



# Guía de Práctica Clínica Mexicana de Hipertensión Pulmonar

## Mexican Clinical Practice Guideline for Pulmonary Hypertension

Nayeli G. Zayas-Hernández,<sup>1</sup> Guadalupe Espitia-Hernández,<sup>2</sup> José Luis Sandoval-Gutiérrez,<sup>3</sup> José Luis Hernández-Oropeza,<sup>4</sup> Guillermo Cueto-Robledo,<sup>5</sup> Juan Francisco Moreno-Hoyos,<sup>6</sup> Sergio López-Estupiñán,<sup>7</sup> Humberto García-Aguilar,<sup>8</sup> Francisco Javier Marín,<sup>9</sup> Andrés Palomar-Lever,<sup>10</sup> Juan Salas-Domínguez,<sup>11</sup> Erik Kimura,<sup>12</sup> Marco Antonio Figueroa-Morales,<sup>13</sup> José Luis Mayorga-Butrón,<sup>14</sup> Mario Rodríguez-Vega,<sup>15</sup> Julio Cesar Sauza-Sosa,<sup>16</sup> Arnulfo Gerardo Portales-Castanedo,<sup>17</sup> Tomás Pulido,<sup>18</sup> Arturo Gómez-González<sup>19</sup>

1. Departamento de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». Ciudad de México, México.
2. Hospital 1º de Octubre, ISSSTE. Ciudad de México, México.
3. Presidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ciudad de México, México.
4. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Ciudad de México, México.
5. Hospital General de México. Ciudad de México, México.
6. Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, NL, México.
7. Hospital Puerta de Hierro. Guadalajara, Jalisco, México.
8. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México, México.
9. Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Irapuato. San Luis Potosí, México.
10. Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.
11. Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.
12. CT Scanner México. Ciudad de México, México.
13. MCs. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Iberoamerican Agency for Development & Assessment of Health Technologies*. Ciudad de México, México.
14. DCs. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud. *Iberoamerican Agency for Development & Assessment of Health Technologies*. Ciudad de México, México.
15. Licenciado. *Iberoamerican Agency for Development & Assessment of Health Technologies*. Ciudad de México, México.
16. SOMEIc, Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.
17. Hospital Español, IMSS. Torreón, Coahuila.
18. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». Ciudad de México, México.
19. Presidente de la Sociedad de Circulación e Hipertensión Pulmonar. Centro Médico ABC. Ciudad de México, México.

### Correspondencia:

**Dr. Arturo Gómez-González**

**Correo electrónico:** artugoga51@hotmail.com

*Recibido:* 23-I-2025; *aceptado:* 07-II-2025.

**Citar como:** Zayas-Hernández NG, Espitia-Hernández G, Sandoval-Gutiérrez JL, Hernández-Oropeza JL, Cueto-Robledo G, Moreno-Hoyos JF, et al. Guía de Práctica Clínica Mexicana de Hipertensión Pulmonar. *Neumol Cir Torax*. 2024; 83 (4):256-301. <https://dx.doi.org/10.35366/119398>



Artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Todos los autores tuvieron contribución igualitaria: contribuciones a la idea original y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, elaboración y revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito y aprobación final del sometimiento.

## REVISORES EXTERNOS DEL DOCUMENTO

**1. Ahtziri Yunuén Rodríguez Santos.**

Urgencias Médico-Quirúrgicas/Medicina Crítica/  
Fisiología Cardiopulmonar. Ciudad de México.

**2. Héctor Glenn Valdez López.**

Medicina Interna/Neumología/Medicina del  
Sueño. Monterrey, Nuevo León, México.

**3. Natllely Itzel Ruiz Gómez**

Reumatología. Ciudad de México, México.

**4. Hermenegildo Reyes Calderón**

Medicina Interna/Neumología. Ciudad de México, México.

**5. Carlos Jerjes Sánchez**

Cardiólogo. San Pedro Garza García, Nuevo León, México.

**6. Juan Francisco Castillo Sánchez**

Neumología.

**7. Juan José Orozco Gutiérrez**

Cardiología/Intervencionismo. Ciudad de México, México.

**8. Angélica Vargas Guerrero**

Reumatología. Ciudad de México, México.

**9. Antonio Gerardo Rojas Sánchez**

Medicina Interna/Medicina Crítica.  
Guadalajara, Jalisco, México.

**10. Karla Liliana Heredia Flores**

Neumología. Ciudad de México, México.

**11. Jonathan Álvarez Pinto**

Neumología. Guadalajara, Jalisco, México.

**12. Isabel Cristina Peralta Figueroa**

Medicina Interna/Cardiología. Ciudad  
Obregón, Sonora, México.

**13. Manuel de Jesús Díaz Verduzco**

Neumología. Culiacán, Sinaloa, México.

**14. Ricardo Botello Maraver**

Urgencias Médico-Quirúrgicas/Medicina Crítica.  
Aguascalientes, Aguascalientes, México.

**15. Eva del Carmen Palacios García**

Cardiología/Ecografía. Monterrey, Nuevo León, México.

**16. Erick Wadih Bringas Locela**

Neumología. Puebla, Puebla, México.

**17. Diego Andrés Ramírez Urizar**

Medicina Interna/Medicina Crítica/Fisiología  
Cardiopulmonar. Ciudad de Guatemala, Guatemala.

**18. Óscar Gabriel Jiménez Cabrera**

Neumología/Fisiología Cardiopulmonar.  
Ciudad de México, México.

**19. Julio César López Reyes**

Medicina Interna/Medicina Crítica/Fisiología  
Cardiopulmonar. Ciudad de México, México.

**20. José Alberto Cureño Arroyo**

Neumología. Torreón, Coahuila, México.

**21. Carlos Alfredo Narváez Oriani**

Cardiología/Ecografía.  
Ciudad de México, México.

**22. Manuel Ricaño Cal y Mayor**

Cardiología/Terapia Posquirúrgica Cardíaca.  
Ciudad de México, México.

**23. Leineth Amaya Bermúdez**

Neumología. Ciudad de México, México.

**24. Patricia Pérez Soriano**

Cardiología/Ecografía. Ciudad de México, México.

**25. Liliana de Jesús Bonola Gallardo**

Neumología/Fisiología Cardiopulmonar.  
Ciudad de México, México.

**26. Cipriano Colima Marín**

Medicina Interna. Morelia, Michoacán, México.

**27. Marisol Dueñas Sosa**

Ginecología y Obstetricia/Ginecología Crítica.  
Toluca, Estado de México, México.

**28. Esmeralda Aspuru García**

Neumología. Ciudad de México, México.

**29. Stefany García García**

Neumología. Ciudad de México, México.

