado derecho que aumentan con la inspiración, entre ellos:

- Un tercer o cuarto ruido cardíaco en el lado derecho (es decir, un galope) en asociación con un empujón paraesternal izquierdo o un empuje subxifoideo hacia abajo.
- Amplia división del segundo ruido cardíaco. Un soplo Holo sistólico de regurgitación tricúspidea y, en la enfermedad más grave, un soplo diastólico de regurgitación pulmonar.
- Hepatomegalia, hígado pulsátil o doloroso, edema periférico, ascitis y derrame pleural (es decir, signos de insuficiencia grave descompensada del VD). La esplenomegalia es rara, pero puede observarse en la HAP debido a esquistosomiasis o hipertensión porto pulmonar. (Tang et al., 2009)

## 4.2.2 Estudios de Imagen

### 4.2.2.1 Radiografía de tórax

Si bien la radiografía de tórax puede ser normal en algunos pacientes, clásicamente muestra un agrandamiento de las arterias pulmonares centrales con atenuación de los vasos periféricos, lo que resulta en campos pulmonares oligoémicos. A medida que progresa la HP, también se pueden observar agrandamiento del VD (disminución del espacio retroesternal), dilatación de la aurícula derecha (borde derecho prominente del corazón) y derrames pleurales. También puede haber evidencia de EPC subyacente o insuficiencia cardíaca. (Shen et al., 2014)

### 4.2.2.2 Tomografía computarizada de tórax

Puede tener hallazgos similares a los observados en la radiografía de tórax (es decir, signos de HP y/o etiología subyacente), pero generalmente se aprecian con mayor detalle en la TC. La relación principal arteria pulmonar/diámetro de la aorta ascendente  $\geq 1$  también sugiere HP en la TC. A menos que la HP se deba a tromboembolismo venoso, las imágenes de ventilación-perfusión (V/Q) suelen ser normales o tienen una perfusión periférica reducida. (Shen et al., 2014)

Entre los pacientes con hipertensión arterial pulmonar hereditaria, se han descrito características adicionales en la TC que incluyen neovascularidad y halos perivasculares. (Zhao et al., 2023)

### 4.2.2.3 Electrocardiografía

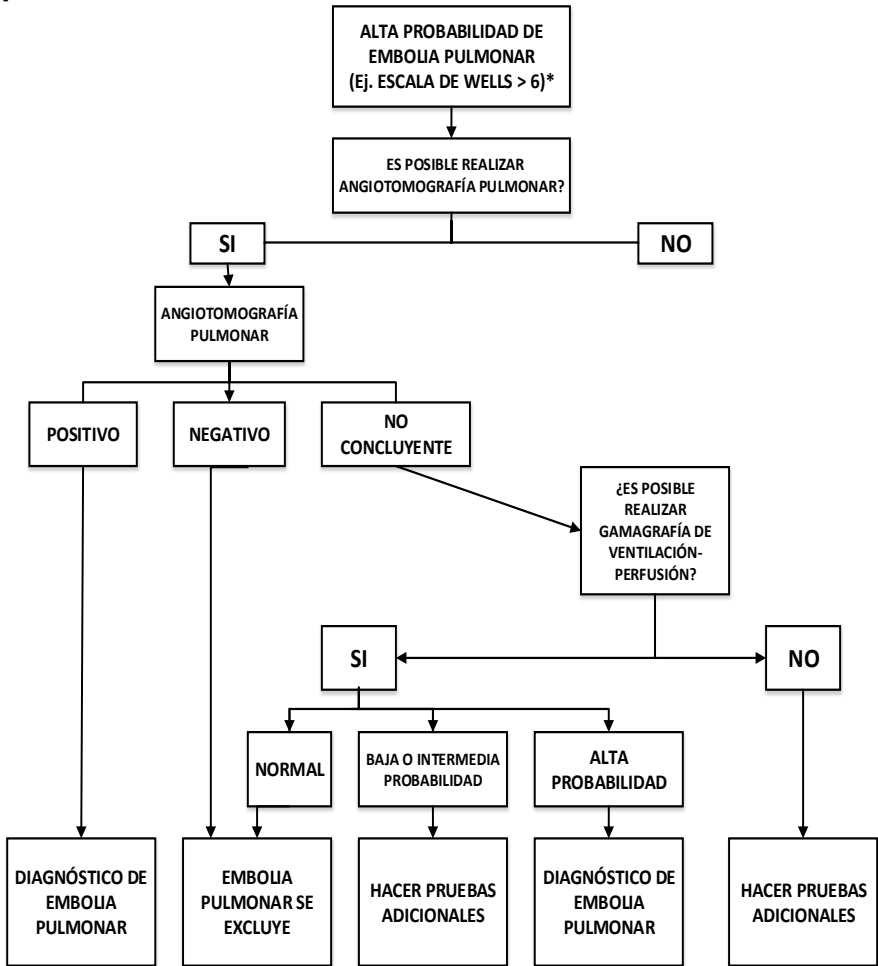
El electrocardiograma (ECG) puede ser normal en pacientes con HP que no tienen tensión del VD. Los signos de hipertrofia o tensión del VD incluyen desviación del eje derecho, una relación onda R/onda S mayor que uno en la derivación V1, bloqueo de rama derecha incompleto o completo o aumento de la amplitud de la onda P en la derivación II (P pulmonar) debido a la aurícula derecha. (Ahearn et al., 2002)

### 4.2.2.4 Angiotomografía

La angiotomografía proporciona información importante en los pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar sobre todo cuando se sospecha de tromboembolismo pulmonar, el rendimiento diagnóstico es limitado tiene una sensibilidad y especificidad de 76% y 96% respectivamente. Se emplea principalmente para detectar signos directos o indirectos de hipertensión pulmonar. Los defectos en el llenado vascular pueden asociarse a trombos adheridos a la pared vascular, bandas o membranas en la arteria pulmonar. (Humbert et al., 2022)

Los signos que indican HP son: aumento en el diámetro de la arteria pulmonar, índice arteria pulmonar/aorta  $>0.9$  y agrandamiento de las cámaras derechas.

# Gráfica 1: Probabilidad tomográfica tromboembolismo pulmonar.



Nota: Uptodate clinical presentation, evaluation and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism uptodate. Modificado por el grupo de desarrollo IGSS 2024

La angiografía pulmonar por TC también se denomina angiografía por TC de tórax con contraste y está diseñada para evaluar las arterias pulmonares. Una TC de tórax convencional con contraste no es adecuada para excluir EP. \*Preferimos los criterios de Wells para determinar la probabilidad, aunque la puntuación de Ginebra modificada o la gestalt clínica también son apropiadas. § Las pruebas adicionales implican primero revisar la viabilidad de la angiografía pulmonar por TC. Si la angiografía pulmonar por TC aún no es factible, entonces es apropiada la ecografía de compresión de las extremidades inferiores con Doppler.

#### 4.2.2.4 Estudio de ventilación perfusión:

El SPECT V/Q no está ampliamente estudiado en hipertensión pulmonar, en ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa, una gammagrafía normal excluye la presencia de hipertensión pulmonar, tiene un valor predictivo negativo de 98%. En pacientes con HAP la gammagrafía suele ser normal o mostrar un patrón moteado, los defectos de V/Q puede observarse en paciente con HAP grupo 3.

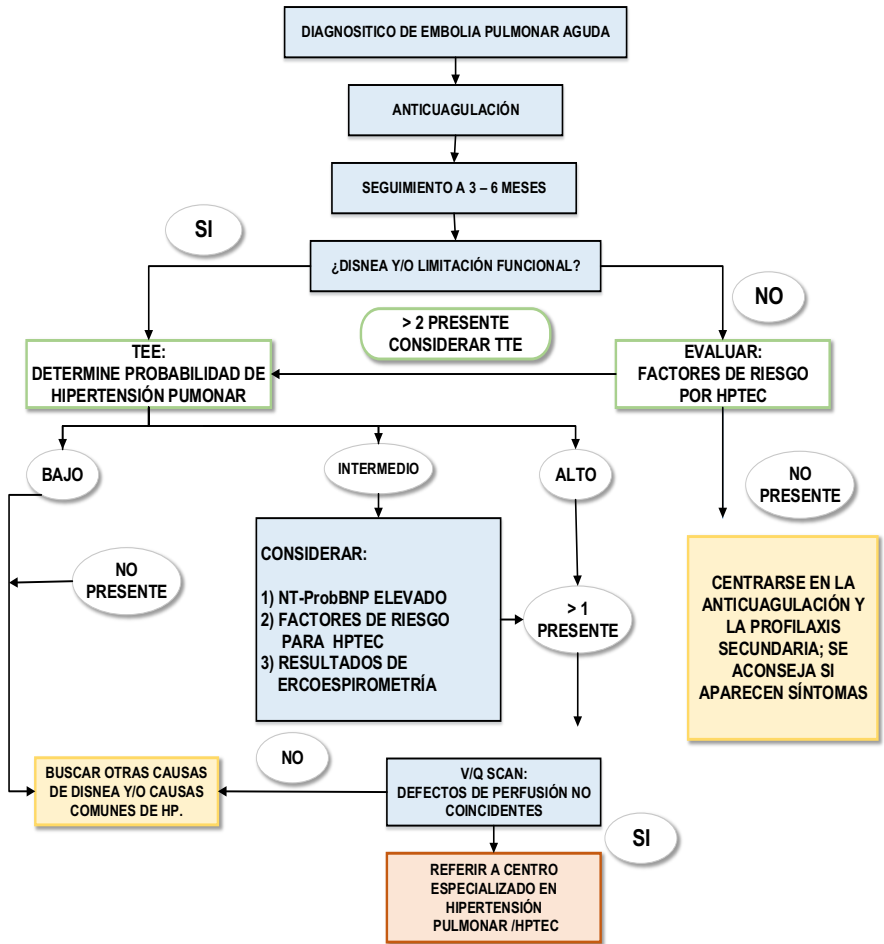
(Bajc et al., 2019)

El rendimiento diagnóstico de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con ventilación/perfusión (V/Q) es comparable e incluso superior al de la CTPA, aunque las tasas no diagnósticas son similares (<5%). La gammagrafía V/Q se prefiere especialmente en pacientes con insuficiencia renal y su valor diagnóstico es mayor que la CTPA en embolias subsegmentarias. Dado que los trastornos pulmonares comórbidos son menos comunes durante el embarazo, la gammagrafía V/Q se puede interpretar más fácilmente. La gammagrafía V/Q se informa como probabilidad normal, casi normal, baja, intermedia (no diagnóstica) y alta de PE. (Mortensen & Gutte, 2014)

La gammagrafía V/Q se informa como probabilidad normal, casi normal, baja, intermedia (no diagnóstica) y alta de PE.

