



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

LA HIPERTENSIÓN PULMONAR Y CÓMO TRATARLA.

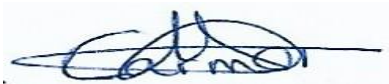
Alumno: Carpio Cobo, Carmen

Junio, 2021

Trabajo Fin de Grado

LA HIPERTENSIÓN PULMONAR Y CÓMO TRATARLA.

Fdo. .



Alumno: Carpio Cobo, Carmen

Jaén, Junio de 2021

ÍNDICE

1. RESUMEN.	1
2. ABSTRACT.	1
3. INTRODUCCIÓN.	2
4. HIPÓTESIS.	6
5. OBJETIVOS.	6
5.1. Objetivo general.	6
5.2. Objetivos específicos.	6
6. METODOLOGÍA.	6
7. PRESIÓN ARTERIAL Y SU REGULACIÓN.	7
8. CLASIFICACIÓN.	10
8.1. Hipertensión arterial pulmonar.	11
8.2. Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda.	11
8.3. Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar crónica y/o hipoxia.	12
8.4. Hipertensión pulmonar trombótica crónica.	12
8.5. Hipertensión pulmonar debido a mecanismos multifactoriales poco claros.	12
9. DIAGNÓSTICO.	13
9.1. Ecocardiografía.	14
9.2. Cateterismo cardíaco derecho.	15
10. TRATAMIENTO.	16
10.1. Tratamiento estándar.	17
10.1. 1. Anticoagulantes.	19
10.1.2. Suplementos de oxígeno, diuréticos y digoxina.	20
10. 2. Tratamientos específicos.	21
10. 2. 1. Bloqueadores del canal de calcio (prueba vasorreactiva).	21
10. 2. 2. Prostanoides.	22
10. 2. 3. Receptores antagonistas de endotelina.	22
10. 2. 4. Inhibidores de fosfodiesterasa.	22
10. 3. Otros tratamientos.	23
11. DISCUSIÓN CRÍTICA.	24
12. CONCLUSIONES.	25
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	26

1. RESUMEN.

La hipertensión pulmonar es una fisiopatología caracterizada por la presencia de una presión arterial pulmonar media en reposo superior o igual a 25 mmHg, por lo que un correcto funcionamiento de sistemas reguladores de la presión arterial es crucial. Esta enfermedad afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. La cardiopatía izquierda y la enfermedad pulmonar son las causas más frecuentes. La hipertensión pulmonar se clasifica en cinco subgrupos clínicos. Esta clasificación es esencial por razones de tratamiento y pronóstico. La ecocardiografía es generalmente el procedimiento utilizado para su diagnóstico, pero sólo puede confirmarse mediante cateterismo cardíaco derecho. El tratamiento consiste en el uso de anticoagulantes orales, suplementos de oxígeno, diuréticos y digoxina, así como fármacos vasodilatadores. Sin embargo, todavía son muchos los enigmas sobre su tratamiento.

Palabras clave. Hipertensión pulmonar, sistema renina-angiotensina-aldosterona, cateterismo cardíaco derecho, tratamiento.

2. ABSTRACT.

Pulmonary hypertension is a pathophysiology characterized by the presence of a mean pulmonary arterial pressure at rest greater than or equal to 25 mmHg, so a correct operation of systems regulating blood pressure is crucial. This disease affects about 1% of the world's population. Left heart disease and lung disease are the most common causes. Pulmonary hypertension is classified into five clinical subgroups. This classification is essential for treatment and prognosis reasons. Echocardiography is usually the procedure used for its diagnosis, but it can only be confirmed by right cardiac catheterization. Treatment involves the use of oral anticoagulants, oxygen supplements, diuretics and digoxin, just as vasodilator drugs. However, there are still many enigmas about its treatment.

Key words. Pulmonary hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, right heart catheterization, treatment.

3. INTRODUCCIÓN.

La hipertensión pulmonar se define como una presión arterial pulmonar media en reposo ≥ 25 mmHg (Hoeper, M. et al., 2017). Sin embargo, en el VI Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar celebrado en 2018 en Niza, Francia, una nueva propuesta sugirió que el umbral para diagnosticar la hipertensión pulmonar debería reducirse a una presión arterial pulmonar de 20 mmHg para promover el cuidado temprano del paciente (Kondo, T., et al., 2019).

La hipertensión pulmonar afecta a alrededor del 1% de la población global. El término hipertensión pulmonar abarca una variedad de enfermedades que tienen poco en común, aparte de la presión arterial elevada en la circulación pulmonar (Hoeper, M. et al., 2017).

Esta fisiopatología es una complicación relativamente común de la cardiopatía congénita, que se observa en aproximadamente el 10% de los casos de adultos (Pascall, E. y Tulloh, R. M., 2018).

Existen dos definiciones hemodinámicas actualizadas de la hipertensión pulmonar:

- Precapilar: la presión arterial pulmonar media es ≥ 25 mmHg, pero la presión auricular izquierda ≤ 15 mmHg.
- Postcapilar: la presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg, pero presión auricular izquierda >15 mmHg.

El primer informe de hipertensión pulmonar fue mencionado por Ernest Roumberg en 1891 y se supuso que era causada por la sífilis. Sin embargo, no fue hasta 1940 cuando Esler Bernner notificó la histopatología de cien pacientes que sufrían hipertensión pulmonar en la que no había evidencia de sífilis. Por último, el señor Drisdell y colaboradores mencionaron una especie de vasculopatía arterial asociada a la hipertensión pulmonar.

Según la ley de Ohm, los factores que afectan la presión pulmonar son el flujo sanguíneo pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. En

consecuencia, los cambios en el gasto cardíaco derecho (como modificador del "flujo"), el ajuste de la resistencia vascular pulmonar (el nivel general de vascular pulmonar) y la presión venosa del sistema pulmonar son los principales factores de la hipertensión pulmonar (Humbert, M., et al., 2006).

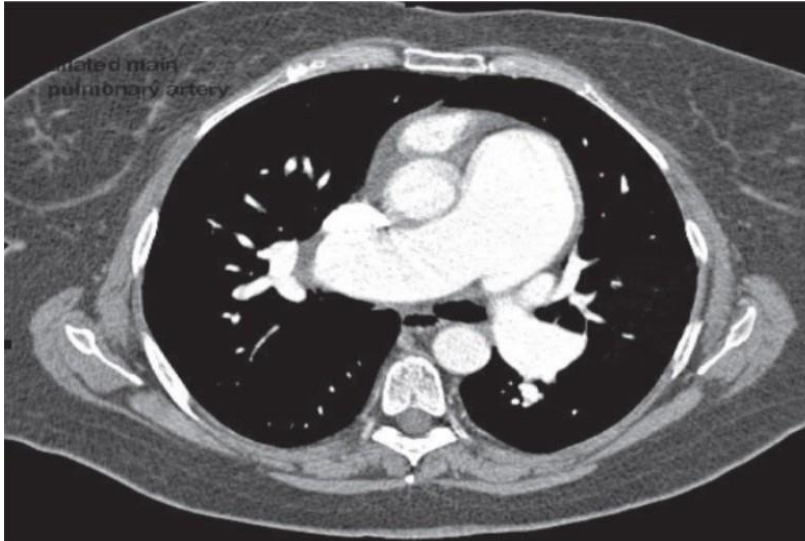


Figura 3.1. Tomografía computarizada de tórax que muestra una arteria pulmonar dilatada en hipertensión pulmonar idiopática (Fallah F., 2015).

Las causas más frecuentes de hipertensión pulmonar son la cardiopatía izquierda y la enfermedad pulmonar (Hoeper, M. et al., 2017). La hipertensión pulmonar presenta pérdida progresiva y obstrucción del lecho vascular pulmonar, lo que conduce a un aumento de la presión arterial pulmonar media y resistencia vascular pulmonar, que en última instancia puede producir disfunción del ventrículo derecho e insuficiencia de éste (Mandras, S. A., et al., 2020).

El síntoma primordial de cualquier tipo de hipertensión pulmonar es la disnea progresiva del ejercicio, normalmente acompañada de fatiga y agotamiento. Los síntomas no son específicos, por lo que a menudo hay un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. A medida que avanza la enfermedad, los síntomas empeoran y se presentan nuevos, por ejemplo, ortopnea y síncope. En caso de que se produzca una descompensación cardíaca, la presión de llenado cardíaca derecha aumenta, con la tríada típica de ascitis, edema y congestión venosa cervical (Hoeper, M. et al., 2017).