- 30. Sergio Andrés Criales Vera**  
Radiología e Imagen. Ciudad de México, México.
- 31. Luis Felipe Alva López**  
Radiología e Imagen. Ciudad de México, México.
- 32. Mauricio Soulé Egea**  
Cirugía Cardiovascular. Ciudad de México, México.
- 33. Carla Ruby Moctezuma Velasco**  
Radiología e Imagen. Ciudad de México, México.
- 34. María Elena Cassaigne Guasco**  
Cardiología/Rehabilitación Cardíaca.  
Ciudad de México, México.
- 35. Araceli Carrillo Muñoz**  
Neumología. Ciudad de México, México.
- 36. Carlos Alberto Mérito Azpiri**  
Cardiología/Intervención. Ciudad de México, México.
- 37. Carlos Márquez García**  
Fisiología Cardiopulmonar. Ciudad de México, México.
- 38. Belinda Elizabeth González Díaz**  
Cardiología/Intervención. Ciudad de México, México.
- 39. Lilia Mercedes Sierra Galán**  
Cardiología. Ciudad de México, México.
- 40. Eduardo Fernández Campuzano**  
Medicina Interna. Ciudad de México, México.
- 41. María Berenice Torres Rojas**  
Neumología/Cardioneumología. Ciudad de México, México.
- 42. Marisol García César**  
Neumología/Cardioneumología. Ciudad de México, México.
- 43. Lizbeth Hernández Villa**  
Terapia Intensiva/Cardioneumología.  
Ciudad de México, México.
- 44. Dulce Iliana Navarro Vergara**  
Neumología/Cardioneumología. Ciudad de México, México.
- 45. Julio César Mendoza Pineda**  
Terapia Intensiva/Cardioneumología. Ciudad de México, México.
- 46. Iván Arturo Tapia León**  
Neumología/Cardioneumología. Ciudad de México, México.
- 47. Paul Palacios Moguel**  
Terapia Intensiva/Cardioneumología. Ciudad de México, México.
- 48. Carlos Felipe García Treminio**  
Cardiología, Cardioneumología. Ciudad de México, México.
- 49. Alicia Ramírez Rivera**  
Neumología. Monterrey, Nuevo León, México.
- 50. Julio César Robledo Pascual**  
Neumología. Villahermosa, Tabasco, México.
- 51. José Antonio García Cuéllar**  
Neumología. Ciudad de México, México.
- 52. Silvia Denise Ponce Campos**  
Neumología. Aguascalientes,  
Aguascalientes, México.
- 53. José de Jesús Rodríguez Andoney**  
Medicina Interna/Medicina Crítica/Fisiología  
Cardiopulmonar. Ciudad de México, México.
- 54. Arantxa Nava Suárez**  
Neumología. Ciudad de México, México.
- 55. Rodrigo Zebadúa Torres**  
Cardiología/Cardioneumología.  
Ciudad de México, México.
- 56. Mario Alejandro Díaz Pastrana**  
Cardioneumología. Instituto Nacional de Cardiología  
«Ignacio Chávez». Ciudad de México, México.
- 57. Guillermo Prisciliano Montes García**  
Neumología. Morelia, Michoacán, México.
- 58. Eduardo Rivero Sigarrosa**  
Medicina Interna/Medicina Crítica/Fisiología  
Cardiopulmonar. Ciudad de México, México.
- 59. Bricia Hernández López**  
Neumología. Pachuca, Hidalgo, México.
- 60. Lourdes Nava Gamiño**  
Neumología. Estado de México, México.
- 61. César Manuel Salazar Peña**  
Neumología. Irapuato, Guanajuato, México.
- 62. Arturo Orea Tejada**  
Cardiología. Ciudad de México, México.
- 63. Jorge Antonio Ramírez Arce**  
Neumología. Ciudad de México, México.
- 64. Hipólito Alfredo Pérez Sandoval**  
Cardiología. Ciudad de México, México.
- 65. Edgar Bautista Bautista**  
Neumología. Ciudad de México, México.
- 66. José J Elizalde González**  
Neumología. Ciudad de México, México.

**67. Carlos Enrique Morales Villanueva**

Medicina Interna/Neumología. Cuernavaca, Morelos, México.

**68. Mauricio Ariel Orozco Levi**

Neumología. Bucaramanga, Colombia.

**69. Carla Ximena Murillo Jauregui**

Neumología/Docencia de investigación/  
Fisiología Cardiopulmonar. La Paz, Bolivia.

**70. Vinicio de Jesús Pérez**

Associate Dean of MD Admissions, Stanford  
School of Medicine. Palo Alto, CA, USA.

**71. Consuelo Orighuela Sandoval**

Médico adjunto al Departamento de Cardiología y

Laboratorio de Ecocardiografía del INCMNSZ, presidenta  
de la SOME-ic. Ciudad de México, México.

**72. Edgar García Cruz**

Cardiólogo, ecocardiografista, intensivista  
cardiovascular, SIN 1, coordinador de cardiopatías  
congénitas del INCICH, expresidente del  
SOME-ic. Ciudad de México, México.

**73. José Padua**

Neumología, Centro Médico ABC.  
Ciudad de México, México.

**74. Gustavo Heresi**

Neumólogo, director del Departamento de Hipertensión  
Pulmonar, Cleveland Clinic. Cleveland, Ohio, USA.

**RESUMEN. Introducción:** la hipertensión pulmonar (HP) es un reto diagnóstico por sus síntomas inespecíficos y diversas etiologías. El diagnóstico debe seguir un orden, empleando cateterismo cardíaco derecho. El tratamiento se determina de acuerdo a la causa y gravedad de la enfermedad. **Objetivo:** actualizar los lineamientos para la clasificación, diagnóstico, tratamiento y referencia a centros especializados, de los pacientes con HP, con enfoque en el panorama mexicano. **Material y métodos:** se realizó actualización y adaptación de las guías de práctica clínica sobre HP, evaluadas mediante AGREE II. El grupo de desarrollo consistió en un grupo nuclear y un grupo ampliado. El grupo nuclear desarrolló un documento de enfoques, y realizó preguntas con esquema PI(E)CO, dando paso a búsquedas sistemáticas en la literatura, usando las bases de datos PubMed y EMBASE. El grupo nuclear evaluó la literatura con mejor calidad de evidencia y elaboró un documento con preguntas clínicas y propuesta de recomendaciones. Mediante metodología de consenso panel Delphi modificado, el grupo ampliado aprobó las recomendaciones en contenido y redacción, para luego añadirles un nivel de evidencia científica y grado de recomendación de acuerdo a la metodología SIGN. **Resultados:** se realizaron 45 recomendaciones relacionadas a clasificación, diagnóstico, tratamientos [no farmacológico, farmacológico (no específico y específico), de tipo intervencionista y quirúrgico], cuidados al final de la vida y criterios de referencia al especialista. **Conclusiones:** se cuenta con un documento actualizado, útil para los médicos que atienden a pacientes con HP.

**Palabras clave:** Guías de Práctica Clínica, medicina basada en evidencia, hipertensión pulmonar, diagnóstico, terapéutica, México.

**ABSTRACT. Introduction:** pulmonary hypertension (PH) is a diagnostic challenge because of its nonspecific symptoms and diverse etiologies. Diagnosis should follow an order, using right heart catheterization. Treatment is determined according to the cause and severity of the disease. **Objective:** to update the guidelines for the classification, diagnosis, treatment, and referral to specialized centers of patients with PH, focusing on the Mexican scenario. **Material and methods:** the existing clinical practice guidelines on PH, evaluated by AGREE II, were updated and adapted. The development group comprised a core group and an extended group. The core group developed a scope document, and conducted PI(E)CO questions, leading to systematic literature searches using PubMed and EMBASE databases. The core group evaluated the literature with the best quality of evidence and prepared a document with clinical questions and proposed recommendations. Using a modified Delphi panel consensus methodology, the extended group approved the recommendations in terms of content and wording, and then, the level of scientific evidence and grade of recommendation was added, according to the SIGN methodology. **Results:** 45 recommendations were made for classification, diagnosis, treatments [non-pharmacological, pharmacological (non-specific and specific), interventional, and surgical], end-of-life care, and referral criteria to the specialist. **Conclusions:** we provide an updated document, useful for physicians caring for patients with PH.

**Keywords:** Clinical Practice Guideline, evidence-based medicine, pulmonary hypertension, diagnosis, therapeutics, Mexico.