La exploración V/P con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 90% es un pilar en el diagnóstico de HPTEC, ya que la CTPA tiene una sensibilidad de sólo  $\approx 50\%$ . (Tunariu et al., 2007)

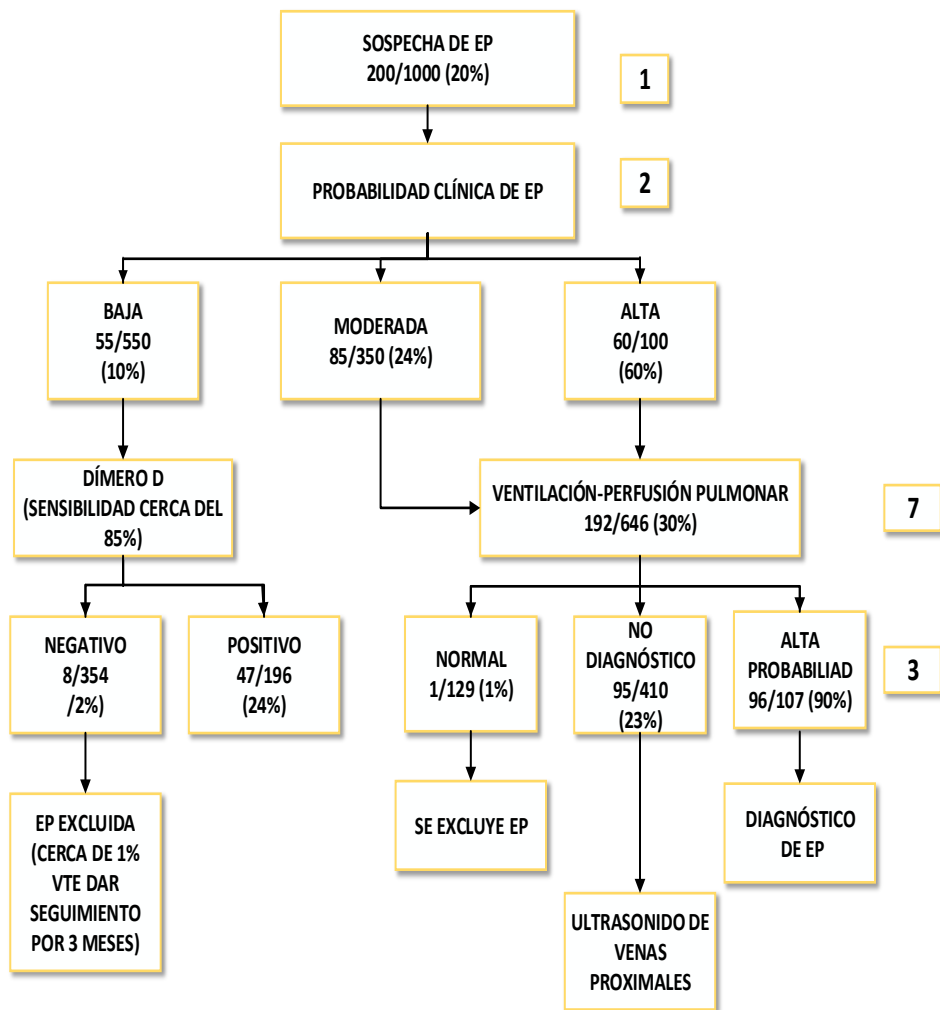
## Gráfica 2: Diagnóstico de Embolia Pulmonar Aguda



HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

(Konstantinides et al., 2019)

### Gráfica 3: Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de Embolia Pulmonar



(Kearon, 2001)



#### 4.2.2.5 Ecocardiograma

Los parámetros ecocardiográficos utilizados para clasificar la probabilidad de HP se establecen y se describen en la Tabla 3. Se necesitan parámetros de al menos dos categorías diferentes para determinar la probabilidad de HP.

**Tabla 3: Estimación de la probabilidad de Hipertensión pulmonar por ecocardiografía.**

VPRT m/s	Otros signos de HP	Probabilidad de HP
$\leq 2.8$ o no medible	No	Baja
$\leq 2.8$ o no medible	Sí	Intermedia
2.9-3.4	No	Intermedia
2.9-3.4	Sí	Alta
$> 3.4$	No requeridos	Alta

VPRT: Velocidad pico de la regurgitación tricúspidea (Nagavci et al., 2022)

**Tabla: 4. Probabilidad Ecocardiográfica de hipertensión pulmonar (HP)**

HP improbable	-Velocidad IT $\leq$ 2.8 m/s, PSAP $\leq$ 36 mmHg sin signos indirectos ecocardiográficos
HP posible	-Velocidad IT $\leq$ 2.8 m/s, PSP $\leq$ 36 mmHg, pero signos indirectos ecocardiográficos – Velocidad IT entre 2.8 y 3.4 m/s, PSAP entre 36-50 mmHg, independientemente de signos indirectos ecocardiográficos – Imposibilidad de determinar la PSAP (ausencia de IT) pero presencia de signos indirectos ecocardiográficos
HP probable	– Velocidad IT $\geq$ 3.4 m/s, PSAP $>$ 50 mmHg independientemente de signos indirectos ecocardiográficos

IT: insuficiencia tricúspide; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; PSP: presión de arteria pulmonar sistólica.

(Humbert et al., 2007)

Los pacientes con HP establecida o alta probabilidad de HP deben someterse a una evaluación completa para excluir una enfermedad cardíaca del lado izquierdo o cortocircuitos intracardiacos como causa de la HP. La dilatación y disfunción del ventrículo derecho se consideran marcadores de mal pronóstico en pacientes con HP

#### 4.2.3.6 Resonancia magnética cardiaca:

Resonancia magnética cardiaca es una técnica de imagen precisa y reproducible para evaluar el tamaño, la morfología y la función auricular y ventricular. Además, se puede usar para medir el flujo sanguíneo en la arteria pulmonar, aorta y vena cava, lo cual permite cuantificar el volumen latido, cortocircuitos intracardiacos y flujo retrógrado. El desarrollo de hipertrofia derecha secundario a la hipertensión pulmonar permite inicialmente compensar la sobrecarga de presión, antes que se produzca disfunción y dilatación ventricular derecha. (Alabed et al., 2021)

El deterioro de la función sistólica conduce a la dilatación del anillo tricúspideo con insuficiencia valvular y dilatación de la aurícula derecha. La caída del volumen sistólico derecho con desplazamiento anormal del septum interventricular reduce el llenado ventricular izquierdo y su volumen eyectado. Se asocia además con dilatación de la arteria pulmonar, ingurgitación de la vena cava, derrame pericárdico.

1a

En un metaanálisis de veintidós estudios con 1.938 pacientes se determinaron los cocientes de riesgo combinados demostraron que cada disminución del 1% en la fracción de eyección del ventrículo derecho (VD) se asocia con un aumento del 4,9% en el riesgo de empeoramiento clínico durante 22 meses de seguimiento y un aumento del 2,1% en el riesgo de muerte durante 54 meses.

A

Por cada 1 ml/m<sup>2</sup> aumento del índice de volumen telesistólico del VD o del índice de volumen telediastólico del VD, el riesgo de empeoramiento clínico aumenta en un 1,3% y un 1%, respectivamente y el riesgo de mortalidad aumenta en un

0,9% y un 0,6%. Esta revisión confirma que la RMC es un potente marcador pronóstico de la HAP, además de confirmar las observaciones previas de que la función del VD y los volúmenes del VD y del ventrículo izquierdo predicen la mortalidad, la función y los volúmenes del VD también predicen el empeoramiento clínico. Este estudio proporciona una justificación sólida para considerar la resonancia magnética cardíaca como un criterio de valoración clínicamente relevante para para la HAP. (Alabed et al., 2021)

#### 4.2.3.7 Evaluación de la HP en pacientes con cardiopatía izquierda

Una evaluación completa que incluya antecedentes, ECG y ecocardiografía ayudará a identificar la HP debida a una enfermedad del corazón izquierdo. Esto es importante ya que la enfermedad del corazón izquierdo será la principal etiología de la HP encontrada en los departamentos de ecocardiografía. (Rosenkranz et al., 2016) (Weitsman et al., 2017)

#### 4.2.3.8 Cateterismo cardiaco derecho

El cateterismo cardiaco derecho (CCD), es la prueba más adecuada para diagnóstico y clasificación de la hipertensión pulmonar.