Para su diagnóstico, el procedimiento crucial no invasivo es generalmente la ecocardiografía, la cual puede revelar signos de sobrecarga cardíaca derecha o hipertensión pulmonar. Sin embargo, el diagnóstico sólo puede confirmarse mediante cateterismo cardíaco derecho (Hoeper, M. et al., 2017).

Muchos biomarcadores han sido investigados en hipertensión pulmonar, pero sólo el péptido natriurético cerebral (BNP) y la prohormona N-terminal del BNP son ampliamente utilizados en la práctica rutinaria y los ensayos clínicos. Ambos marcadores se correlacionan con la disfunción miocárdica, proporcionan información pronóstica en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento, y se han incorporado en las puntuaciones de riesgo, pero N-terminal prohormona del BNP parece ser un predictor de pronóstico más fuerte que el BNP (Galiè, N., et al., 2015).

El tratamiento general de la hipertensión pulmonar es predominantemente sintomático y depende del tipo y gravedad de la enfermedad y de las necesidades del paciente (Hoeper, M. et al., 2017).

Durante los últimos años, el tratamiento de la hipertensión pulmonar ha experimentado una notable evolución, que ha llevado a la aprobación actual de cinco clases diferentes de medicamentos (inhibidores de la fosfodiesterasa-5 [PDE5], estimuladores solubles de la guanilato ciclasa, antagonistas de los receptores de endotelina [ERAs], análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de prostaciclina) utilizando cuatro vías de administración diferentes (oral, inhalada, subcutánea e intravenosa) (Hansmann G., 2017).

La terapia farmacológica moderna produjo una mejora significativa en el estado sintomático de los pacientes y una tasa más lenta de deterioro clínico (Galiè, N., et al., 2016).

Una de las consideraciones a tener en cuenta es la existencia de un riesgo elevado de complicaciones del embarazo en mujeres con hipertensión pulmonar y particularmente hipertensión arterial pulmonar. Las directrices

actuales desalientan el embarazo y recomiendan la orientación anticonceptiva, haciendo hincapié en la prescripción de un método anticonceptivo de larga duración y muy eficaz (Olsson, K. M. y Jais, X., 2013). Por otro lado, un estudio etnográfico de pacientes con hipertensión pulmonar encontró que muchos describieron la incertidumbre en torno a su pronóstico y expresaron sentimientos de aislamiento (Kingman, M., et al., 2014). Además, la OMS clasifica a los pacientes en 4 clases funcionales (Simonneau, G., et al., 2004).

Tabla 3.1. Clasificación de clases funcionales de la Organización Mundial de la Salud (Simonneau, G., et al., 2004; Patel, R., et al., 2012).

Clase I	Pacientes con hipertensión pulmonar sin limitación de actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico o síncope cercano.
Clase II	Pacientes con hipertensión pulmonar con leve limitación de la actividad física.
Clase III	Pacientes con hipertensión pulmonar con marcada limitación de la actividad física.
Clase IV	Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. Disnea y/o fatiga presentes en reposo.

4. HIPÓTESIS.

La hipertensión pulmonar es una fisiopatología que abarca una variedad de enfermedades, siendo sus causas más frecuentes la cardiopatía izquierda y enfermedad pulmonar. Un correcto diagnóstico es esencial para llevar a cabo su tratamiento, el cual es imprescindible para lograr una mejora en la calidad de vida de estos pacientes. Por ello, a través de esta revisión bibliográfica, se proporciona información sobre la patología, su diagnóstico y tratamiento, confirmando, de esta forma, la hipótesis.

5. OBJETIVOS.

5.1. Objetivo general.

Se pretende realizar una búsqueda bibliográfica sobre los conocimientos e información recopilada hasta el momento, relacionados con la hipertensión pulmonar.

5.2. Objetivos específicos.

- Describir las principales características de la hipertensión pulmonar, así como sus causas y sintomatología.
- Conocer la clasificación de la hipertensión pulmonar y las diferencias básicas entre sus subgrupos.
- Describir uno de los procesos implicados en la regulación de la presión arterial.
- Determinar los procesos seguidos para el correcto diagnóstico de la enfermedad.
- Finalmente, dar a conocer diferentes tratamientos implicados en la hipertensión pulmonar.

6. METODOLOGÍA.

Para llevar a cabo este estudio, se ha realizado una búsqueda bibliográfica la cual comenzó en marzo de 2021, finalizando el proceso en mayo del mismo año. Los artículos utilizados fueron buscados en la base de datos electrónica PubMed y en Google Scholar.

Con respecto a la estrategia de búsqueda, las palabras clave utilizadas fueron: “pulmonary hypertension”, “renin-angiotensin-aldosterone system”, “right heart catheterization”, “treatment pulmonary hypertension”. Así, se obtuvieron una cantidad considerable de artículos.

Para delimitar la búsqueda bibliográfica, se establecieron criterios de inclusión y exclusión. Entre los criterios de inclusión encontramos: artículos redactados en español o inglés, artículos de carácter descriptivo y artículos que tuvieran acceso directo. En cuanto a los criterios de exclusión, se han excluido de la búsqueda artículos redactados en idiomas diferentes al inglés o español, así como los estudios que, tras una lectura de su resumen, no responden al objetivo del estudio.

Una vez obtenidos los artículos siguiendo los criterios mencionados anteriormente, se procedió a la lectura profunda de los artículos y sus referencias, revisando el cumplimiento de los criterios, obteniendo finalmente los artículos principales a partir de los cuales se realiza el trabajo.

7. PRESIÓN ARTERIAL Y SU REGULACIÓN.

En las células epitelioides yuxtaglomerulares, la renina se sintetiza como pre prorenina, la cual se divide en prorenina. Ésta puede liberarse como prorenina o se procesa para formar renina activa, que se almacena en gránulos. Los gránulos de renina se liberan de forma controlada, siendo así la renina el paso limitante de la cascada renina-angiotensina-aldosterona. Por el contrario, el angiotensinógeno se libera constitutivamente del hígado y suele estar presente en exceso en comparación con la renina (Ames, M. et al., 2019). El

aumento de la síntesis y liberación de renina ocurre en situaciones de presión arterial sistémica baja, privación de sodio, estimulación simpática e hipovolemia.

En la circulación, la renina metaboliza el angiotensinógeno, liberando la angiotensina I (Ang I). La enzima convertidora de angiotensina (ECA), que se libera de las células endoteliales, convierte Ang I a angiotensina II (Ang II). La angiotensina II actúa en dos receptores, los receptores de angiotensina tipo 1 y los receptores tipo 2 (AT1R y AT2R). Las acciones de la angiotensina II en el AT1R conduce a una mayor retención de sodio, vasoconstricción, estimulación de la sed y el deseo de sal, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, y la liberación de aldosterona de la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal (Ames, M. K., et al., 2019).

Las acciones de la estimulación AT2R son contrarias a las del AT1R, ya que la estimulación del receptor tipo 2 conduce a efectos antifibróticos, antiinflamatorios y vasodilatadores.

La activación crónica del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) promueve y perpetúa los síndromes de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión sistémica y enfermedad renal crónica. Los niveles excesivos de angiotensina circulante y tisular II (Ang II) y aldosterona conducen a un ambiente pro fibroso, inflamatorio e hipertrófico que causa remodelación y disfunción en los tejidos cardiovasculares y renales (Ames, M.K., et al., 2019).