## Abreviaturas

- AA = aire ambiente.  
 AD = aurícula derecha.  
 AP = atrioseptostomía atrial  
 ARA II = antagonistas del receptor de angiotensina II.  
 ARE = antagonistas de los receptores de endotelina.  
 AS = atrioseptostomía atrial.  
 AVEC = apoyo vital extracorpóreo.  
 BCC = bloqueadores de los canales de calcio.  
 BMPR2 = receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2 (del inglés: *type 2 Bone Morphogenetic Protein Receptor*).  
 BNP = péptido natriurético cerebral (del inglés: *Brain Natriuretic Peptide*)  
 CCD = cateterismo cardíaco derecho.  
 CCI = cateterismo cardíaco izquierdo.  
 CF = clase funcional.  
 CHEST = Colegio Americano de Médicos de Tórax (acrónimo del inglés: *American College of Chest Physicians*)  
 CIA = Centros Integrales de Atención.  
 COMPERA = registro comparativo y prospectivo de terapias recién iniciadas para la hipertensión pulmonar (del inglés: *Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*).  
 D2VI = presión telediastólica del ventrículo izquierdo.  
 DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (del inglés: *Diffusing Lung Capacity for carbon monoxide (CO)*).  
 DM = diferencia de medias.  
 ECA = ensayo(s) clínico(s) aleatorizado(s).  
 ECG = electrocardiograma.  
 EF = exploración física.  
 ECI = enfermedad cardíaca izquierda.  
 EP = endarterectomía pulmonar.  
 EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
 EP = Endarterectomía pulmonar.  
 EPV = enfermedad pulmonar vascular.  
 ERS/ESC = Sociedad Europea Respiratoria/Sociedad Europea de Cardiología (del inglés: *European Respiratory Society/ European Society of Cardiology*)  
 ES = esclerosis sistémica.  
 ETC = enfermedades del tejido conectivo.  
 ERS/ESC = Sociedad europea de cardiología/Sociedad europea respiratoria (del inglés *European Society of Cardiology/ European Respiratory Society*).  
 ETT = ecocardiografía transtorácica.  
 EVC = enfermedad cardíaca valvular.  
 EVOP = enfermedad venooclusiva pulmonar.  
 FEVD = fracción de eyección ventricular derecha.  
 FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda.  
 GC = gasto cardíaco.  
 GD = grupo de desarrollo.  
 GMHP = Guía Mexicana de Hipertensión Pulmonar.  
 GPC = Guía(s) de Práctica Clínica.  
 GPRT = gradiente pico de regurgitación tricuspídea.  
 HAP = hipertensión arterial pulmonar.  
 HAPH = hipertensión arterial pulmonar hereditaria.  
 HAPI = hipertensión arterial pulmonar idiopática.  
 HC = historia clínica.  
 HCP = hemangiomas capilar pulmonar.  
 HP = hipertensión pulmonar.  
 HP-Apc = hipertensión pulmonar aislada poscapilar.  
 HP-CFPE = hipertensión pulmonar combinada con fibrosis pulmonar y enfisema.  
 HP-Cpc = hipertensión pulmonar combinada precapilar y poscapilar.  
 HP-ECI = hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda.  
 HP-EPI = hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial.  
 HP-EPOC = hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
 HPPRN = hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.  
 HPTC = hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico.  
 HR = cociente de riesgos (del inglés: *Hazard Ratio*).  
 IC = índice cardíaco.  
 IC95% = intervalo de confianza del 95%  
 ICFEC = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.  
 IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.  
 INR = razón internacional normalizada (del inglés: *International Normalised Ratio*)  
 IPDE5 = inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5.  
 IRC = insuficiencia renal crónica  
 IV = intravenoso.  
 IVS = índice de volumen sistémico.  
 IVTVD = índice de volumen telesistólico del ventrículo derecho  
 L2EIC1 = levantamiento segundo espacio intercostal izquierdo.  
 LR = cociente de probabilidad (del inglés: *Likelyhood Ratio*).  
 NF-κB = factor nuclear kappa B  
 NT-proBNP = fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral.  
 NYHA = Asociación para el Corazón de la ciudad de Nueva York (del inglés: *New York Heart Association*).  
 OMEC = oxigenación de membrana extracorpórea.  
 OMS = Organización Mundial de la Salud.  
 OMS/NYHA = Organización Mundial de la Salud/*New York Heart Association*.  
 ON = óxido nítrico.  
 OR = razón de momios o razón de probabilidades (del inglés: *Odds Ratio*).  
 PAD = presión de la aurícula derecha.  
 paO<sub>2</sub> = presión arterial de oxígeno.  
 PAP = presión de la arteria pulmonar.  
 PAPd = presión diastólica de la arteria pulmonar.  
 PAPm = presión media de la arteria pulmonar (en inglés: *median Pulmonary Arterial Pressure*).  
 PAPs = presión sistólica de la arteria pulmonar.  
 PAS = presión arterial sistólica.  
 PC6M = prueba de caminata de 6 minutos.  
 PCAP = presión en cuña de la arteria pulmonar.  
 PCPDE = pruebas cardiopulmonares durante el ejercicio.  
 PDE5 = fosfodiesterasa 5  
 PGI2 = prostaglandina I2.  
 PI(E)CO = acrónimo para: **P**regunta, **I**ntervención o **E**xposición, **C**omparación y **D**esenlaces (del inglés: **Outcomes**).  
 PImax = presión inspiratoria máxima  
 PIO<sub>2</sub> = presión inspirada de oxígeno.  
 PVA = prueba de vasodilatación aguda.  
 PVIFD = presión ventricular izquierda al final de la diástole.  
 PVR = pruebas de vasoreactividad.  
 PVY = presión venosa yugular.  
 REMEHIP = Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar  
 REVEAL = Registro estadounidense para evaluar el manejo temprano y a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (del inglés: *Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management*).  
 RS = revisión sistemática.  
 RVP = resistencia vascular pulmonar.  
 RVPI = resistencia vascular pulmonar indexada al área de superficie corporal.  
 SvcO<sub>2</sub> = saturación venosa central de oxígeno.

- sGC = guanilato ciclasa soluble (del inglés: *soluble Guanylate Cyclase*)  
 SOH = síndrome de obesidad-hipoventilación.  
 SvO<sub>2</sub> = saturación venosa de oxígeno.  
 TAPSE = excursión sistólica del anillo tricúspide (del inglés: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*)  
 TC = tomografía computarizada.  
 UW = unidades Wood.  
 V/P = ventilatorio-perfusor  
 VD = ventrículo derecho.  
 VI = ventrículo izquierdo.  
 VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.  
 VPN = valor predictivo negativo.  
 VPP = valor predictivo positivo.  
 VR = vasorreactividad.

## INTRODUCCIÓN

Considerada por mucho tiempo como una enfermedad poco frecuente, y catalogada dentro del rubro de «catastrófica», la hipertensión arterial pulmonar supone un reto diagnóstico para la comunidad médica debido a que sus síntomas son inespecíficos y por las diversas etiologías que la originan. El correcto diagnóstico debe seguir un orden y, aunque los métodos no invasivos como el ecocardiograma siguen siendo de mucha utilidad, el diagnóstico definitivo debe realizarse con un cateterismo cardíaco derecho (CCD). De esta forma, la hipertensión pulmonar (HP) se define como una presión media arterial pulmonar (PAPm) mayor a 20 mmHg.

Existen cinco grupos de HP:

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP).
2. HP asociada a cardiopatía izquierda.
3. HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia.
4. HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares [donde se destaca la HP por tromboembolismo crónica (HPTC)].
5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial.

A nivel mundial se estima que la prevalencia de hipertensión pulmonar es del 1% de la población, siendo los grupos 1 y 4 en los que nos enfocamos en este documento. Datos del Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar (REMEHIP) recientemente publicados, demuestran que en nuestro país vemos en mayor proporción a mujeres con mejor capacidad funcional y mejor perfil hemodinámico que en otros países, con una alta prevalencia, además, de cardiopatías congénitas.<sup>1</sup>

El avance en el conocimiento de los procesos fisiopatológicos de la HAP ha permitido que, actualmente, se tengan disponibles 12 medicamentos a nivel mundial, lo que convierte a la HAP en una enfermedad, si bien incurable, que pueda ser tratada de manera adecuada para permitir una mejor supervivencia en estos pacientes. Ante el elevado costo de estos medicamentos, es importante priorizar, a través de recomendaciones, un diagnóstico y tratamiento adecuados para la optimización de recursos.

En cuanto a la HPTC, es importante entender que es una enfermedad curable, por lo que estos pacientes se deben trasladar a un centro de referencia y no retrasar su tratamiento.