Las contraindicaciones para el CCD incluyen la presencia de trombo o tumor en el ventrículo derecho, el implante reciente de marcapasos (<1 mes), válvula cardíaca derecha mecánica; la relación entre el riesgo y el beneficio debe evaluarse individualmente antes de la prueba. La complicación más temida del CCD es la perforación de la arteria pulmonar.

Se debe determinar la saturación de oxígeno de sangre venosa mixta (SVO<sub>2</sub>), saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>).

El gasto cardiaco debe determinarse por el método de Fick directo o con termo dilución (al menos tres mediciones). En cada paciente se debe calcular la resistencia vascular pulmonar y presión capilar en cuña.

**Tabla 5: Medidas Hemodinámicas en el Cateterismo Derecho**

<b>Variables medidas</b>	
Presión de la aurícula derecha, media (PAD)	2-6 mmHg
Presión arterial pulmonar, sistólica (PAPs)	15-30 mmHg
Presión arterial pulmonar, diastólica (PAPd)	4-12 mmHg
Presión arterial pulmonar, media (PAPm)	8-20 mmHg
Presión de enclavamiento pulmonar, media (PEPm)	≤ 15 mmH
Gasto cardíaco (GC)	4-8 l/min
Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO <sub>2</sub> )	65-80%
Saturación arterial de oxígeno (SatO <sub>2</sub> )	95-100%
Presión arterial sistémica	120/80 mmHg
<b>Parámetros calculados</b>	

Resistencia vascular pulmonar (RVP)	0-3 2.0 UW
Índice de resistencia vascular pulmonar (iRVP)	3- 3.5 UW.m <sup>2</sup>
Resistencia pulmonar total (RPT)	<3 UW
Índice Cardíaco	2.5 – 4 l/min- m <sup>2</sup>
Volumen latido (VL)	60-100 ml
Índice volumen latido (iVL)	33-47 ml/ m <sup>2</sup>
Distensibilidad arterial pulmonar (dAP)	>2.3 ml/mmHg

Nota: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (Humbert et al., 2022)

#### 4.2.3.9 Pruebas de vasorreactividad

La prueba de vasorreactividad tiene como objetivo identificar a los pacientes respondedores agudos que puedan ser candidatos al uso de altas dosis de calcio antagonistas.

(Frost A. et al., 2019) (*GRADE Handbook*, n.d.)

La prueba de vasorreactividad se recomienda únicamente en pacientes con HAPI, HAP, por toxicidad a drogas. Los compuestos utilizados para la prueba son el óxido nítrico inhalado o ilioprost inhalado. La adenosina intravenosa no se recomienda por múltiples efectos adversos.

(Galiè et al., 2019) (Miravilles et al., 2018)

Se define como una respuesta positiva a una disminución de la presión arterial media en la arteria pulmonar > 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto <40 mmHg, con un gasto

cardíaco aumentado o sin cambios.

(Simonneau et al., 2019) (Nagavci et al., 2022)

**Tabla 6: Administración de medicamentos recomendados para la prueba de vasorreactividad**

Compuesto	Vía de administración	Vida media	Dosis	Duración
Óxido Nítrico	inhalado	15-30 s	10-20 ppm	5-10 min
Iloprost	inhalado	30 min	5-10 ug	10-15 min
Epoprostenol	i.v.	3 min	2-12 ng/kg/min	10 min

Nota: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. (Humbert et al., 2022)

**Tabla 7: Definiciones hemodinámicas de la Hipertensión pulmonar pre y post capilar.**

<b>Definición</b>	<b>Características Hemodinámicas</b>
<b>HP</b>	PAPm > 20 mmHg
<b>HP precapilar</b>	PAPm > 20 mmhg PEP ≤ 15 mmhg RVP > 2 UW
<b>HP poscapilar aislada</b>	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
<b>HP precapilar y poscapilar combinadas</b>	PAPm > 20 mmHg PCP > 15 mmHg RVP > 2 UW
<b>HP durante el ejercicio</b>	> 3 mmHg/L/min

Nota: Guía ESC 2022 Sobre El Diagnóstico y El Tratamiento de La Hipertensión Pulmonar - Sociedad Española de Cardiología, n.d.



**Tabla 8: Definición por grupos**

<b>Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar</b>
1.1 Idiopática
1.1.1 No respondedora a la prueba de vasorreactividad
1.1.2 Respondedores agudos de pruebas de vasorreactividad
1.2 Hereditaria <sup>a</sup>
1.3 Asociado a drogas y toxinas <sup>a</sup>
1.4 Asociado a:
1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
1.4.2 Infección por VIH
1.4.3 Hipertensión portal
1.4.4 Cardiopatía congénita
1.4.5 Esquistosomiasis
1.5 HAP con características de afectación venosa/capilar (PVOD/PCH)
1.6 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
<b>Grupo 2- Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del corazón izquierdo</b>
2.1 Falla Cardíaca:
2.1.1 Con fracción de eyección preservada
2.1.2 Con fracción de eyección reducida o ligeramente reducida <sup>b</sup>
2.2 Enfermedad valvular
2.3 Condiciones cardiovasculares congénitas o adquiridas que conducen a hipertensión pulmonar poscapilar.
<b>Grupo 3 Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar o hipoxia</b>
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva o enfisema
3.2 Enfermedad restrictiva pulmonar
3.3 Enfermedad pulmonar mixta con patrón restrictivo/obstructivo
3.4 Síndromes de hipoventilación
3.5 Hipoxia sin enfermedad pulmonar (ej. Altitud)
3.6 Trastornos pulmonares del desarrollo
<b>Grupo 4- Hipertensión pulmonar con obstrucción de la arteria pulmonar</b>

4.1 Tromboembolia pulmonar crónica
4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar <sup>c</sup>
<b>Grupo 5 Hipertensión pulmonar sin causa clara definida/ o mecanismos etiológicos multifactoriales</b>
5.1 Trastornos Hematológicos <sup>d</sup>
5.2 Trastornos sistémicos <sup>e</sup>
5.3 Trastornos metabólicos <sup>f</sup>
5.4 Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis, fibrosante, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmental.
5.5 Cardiopatías congénitas complejas

Nota: (Guía ESC 2022 Sobre El Diagnóstico y El Tratamiento de La Hipertensión Pulmonar - Sociedad Española de Cardiología, n.d.)

**a:** Los pacientes con HAP hereditaria o HAP asociada a drogas y toxinas pueden ser respondedores agudos.

**b:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$ ; para la IC con fracción de eyección ligeramente disminuida 41-49%.

**c:** Otras causas de obstrucción arterial pulmonar incluyen: sarcoma (grado alto o intermedio o angiosarcoma), otros tumores malignos (por ejemplo, carcinoma renal, carcinoma uterino, tumor testicular de células germinales), tumores benignos (por ejemplo, leiomioma uterino), arteritis sin enfermedad del tejido conectivo, estenosis arterial pulmonar congénita e hidatidosis

**d:** Incluye anemia hemolítica crónica heredada o adquirida y trastornos mieloproliferativos crónicos.

**e:** Incluye sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y neurofibromatosis de tipo 1

**f:** Incluye enfermedades por depósito de glucógeno y la enfermedad de Gaucher.

## 4.3 Tratamiento

### 4.3.1 Evaluación previa al tratamiento

Se debe establecer el diagnóstico de HAP y cualquier posible etiología asociada, ya que no se ha encontrado que la terapia

específica para HAP sea beneficiosa en la mayoría de las otras formas de HP y de hecho, puede ser perjudicial. Cuando esté indicado, se deben realizar pruebas de vaso reactividad.

Pacientes seleccionados con HAP (es decir, HP del grupo 1) deben someterse a pruebas de vaso reactividad aguda para identificar el pequeño subconjunto de pacientes con HAP (10 a 20 por ciento) que pueden responder a terapia con bloqueantes de los canales de calcio. Esto incluye pacientes con HAP idiopática (HAPI), HAP hereditaria y HAP inducida por fármacos o toxinas.

La prueba se considera positiva si la presión media de la arteria pulmonar disminuye al menos 10 mmHg y hasta un valor menor o igual a 40 mmHg, con un gasto cardíaco aumentado o sin cambios. (Montani et al., 2010)

Bloqueadores de los canales de calcio: para los pacientes con HAP que son vasos reactivos, se debe de administrar una prueba inicial esto solo se aplica a pacientes con clase I a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ya que los pacientes con clase funcional IV de la OMS generalmente no se someten a pruebas de vasorreactividad aguda ni son generalmente candidatos para terapia oral. (Rich et al., 2010)

Agente y dosificación la terapia con bloqueadores de los canales de calcio se puede iniciar de forma ambulatoria con nifedipina de acción prolongada (30 mg/día) o diltiazem (120 mg/día), que luego se aumenta hasta la dosis máxima tolerada durante días o semanas. No se debe utilizar nifedipino de acción corta. Durante la titulación se deben controlar cuidadosamente la presión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno. Amlodipino es

una alternativa útil para pacientes que son intolerantes a otros agentes BBC. Los pacientes que responden al tratamiento deben de ser evaluador después de tres a seis meses de iniciar el tratamiento. (Sitbon et al., 2005)

#### 4.3.2 Pacientes no vaso reactivos:

Para estos pacientes generalmente se utiliza la clasificación funcional de la organización mundial de la salud (OMS) para seleccionar el agente adecuado. En un metaanálisis de 21 ensayos aleatorios encontró que la terapia con un prostanóide; un antagonista del receptor de endotelina o un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 mejora la mortalidad en comparación con ninguna terapia. (Galiè, Manes, et al., 2009)