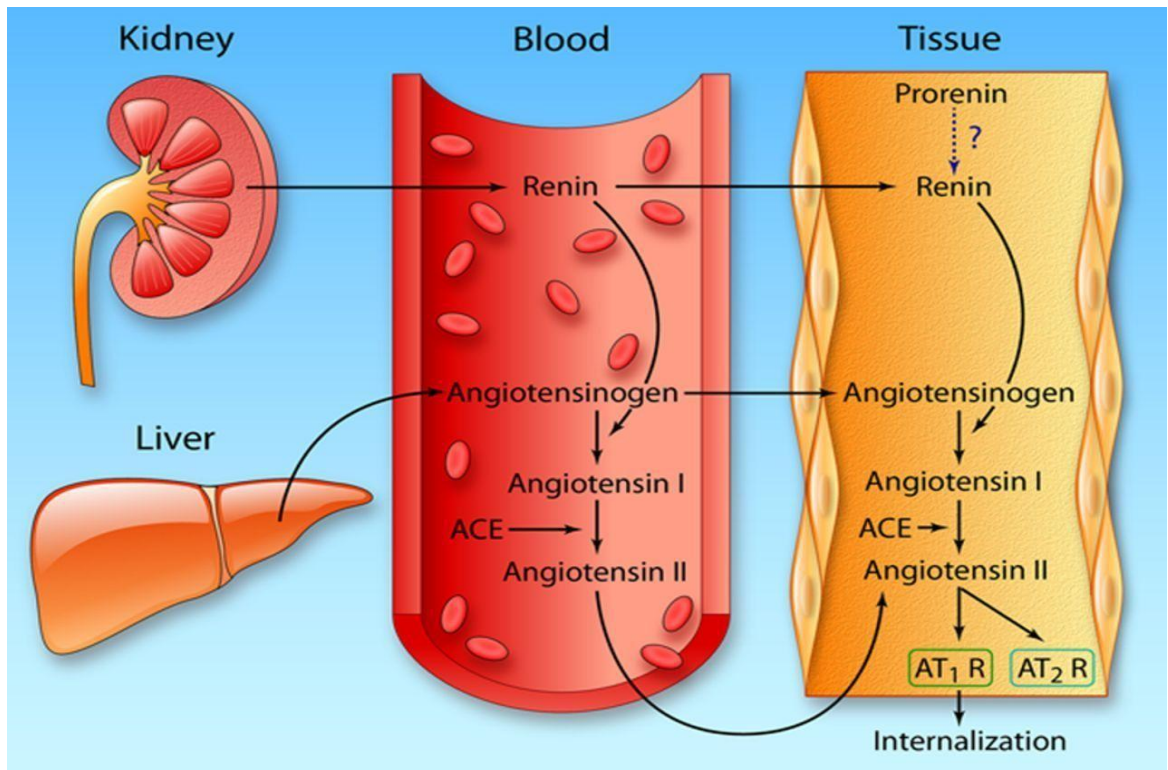


Figura 7.1. Sistema de renina-angiotensina (Ang) circulante versus tejido (Te Riet, L., et al., 2015).

La aldosterona es una hormona esteroide producida en la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal. Al igual que Ang II, la aldosterona es una hormona efectora del SRAA, principalmente implicada en la regulación del volumen y la presión arterial. Más allá de la presión arterial, la aldosterona ha surgido como un factor de riesgo cardiovascular que promueve la inflamación cardiovascular y renal, la fibrosis y el remodelado (Te Riet, L., et al., 2015).

Además, en los estudios de cohortes de individuos no hipertensos, los mayores niveles circulantes de aldosterona, pero aún dentro del rango fisiológico, son un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión (Vasan, R. S., et al., 2004).

En las primeras etapas de la enfermedad cardiovascular y renal, la activación del SRAA puede ser compensatoria. Sin embargo, la activación a largo plazo es inadecuada. En pacientes con insuficiencia cardíaca, los incrementos en la concentración de aldosterona en sangre y de la actividad

de la renina plasmática se consideran contribuidores y marcadores de los trastornos hemodinámicos y anatómicos de este síndrome. Por lo tanto, la supresión del SRAA es una estrategia clave en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y renales crónicas. Los bloqueadores del SRAA, como por ejemplo, inhibidores de la renina y antagonistas de AT1R, son importantes en el tratamiento de la hipertensión. A primera vista, su mecanismo de acción es simple: reducen la formación o bloquean los efectos de la aldosterona y Ang II, previniendo así los efectos cardiovasculares deletéreos de estos dos compuestos (Te Riet, L., et al., 2015).

8. CLASIFICACIÓN.

En consecuencia, de los avances en el diagnóstico, tratamiento y supervivencia de la presión arterial pulmonar, en 2003 la OMS realiza la última clasificación de la hipertensión pulmonar, la cual se basa en la "causa". La hipertensión pulmonar se clasifica en cinco subgrupos clínicos: hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda, hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar crónica, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica e hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros y/o multifactoriales (Mandras, S. A., et al., 2020).

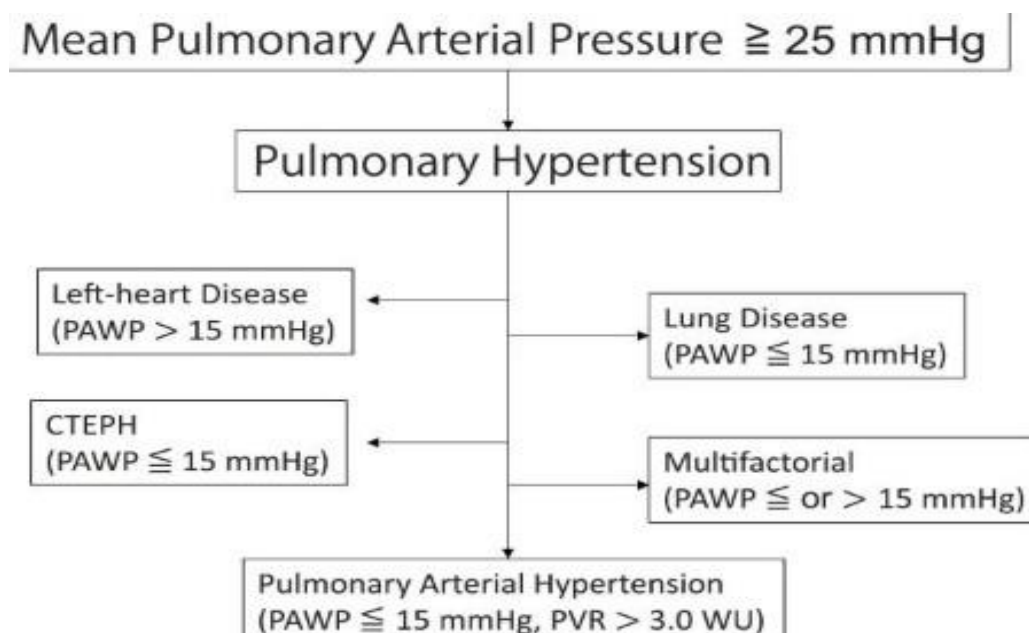


Figura 8.1. Algoritmo diagnóstico para la hipertensión arterial pulmonar (Kondo, T., et al., 2019). PAWP, presión de cuña arterial pulmonar; PVR, resistencia vascular pulmonar; CTEPH, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; WU, unidades de Wood.

La clasificación diagnóstica de la hipertensión pulmonar es esencial, sobre todo por razones de tratamiento y pronóstico, porque las opciones de tratamiento que son eficaces en algunas formas de hipertensión pulmonar pueden ser ineficaces o incluso desventajosas en otras formas (Hoeper, M. et al., 2017).

Esta nueva clasificación clínica ayuda a los clínicos a evaluar a pacientes individuales, estandarizar diagnósticos, diseñar estudios clínicos y modificar el tratamiento.

8.1. Hipertensión arterial pulmonar.

La hipertensión arterial pulmonar se caracteriza por el cierre progresivo de pequeñas arterias pulmonares, lo que conduce a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, la cual puede resultar en disfunción ventricular derecha progresiva e insuficiencia del ventrículo derecho (Rose-Jones, L. J., McLaughlin, 2015).

Este subgrupo de hipertensión pulmonar incluye: hipertensión pulmonar idiopática, hereditaria y asociada al VIH; esclerosis sistémica y otras enfermedades del tejido conectivo; cardiopatía congénita; esquistosomiasis; inducida por drogas y toxinas (Dunlap, B. y Weyer, G., 2016).

En ausencia de mejor terminología, la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con factores de riesgo cardiovascular significativos se describe como "atípica" para distinguirla de la "típica" hipertensión arterial pulmonar en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular o comorbilidades significativas (Opitz, C. F., et al., 2016).

8.2. Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda.

La hipertensión pulmonar por cardiopatía del lado izquierdo se produce debido a un aumento de la presión auricular izquierda y suele ser consecuencia de un trastorno cardíaco subyacente.

Este subgrupo clínico incluye disfunción sistólica y diastólica y cardiopatía valvular (Dunlap, B. y Weyer, G., 2016).

8.3. Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar crónica y/o hipoxia.

La hipertensión pulmonar debido a la enfermedad pulmonar crónica y/o hipoxia puede ocurrir en muchas enfermedades pulmonares, incluyendo la enfermedad pulmonar intersticial, la respiración desordenada del sueño y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Incluye enfermedad pulmonar obstructiva crónica, respiración desordenada del sueño y enfermedad pulmonar intersticial (Dunlap, B. y Weyer, G., 2016).