En nuestro país existen las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la HAP Primaria en el Adulto publicadas en 2011 (IMSS-433-11);<sup>2</sup> sin embargo, la clasificación clínica y sobre todo el manejo, se han modificado de manera sustancial. Estas modificaciones aunadas a la limitación en el acceso a medicamentos hacen imperativo el actualizar dichas guías.

Las guías que presentamos en esta ocasión son una actualización de las mencionadas del 2011 y una adaptación de las Guías de las sociedades europeas de Cardiología y Respiratoria publicadas en 2022 y en el simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar que se realizó en Barcelona en junio y julio de 2024. Nos centramos principalmente en los grupos 1 (HAP) y 4 (HPTC), presentando sus algoritmos de diagnóstico y tratamiento. Es importante señalar que estas guías fueron elaboradas por un grupo de expertos que incluyó diversas especialidades médicas como cardiología, neumología, medicina crítica y reumatología entre otras, pertenecientes a los diferentes los sistemas de salud de nuestro país.

Esperamos que sean de utilidad y ayuden a que los pacientes estén mejor diagnosticados y tratados.

## Definición

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad crónica, rápidamente progresiva, caracterizada por un estrechamiento de la vasculatura pulmonar, que produce aumentos en la resistencia vascular pulmonar (RVP), con una subsecuente disfunción ventricular derecha y, finalmente, la muerte. Aún con los avances en las líneas de tratamiento, se trata de una enfermedad incurable con una mediana de supervivencia de siete años.<sup>3</sup>

## Justificación de estas guías

La HP es una enfermedad rara que afecta a menos de uno de cada 2,000 individuos. Se cuenta con el Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar, que planeó un reclutamiento de 12 meses con cuatro años de seguimiento, con el objetivo de describir las características de los pacientes mexicanos (tanto adultos como pacientes pediátricos) con HP, concretamente de los grupos 1 y 4. Se inició en 2015 y terminó hasta octubre de 2017, se reclutaron 550 adultos, encontrando un 47% de casos nuevos y 53% de casos prevalentes.<sup>4</sup>

Un estudio realizado por George y colaboradores identificó una rápida aceleración en la mortalidad asociada a HP y en las tasas de egresos hospitalarios por este diagnóstico, incluyendo aquellos con HP debida a enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca izquierda, HP tromboembólica crónica

(HPTC) o combinaciones de estas afecciones. Puntualizó que es más frecuente el diagnóstico en aquellos de 85 años o más y señaló que, en gran parte de los pacientes con HP, las evaluaciones y tratamientos se realizaron por médicos comunitarios (esto es, no por especialistas ni en centros especializados en HP), y no se efectúan según los lineamientos de las guías dirigidas a hipertensión arterial pulmonar (HAP).<sup>5</sup>

Existen centros de expertos para HP en México; algunos de ellos ubicados en hospitales de tercer nivel de los principales sistemas de salud e institutos nacionales de salud. El trabajo conjunto entre médicos y pacientes ha dado como resultado la disponibilidad de directorios de médicos líderes, con opciones disponibles de tratamiento, que permiten la consolidación de centros de referencia para el manejo integral de la HP.<sup>6</sup> Se justifica una nueva revisión con enfoque en el panorama mexicano y se refuerza el dictamen de la Comisión de Salud de dos puntos de acuerdo, que exhortan a diversas autoridades a realizar acciones que permitan garantizar el derecho a la salud de personas con HAP, publicado el 7 de septiembre de 2021 por el Consejo de Salubridad General del país.<sup>7</sup>

### Patogénesis

La HAP se caracteriza por la remodelación y estrechamiento de la luz de los vasos pulmonares; mientras que las lesiones plexiformes son características de una patología crónica. Estos fenómenos se traducen en alteraciones hemodinámicas como el incremento en la resistencia vascular pulmonar y de forma consecuente, disfunción del ventrículo derecho e insuficiencia cardíaca derecha. La disnea de grandes a pequeños esfuerzos es el síntoma inicial, cuando la circulación pulmonar está afectada en el 60% del total.<sup>8</sup>

### MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de estas Guías Mexicanas sobre Hipertensión Pulmonar (GMHP), se seleccionó un grupo de desarrollo del documento, compuesto por un comité ejecutivo (AGG, GEH), un grupo nuclear [un conjunto de ocho neumólogos, dos metodólogos y un coordinador general (AGG)], y un grupo ampliado (neumólogos representantes de diferentes regiones del país e instituciones de salud). Con el grupo nuclear se desarrolló un documento de enfoques (también llamado *SCOPE*) para definir los alcances del trabajo en cuanto a los contenidos que abarcaría. Esto permitió realizar preguntas que guiaron cada área propuesta para las guías, empleando el esquema PI(E)CO, y con base en ello ejecutar una búsqueda sistemática de la literatura mediante el empleo de las bases de datos PubMed y EMBASE. Los metodólogos se encargaron de identificar y evaluar la calidad de las guías de práctica clínica existentes mediante el instrumento AGREE II.<sup>9</sup>

**Tabla 1:** Ejemplo de escala de puntuación (Likert) de panel Delphi.

| Marque su respuesta con una X.  |  |
|---|--|
| 1 Totalmente en desacuerdo  |  |
| 2 Fuertemente en desacuerdo   |  |
| 3 Desacuerdo  |  |
| 4 Ligeramente en desacuerdo   |  |
| 5 Indiferente   |  |
| 6 Ligeramente de acuerdo  |  |
| 7 De acuerdo  |  |
| 8 Fuertemente de acuerdo  |  |
| 9 Totalmente de acuerdo   |  |
| Argumente su respuesta con base en su experiencia clínica, valores y preferencias de los pacientes: |  |

Es obligatorio incluir un argumento en cada respuesta, no importando su calificación numérica.

El grupo nuclear, tras evaluar la literatura médica con mejor calidad de evidencia y las guías de práctica clínica existentes, pudo elaborar un documento inicial que contuviera las preguntas clínicas y las propuestas de recomendaciones. Este documento fue presentado al grupo ampliado para su evaluación mediante metodología de panel Delphi modificado, que consiste en un proceso de repetición de propuestas y opiniones entre los miembros del grupo de desarrollo, quienes emiten un valor numérico, señalando el grado de acuerdo acerca del contenido del material presentado a evaluación (en este caso los contenidos de estas guías) y emitiendo una calificación, utilizando una escala ordinal de tipo Likert de nueve puntos (con valores mínimos de 1 que equivale a «totalmente en desacuerdo», a un máximo de 9 que significa «totalmente de acuerdo»), según el formato desarrollado en *UCLA-Rand Corporation*.<sup>10</sup> Las categorías de respuesta en esta escala, se agrupan en tres regiones de respuesta (1-3 = «desacuerdo»; 4-6 = «ni acuerdo, ni desacuerdo»; 7-9 = «acuerdo»). Además de la asignación de la calificación anterior, también se solicitó a los participantes del panel de expertos clínicos incluir, en formato de texto libre, las observaciones aclaratorias de respaldo a su voto particular y/o comentarios críticos para cada pregunta/recomendación(es) (impugnación, propuesta de cambio, etcétera) (se ilustra en la *Tabla 1*, un ejemplo de este tipo de calificación).

La estadística que se aplicó al panel Delphi modificado fue de tipo descriptivo, sobre el conjunto de respuestas del grupo, calculando medidas de tendencia central y dis-

persión de las calificaciones de los expertos empleando la escala de Likert. Para aprobar las recomendaciones y textos de soporte del documento, se definió el «nivel de consenso» alcanzado por los panelistas, según los siguientes criterios: 1) *Consenso en acuerdo*: si el valor de la mediana es mayor o igual a 7; 2) *Consenso en desacuerdo*: si el valor es menor o igual que 3; y 3) *No Consenso*: si el valor está entre 4 y 6.

Se realizaron dos rondas de evaluación. Durante la primera ronda del panel, el grupo de desarrollo decidió retirar las preguntas en relación al empleo de compuestos experi-

mentales para el tratamiento de la HP, pues su empleo aún no está aprobado por autoridades sanitarias del país. Las preguntas 4, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 19 y 22 no alcanzaron un porcentaje de acuerdo por el grupo de desarrollo mayor al 70%, por lo que se enviaron a segunda ronda de panel Delphi (ver Apéndice 1).