#### 4.3.2 Tratamiento para pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o tejido conectivo.

##### 4.3.2.1 Clase funcional I de la OMS (monoterapia):

Los pacientes rara vez presentan clase funcional I (porque generalmente son asintomáticos) y, de hecho, es más probable que esta clase refleje a los pacientes en tratamiento que originalmente presentaron una clase funcional más alta. Sin embargo, hay una pequeña proporción de pacientes de alto riesgo que se someten a una ecocardiografía de detección y que pueden presentar clase funcional I de la OMS, si bien algunos pacientes en esta categoría pueden ser monitoreados de cerca para detectar la progresión de la enfermedad a un nivel funcional que justifique la terapia, generalmente iniciamos monoterapia específica para la HAP, particularmente cuando los pacientes tienen características de "alto riesgo" o cuando se observan elevaciones significativas en la presión de la arteria pulmonar (PAP). Este

enfoque se basa en el fundamento de que la HAP es progresiva si no se trata y que el tratamiento debe prevenir o retardar la progresión de la enfermedad. (Galiè et al., 2008)

4.3.2.2 Clase funcional II y III de la OMS o riesgo bajo/intermedio (terapia oral combinada):

Para los pacientes con HAP de clase funcional II y III o con hipertensión pulmonar de riesgo bajo o intermedio que no han recibido tratamiento previo inicialmente se administra terapia combinada dual con un antagonista del receptor de endotelina (ERA) y un agente que se dirige a la vía del óxido nítrico y Gmp cíclico, típicamente un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5I). Ocasionalmente se puede administrar un tercer agente si se requiere un tratamiento intensivo durante el seguimiento.

4.3.2.2.1 Terapia oral combinada

En paciente con clase funcional II y III de la OMS o con HP de riesgo bajo o intermedio, se sugiere la combinación de receptor de endotelina (ERA) y un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5I) ya que se ha demostrado que en esta población produce una reducción significativa en la tasa de fracaso clínico en comparación con la monoterapia con cualquiera de los fármacos solos.

Calcioantagonistas

Los pacientes con HAP que responden favorablemente a la prueba de vasorreactividad aguda pueden responder también favorablemente al tratamiento con calcioantagonistas. Los calcioantagonistas que se han usado predominantemente en

la HAP son nifedipino, diltiazem y amlodipino. El uso de amlodipino y felodipino está aumentando en la práctica clínica debido a su larga vida media y buena tolerancia. Las dosis diarias que han demostrado ser efectivas en la HAP son relativamente altas y se deben alcanzar progresivamente. (Sitbon et al., 2005)

Los eventos adversos más frecuentes son la hipotensión sistémica y el edema periférico. En pacientes que cumplen los criterios de una respuesta vasodilatadora aguda positiva y reciben tratamiento con calcioantagonistas se debe vigilar estrechamente la eficacia y la seguridad del tratamiento, con una reevaluación completa a los 3-6 meses de la terapia, incluido el cateterismo cardiaco derecho. Los pacientes que no se someten a una prueba de vasorreactividad o que tienen una respuesta negativa no deben iniciar el tratamiento con calcioantagonistas ya que se pueden producir efectos secundarios potencialmente graves. (Rich et al., 2010)

### **Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE)**

**Endotelina-1:** promueve la vasoconstricción y la proliferación al unirse a los receptores de las endotelinas A y B en las células de músculo liso de los vasos arteriales pulmonares. Los receptores de la endotelina B se expresan fundamentalmente en las células endoteliales pulmonares y promueven vasodilatación por la producción acelerada de prostaciclina y óxido nítrico, el aclaramiento de la endotelina. (Clozel et al., 2013)

No obstante, el bloqueo selectivo de los receptores de la endotelina A o el bloqueo no selectivo de los receptores de las endotelinas A y B han mostrado una eficacia similar en la HAP. Los antagonistas de los receptores de la endotelina

tienen efectos teratogénicos y no deben emplearse durante el embarazo. (Xing et al., 2017)

4

**Ambrisentán:** Es un ARE oral que bloquea preferentemente los receptores de la endotelina A. Las dosis aprobadas para adultos son 5 mg y 10 mg una vez al día. En pacientes con HAP ha demostrado su eficacia en los síntomas, la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico. Se ha reportado un aumento de la incidencia del edema periférico con el uso de ambrisentán, mientras que no se observó un aumento de la incidencia de alteraciones de la función hepática.

(Galiè et al., 2008)

C

**Bosentán.** Es un ARE dual oral que mejora la capacidad de ejercicio, la CF-OMS, los parámetros hemodinámicos y retrasa el empeoramiento clínico en pacientes con HAP. La dosis objetivo aprobada para adultos es de 125 mg dos veces al día.

El aumento de transaminasas hepáticas dependiente de la dosis puede ocurrir en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados (reversible tras la reducción o la interrupción de la dosis). Por lo tanto, se debe evaluar mensualmente la función hepática de los pacientes tratados con bosentán. Debido a interacciones farmacocinéticas, el bosentán puede afectar a la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales y reducir los niveles séricos de warfarina, sildenafilo y tadalafilo. (Rubin et al., 2015) (Humbert et al., 2007)

**Macitentán:** Es un ARE dual oral que ha mostrado un aumento de la capacidad de ejercicio y una reducción de la variable compuesta de deterioro clínico en pacientes con

HAP. Aunque no se ha asociado con toxicidad hepática, el 4,3% de los pacientes tratados con 10 mg de macitentan presentaron una reducción de la Hb a  $\leq 8$  g/dl. (Pulido et al., 2013)

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y estimuladores del guanilato ciclasa.**

La estimulación del guanilato ciclasa soluble (GCs) por el óxido nítrico resulta en la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que es un segundo mensajero intracelular. Esta vía está controlada por un ciclo de retroalimentación negativo que degrada el GMPc a través de diferentes fosfodiesterasas, entre las cuales el subtipo 5 (PDE5) que tiene una expresión abundante en la vasculatura pulmonar. Los inhibidores de la PDE5 y los estimuladores de la GCs no se deben combinar entre ellos ni con nitratos ya que pueden ocasionar hipotensión sistémica. (Ghofrani H.A. et al., 2006)

4

**Sildenafil:** Es un inhibidor de la PDE5 potente, selectivo y activo por vía oral. Varios estudios con pacientes con HAP tratados con sildenafil (con o sin tratamiento base) confirmaron resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas y parámetros hemodinámicos. La dosis aprobada de sildenafil es de 20 mg tres veces al día. (Simonneau et al., 2008)

C

1a

**Tadalafil:** Es un inhibidor de la PDE5 que se administra una vez al día. Un ensayo clínico que incluyó a 406 pacientes con HAP (el 53% con tratamiento base con bosentan), tratados con dosis de tadalafil de hasta 40 mg una vez al día, mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas, parámetros hemodinámicos y el tiempo

A



transcurrido hasta el empeoramiento clínico. El perfil de efectos secundarios es similar al de sildenafil. (Galiè et al., 2009)

4

**Riociguat:** Mientras que los inhibidores de la PDE5 potencian la vía del NO-GMPc ralentizando la degradación del GMPc, los estimuladores de la GCs potencian la producción del GMPc al estimular directamente la enzima, tanto en presencia como ausencia de óxido nítrico endógeno. Un ensayo clínico aleatorizado de 443 pacientes con HAP (44% y 6% con tratamiento base con ARE o análogos de la prostaciclina, respectivamente), tratados con dosis de hasta 2,5 mg tres veces al día, mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos, CF-OMS y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico. El perfil de efectos secundarios fue similar al de los inhibidores de la PDE5. (Schermully et al., 2011) (Ghofrani H.A. et al., 2013)

C

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

La regulación de las vías metabólicas de la prostaciclina está alterada en los pacientes con HAP y se refleja en la reducción de la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares y de los metabolitos urinarios de la prostaciclina.

Los análogos de la prostaciclina y los agonistas de los receptores de la prostaciclina inducen una vasodilatación potente, inhiben la agregación plaquetaria y también tienen efectos citoprotectores y antiproliferativos. Los efectos secundarios más frecuentes observados con estos compuestos se relacionan con la vasodilatación sistémica e

incluyen cefalea, rubor, dolor de mandíbula y diarrea. (Galiè et al., 2003)

1a

**Epoprostenol:** Tiene una vida media corta (3-5 min) y requiere administración continua mediante bomba de infusión y catéter permanente. Está disponible una formulación que mantiene la estabilidad térmica hasta 48 h. Su eficacia se ha demostrado en tres ensayos clínicos aleatorizados sin enmascaramiento que incluyeron a pacientes con HAPI (CF-OMS III y IV) e HAP asociada con esclerosis sistémica. El epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y la mortalidad. Se ha demostrado también la eficacia a largo plazo en la HAPI y en otras entidades asociadas con la HAP. (Sitbon et al., 2014) (Obyn B Arst et al., 1996)

A

1b

**Iloprost:** Es un análogo de la prostaciclina aprobado para la administración por inhalación. El iloprost inhalado se ha evaluado en un ensayo clínico que comparó la inhalación repetida de iloprost (6-9 veces) frente a placebo en pacientes con HAP que no habían recibido tratamiento previamente. El estudio mostró un aumento de la capacidad de ejercicio y una mejoría de los síntomas. (Orst et al., 2002)

B

4

**Treprostinil:** Está disponible para la administración s.c., i.v., inhalada y oral. El treprostinil s.c. mejoró la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y síntomas en la HAP. El dolor en la zona de infusión fue el efecto adverso más frecuente, que llevó a la interrupción del tratamiento en el 8% de los casos. Debido a su estabilidad química, el treprostinil i.v. se puede administrar mediante bombas implantables que mejoran la facilidad de uso. (Simonneau, Barst, et al., 2012) (Richter et al., 2018)