8.4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se caracteriza por la obstrucción de la vasculatura pulmonar por material tromboembólico organizado y remodelado vascular, resultante de una embolia pulmonar previa (Kim, N. H., et al., 2019).

8.5. Hipertensión pulmonar debido a mecanismos multifactoriales poco claros.

Los pacientes con mecanismos no claros y/o multifactoriales se dividen en: hipertensión pulmonar asociada a trastornos hematológicos, trastornos sistémicos y metabólicos, hipertensión pulmonar asociada a mediastinitis fibrosante o insuficiencia renal crónica e hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita compleja.

El grupo cinco de la OMS es una categoría de causas diversas de hipertensión pulmonar con patogénesis poco clara. La enfermedad pulmonar sarcoide, la enfermedad de almacenamiento de glucógeno y los trastornos de la tiroides son sólo algunos ejemplos que entran en esta clase (Rose-Jones,

L. J. y McLaughlin, V. V., 2015).

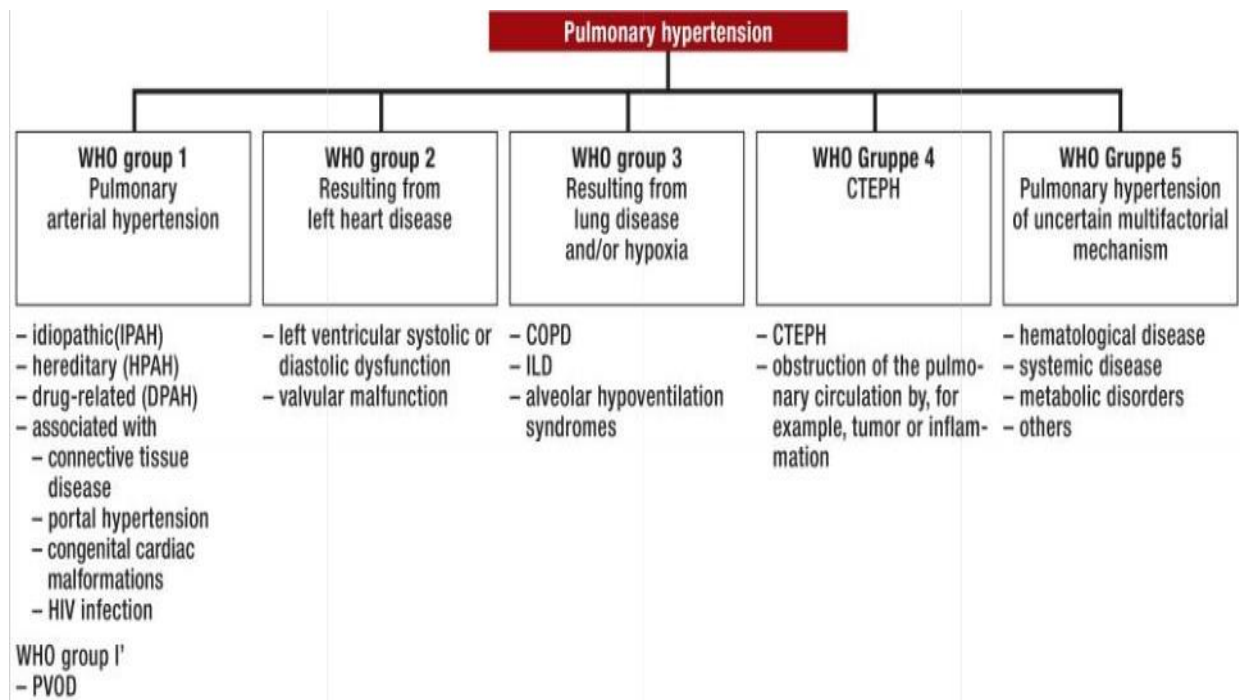


Figura 8.2. Las principales formas de la hipertensión pulmonar (Hoeper, M. M., et al., 2017). *COPD*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *CTEPH*, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; *HIV*, virus de inmunodeficiencia humana; *ILD*, enfermedad pulmonar intersticial; *PAH*, hipertensión arterial pulmonar; *PVOD*, enfermedad venooclusiva pulmonar.

9. DIAGNÓSTICO.

La detección precoz y la clasificación precisa de la enfermedad son los objetivos esenciales del diagnóstico de la hipertensión pulmonar (Hoeper, M. M., et al., 2017).

Los médicos deben considerar inicialmente la historia, los hallazgos clínicos y las pruebas no invasivas dirigidas, particularmente la ecocardiografía, la cual debe ser utilizada inmediatamente para evaluar a pacientes que presenten signos de hipertensión pulmonar avanzada.

Algunos pacientes requieren cateterismo cardíaco derecho, un diagnóstico importante para la clasificación de la patología y las posibles opciones de tratamiento (Taichman, D. B., et al., 2014). Sin embargo, no

todos los pacientes con evidencia de hipertensión pulmonar en pruebas no invasivas necesitan cateterismo, por ejemplo, aquellos con presión arterial pulmonar sistólica ligeramente aumentada y un diagnóstico precipitado establecido (Dunlap, B. y Weyer, G., 2016).

9.1. Ecocardiografía.

El procedimiento crucial no invasivo generalmente utilizado para el diagnóstico de hipertensión pulmonar es la ecocardiografía. La ecocardiografía a menudo revela signos de hipertensión pulmonar o sobrecarga cardíaca derecha.

Esta técnica no solo permite una evaluación inicial exhaustiva de la anatomía cardiovascular, sino que también puede confirmar la elevación de la presión del ventrículo derecho mediante un interrogatorio Doppler estimado (Koestenberger, M., et al., 2012).

Las mediciones Doppler se pueden utilizar para estimar la presión arterial pulmonar. La ecuación simplificada de Bernoulli ($P1 - P2 = 4 V^2$) se utiliza, donde P se estima la presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg), V es la velocidad máxima estimada de Doppler a través de la válvula tricúspide (m/s), siempre que no haya obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho. Las guías ESC/ERS más recientes para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar sugieren utilizar mediciones Doppler como determinante para el diagnóstico de hipertensión pulmonar mediante ecocardiografía (Galiè, N., et al., 2016).