En la segunda ronda, se dividió la pregunta 2 en A y B para distinguir los grupos de HP por perfiles hemodinámicos, pre y poscapilar. La pregunta 15 se dividió en cuatro para señalar específicamente agentes terapéuticos. Se realizaron ajustes en

**Tabla 2:** Evaluación de calidad de la evidencia. Sistema *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 50).

| Niveles de evidencia   | Interpretación   |
|------------------------|--|
| 1++                    | Metaanálisis de alta calidad, RS de ECA o ECA de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos  |
| 1+                     | Metaanálisis bien realizados, RS de ECA o ECA bien realizados con poco riesgo de sesgos  |
| 1–                     | Metaanálisis, RS de ECA o ECA con alto riesgo de sesgos  |
| 2++                    | RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal  |
| 2+                     | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal   |
| 2–                     | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal   |
| 3                      | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos   |
| 4                      | Opinión de expertos  |
| Grado de recomendación | Interpretación   |
| A                      | Al menos un metaanálisis, RS o ECA clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos                             |
| B                      | Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+ |
| C                      | Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++       |
| D                      | Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+  |

Es importante resaltar que el grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia en la cual se ha basado la recomendación clínica. No refleja la importancia clínica de la recomendación.

ECA = ensayo(s) clínico(s) aleatorizado(s). RS = revisión sistemática.

**Tabla 3:** Formas de recomendación.

| Evidencia y consenso clínico  | Recomendación   |
|---|---|
| Consecuencias indeseables que claramente superan los beneficios                                 | Recomendación fuerte en contra  |
| Consecuencias indeseables que probablemente superen los beneficios                              | Recomendación condicional en contra   |
| El balance entre consecuencias indeseables y beneficios clínicos está equilibrado o es incierto | Recomendación para realizar investigación y posiblemente recomendación condicionada para uso en estudios clínicos |
| Beneficios clínicos que probablemente superen a las consecuencias indeseables                   | Recomendación condicional a favor   |
| Beneficios clínicos que claramente superen a las consecuencias indeseables                      | Recomendación fuerte a favor  |

la sintaxis y redacción de recomendaciones de las preguntas 3, 9, 11, 12, 14, 16, 19 y 22. No se eliminó ninguna otra pregunta en esta ronda, alcanzando un porcentaje de acuerdo de al menos 70% en todas las preguntas/recomendaciones por el grupo de desarrollo de estas guías (ver Apéndice 2).

Posterior a estos pasos, se añadió un nivel de evidencia científica y un grado de recomendación, de acuerdo con la metodología del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Tablas 2 y 3)*.<sup>11</sup> Tras la recogida de estas recomendaciones, se elaboró un borrador final que sería evaluado por colaboradores externos, expertos en el área de estudio, que dio a su vez, paso al documento final.

En el Apéndice 3, se presenta un resumen de todas las recomendaciones de estas guías, con sus niveles de evidencia y formas de recomendación.

## RESULTADOS

### Sección 1. CLASIFICACIONES

#### Pregunta 1:

**¿Cuál es la clasificación clínica para hipertensión pulmonar?**

#### Recomendación

**En estas guías, se emplea la clasificación clínica de la Guía de Práctica Clínica Europea 2022 sobre HP. NIVEL DE EVIDENCIA: 4. GRADO DE RECOMENDACIÓN D. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

#### Texto de soporte

El propósito de la clasificación clínica es agrupar las diferentes condiciones clínicas asociadas a HP, con base en mecanismos fisiopatológicos similares, cuadros clínicos, sus características hemodinámicas y tratamiento.<sup>12</sup>

#### GRUPO 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP).

- 1.1. Idiopática.
  - 1.1.1. No respondedores a la prueba de vasorreactividad.
  - 1.1.2. Respondedores agudos a la prueba de vasorreactividad.
- 1.2. Hereditaria.
- 1.3. Asociada a fármacos o toxinas.
- 1.4. Asociada con:
  - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo (ETC).
  - 1.4.2. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- 1.4.3. Hipertensión portal.
- 1.4.4. Cardiopatías congénitas.
- 1.4.5. Esquistosomiasis.

- 1.5. HAP con características de afectación venosa o capilar [enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)].
- 1.6. HP persistente del recién nacido.

#### GRUPO 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda (ECI).

- 2.1. Insuficiencia cardíaca.
  - 2.1.1. Con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada.
  - 2.1.2. Con FEVI media o ligeramente disminuida.
- 2.2. Valvulopatías.
- 2.3. Entidades cardiovasculares congénitas o adquiridas que causan HP poscapilar.

#### GRUPO 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia.

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfisema.
- 3.2. Enfermedad pulmonar restrictiva.
- 3.3. Enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo.
- 3.4. Síndromes de hipoventilación.
- 3.5. Hipoxia sin enfermedad pulmonar (por ejemplo: gran altitud).
- 3.6. Enfermedades del desarrollo pulmonar.

#### GRUPO 4. HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares.

- 4.1. HP por tromboembolismo crónico (HPTC).
- 4.2. Otras obstrucciones de la arteria pulmonar.

#### GRUPO 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial.

- 5.1. Trastornos hematológicos.
- 5.2. Trastornos sistémicos.
- 5.3. Trastornos metabólicos.
- 5.4. Insuficiencia renal crónica (IRC) con o sin hemodiálisis.
- 5.5. Microangiopatía pulmonar trombótica tumoral.
- 5.6. Mediastinitis fibrosante.

#### Pregunta 2A:

**¿Cuáles son los grupos de HP por perfil hemodinámico precapilar?**

**Pregunta 2B:**  
**¿Cuáles son los grupos de HP por perfil hemodinámico poscapilar?**

*Recomendación*

**El grupo de desarrollo de la GMHP se adapta a la clasificación de la revisión del 2022 de la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea Respiratoria/Sociedad Europea de Cardiología (ERS/ESC) sobre HP. Los grupos con perfil precapilar son 1, 3, 4 y 5. Los grupos con perfil poscapilar, grupo 2 y 5. NIVEL DE EVIDENCIA: 4. GRADO DE RECOMENDACIÓN: D. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

*Texto de soporte*

En sujetos sin enfermedad, la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) en reposo es de aproximadamente  $14.0 \pm 3.3$  mmHg; dos desviaciones estándar por encima de este valor de media, indicarían que la PAPm  $> 20$  mmHg es el umbral para la presión anormal de la arteria pulmonar (por encima del percentil 97.5).<sup>13,14</sup>

Durante el sexto simposio mundial en HP, se propuso definirla como una PAPm  $> 20$  mmHg. Al mismo tiempo, dadas las limitaciones en la evidencia, se declinó la identificación de una definición clínica de HP con el ejercicio hasta que se cuente con mayor información al respecto.<sup>14</sup>

Desde el punto de vista pediátrico, la definición emplea un ajuste de acuerdo al área de superficie corporal de la RVP [en unidades Wood (UW)] o en relación a la resistencia vascular sistémica (Rp/Rs), lo que podría ser una mejora, pues los infantes sanos o los niños pequeños fácilmente alcanzan el umbral de RVP de 3 UW.<sup>15</sup>

Debido a la falta de información confiable en relación con la relevancia pronóstica de los cambios hemodinámicos en la PAPm o la RVP durante el ejercicio, una entidad nosológica como la HP del ejercicio no está definida en las guías de práctica clínica sobre HP.<sup>15,16</sup>

Los criterios para definir los distintos tipos de HP son:

1. *HP precapilar*: presión en cuña de la arteria pulmonar (PCP)  $\leq 15$  mmHg con PAPm  $> 20$  mmHg y RVP  $\geq 2$  UW (correspondiendo a grupos 1, 3, 4 y 5).
2. *HP poscapilar aislada*: PCP  $> 15$  mmHg, con PAPm  $> 20$  mmHg y RVP  $< 2$  UW (correspondiendo a grupos 2 y 5).
3. *HP pre y poscapilar combinadas*: PCP  $> 15$  mmHg con PAPm  $> 20$  mmHg y RVP  $\geq 2$  UW (correspondiendo a grupos 2 y 5).<sup>14</sup>