C

**Selexipag:** Es un agonista selectivo de la prostaciclina disponible por vía oral, químicamente diferente de la prostaciclina y con características farmacológicas diferentes. En un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a pacientes con HAP (con tratamiento estable con ARE y/o inhibidores de la PDE5), el selexipag redujo las resistencias vasculares periféricas tras 17 semanas. Un estudio de fase 3 basado en eventos que incluyó a 1.156 pacientes mostró que el selexipag solo o combinado con monoterapia o terapia doble con un ARE y/o un inhibidor de la PDE5 redujo el riesgo relativo de la variable compuesta de eventos de morbilidad/mortalidad en un 40%. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, diarrea, náusea y dolor mandibular. (Simonneau, Torbicki, et al., 2012)

#### 4.3.2.3 Clase funcional IV de la OMS o alto riesgo (régimen combinado parenteral que contiene prostanoides)

Los pacientes con HAP grave que están en clase funcional IV de la OMS o HP de alto riesgo deben ser tratados con un régimen combinado parenteral que contiene prostanoides. El treprostinil intravenoso o subcutáneo es una alternativa razonable. Para pacientes que rechazan o no pueden recibir terapia intravenosa o subcutánea, treprostinil o iloprost inhalados es una opción.

**Tabla 9: Dosis de medicamentos para Hipertensión arterial pulmonar en adultos.**

	<b>Dosis Inicial</b>	<b>Dosis Objetivo</b>
<b>Calcioantagonistas</b>		
Amlodipino	5 mg una vez al día	15-30 mg
Diltiazem	60 mg dos veces al día	120-360 mg dos veces al día
Felodipino	5 mg una vez al día	15-30 una vez al día
Nifedipino	10 mg tres veces al día	20-60 mg dos o tres veces al día
<b>Antagonistas de los receptores de la endotelina (administración oral)</b>		
Ambrisentán	5 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Bosentán	62.5 mg dos veces al día	125 mg dos veces al día
Macitentán	10 mg una vez al día	10 mg una vez día
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (administración oral)</b>		
Sildenafil	20 mg tres veces al día	20 mg tres veces al día
Tadalafilo	20 ó 40 mg una vez al día	40 mg una vez al día
<b>Análogos de la prostaciclina (administración oral)</b>		
Beraprost sódico	20 ug tres veces al día	Máxima dosis tolerada hasta 40 ug tres veces día
Beraprost de liberación lenta	60 ug dos veces al día	Máxima dosis tolerada hasta 180 ug dos veces al día

Teprostinil	0.25mg o 0.125 mg dos veces al día	Máxima dosis tolerada
<b>Agonistas de los receptores de la prostaciclina (administración oral)</b>		
Selexipag	200 ug dos veces al día	Máxima dosis tolerada hasta 1600 ug dos veces al día
<b>Estimuladores de guanilato ciclasa soluble (administración oral)</b>		
Riociguat	1 mg tres veces al día	2.5 mg tres veces al día
<b>Análogos de la prostaciclina (inhales)</b>		
Iloprost	2.5 ug 6-9 veces al día	5 ug 6-9 veces al día
Treprostinil	18 ug 4 veces al día	54-72 ug 4 veces al día
<b>Análogos de la prostaciclina (administración iv o sc)</b>		
Epoprostenol iv	2 ng/kg/min	Determinada por la tolerancia y la eficacia; el rango típico de dosis al año es de 16 -30 ng/kg/min, con gran variabilidad individual
Treprostinil sc o iv	1.25 ng/kg/min	Determinada por la tolerancia y la eficacia; el rango típico de dosis al año es de 25-60 ng/kg/min, con gran variabilidad individual.

Nota: *Guía ESC 2022 Sobre el diagnóstico y el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar - Sociedad Española de Cardiología, n.d.*

Recomendaciones	Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
<b>Recomendaciones sobre el tratamiento inicial</b>		
Para pacientes con HAPI, HPH, o HAPD que tienen un riesgo alto de muerte se debe considerar el tratamiento combinado inicial con un iPDE5, un ARE y un análogo de la prostaciclina i.v /s.c	II a	C
<b>Recomendaciones sobre las decisiones del tratamiento durante el seguimiento</b>		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo intermedio-bajo de muerte pese al tratamiento con un ARE/iPDE5 se debe considerar la adición de selexipag	IIa	B
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo intermedio-alto o alto de muerte pese al tratamiento con un ARE/iPDE5, se debe considerar la adición de un análogo de la prostaciclina i.v /s.c y la derivación del paciente a evaluación para trasplante pulmonar.	IIa	C
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo intermedio-bajo pese al tratamiento con ARE iPDE5, se puede considerar sustituir el iPDE5 por riociguat.	IIb	B

<b>Recomendaciones sobre el tratamiento inicial</b>				
Para pacientes con HAPI, HAPD que tienen riesgo de muerte bajo o intermedio se recomienda el tratamiento combinado inicial con un iPDE5 y un ARE.	Baja	Condiciona	I	B

ARE: antagonista de los receptores de la endotelina, iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. <sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia

Nota: *Guía ESC 2022 Sobre El Diagnóstico y El Tratamiento de La Hipertensión Pulmonar - Sociedad Española de Cardiología, n.d.*

Recomendaciones sobre el inicio del tratamiento farmacológico oral combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas sin comorbilidad cardiopulmonar.

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con ambrisentán y dalafilo	I	B
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentan y tadalafilo.	I	B
Se debe considerarse el tratamiento combinado inicial con otros ARE e iPDE5.	Ila	B
No se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentan, tadalafilo y selexipag	III	B

Nota: *Guía ESC 2022 Sobre El Diagnóstico y El Tratamiento de La Hipertensión Pulmonar - Sociedad Española de Cardiología, n.d.*

ARE: antagonista de los receptores de la endotelina, iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. <sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA (GRUPO 2)

La estrategia terapéutica inicial de la HP asociada a cardiopatía izquierda es la optimización de la cardiopatía subyacente. Los diuréticos siguen siendo el elemento fundamental del tratamiento farmacológico en presencia de retención de fluidos causada por HP asociada a cardiopatía izquierda. La evidencia sobre el uso de fármacos aprobados

para la HAP en pacientes con HP del grupo 2 sigue siendo escasa y conflictiva. Algunos fármacos pueden tener efectos variables e incluso perjudiciales en estos pacientes por lo que no están indicados para la HP asociada a cardiopatía izquierda. (Obokata et al., 2019)

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXIA (GRUPO 3)

La estrategia terapéutica para el grupo 3 de HP comienza con la optimización del tratamiento de la enfermedad subyacente, incluido oxígeno suplementario y ventilación no invasiva cuando estén indicados y la inclusión de los pacientes en programas de rehabilitación pulmonar. Los datos sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en pacientes del grupo 3 de HP son insuficientes y contradictorios; estos fármacos pueden tener efectos variables y en ocasiones perjudiciales sobre los parámetros hemodinámicos, la capacidad de ejercicio, el intercambio de gases y los resultados en este grupo de pacientes.



## HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (GRUPO 4)

### Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
HPTEC		
La anticoagulación terapéutica crónica está recomendada para todos los pacientes con HPTEC.	I	C
Se recomienda el cribado del síndrome antifosfolípídico en pacientes con HPTEC	I	C
Para pacientes con HPTEC y síndrome antifosfolípídico se recomienda la anticoagulación con AVK	I	C
Se recomienda que los pacientes con HPTEC se sometan a la evaluación de un equipo especializado para valorar la indicación de tratamiento multimodal	I	C
La EAP es el tratamiento de elección para los pacientes con HPTEC y obstrucciones fibróticas en las arterias pulmonares accesibles mediante cirugía.	I	B
La APB está recomendada para pacientes que son técnicamente inoperables o tienen HP residual después de la EAP y obstrucciones distales tratables mediante APB.	I	B
El riociguat está recomendado para pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable o con HP persistente/recurrente después de la EAP	I	B
El seguimiento a largo plazo está recomendado para pacientes sometidos a EAP/APB y también para los pacientes con HPTEC estable mediante tratamiento farmacológico	I	C
Se debe considerar una estrategia terapéutica multimodal para los pacientes con HP persistente tras la EAP y para los pacientes con HPTEC inoperable.	IIa	C

Se puede considerar la administración de treprostinil s.c para pacientes con CF-OMS III-IV que tienen HPTEC inoperable o HP persistente/recurrente tras la EAP.	IIb	B
Se puede considerar el uso fuera de aprobación de fármacos para la HAP para pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable.	IIb	B
Para pacientes con HPTEC inoperable, se puede considerar la administración de una combinación de estimuladores de la GCs/iPDE5. ARE o análogos parenterales de la prostaciclina.	IIb	C

<sup>a</sup> Clase de recomendación. <sup>b</sup> Nivel de evidencia

Nota: *Guía ESC 2022 Sobre El Diagnóstico y El Tratamiento de La Hipertensión Pulmonar - Sociedad Española de Cardiología, n.d.*

## HIPERTENSIÓN PULMONAR CON MECANISMOS MULTIFACTORIALES Y/O INDEFINIDOS (GRUPO 5)

Estos pacientes requieren una evaluación meticulosa y un tratamiento dirigido a la enfermedad subyacente.