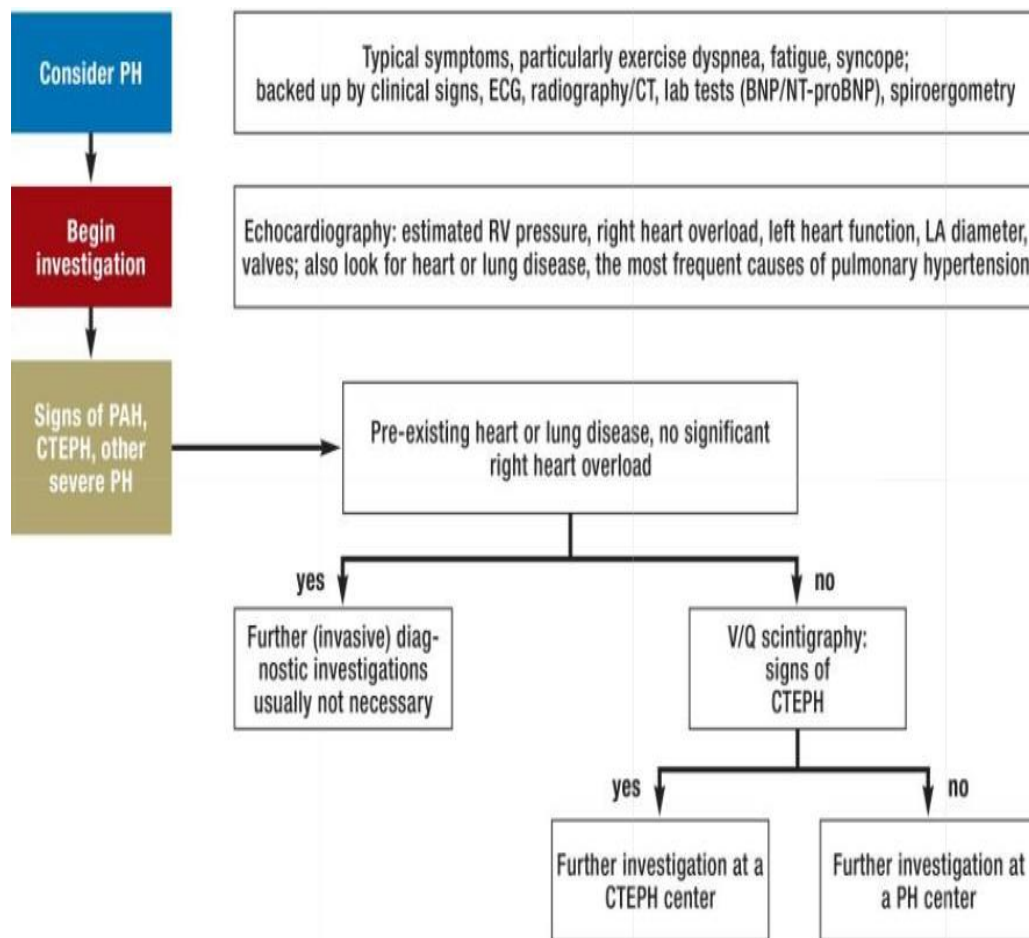


Figura 9.1. Procedimiento diagnóstico inicial en hipotética hipertensión pulmonar (Hoeper, M. M., et al., 2017). BNP, péptido natriurético cerebral; TC, tomografía computarizada; CTEPH, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; ECG, electrocardiografía; HAP, hipertensión arterial pulmonar; PH, hipertensión pulmonar; LA, aurícula izquierda; NT-proBNP, fragmento N-terminal del péptido natriurético pro-cerebral; RV, ventrículo derecho; V/Q, ventilación/perfusión.

9.2. Cateterismo cardíaco derecho.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar sólo puede confirmarse mediante cateterismo cardíaco derecho. Sin embargo, este procedimiento invasivo no está indicado en todos los pacientes que se cree que tienen hipertensión pulmonar.

Un procedimiento de diagnóstico invasivo puede estar indicado en el caso de sospecha de hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar

tromboembólica crónica. Por el contrario, no suele estar indicado en pacientes con cardiopatía izquierda crónica o enfermedad pulmonar que muestran signos de hipertensión pulmonar debido a que no habría consecuencias para su tratamiento en la mayoría de los casos.

En otras palabras, se requiere un catéter cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico de hipertensión pulmonar. Sin embargo, este procedimiento sólo debe llevarse a cabo cuando ya se han realizado pruebas menos invasivas sobre el paciente. Esto evita procedimientos innecesarios durante el diagnóstico.

Además, debe realizarse en centros de expertos para garantizar resultados de alta calidad con bajo riesgo para los pacientes (Pascall, E. y Tulloh, R. M., 2018).

Para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar, existen métodos de diagnóstico eficientes y factibles, y el número de sitios capaz de diagnosticar hipertensión pulmonar está en constante aumento. Sin embargo, el problema sigue siendo la falta de tratamiento (Kałużna-Oleksy, M., et al., 2017).

10. TRATAMIENTO.

El tratamiento general es predominantemente sintomático y depende del tipo y gravedad de la enfermedad, así como de las necesidades del paciente. El principal objetivo del tratamiento es la contención del paciente, pudiendo conseguir la ausencia de signos de insuficiencia cardíaca derecha y evitar la progresión de la enfermedad.

Para conseguirlo, el papel del tratamiento en la terapia con hipertensión pulmonar es inducir: 1) vasodilatación arterial pulmonar (más, en el mejor de los casos, antiinflamatoria y remodelación inversa); 2) descargar presión y apoyar el ventrículo derecho; 3) evitar la isquemia coronaria y la insuficiencia cardíaca; y 4) mejorar los síntomas clínicos (es decir, tolerancia al ejercicio) (Hansmann, G. y Apitz, C., 2016).

Además, medidas específicas de rehabilitación y fisioterapia activa ayudan a mejorar la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y la función

cardíaca de los pacientes con hipertensión pulmonar (Ehlken, N., et al., 2016).

La reacción del paciente al tratamiento generalmente se verifica después de cuatro a doce semanas y luego a intervalos de tres a seis meses. La forma en que continúe el tratamiento depende de la respuesta individual. En el caso en el que se observe una respuesta inadecuada al tratamiento, la evaluación para el trasplante de pulmón debe iniciarse, ya que estos pacientes pueden descompensarse rápidamente y sin previo aviso (Hoeper, M. M., 2017).

Cabe destacar la excepción en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ya que es distinto de las otras formas de hipertensión pulmonar. Para ello, el tratamiento de elección es la endarterectomía pulmonar.

La endarterectomía pulmonar implica la eliminación de endotelios engrosados bajo hipotermia profunda y circulación extracorpórea con enfriamiento a temperaturas muy bajas. El procedimiento generalmente se realiza para la extirpación de lesiones tromboembólicas, principalmente en la arteria principal proximal (Kondo, T., et al., 2019).

10.1. Tratamiento estándar.

Antes de introducir nuevos tratamientos, la esperanza de vida mediada los pacientes con hipertensión pulmonar era de dos años y medio (D'Alonzo et al., 1991). Medicamentos como el oxígeno, diuréticos y digoxina, han sido utilizados durante mucho tiempo para el tratamiento de hipertensión pulmonar y se conocen como medicamentos estándar o convencionales.

Este tratamiento basado en el uso de medicamentos estándar ha sido adoptado a partir de tratamientos previamente existentes para otro tipo de enfermedades, como respiratorias crónicas y cardiovasculares o fisiopatologías en insuficiencia cardíaca o presión arterial.

Ninguna de estas terapias se basa en estudios controlados. Medicamentos como los anticoagulantes se prescriben sobre la base de una retrospectiva descontrolada y un estudio introspectivo en los pacientes con

hipertensión pulmonar. Por otro lado, la respuesta clínica a los diuréticos es tan obvia a corto plazo que alivia la necesidad de un estudio controlado (Fallah. F., 2015).

Para terapias actuales o emergentes en la hipertensión pulmonar, existen varias dianas terapéuticas. Destacan tres vías principales implicadas en la proliferación anormal y la contracción de las células del músculo liso de la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Estas vías corresponden a importantes dianas terapéuticas para los medicamentos utilizados para tratar esta condición: antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) y prostanoides (Fallah. F., 2015).

Varias terapias dirigidas a estas tres vías están actualmente disponibles, incluyendo antagonistas del receptor de endotelina, óxido nítrico, PDE5, estimuladores solubles de guanilato ciclasa, análogos de prostaciclina y agonistas del receptor de prostaciclina (Humbert M., 2010).