**Pregunta 3:**

**¿Qué escala de clase funcional es empleada en la HP?**

*Recomendación*

**Se emplea la escala de clase funcional de la Organización Mundial de la Salud/New York Heart Association (OMS/NYHA) modificada, para evaluar la HP y la modificación 2022 de la ERS/ESC. NIVEL DE EVIDENCIA: 4. GRADO DE RECOMENDACIÓN: D. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

*Texto de soporte*

La clase funcional (CF) permite la diferenciación del estado del paciente con base en sus síntomas, al referir distinciones entre síntomas que se presenten desde la actividad física mayor a lo ordinario, hasta la dificultad para respirar durante el reposo (Tabla 4). Es una herramienta clínica y simple, que se usa para instalar una terapia o modificar alguna decisión de tratamiento. Los pacientes con CF I o II tienen mejor pronóstico que aquellos con CF III o IV.<sup>17</sup>

La mejora en la CF impacta en los desenlaces de supervivencia, sin importar la causa y/o el momento del diagnóstico. Los pacientes se reevalúan constantemente para continuar con determinados tratamientos o indicar escalamientos de los mismos.<sup>18</sup>

**Tabla 4:** Clasificación OMS/NYHA.

|  |
|--|
| <b>Clase I:</b> pacientes con HP, pero sin limitaciones durante la actividad física. La actividad física no causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope   |
| <b>Clase II:</b> pacientes con HP que presentan una ligera limitación de la actividad física. Se sienten cómodos al reposo. La actividad física ordinaria provoca disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope   |
| <b>Clase III:</b> pacientes con HP que presentan una marcada limitación de la actividad física. Se sienten cómodos al reposo. Una actividad inferior a la ordinaria provoca disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope   |
| <b>Clase IV:</b> pacientes con HP con incapacidad para realizar cualquier actividad física sin presentar síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. La disnea y/o la fatiga pueden estar presentes incluso en reposo. Las molestias aumentan con cualquier actividad física |

**Pregunta 4:****¿Cuáles son las escalas de riesgo de HAP?***Recomendación*

**El grupo de desarrollo de esta GMHP, recomienda estratificar al paciente cada 3-4 meses, de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de la ERS/ESC 2022 y la escala de REVEAL Lite 2 propuesta por el grupo americano. La estratificación inicial se hará con el sistema de tres estratos (bajo, intermedio y alto) y el seguimiento, con el sistema de 4 estratos (riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto). NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: D. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

*Texto de soporte*

Las estrategias de tratamiento están íntimamente ligadas a la gravedad de los pacientes recientemente diagnosticados con HAP; al mismo tiempo, las recomendaciones para el escalamiento del tratamiento tienen fundamento en las condiciones de los pacientes tras un período preespecificado de terapia.<sup>16</sup> Tanto la evaluación inicial como la respuesta al tratamiento (seguimiento) están basadas en un abordaje multiparamétrico para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio o alto, para una mortalidad a un año. Este riesgo se basa en parámetros clínicos, funcionales, capacidad de ejercicio, variables ecocardiográficas y hemodinámicas.<sup>19</sup>

Las evaluaciones integrales de riesgo proporcionan un pronóstico de la enfermedad que, además, darán lugar a recomendaciones acerca de medidas generales, terapias de apoyo y, de acuerdo al caso, monoterapia, terapia inicial y de combinación secuencial, así como terapias intervencionistas;<sup>19</sup> así pues, permite la toma de decisiones individualizadas para tratamiento. Estas escalas de riesgo clínicas ayudan a identificar a los pacientes en quienes sea probable la aparición de eventos que denoten un empeoramiento clínico, lo que, a su vez, se puede aplicar en el enriquecimiento de ensayos clínicos (para alcanzar tamaños de muestra, reducir costos y acortar la duración de estos estudios) al preseleccionar pacientes con el potencial de presentar criterios de valoración.<sup>20</sup>

Los factores de riesgo que predicen supervivencia se dividen en: *modificables* [por ejemplo: distancia de caminata de seis minutos (PC6M), la CF, el péptido cerebral natriurético (BNP) y las hospitalizaciones] y *no modificables* (por ejemplo: genómica, edad, género, causa de la HAP, comorbilidades).<sup>3,15</sup>

Respecto a estos factores, vale la pena señalar:

**Género:** el género masculino es un indicador de mal pronóstico.<sup>21</sup>

**Edad:** los pacientes mayores de 60 años han mostrado un incremento en la mortalidad.<sup>22</sup>

**Causa de la HAP:** la esclerosis sistémica (ES) presenta un peor pronóstico en comparación con otras causas de HAP.<sup>23</sup>

**Genómica:** aquellos pacientes con mutaciones en el receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II (BMP2) pueden expresar un fenotipo más grave y tener un peor pronóstico por la enfermedad.<sup>24</sup>

**PC6M:** este factor tiene valor pronóstico en determinaciones basales, pero por sí mismo tiene un valor limitado para evaluar el estado clínico más allá de la determinación basal. La mejora en la distancia  $\geq 41.8$  m se correlaciona con menores momios de un evento clínico a las 12 semanas, pero cuenta sólo para el 22% de la valoración del efecto del tratamiento. Es importante entender que el efecto en la mejoría de la PC6M sobre el pronóstico de los pacientes es menor que el efecto de un empeoramiento en este factor.<sup>25</sup>

**BNP:** Un estudio mostró que los pacientes con BNP basal  $\leq 340$  pg/mL tienen un riesgo de mortalidad a cinco años significativamente menor que aquellos con un valor mayor (HR 3.6; IC95% 3.0-4.2,  $p < 0.001$ ). En este mismo estudio, se mostró que la reducción dentro de los primeros 15 meses tras la incorporación del ensayo, estaba asociada con una disminución del 40% en el riesgo de mortalidad, y que el aumento en el BNP estaba asociado con un incremento 3.2 veces mayor de mortalidad.<sup>26</sup>

**Hospitalizaciones:** De acuerdo a un análisis multivariable de los datos extraídos del estudio REVEAL, las hospitalizaciones por todas las causas en los últimos seis meses, son predictores independientes de muerte y hospitalizaciones recurrentes (52.4%) (HR 1.39,  $p = 0.015$ ) y están asociadas a una peor supervivencia a tres años ( $56.8 \pm 3.5\%$ , contra  $67.8 \pm 3.6\%$ ,  $p = 0.037$  entre las hospitalizaciones relacionadas con HAP contra las hospitalizaciones no relacionadas con la enfermedad).<sup>27</sup>

A lo largo del tiempo han existido calculadoras y fórmulas para predecir criterios de valoración clínicos, como:

1. El registro de HP primaria de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.<sup>28</sup>
2. La ecuación de riesgo del registro de la red francesa de HP.<sup>29</sup>
3. La ecuación de conexión de HP.<sup>30</sup>
4. El puntaje de riesgo escocés.<sup>31</sup>
5. La ecuación y puntuación de riesgo del registro estadounidense para evaluar el manejo temprano y a largo plazo de la HP (REVEAL, REVEAL 2.0, REVEAL Lite).<sup>32</sup>
6. El registro comparativo y prospectivo de terapias recién iniciadas para la HP (COMPERA).<sup>33</sup>
7. La tabla de riesgo de la Guía de Práctica Clínica de la ERS/ESC (versión actual de 2022).<sup>16</sup>

La ecuación y puntuación REVEAL se derivó de una cohorte de 2,716 pacientes, que empleó 12-14 parámetros modificables y no modificables medidos a nivel basal, evaluando la probabilidad de supervivencia a 12 meses (en cinco

estratos) en pacientes con HAP idiopática (HAPI) incidente y prevalente y pacientes con HAP asociada; para el cálculo de riesgo adicional a otro año, esta evaluación empleó 2,529 pacientes. Define *bajo riesgo*, una puntuación  $\leq 7$ , *intermedio* de 8 a 9 y *alto*  $\geq 10$ ; y señala la mortalidad a un año en los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto a  $\leq 2.6$ ,  $7$  y  $\geq 10.7\%$ , respectivamente.<sup>32</sup> Existe una versión 2.0 de esta ecuación de riesgo, refinada de su versión original, que incluye las hospitalizaciones por todas las causas en los últimos seis meses

y la tasa estimada de filtrado glomerular.<sup>34</sup> Sus limitaciones incluyen: un corto período de predicción y el gran número de variables requeridas (Tabla 5).