## 5. Anexo

**Tabla 10. Probabilidad de presentar hipertensión pulmonar a partir de los resultados de estudio con ecocardiografía transtorácica.**

Baja	VRT $\leq$ 2.8 m/s o no medible
Intermedia	VRT 2.9 – 3.4 m/s; o VRT $\leq$ 2.8 m/s o no medible en presencia de otros signos ecográficos de hipertensión pulmonar
Alta	VRT $>$ 3.4 m/s; o VRT 2.9 – 3.4 m/s, en presencia de otros signos ecográficos de Hipertensión pulmonar

**\*Otros signos ecocardiográficos que indican hipertensión pulmonar:**

Ventrículos  
Relación del diámetro VD/VI basal  $>$  1.0  
Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI  $>$  1,1 en sístole o diástole)

Arteria pulmonar

Tiempo de aceleración doppler del tracto de salida del VD  $<$  105 ms y/o muesca mesosistólica  
Velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole  $>$  2.2 m/s  
Diámetro de la AP  $>$  25 mm

Vena cava inferior y aurícula derecha  
Diámetro de la vena cava inferior  $>$ 21 mm con disminución del colapso inspiratorio ( $<$ 50% en inspiración profunda o  $<$  20% en inspiración normal)  
Área de la aurícula derecha

Nota: Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations.

AP: arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo; VRT: velocidad de regurgitación tricúspidea.

**Tabla 11. Evaluación pronóstica en la hipertensión arterial pulmonar**

Determinante del pronóstico	Riesgo		
	Bajo	Intermedio	Alto
Signos clínicos de insuficiencia cardiaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápido
Síncope	No	Ocasional	Repetido
Clase funcional	I, II	III	IV
Distancia recorrida en 6 MWT	> 440 m	165-440 m	< 165
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO <sub>2</sub> -pico > 15 ml/ kg/min (> 65% ref.)	VO <sub>2</sub> -pico	VO <sub>2</sub> - pico
	VE/VCO <sub>2</sub> < 36	11-15 ml/kg/min (35-65% ref.)	< 35% ref.)
		VE/VCO <sub>2</sub> 36-44.9	VE/VCO <sub>2</sub> ≥45
BNP O NT-proBNP	BNP < 50 ng/L	BNP 50-300 ng/L	BNP > 300 ng/L
	NT -proBNP <300 ng/L	NT- proBNP 300 - 1.400 ng/L	NT- proBNP > 1.400 ng/L
Técnicas de Imagen (Ecocardiografía, RM)	Área AD < 18 cm <sup>2</sup>	Área AD 18-26 cm <sup>2</sup>	Área AD > 26 cm <sup>2</sup>
	Sin derrame pericárdico	Sin o con mínimo derrame pericárdico	Derrame Pericárdico
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg	PAD 8-14 mmHg	PAD > 14 mmHg
	IC ≥ 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	IC 2.0 - 2.4 L7min/m <sup>2</sup>	

Nota: Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations.

AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético cerebral; IC: índice cardíaco; NT-pro BNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; PAD: presión de la aurícula derecha; RM: resonancia magnética; SvO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada; VE/ VCO: relación entre ventilación minuto y producción de CO<sub>2</sub>; VO<sub>2</sub>-pico: consumo pico de oxígeno; 6MWT: prueba de marcha de 6 minutos.

## Tabla 12. Medidas generales de tratamiento en la hipertensión arterial pulmonar

### Medidas recomendadas (clase I)

Evitar el embarazo  
Prevención de las infecciones  
Soporte psicosocial

### Medidas que se deben tener en consideración (clase IIa)

Entrenamiento supervisado (Evidencia B)  
Oxigenoterapia en los viajes de larga duración en avión  
La cirugía electiva mayor debería ser realizada en centros de referencia con experiencia en hipertensión pulmonar

### Medidas que se pueden tener en consideración (clase IIb)

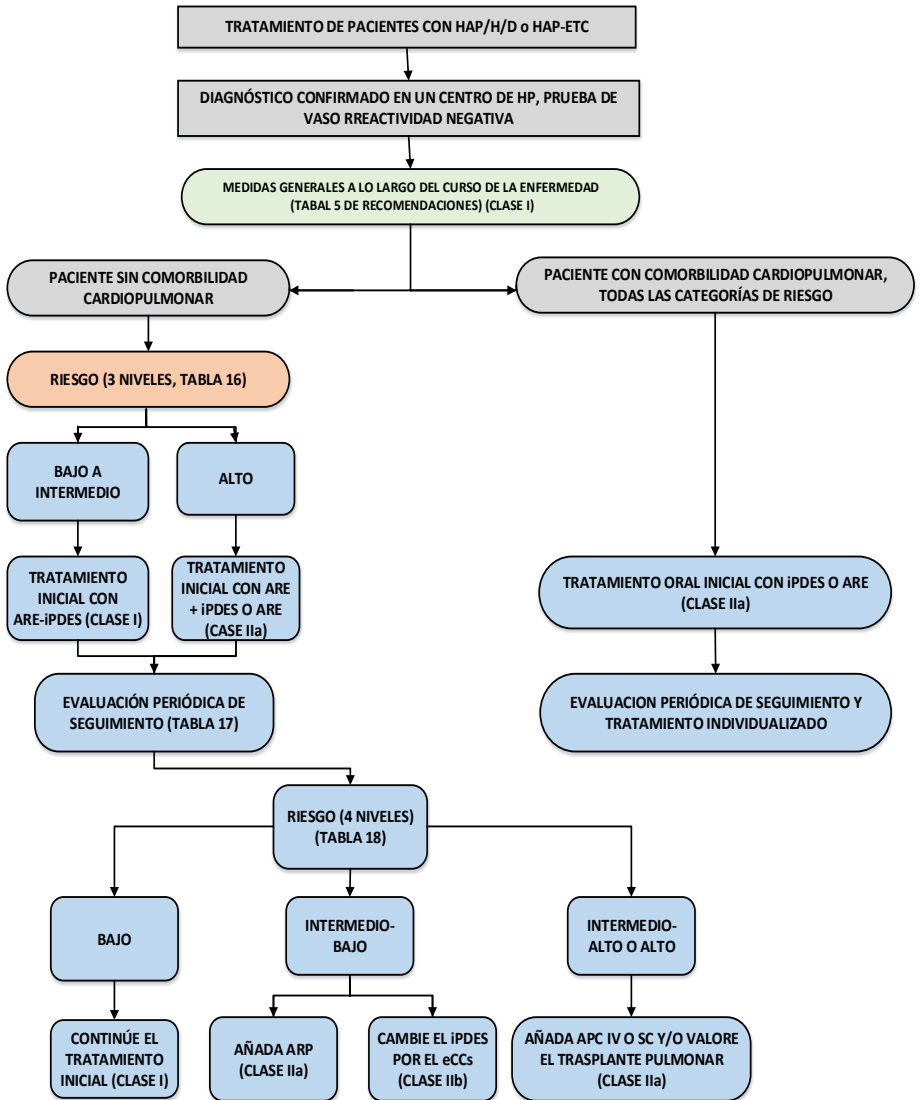
Consejo genético en unidades especializadas en los casos o familiares con mutaciones asociadas a la HAP o la EVOP  
Evitar los fármacos que puedan agravar la HP (descongestionantes nasales y betabloqueantes)  
Dieta: aconsejar una ingesta de sal diaria <5 g (equivalente a 2 g de sodio), en particular en los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha. Si esta es severa o existe hiponatremia es aconsejable reducir también la ingesta hídrica a < 1.5 -2 L / día.

### Medidas desaconsejadas (clase III)

Actividad física extenuante  
Subir altitudes superiores a los 1500-2000 m sin oxígeno suplementario

EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar. Todas las recomendaciones tienen un grado de evidencia C, salvo si se indica lo contrario.

# Tratamiento de pacientes con Hipertensión pulmonar



Nota: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (Humbert et al., 2022)

**Tabla 13. Evaluación completa del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar (modelo en tres niveles)**

Determinantes del pronóstico (mortalidad estimada a un año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Riesgo alto (> 20%)
Observaciones clínicas y variables modificables			
Signos de insuficiencia cardíaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas y manifestaciones clínicas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional	Síncope repetido
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M	>440 m	165-440 m	< 165 m
PECP	VO <sub>2</sub> pico >15 ml/min/kg (> 65% previsto) VE/VCO <sub>2</sub> >36	VO <sub>2</sub> pico 11-15 ml/min/ kg (35-65% previsto) VE/VCO <sub>2</sub> 36-44	VO pico <11 ml/ min/kg (< 35% previsto) VE/VCO <sub>2</sub> > 44
Biomarcadores: BNP o NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP 300-1100 ng/l	BNP > 800 ng/l NT-proBNP > 1100 ng/l

Determinantes del pronóstico (mortalidad estimada a un año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Riesgo alto (> 20%)
Ecocardiografía	Área AD < 18 cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs > 0.32 mm/mmHg Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs 0.19 -0.32 mm/mmHg Derrame pericárdico mínimo	Área AD >26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs < 0.19 mm/mmHg Derrame pericárdico Moderado o grande
RMC	FEVD < 54% iSC >40 ml/m <sup>2</sup> iVTSD < 42 ml/m <sup>2</sup>	FEVD 37-54% ISV 26-40 ml/m <sup>2</sup> iVTSVD 42-54 ml/m <sup>2</sup>	FEVD < 37 % iSV < 26 ml/m <sup>2</sup> iVTSVD > 54 ml/m <sup>2</sup>
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup> iSV > 38 ml/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2.0 -2.4 l/min/m <sup>2</sup> iSV 31-38 ml/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	PAD >14 mmHg IC < 2.0 l/min/m <sup>2</sup> iSC <31 ml/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

Nota: Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations.