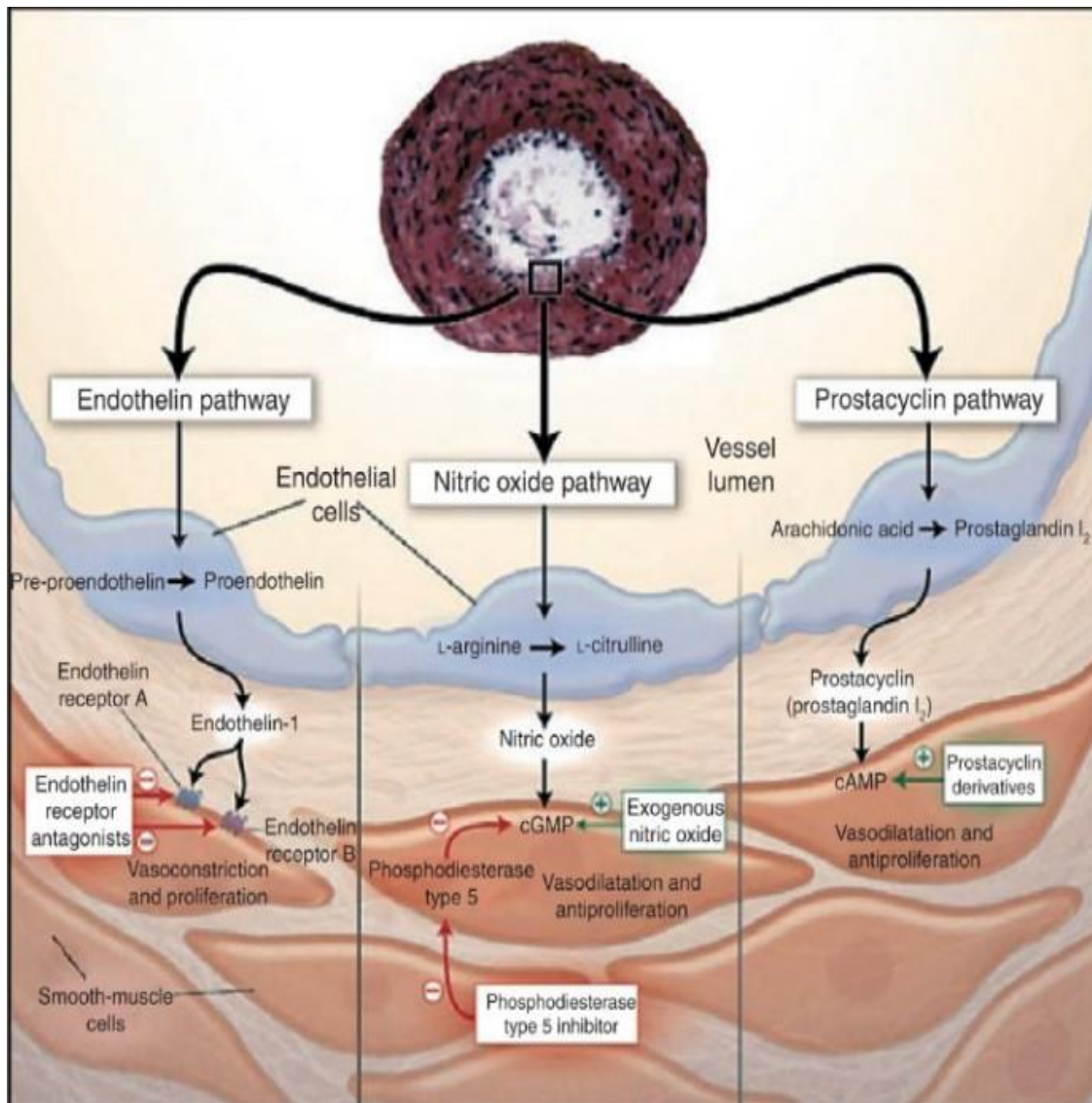


Figura 10.1. Dianas de terapias actuales o emergentes en la hipertensión arterial pulmonar (Fallah F., 2015).

La prescripción de los medicamentos estándar se basa en la identificación de los posibles efectos secundarios y sintomáticos del medicamento (Fallah, F., 2015).

10.1.1. Anticoagulantes.

Los pacientes con hipertensión pulmonar pueden tener un estilo de vida inactivo, aumentando así la probabilidad de que estos pacientes sufran estasis, congestión venosa y un bajo flujo de sangre en la circulación. De estamanagera, pueden ser sometidos a trombosis. Como consecuencia, el lecho

vascular pulmonar está severamente restringido en estos pacientes y la embolia pulmonar puede ser fatal debido a los efectos de la hipoxia (Fallah F., 2015).

No hay ningún estudio humano sobre el tipo de terapia anticoagulante. De todos modos, la warfarina se utiliza a menudo por conveniencia. Pero los estudios en animales muestran el efecto extra de la heparina. La heparina puede prevenir la presión pulmonar alta y la hipertrofia ventricular derecha en modelos animales. Así que puede ser posible que algún día en el futuro los compuestos de heparina jueguen un papel más importante en el tratamiento de la hipertensión pulmonar (Badesch et al., 2004; Broberg et al., 2007).

Sin embargo, la anticoagulación ya no se recomienda para uso general, sino que ahora se limita a pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Hoeper, M. M., 2017).

10.1.2 Suplementos de oxígeno, diuréticos y digoxina.

Muchos de los pacientes que presentan hipertensión pulmonar sufren hipoxia con actividad durante el sueño o en reposo. En estos pacientes, la hipoxia es causada por la anoxia de la producción venosa mixta secundaria y disminución del gasto cardíaco (Badesch et al., 2007; Ghofrani et al., 2004; Roberts et al., 2001). Sin embargo, se recomienda prescribir oxígeno cuando el oxígeno arterial cae por debajo del 90% más del 5% del tiempo de sueño y sin importar la cantidad de pérdida (Badesch et al., 2007; Roberts et al., 2001).

Por otro lado, la acción de los diuréticos es reducir la retención de líquidos que ocurre en esta patología, disminuyendo el edema periférico y la congestión hepática. De esta forma, el efecto diurético en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar con edema periférico es aceptable, haciendo que su uso sea aplicable a todos los pacientes de edema.

Además, una de las ventajas en el uso de diuréticos en el tratamiento de la hipertensión pulmonar es que presenta un mayor grado de eficacia con respecto a la restricción de sal y líquidos (Fallah F., 2015). Sin embargo, deben administrarse con precaución ya que pueden causar una reducción de

la precarga tanto en los ventrículos izquierdos como en los ventrículos derechos, induciendo arritmias por hipokalemia y alcalosis metabólica (Galiè, N., et al., 2009).

A parte de estos suplementos, los glucósidos cardíacos, como la digoxina, causan el aumento de la fuerza contráctil del corazón a través del bloqueo de adenosina trifosfato sodio-potasio dentro de la pared de las células musculares del corazón. Se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha que una inyección de digoxina aumenta el gasto cardíaco y disminuye la circulación de norepinefrina (Fallah F., 2015).

10.2. Tratamientos específicos.

10.2.1. *Bloqueadores del canal de calcio (prueba vasorreactiva).*

Estudios clínicos sugieren que la reducción de la hipertensión pulmonar con fármacos vasodilatadores pulmonares en los pacientes con hipertensión pulmonar tendrá un mejor pronóstico cuando se utiliza una dosis alta de bloqueadores del canal de calcio. Esta prueba se denomina vasorreactiva y es necesaria en todos los pacientes mencionados, excepto en los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda y los que han recibido una reducción de la producción. Si la prueba es positiva, el paciente se llama sensible y se debe poner en el tratamiento a largo plazo de bloqueadores de los canales de calcio (Rich et al., 1992; Sitbon et al., 2005; Barst et al., 2004).

Sobre la base del estudio primario de los pacientes con vasorreactivo positivo, la ingesta de bloqueadores de los canales de calcio provoca la caída de la presión pulmonar, la resistencia vascular pulmonar y el aumento de la supervivencia de los pacientes (Fallah, F., 2015).

De todas formas, al final sólo el 6,7% de los pacientes aprovechan esta terapia, ya que algunos son muy sensibles. Por esta razón, el número de los defensores de la prueba ha disminuido. Sin embargo, sigue siendo parte del método estándar de diagnóstico.

La inhalación de Iloprost, adenosina intravenosa, prostaciclina o gas de

óxido nítrico se puede utilizar sin problemas para probar la vasodilatación (Fallah F., 2015).

10.2.2. *Prostanoides.*

La prostaglandina, que es producida por las células endoteliales, es un potente vasodilatador sistémico y pulmonar y un poderoso inhibidor de la agregación plaquetaria (Yao A., 2012).

Tras el desarrollo de análogos estables de la prostaciclina, el epoprostenol se convirtió en el primer fármaco con beneficios comprobados en pacientes con hipertensión pulmonar arterial (Rubin, L. J., et al., 1990).

10.2.3. *Receptores antagonistas de endotelina.*

La endotelina I es una especie de retractor altamente fuerte de las células vasculares pulmonares, mitogénicas y estimuladoras del crecimiento de las células endoteliales, músculos lisos y fibroblastos dentro de las paredes del vaso (Fallah F., 2015).

En los pacientes primarios y del primer grupo de hipertensión pulmonar, se observa un aumento de endotelina I en los pulmones.

A través de los receptores de endotelina, la endotelina I no sólo causa vasoconstricción, sino que también induce proliferación de células del músculo liso vascular en pacientes con hipertensión pulmonar (Yao A., 2012).

Bosentan es un antagonista de los receptores de endotelina (Galiè, N., et al., 2008).

10.2.4. *Inhibidores de fosfodiesterasa.*

En el pulmón, el óxido nítrico ejerce un efecto vasodilatador. En los pacientes con esta enfermedad se notificó un aumento de la expresión de la principal enzima metabolizante, PDE-5, proporcionando una diana para el tratamiento de esta enfermedad (Wharton, J., et al., 2005).

Los inhibidores de PDE5 son eficaces en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Entre ellos, el sildenafil, un bloqueador GMP cíclico, puede prolongar los efectos del óxido nítrico vasodilatador. Este fármaco provoca la mejoría hemodinámica del primer grupo de pacientes con hipertensión pulmonar y mejora sus actividades. Y dentro de las muestras de laboratorio, este medicamento no sólo no previene la caída de la presión arterial pulmonar, sino que también detiene su progreso (Fallah F., 2015).