La Guía de Práctica Clínica de 2022 de la ERS/ESC<sup>12</sup> sobre HAP, utiliza una evaluación de riesgo de los pacientes con la enfermedad, empleando una estratificación multi-dimensional de acuerdo variables clínicas modificables, funcionales, de ejercicio, bioquímicas, ecocardiográficas y hemodinámicas (Tabla 6). Cabe aclarar que, aunque se

**Tabla 5:** Variables y puntuación de REVEAL 2.0 y REVEAL Lite 2.

| Parámetro  | REVEAL 2.0 (13 variables)   |    | REVEAL Lite 2 (6 variables)  |
|--|---|----|------------------------------|
| Causa  | Enfermedad del tejido conectivo   | +1 | Incluida                     |
|  | Hipertensión portopulmonar  | +1 |                              |
|  | Hereditaria   | +2 |                              |
| Datos demográficos   | Hombres > 60 años   | +2 | Incluida                     |
| Insuficiencia renal  | Tasa estimada de filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> o definida por juicio clínico si la tasa anterior no está disponible | +1 | —                            |
| Clase funcional OMS/NYHA                                       | CF I  | -1 | —                            |
|  | CF III  | +1 |                              |
|  | CF IV   | +2 |                              |
| Hospitalización por todas las causas en los 6 meses anteriores |   | +1 | Incluida                     |
| Signos vitales   | PAS < 110 mmHg  | +1 | —                            |
|  | FC > 96 lpm   | +1 |                              |
| PC6M   | $\geq 440$ min  | -2 | —                            |
|  | 320 - < 440 min   | -1 |                              |
|  | 165 a 319 min   | 0  |                              |
|  | < 165 min   | +1 |                              |
| BNP/NT-proBNP  | BNP < 50 pg/mL o NT-proBNP < 300 pg/mL  | -2 | —                            |
|  | BNP 50 a 199 pg/mL  | 0  |                              |
|  | BNP 200 - < 800 pg/mL   | +1 |                              |
|  | BNP $\geq 800$ pg/mL o NT-proBNP $\geq 1,100$ pg/mL   | +2 |                              |
| Ecocardiograma   | Derrame pericárdico   | +1 | Incluida                     |
| Pruebas de función pulmonar                                    | Porcentaje de la DLCO predicha < 40%  | +1 | Incluida                     |
| Cateterización de corazón derecho dentro del primer año        | Presión auricular media > 20 mmHg   | +1 | Incluida                     |
|  | RVP < 5 unidades Wood   | -1 |                              |
| Total  | Suma de las puntuaciones  | +6 | Suma de las puntuaciones: +6 |

BNP = péptido natriurético cerebral (*Brain Natriuretic Peptide*). CF = clase funcional. DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (*Diffusing Lung Capacity for Carbon Monoxide*). FC = frecuencia cardíaca. lpm = latidos por minuto. NT-proBNP = fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. PAS = presión arterial sistólica. PC6M = distancia de caminata de 6 minutos. REVEAL = registro estadounidense para evaluar el manejo temprano y a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (*Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management*). RVP = resistencia vascular pulmonar.

Tomada de: Benza et al.<sup>34</sup>

Traducida al español por el grupo de trabajo de la GMHP.

**Tabla 6:** Evaluación de riesgo de hipertensión arterial pulmonar (HAP) de la Guía de Práctica Clínica de la ESC/ERS 2022.

| Determinantes del pronóstico (mortalidad estimada a un año) | Riesgo   |   |   |
|---|--|---|---|
|   | Bajo < 5%  | Intermedio 5-20%  | Alto > 20%  |
| Signos clínicos de IC derecha                               | Ausentes   | Ausentes  | Presentes   |
| Progresión de los síntomas                                  | No   | Lenta   | Rápida  |
| Síncope   | No   | Ocasional   | Repetitivo  |
| Clase funcional OMS   | I, II  | III   | IV  |
| PC6M (m)  | > 440  | 165-440   | < 165   |
| Pruebas de ejercicio cardiopulmonar                         | VO <sub>2</sub> pico > 15 mL/min/kg (65% predicho). Pendiente de VE/VCO <sub>2</sub> < 36                          | VO <sub>2</sub> pico 11-15 mL/min/kg (35-65% predicho). Pendiente de VE/VCO <sub>2</sub> 36-44                          | VO <sub>2</sub> pico < 11 mL/min/kg (< 35% predicho). Pendiente de VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 44                         |
| Biomarcadores: BNP o NT-proBNP                              | BNP < 50 ng/L<br>NT-proBNP < 300 ng/L  | BNP 50-800 ng/L<br>NT-proBNP 300-1,100 ng/L   | BNP > 800 ng/L<br>NT-proBNP 1,100 ng/L  |
| Ecocardiografía   | Área de la AD < 18 cm <sup>2</sup><br>TAPSE/PAPs > 0.32 mm/mmHg<br>Sin derrame pericárdico                         | Área de la AD 18-26 cm <sup>2</sup><br>TAPSE/PAPs > 0.19-0.32 mm/mmHg<br>Mínimo derrame pericárdico                     | Área de la AD > 26 cm <sup>2</sup><br>TAPSE/PAPs < 0.19 mm/mmHg<br>Con derrame pericárdico                          |
| Resonancia magnética cardíaca                               | FEVD > 54%<br>IVS > 40 mL/m <sup>2</sup><br>IVTVD < 42 mL/m <sup>2</sup>   | FEVD 37-54%<br>IVS 26-40 mL/m <sup>2</sup><br>IVTVD 42-54 mL/m <sup>2</sup>   | FEVD < 37%<br>IVS < 26 mL/m <sup>2</sup><br>IVTVD > 54 mL/m <sup>2</sup>  |
| Pruebas hemodinámicas                                       | PAD < 8 mmHg<br>Índice cardíaco ≥ 2.5 L/min/m <sup>2</sup><br>IVS > 38 mL/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> > 65% | PAD 8-14 mmHg<br>Índice cardíaco 2.0-2.4 L/min/m <sup>2</sup><br>IVS 31-38 mL/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> 60-65% | PAD > 14 mmHg<br>Índice cardíaco < 2.0 L/min/m <sup>2</sup><br>IVS < 31 mL/m <sup>2</sup><br>SvO <sub>2</sub> < 60% |

AD = aurícula derecha. BNP = péptido natriurético cerebral. ERS/ESC = Sociedad Europea Respiratoria/Sociedad Europea de Cardiología (*European Respiratory Society/European Society of Cardiology*). FEVD = fracción de expulsión del ventrículo derecho. IC = insuficiencia cardíaca. IVS = índice volumen sistólico. IVTVD = volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado. NT-proBNP = fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. OMS = Organización Mundial de la Salud. PAD = presión de aurícula derecha. PAPs = presión sistólica de arteria pulmonar. PC6M = distancia de caminata de 6 minutos. SvO<sub>2</sub> = saturación venosa mixta de oxígeno. TAPSE = excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo. VCO<sub>2</sub> = producción de dióxido de carbono. VE = volumen exhalado. VO<sub>2</sub> = consumo pico de oxígeno.

realizó para HAP, se ha trasladado a pacientes del grupo 4. Por otra parte, proporciona cuatro categorías de riesgo: bajo, bajo-intermedio, intermedio-alto y alto, con base en una mortalidad esperada a un año.<sup>16</sup> Las limitaciones de la tabla de riesgo de esta guía de práctica clínica son: el «traslape de pacientes» con parámetros pronósticos que pertenecen a más de una designación de riesgo, además, que la mayoría de las variables han sido validadas en HAP.