**Tabla 14. Planificación y evaluación para el seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.**

	Basal	3-6 meses después de cambios en el tratamiento	Cada 3-6 meses en pacientes estable <sup>a</sup>	En caso de empeoramiento clínico
Evaluación Médica (incluida la CF-OMS)				
PM6M				
Análisis de sangre (incluido NT - pro BNP) <sup>b y c</sup>				
ECC				
Ecocardiografía o RMC				
Gases arteriales o pulsioximetría <sup>d</sup>				
Calidad de vida relacionada con la salud				
PECP				
CCD				

Nota: Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations.

ALAT: alanina aminotransferasa; ASAT: aspartato aminotransferasa; ANP: Péptido natriurético de tipo B; CCD: cateterismo cardíaco derecho; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; ECG: electrocardiograma; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; INR: cociente internacional normalizado; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardíaca; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

■ verde: está indicado    ■ amarillo: debe considerarse,    ■ anaranjado: puede considerarse.

- a:** Los intervalos deben ajustarse a las necesidades del paciente, etiología de las HAP, categorías de riesgos, variables demográficas y comorbilidades.
- b:** Las pruebas básicas de laboratorio incluyen recuento de sanguíneo, INR (en pacientes tratados con AVK), creatinina sérica, sodio, potasio, ASAT/ALAT, bilirrubina y BNP/NT-proBNP
- c:** Pruebas de laboratorio adicionales (ejemplo: TSH, troponina, ácido úrico, estado del hierro, etc.) dependiendo de las circunstancias clínicas.
- d:** Se debe determinar los gases arteriales al inicio, pero se podrían sustituir por pulsimetría en el seguimiento de pacientes estables.

## 6. Glosario

Arteria pulmonar	Arteria pulmonar que transporta sangre del ventrículo derecho a los pulmones.
Cardiopatía congénita	Defecto congénito cardíaco de nacimiento.
Cateterismo del corazón derecho	Procedimiento médico invasivo que consiste en introducir un catéter al lado derecho del corazón. El catéter tiene sensores para medir la presión y el flujo.
Enfermedad del tejido conectivo	Enfermedad inflamatoria de origen autoinmune tiene cronicidad y compromiso de muchos órganos.
Enfermedad pulmonar tromboembólica crónica	Enfermedad caracterizada con trombos en arterias pulmonares de forma crónica.
Hipertensión pulmonar	Elevación patológica que consiste en elevación de la presión en las arterias pulmonares.
Ilioprost inhalado	Es un fármaco del grupo de las prostaciclina utilizado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
Prostanoide	Son eicosanoides sintetizados por la vía de la ciclooxigenasa. Pertenecen a este grupo las prostaglandinas y tromboxano.
Ventrículo derecho	Es una de las cuatro cavidades del corazón que bombea sangre oxigenada hacia los pulmones.

## 7. Referencias bibliográficas

- Ahearn, G. S., Tapson, V. F., Rebeiz, A., & Greenfield, J. C. (2002). Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest*, 122(2), 524–527. <https://doi.org/10.1378/chest.122.2.524>
- Alabed, S., Shahin, Y., Garg, P., Alandejani, F., Johns, C. S., Lewis, R. A., Condliffe, R., Wild, J. M., Kiely, D. G., & Swift, A. J. (2021). Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 14(5), 931–942. <https://doi.org/10.1016/J.JCMG.2020.08.013>
- Badesch, D. B., Raskob, G. E., Elliott, C. G., Krichman, A. M., Farber, H. W., Frost, A. E., Barst, R. J., Benza, R. L., Liou, T. G., Turner, M., Giles, S., Feldkircher, K., Miller, D. P., & McGoon, M. D. (2010). Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*, 137(2), 376–387. <https://doi.org/10.1378/CHEST.09-1140>
- Bajc, M., Schümichen, C., Grüning, T., Lindqvist, A., Le Roux, P. Y., Alatri, A., Bauer, R. W., Dilic, M., Neilly, B., Verberne, H. J., Delgado Bolton, R. C., & Jonson, B. (2019). EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2019 46:12, 46(12), 2429–2451. <https://doi.org/10.1007/S00259-019-04450-0>
- Battle, R. W., Davitt, M. A., Cooper, S. M., Buckley, L. M., Leib, E. S., Beglin, P. A., & Tischler, M. D. (1996). Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest*, 110(6), 1515–1519. <https://doi.org/10.1378/chest.110.6.1515>

- Braganza, M., Shaw, J., Solverson, K., Vis, D., Janovcik, J., Varughese, R. A., Thakrar, M. V., Hirani, N., Helmersen, D., & Weatherald, J. (2019). A Prospective Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Physical Examination for Pulmonary Hypertension. *Chest*, 155(5), 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.035>
- Brown, L. M., Chen, H., Halpern, S., Taichman, D., McGoon, M. D., Farber, H. W., Frost, A. E., Liou, T. G., Turner, M., Feldkircher, K., Miller, D. P., & Elliott, C. G. (2011). Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: Factors identified from the REVEAL registry. *Chest*, 140(1), 19–26. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1166>
- Clozel, M., Maresta, A., & Humbert, M. (2013). Endothelin Receptor Antagonists. 199–227. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0_9)
- Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 6e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical. (n.d.). Retrieved February 20, 2024, from <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3242>
- Frost, A., Badesch, D., Gibbs, J. S., Gopalan, D., Khanna, D., Manes, A., Oudiz, R., Satoh, T., Torres, F., & Torbicki, A. (2019). Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
- Galiè, N., Brundage, B. H., Ghofrani, H. A., Oudiz, R. J., Simonneau, G., Safdar, Z., Shapiro, S., White, R. J., Chan, M., Beardsworth, A., Frumkin, L., & Barst, R. J. (2009). Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 119(22), 2894–2903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274>
- Galiè, N., Manes, A., & Branzi, A. (2003). Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory*

- Galiè, N., Olschewski, H., Oudiz, R. J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H. A., Badesch, D. B., Mcgoon, M. D., Mclaughlin, V. V., Roecker, E. B., Gerber, M. J., Dufton, C., Wiens, B. L., Lewis, J., & Rubin, J. (2008). Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 2, 265–280. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510>
- Galiè, N., Rubin, L., Hoeper, M., Jansa, P., Al-Hiti, H., Meyer, G., Chiossi, E., Kusic-Pajic, A., & Simonneau, G. (2008). Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 371(9630), 2093–2100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60919-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60919-8)
- Galiè, N., Manes, A., Negro, L., Palazzini, M., Bacchi-Reggiani, M. L., & Branzi, A. (2009). A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 30(4), 394–403. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHP022>
- Galiè, N., Channick, R. N., Frantz, R. P., Grünig, E., Jing, Z. C., Moiseeva, O., Preston, I. R., Pulido, T., Safdar, Z., Tamura, Y., & McLaughlin, V. V. (2019). Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
- Ghofrani, H. A., Osterloh, I. H., & Grimminger, F. (2006). Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006 5:8, 5(8), 689–702. <https://doi.org/10.1038/nrd2030>
- Ghofrani, H.-A., Galiè, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M., Jing, Z.-C., Keogh, A. M., Langleben, D., Kilama, M. O.,

Fritsch, A., Neuser, D., & Rubin, L. J. (2013). Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(4), 330–340. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA1209655/SUPPL\\_FILE/NEJMOA1209655\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1209655/SUPPL_FILE/NEJMOA1209655_DISCLOSURES.PDF)

GRADE handbook. (n.d.). Retrieved February 20, 2024, from <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>

*Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar - Sociedad Española de Cardiología.* (n.d.). Retrieved March 9, 2024, from <https://secardiologia.es/publicaciones/catalogo/guias/14277-guia-esc-2022-hipertension-pulmonar>

Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Sivakumaran, K. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by 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 for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*, 43(38), 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAC237>

Humbert, M., Segal, E. S., Kiely, D. G., Carlsen, J., Schwierin, B., & Hoeper, M. M. (2007). Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 30(2), 338–344. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138706>

- Kawut, S. M., Silvestry, F. E., Ferrari, V. A., Denofrio, D., Axel, L., Loh, E., & Palevsky, H. I. (1999). Extrinsic compression of the left main coronary artery by the pulmonary artery in patients with long-standing pulmonary hypertension. *American Journal of Cardiology*, 83(6), 984–986. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)01046-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)01046-7)
- Kearon, C. (2001). Seminars in vascular medicine. *Semin Vasc Med*, 1(1), 27–37. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14539>
- Konstantinides, S. V., Meyer, G., Galié, N., Simon R Gibbs, J., Aboyans, V., Ageno, W., Agewall, S., Almeida, A. G., Andreotti, F., Barbato, E., Bauersachs, J., Baumbach, A., Beygui, F., Carlsen, J., de Carlo, M., Delcroix, M., Delgado, V., Subias, P. E., Fitzsimons, D., ... Pepke-Zaba, J. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Respiratory Journal*, 54(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
- Lapa, M., Dias, B., Jardim, C., Fernandes, C. J. C., Dourado, P. M. M., Figueiredo, M., Farias, A., Tsutsui, J., Terra-Filho, M., Humbert, M., & Souza, R. (2009). Cardiopulmonary Manifestations of Hepatosplenic Schistosomiasis. *Circulation*, 119(11), 1518–1523. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.803221>
- Ling, Y., Johnson, M. K., Kiely, D. G., Condliffe, R., Elliot, C. A., Gibbs, J. S. R., Howard, L. S., Pepke-Zaba, J., Sheares, K. K. K., Corris, P. A., Fisher, A. J., Lordan, J. L., Gaine, S., Coghlan, J. G., Wort, S. J., Gatzoulis, M. A., & Peacock, A. J. (2012). Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension. <https://doi.org/10.1164/Rccm.201203-0383OC>, 186(8), 790–796. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201203-0383OC>