Mechanism of Action	Drug Name	Indication	Route
Endothelin-receptor antagonists	Bosentan	PAH	Oral
	Ambrisentan	PAH	Oral
	Macitentan	PAH	Oral
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil	PAH	Oral
	Tadalafil	PAH	Oral
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat	PAH	Oral
		CTEPH	
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	PAH	Intravenous
	Iloprost	PAH	Inhaled
	Treprostinil	PAH	Subcutaneous
			Intravenous
	Beraprost	PAH	Oral
Prostaglandin I2 receptor agonists	Selexipag	PAH	Oral

Figura 10.2. Medicamentos aprobados para HAP y CTEPH (Kondo, T., et al., 2019). *CTEPH*, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; *HAP*, hipertensión arterial pulmonar.

10.3. Otros tratamientos.

Varios estudios indican los beneficios de la terapia combinada para la hipertensión pulmonar, independientemente de la estabilidad o gravedad de la enfermedad (Yao A., 2012).

Algunas opciones de terapia combinada incluyen estudios de

sildenafil añadido a bosentan (Hatano, M., et al., 2011; Hoeper, M.M., et al., 2004), sildenafil añadido a treprostinil subcutáneo (Gomberg-Maitland, M., et al., 2005), bosentan añadido a sildenafil (Galiè, N., et al., 2008), bosentan añadido a treprostinil subcutáneo (Benza, R.L., et al., 2008), bosentan añadido a epoprostenol intravenoso (Akagi, S., et al., 2008), y otros.

Con el paso de los años, paralelamente a los avances en la investigación de la enfermedad, también han ido surgiendo avances en el uso de nuevos fármacos, como riociguat, selexipag o macitentan.

Riociguat presenta un efecto vasodilatador el cual funciona favorablemente en pacientes con hipertensión pulmonar. Además, este fármaco indica la posibilidad de uso combinado con inhibidores de PDE5.

Selexipag es un agonista oral del receptor de prostaglandina. A diferencia de otros prostanoideos, el selexipag es altamente selectivo para los receptores humanos (Yao A., 2012).

Por otro lado, macitentan parece pertenecer a la próxima generación de no-adictos y no-selectivos antagonistas de los receptores de endotelina (Yao A., 2012). En comparación con bosentan, macitentan presenta menos interacciones fármaco-fármaco, posee una excepcional distribución de tejido excepcional y su capacidad de unión a los receptores es superior.

11. DISCUSIÓN CRÍTICA.

Como se ha podido observar, la hipertensión pulmonar es una patología debida a un aumento en la presión arterial pulmonar, la cual afecta a un número considerable de personas y puede provocar graves consecuencias en el organismo, por lo que los estudios sobre la enfermedad han sido y siguen siendo fundamentales.

Este trabajo se centra en las bases biológicas de la enfermedad, así como su clasificación, diagnóstico y tratamiento, el cual se caracteriza por el uso de fármacos y/o terapias que principalmente inducen vasodilatación arterial pulmonar, eviten la isquemia coronaria, descarguen presión, apoyen el

ventrículo derecho y la insuficiencia cardíaca y por último, mejoren los síntomas clínicos.

Un buen conocimiento sobre esta patología es fundamental ya que el entendimiento de su clasificación es esencial tanto para su diagnóstico como para su tratamiento. En los datos bibliográficos expuestos, todos llegan a la conclusión de que la ecocardiografía es el procedimiento no invasivo generalmente utilizado para el diagnóstico, sin embargo, el método esencial para el diagnóstico definitivo es el cateterismo cardíaco derecho.

Además, la hipertensión pulmonar puede llegar a presentar un alto porcentaje de mortalidad, lo que evidencia la importancia en su tratamiento. Dentro del tratamiento, destaca el uso de fármacos vasodilatadores, anticoagulantes orales y suplementos de oxígeno, diuréticos y digoxina. Sin embargo, no todos ellos son útiles para todos los tipos de hipertensión pulmonar, ni todos los tipos de hipertensión pulmonar presentan estudios comprobados sobre su tratamiento.

De esta manera, son muchos los avances que se han producido a lo largo de los años sobre el estudio de la enfermedad, pero existe una evidencia en la necesidad de seguir investigando, ya que a pesar de la existencia de métodos de diagnóstico factibles y eficientes, el problema sigue siendo la falta de tratamiento, tal y como redacta Kałużna-Oleksy, M., et al. (2017).

12.CONCLUSIONES.

En conclusión, la hipertensión pulmonar es una fisiopatología debida a alteraciones en los niveles de la presión arterial pulmonar. Además, se clasifica en cinco subgrupos clínicos según la OMS. La enfermedad puede producir una serie de complicaciones en el organismo, pudiendo llegar a la muerte del paciente, lo que supone una importancia en los sistemas reguladores de la presión arterial, una buena calidad de vida y en el peor caso, un buen tratamiento. La ecocardiografía es generalmente el procedimiento crucial no invasivo que presenta la capacidad de revelar signos de hipertensión pulmonar, sin embargo, el diagnóstico solamente es confirmado mediante cateterismo

cardíaco derecho. El tratamiento de la patología se basa en el uso de fármacos que se dirigen a las vías de la endotelina, el óxido nítrico o la prostaciclina. Además, existen tratamientos con suplementos de oxígeno, diuréticos, digoxina y la utilización de anticoagulantes.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

AKAGI, S., MATSUBARA, H., MIYAJI, K., IKEDA, E., DAN, K., TOKUNAGA, N., HISAMATSU, K., MUNEMASA, M., FUJIMORO, Y. y OHE, T. (2008): "Additional effects of bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension already treated with high-dose epoprostenol", *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 72(7), pp. 1142–1146.

AMES, M. K., ATKINS, C. E. y PITT, B. (2019): "The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression", *Journal of veterinary internal medicine*, 33(2), pp. 363–382.

BADESCH, D. B., ABDAM, S. H., AHEARN, G.S., BARST, R. J., MCCRORY, D. C., SIMONNEAU, G., MCLAUGHLIN, V. V. y American College of Chest Physicians. (2004): "Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines", *Chest*, 126, pp. 35S–62S.

BADESCH, D. B., ABMAN, S. H., SIMONNEAU, G., RUBIN, L. J. y MCLAUGHLIN, V. V. (2007): "Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines", *Chest*, 131(6), pp. 1917–1928.

BARST, R. J., MCGOON, M., TORBICKI, A., SITBON, O., KROWKA, M. J., OLSCHESKI, H. y GAINE, S. (2004): "Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension", *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 Suppl S), pp. 40S–47S.

BENZA, R. L., RAYBURN, B. K., TALLAJ, J. A., PAMBOUKIAN, S. V. y BOURGE, R. C. (2008): "Treprostinil-based therapy in the treatment of moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension: long-term efficacy and combination with

bosentan”, *Chest*, 134(1), pp. 139–145.

BROBERG, C. S., UJITA, M., PRASAD, S., LI, W., RUBENS, M., BAX, B. E., DAVIDSON, S. J., BOUZAS, B., GIBBS, J. S., BURMAN, J. y GATZOULIS, M. A. (2007): “Pulmonary arterial thrombosis in eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity”, *Journal of the American College of Cardiology*, 50(7), pp. 634–642.

D’ALONZO, G. E., BARST, R. J., AYRES, S. M., BERGOFSKY, E. H., BRUNDAGE, B. H., DETRE, K. M., FISHMAN, A. P., GOLDRING, R. M., GROVES, B. M. y KERNIS, J. T. (1991): “Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry”, *Annals of internal medicine*, 115(5), pp. 343–349.

DUNLAP, B. y WEYER, G. (2016): “Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment”, *American family physician*, 94(6), pp. 463–469.

EHLKEN, N., LICHTBLAU, M., KLOSE, H., WEIDENHAMMER, J., FISCHER, C., NECHWATAL, R., UIKER, S., HALANK, M., OLSSON, K., SEEGER, W., GALL, H., ROSENKRANZ, S., WILKENS, H., MERTENS, D., SEYFARTH, H. J., OPITZ, C., ULRICH, S., EGENLAUF, B. y GRÜNIG, E. (2016): “Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial”, *European heart journal*, 37(1), pp. 35–44

FALLAH, F. (2015): “Recent strategies in treatment of pulmonary arterial hypertension, a review”, *Global journal of health science*, 7(4), pp. 307–322.

GALIÈ, N., HOEPER, M. M., HUMBERT, M., TORBICKI, A., VACHIERY, J. L., BARBERA, J. A., BEGHETTI, M., CORRIS, P., GAINE, S., GIBBS, J. S., GOMEZ-SANCHEZ, M. A., JONDEAU, G., KLEPETKO, W., OPITZ, C., PEACOCK, A., RUBIN, L., ZELLWEGER, M., SIMONNEAU, G. y ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). (2009): “Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the

European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)", *European heart journal*, 30(20), pp. 2493–2537.

GALIÈ, N., HUMBERT, M., VACHIERY, J. L., GIBBS, S., LANG, I., TORBICKI, A., SIMONNEAU, G., PEACOCK, A., VONK NOORDEGRAAF, A., BEGHETTI, M., GHOFrani, A., GOMEZ SANCHEZ, M. A., HANSMANN, G., KLEPETKO, W., LANCELLOTTI, P., MATUCCI, M., MCDONAGH, T., PIERARD, L. A., TRINDADE, P. T., ZOMPATORI, M., y HOEPER, M. (2015): "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)", *The European respiratory journal*, 46(4), pp. 903–975

GALIÈ, N., HUMBERT, M., VACHIERY, J. L., GIBBS, S., LANG, I., TORBICKI, A. y HOEPER, M. (2016): "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)", *European heart journal*, 37(1), pp. 67-119.

GALIÈ, N., RUBIN, L. J., HOEPER, M., JANSÁ, P., AL-HITI, H., MEYER, G., CHIOSSI, E., KUSIC-PAJIC, A. y SIMONNEAU, G. (2008): "Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial", *Lancet (London, England)*, 371(9630), pp. 2093–2100.

GHOFrani, H. A., REICHENBERGER, F., KOHSTALL, M. G., MROSEK, E. H., SEEGER, T., OLSCHIEWSKI, H., SEEGER, W. y GRIMMINGER, F. (2004): "Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial", *Annals of internal medicine*, 141(3), pp. 169–177.

GOMBERG-MAITLAND, M., MCLAUGHLIN, V., GULATI, M. y RICH, S. (2005):

“Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension”, *The American journal of cardiology*, 96(9), pp. 1334–1336.

HANSMANN G. (2017): “Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults”, *Journal of the American College of Cardiology*, 69(20), pp. 2551–2569.

HANSMANN, G. y APITZ, C. (2016): “Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK”, *Heart*, 102(Suppl 2), pp. ii67-ii85.

HATANO, M., YAO, A., KINUGAWA, K., HIRATA, Y. y NAGAI, R. (2011): “Acute effect of sildenafil is maintained in pulmonary arterial hypertension patients chronically treated with bosentan” *International heart journal*, 52(4), pp. 233–239.

HOEPER, M. M., FAULENBACH, C., GOLPON, H., WINKLER, J., WELTE, T. y NIEDERMEYER, J. (2004): “Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension”, *The European respiratory journal*, 24(6), pp. 1007–1010.

HOEPER, M. M., GHOFrani, H. A., GRÜNIG, E., KLOSE, H., OLSCHESKI, H. y ROSENKRANZ, S. (2017): “Pulmonary Hypertension”, *Deutsches Arzteblatt international*, 114(5), pp. 73–84.

HUMBERT, M. (2010): “Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology”, *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 19(115), pp. 59–63.

HUMBERT, M., SITBON, O., CHAOUAT, A., BERTOCCHI, M., HABIB, G., GRESSIN, V., YAICI, A., WEITZENBLUM, E., CORDIER, J. F., CHABOT, F., DROMER, C., PISON, C., REYNAUD-GAUBERT, M., HALOUN, A., LAURENT, M., HACHULLA, E. y SIMONNEAU, G. (2006): “Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry”, *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(9), pp. 1023–1030.

KIM, N. H., DELCROIX, M., JAIS, X., MADANI, M. M., MATSUBARA, H., MAYER, E., OGO, T., TAPSON, V. F., GHOFrani, H. A. y JENKINS, D. P. (2019): “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension”, *The European respiratory journal*, 53(1),

pp. 1801915.

KINGMAN, M., HINZMANN, B., SWEET, O. y VACHIÉRY, J. L. (2014): "Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study", *BMJ open*, 4(5), pp. e004735.

KOESTENBERGER, M. FRIEDBERG, M. K., RAVEKES, W., NESTAAS, E. y HANSMANN, G. (2012): "Non-invasive imaging for congenital heart disease: recent innovations in transthoracic echocardiography", *Journal of clinical & experimental cardiology*, pp. 002.

KONDO, T., OKUMURA, N., ADACHI, S. y MUROHARA, T. (2019): "<Editors' Choice> Pulmonary Hypertension: Diagnosis, Management, and Treatment", *Nagoya journal of medical science*, 81(1), pp. 19–30.

MANDRAS, S. A., MEHTA, H. S. y VAIDYA, A. (2020): "Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians", *Mayo Clinic proceedings*, 95(9), pp. 1978–1988.

OLSSON, K. M. y JAIS, X. (2013): "Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension", *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 34(5), pp. 681–688.

OPITZ, C. F., HOEPER, M. M., GIBBS, J. S., KAEMMERER, H., PEPKE-ZABA, J., COGHLAN, J. G., SCELSI, L., D'ALTO, M., OLSSON, K. M., ULRICH, S., SCHOLTZ, W., SCHULZ, U., GRÜNIG, E., VIZZA, C. D., STAEHLER, G., BRUCH, L., HUSCHER, D., PITTROW, D. y ROSENKRANZ, S. (2016): "Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum", *Journal of the American College of Cardiology*, 68(4), pp. 368–378.

PASCALL, E. y TULLOH, R. M. (2018): "Pulmonary hypertension in congenital heart disease", *Future cardiology*, 14(4), pp. 343–353.

PATEL, R., ARONOW, W. S., PATEL, L. GANDHI, K., DESAI, H., KAUL, D. y SAHGAL, S. P. (2012): "Treatment of pulmonary hypertension", *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 18(4), pp. RA31–RA39.

RICH, S., KAUFMANN, E. y LEVY, P. S. (1992): "The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension", *The New England journal of medicine*, 327(2), pp. 76–81.

ROBERTS, D. H., LEPORE, J. J., MAROO, A., SEMIGRAN, M. J. y GINNS, L. C. (2001): "Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension", *Chest*, 120(5), pp. 1547–1555.

ROSE-JONES, L. J. y MCLAUGHLIN, V. V. (2015): "Pulmonary hypertension: types and treatments", *Current cardiology reviews*, 11(1), pp. 73–79.

RUBIN, L. J., MENDOZA, J., HOOD, M., MCGOON, M., BARST, R., WILLIAMS, W. B., DIEHL, J. H., CROW, J. y LONG, W. (1990): "Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial", *Annals of internal medicine*, 112(7), pp. 485–491.

SIMONNEAU, G., GALIÈ, N., RUBIN, L. J., LANGLEBEN, D., SEEGER, W., DOMENIGHETTI, G., GIBBS, S., LEBREC, D., SPEICH, R., BEGHETTI, M., RICH, S. y FISHMAN, A. (2004): "Clinical classification of pulmonary hypertension", *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 Suppl S), pp.5S–12S.

SITBON, O., HUMBERT, M., JAÏS, X., IOOS, V., HAMID, A. M., PROVENCHER, S., GARCIA, G., PARENT, F., HERVÉ, P. y SIMONNEAU, G. (2005): "Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension", *Circulation*, 111(23), pp. 3105–3111.

TAICHMAN, D. B., ORNELAS, J., CHUNG, L., KLINGER, J. R., LEWIS, S., MANDEL, J., PALEVSKY, H. I., RICH, S., SOOD, N., ROSENZWEIG, E. B., TROW, T. K., YUNG, R., ELLIOTT, C. G. y BADESCH, D. B. (2014): "Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report", *Chest*, 146(2), pp. 449–475.

TE RIET, L., VAN ESCH, J. H., ROKS, A. J., VAN DEN MEIRACKER, A. H. y DANSER, A. H. (2015): "Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations", *Circulation research*, 116(6), pp. 960–975.

VASAN, R. S., EVANS, J. C., LARSON, M. G., WILSON, P. W., MEIGS, J. B., RIFAI, N., BENJAMIN, E. J. y LEVY, D. (2004): "Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons", *The New England journal of medicine*, 351(1), pp. 33–41.

WHARTON, J., STRANGE, J. W., MOLLER, G. M., GROWCOTT, E. J., REN, X., FRANKLYN, A. P., PHILLIPS, S. C. y WILKINS, M. R. (2005): "Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(1), pp. 105–113.

YAO, A. (2012): "Recent advances and future perspectives in therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension", *Journal of cardiology*, 60(5), pp. 344–349.