- McGoon, M. D., Benza, R. L., Escribano-Subias, P., Jiang, X., Miller, D. P., Peacock, A. J., Pepke-Zaba, J., Pulido, T., Rich, S., Rosenkranz, S., Suissa, S., & Humbert, M. (2013). Pulmonary Arterial Hypertension: Epidemiology and Registries. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25), D51–D59.  
<https://doi.org/10.1016/J.JACC.2013.10.023>
- Mesquita, S. M. F., Castro, C. R. P., Ikari, N. M., Oliveira, S. A., & Lopes, A. A. (2004). Likelihood of Left Main Coronary Artery Compression Based on Pulmonary Trunk Diameter in Patients with Pulmonary Hypertension. *American Journal of Medicine*, 116(6), 369–374.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.11.015>
- Miravittles, M., Tonia, T., Rigau, D., Roche, N., Genton, C., Vaccaro, V., Welte, T., Gaga, M., & Brusselle, G. (2018). New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: joining efficiency and high methodological standards. *European Respiratory Journal*, 51(3), 1800221.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.00221-2018>
- Montani, D., Savale, L., Natali, D., Jaïs, X., Herve, P., Garcia, G., Humbert, M., Simonneau, G., & Sitbon, O. (2010). Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 31(15), 1898–1907.  
<https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHQ170>
- Mortensen, J., & Gutte, H. (2014). SPECT/CT and pulmonary embolism. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(SUPPL. 1), 81–90.  
<https://doi.org/10.1007/S00259-013-2614-5/FIGURES/3>
- Nagavci, B., Tonia, T., Roche, N., Genton, C., Vaccaro, V., Brightling, M. H. C., Cordeiro, C. R., & Bush, A. (2022).

European Respiratory Society clinical practice guidelines: methodological guidance. *ERJ Open Research*, 8(1). <https://doi.org/10.1183/23120541.00655-2021>

Obokata, M., Reddy, Y. N. V., Melenovsky, V., Pislaru, S., & Borlaug, B. A. (2019). Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, 40(8), 689–697. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHY809>

Obyn B Arst, R. J., Ewis R Ubin, L. J., Alker L Ong, W. A., Ichael M C G Oon, M. D., Tuart Ich, S. R., Avid B Adesch, D. B., Ertron G Roves, B. M., Ictor T Apson, V. F., Obert B Ourge, R. C., Ruce B Rundage, B. H., Pencer K Oerner, S. K., Avid Angleben, D. L., Esar K Eller, C. A., Rinivas Urali, S. M., Arry U Retsky, B. F., Inda C Layton, L. M., Harm, P. D., Aria J Öbsis, M. M., Helmer B Lackburn, S. D., ... The Rimary P Ulmonary H Ypertension S Tudy G Roup, F. P. (1996). A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340504>, 51(10), 993. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602013340504>

Orst, H., Lschewski, O., Erald, G., Imonneau, S., Azzareno, N., Aliè, G., Obert, R., Aeije, N., Ubin, E. J. R., Udolf, R., Peich, S., Oeper, A. M. H., Ürgen, J., Ehr, B., Örg, J., Inkler, W., Ladimir, W., Opop, P., Rdeschir, H. A., ... Omez -S Anchez, G. (2002). Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020204>, 347(5), 322–329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020204>

Peacock, A. J. (1999). Primary pulmonary hypertension. *Thorax*, 54(12), 1107–1118. <https://doi.org/10.1136/THX.54.12.1107>

- Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R. N., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Jansa, P., Jing, Z.-C., Le Brun, F.-O., Mehta, S., Mittelholzer, C. M., Perchenet, L., Sastry, B. K. S., Sitbon, O., Souza, R., Torbicki, A., Zeng, X., Rubin, L. J., & Simonneau, G. (2013). Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 809–818. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA1213917/SUPPL\\_FILE/NEJMOA1213917\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1213917/SUPPL_FILE/NEJMOA1213917_DISCLOSURES.PDF)
- Rich, S., McLaughlin, V. V., & O’neill, W. (2001). Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. *Chest*, 120(4), 1412–1415. <https://doi.org/10.1378/chest.120.4.1412>
- Rich, S., Kaufmann, E., & Levy, P. S. (2010). The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. [Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJM199207093270203](http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJM199207093270203), 327(2), 76–81. <https://doi.org/10.1056/NEJM199207093270203>
- Richter, M. J., Harutyunova, S., Bollmann, T., Classen, S., Gall, H., Gerhardt, MD, F., Grimminger, F., Grimminger, J., Grünig, E., Guth, S., Halank, M., Heine, A., Hoeper, M. M., Kloese, H., Lange, T. J., Meyer, K., Neurohr, C., Nickolaus, K., Olsson, K. M., ... Ewert, R. (2018). Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 37(10), 1235–1244. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.06.006>
- Rosenkranz, S., Gibbs, J. S. R., Wachter, R., De Marco, T., Vonk-Noordegraaf, A., & Vachiéry, J. L. (2016). Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 37(12), 942–954. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHV512>

- Rubin, L. J., Galié, N., Grimminger, F., Grünig, E., Humbert, M., Jing, Z. C., Keogh, A., Langleben, D., Fritsch, A., Menezes, F., Davie, N., & Ghofrani, H. A. (2015). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *European Respiratory Journal*, *45*(5), 1303–1313. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090614>
- Runo, J. R., & Loyd, J. E. (2003). Primary pulmonary hypertension. *The Lancet*, *361*(9368), 1533–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13167-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13167-4)
- Schermuly, R. T., Janssen, W., Weissmann, N., Stasch, J. P., Grimminger, F., & Ghofrani, H. A. (2011). Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *20*(4), 567–576. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.565048>
- Shen, Y., Wan, C., Tian, P., Wu, Y., Li, X., Yang, T., An, J., Wang, T., Chen, L., & Wen, F. (2014). CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension. *Medicine (United States)*, *93*(27). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000256>
- Simonneau, G., Barst, R. J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R. C., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S. D., Crow, J. W., & Rubin, L. J. (2012). Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. <https://doi.org/10.1164/Ajrcm.165.6.2106079>, *165*(6), 800–804. <https://doi.org/10.1164/AJRCCM.165.6.2106079>
- Simonneau, G., Rubin, L. J., Galiè, N., Barst, R. J., Fleming, T. R., Frost, A. E., Engel, P. J., Kramer, M. R., Burgess, G., Collings, L., Cossons, N., Sitbon, O., & Badesch, D. B. (2008). Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized

trial. *Annals of Internal Medicine*, 149(8), 521–530.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00004>

Simonneau, G., Torbicki, A., Hoeper, M. M., Delcroix, M., Karlócai, K., Galiè, N., Degano, B., Bonderman, D., Kurzyna, M., Efficace, M., Giorgino, R., & Lang, I. M. (2012). Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 40(4), 874–880.  
<https://doi.org/10.1183/09031936.00137511>

Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M., Williams, P. G., & Souza, R. (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(1).  
<https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>

Sitbon, O., Delcroix, M., Bergot, E., Boonstra, A. B., Granton, J., Langleben, D., Subías, P. E., Galiè, N., Pfister, T., Lemarié, J. C., & Simonneau, G. (2014). EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *American Heart Journal*, 167(2), 210–217.  
<https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2013.08.007>

Sitbon, O., Humbert, M., Jaïs, X., loos, V., Hamid, A. M., Provencher, S., Garcia, G., Parent, F., Hervé, P., & Simonneau, G. (2005). Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 111(23), 3105–3111.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>

Tang, K. J., Robbins, I. M., & Light, R. W. (2009). Incidence of pleural effusions in idiopathic and familial pulmonary arterial

hypertension patients. *Chest*, 136(3), 688–693.  
<https://doi.org/10.1378/chest.08-0659>

Tunariu, N., Gibbs, S. J. R., Win, Z., Gin-Sing, W., Graham, A., Gishen, P., & Al-Nahhas, A. (2007). Ventilation–Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(5), 680–684.  
<https://doi.org/10.2967/JNUMED.106.039438>

Weitsman, T., Weisz, G., Farkash, R., Klutstein, M., Butnaru, A., Rosenmann, D., & Hasin, T. (2017). Pulmonary Hypertension with Left Heart Disease: Prevalence, Temporal Shifts in Etiologies and Outcome. *American Journal of Medicine*, 130(11), 1272–1279.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.05.003>

Xing, J., Cao, Y., Yu, Y., Li, H., Song, Z., & Yu, H. (2017). In Vitro Micropatterned Human Pluripotent Stem Cell Test ( $\mu$ P-hPST) for Morphometric-Based Teratogen Screening. *Scientific Reports 2017 7:1*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09178-1>

Zhao, Q., Zhang, R., Shi, J., Xie, H., Zhang, L., Li, F., Jiang, R., Wu, W., Luo, C., Qiu, H., Li, H., He, J., Yuan, P., Liu, J. M., Gong, S., & Wang, L. (2023). Imaging Features in BMPR2 Mutation–associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Radiology*, 307(5).  
<https://doi.org/10.1148/RADIOL.222488/ASSET/IMAGES/LARGE/RADIOL.222488.VA.JPEG>



7a. avenida 22-72 zona 1  
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala  
Guatemala, Centroamérica  
PBX: 2412-1224  
[www.igssgt.org](http://www.igssgt.org)