Derivado de la misma guía de práctica clínica,<sup>12</sup> se propone una herramienta de evaluación en cuatro estratos de riesgo, que se expone en la [Tabla 7](#).

Un análisis retrospectivo de tres grandes registros clínicos proporcionó una validación independiente de estos abordajes de riesgo y mostró un impacto en la supervivencia a cinco años y la supervivencia libre de trasplante, en relación con la categoría de estratificación de riesgo a nivel basal y durante el primer seguimiento.<sup>35</sup> Las variables con mayor rendimiento en estos análisis de registro fueron: la CF de la OMS/NYHA, la PC6M, los niveles plasmáticos de BNP o

de la fracción N terminal del propéptido BNP (NT-proBNP), el índice cardíaco, la presión de la aurícula derecha (AD) y la saturación venosa mixta de oxígeno, medidas a nivel basal y durante el primer seguimiento ([Tabla 6](#)).

Todos los métodos de evaluación de riesgo tienen limitaciones: la naturaleza retrospectiva de los análisis de validación (en los cuales no hubo una recolección de datos estandarizada, con datos perdidos y pérdidas en el seguimiento); no se recolecta sistemáticamente información sobre variables ecocardiográficas, de imágenes de resonancia magnética cardíaca o pruebas de ejercicio cardiopulmonar y la no inclusión de otras variables pronósticas como: hemoptisis, dilatación aneurismática de la arteria pulmonar con compresión de órganos torácicos, arritmias, etcétera.<sup>19</sup> Tienen, además, un valor predictivo basal de acuerdo a criterios hemodinámicos con variables no invasivas, y en el seguimiento de los pacientes con tres variables (no invasivas) que son: la CF I y II, la PC6M y la medición del BNP/NT-pro-BNP.

Diferencias de las dos escalas (Tabla 8).

Recomendaciones

## Sección 2. DIAGNÓSTICO

### Pregunta 5:

**¿La disnea, cansancio, dolor precordial, tos, síncope, desdoblamiento del 2do ruido, soplo tricuspídeo intenso y edema periférico, son signos y síntomas que hacen la sospecha de HP?**

La historia clínica y exploración física son sólo parte del algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de HP y no se deben utilizar como parámetros únicos de evaluación. Se deben confirmar estos datos como sospecha de la enfermedad y obliga, en caso de no haber causa asociada o persistir a pesar del manejo, a la aplicación del abordaje diagnóstico. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+.

Tabla 7: Estratos de riesgo para hipertensión pulmonar.

| Determinantes de pronóstico | Riesgo        |                   |                      |                  |
|-----------------------------|---------------|-------------------|----------------------|------------------|
|                             | Bajo          | Bajo-intermedio   | Intermedio-alto      | Alto             |
| Puntos asignados            | 1             | 2                 | 3                    | 4                |
| CF-OMS                      | I o II        | —                 | III                  | IV               |
| PC6M (m)                    | > 440         | 320-440           | 165-319              | < 165            |
| BNP o NT-proBNP (pg/L)      | < 50<br>< 300 | 50-199<br>300-649 | 200-800<br>650-1,100 | > 800<br>> 1,100 |

BNP = péptido natriurético cerebral (*Brain Natriuretic Peptide*). CF = clase funcional. NT-proBNP = fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. OMS = Organización Mundial de la Salud. PC6M = distancia de caminata de 6 minutos.

Tabla 8: Comparación de las evaluaciones de la calculadora REVEAL y la tabla de riesgo ERS/ESC para hipertensión arterial pulmonar.

| Modalidad de evaluación                          | Calculadora REVEAL | Tabla de riesgo ERS/ESC |          |         |
|--|--------------------|-------------------------|----------|---------|
|  |                    | Sueca                   | Francesa | COMPERA |
| Población (N)                                    | 2,716              | 530                     | 1,017    | 1,588   |
| Facilidad de uso                                 | ✓                  | ✓                       | ✓        | ✓       |
| Variables (n)                                    | 12                 | 13                      | 13       | 13      |
| Derivada de opiniones de expertos                | X                  | ✓                       | ✓        | ✓       |
| Derivada de análisis multivariable               | ✓                  | X                       | X        | X       |
| Requerimiento de parámetros invasivos            | X                  | X                       | X        | X       |
| Aplicable a todos los tipos de HAP               | ✓                  | X                       | X        | X       |
| Aplicable a pacientes con reciente diagnóstico   | ✓                  | ✓                       | ✓        | ✓       |
| Aplicable a pacientes previamente diagnosticados | ✓                  | X                       | X        | X       |
| Indicador de variables ausentes                  | ✓                  | X                       | X        | X       |
| Ponderación de variables                         | ✓                  | X                       | X        | X       |
| Probada en una cohorte de derivación grande      | ✓✓✓                | ✓                       | ✓✓       | ✓✓      |
| Validación interna ( <i>bootstrapping</i> )      | ✓                  | X                       | X        | X       |
| Validación externa subsecuente                   | ✓✓✓✓               | X                       | X        | X       |
| Discriminatoria a nivel individual               | ✓                  | X                       | X        | X       |
| Discriminatoria a todos los niveles de riesgo    | ✓                  | ✓X                      | ✓X       | ✓X      |

ERS = Sociedad Europea Respiratoria (*European Respiratory Society*). ESC = Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology*).

## GRADO DE RECOMENDACIÓN: D. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.

### Texto de soporte

Los signos y síntomas de la HP no son específicos. Típicamente se presentan: disnea al realizar ejercicio y fatiga, que progresan con el tiempo hasta el desarrollo de HP severa con insuficiencia ventricular derecha manifiesta. Los pacientes con una causa subyacente de HP pueden desarrollar signos y síntomas del trastorno causal (ETC, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica).<sup>36</sup>

El diagnóstico usualmente se retrasa debido a que las manifestaciones por HP se atribuyen frecuentemente, y de forma incorrecta, a la edad, falta de condición física o a alguna enfermedad coexistente. Como resultado, la HP a menudo no se sospecha hasta que los síntomas se hacen severos. Se estima que más del 20% de los pacientes tienen síntomas de HP por más de dos años antes de que sea reconocida. Esto es particularmente prevalente en personas menores de 36 años y en aquellos con comorbilidades.<sup>37</sup>

**Disnea y fatiga:** los síntomas más comunes de la HP son disnea con el ejercicio y la fatiga, y se deben al incremento inadecuado en el gasto cardíaco (GC) durante el ejercicio.<sup>36</sup>

**Síntomas de insuficiencia ventricular derecha:** se desarrollan conforme progresa la HP e incluyen:<sup>38</sup>

- a) **Dolor torácico con el esfuerzo:** es debido a la hipoperfusión subendocárdica causada por el incremento en la tensión de las paredes del ventrículo derecho (VD) y la demanda de oxígeno miocárdica, además de la isquemia ventricular derecha. Adicionalmente, el aumento de presión de la AD, donde drena el seno coronario, el descenso en la presión media de la aorta, reducen la presión de perfusión coronaria y pueden provocar dolores anginosos, especialmente de esfuerzo. En ocasiones se debe a la compresión de la arteria coronaria izquierda, particularmente en pacientes con un tronco arterial pulmonar de, al menos, 40 mm de diámetro.
- b) **Síncope de esfuerzo:** es un síntoma inusual que se debe a un aumento insuficiente del GC durante la actividad o a una bradicardia refleja por la activación de mecanorreceptores del VD.
- c) **Ganancia ponderal por edema:** se debe a insuficiencia en el VD, al aumento de presiones cardíacas de llenado derechas y a la expansión del volumen extravascular.
- d) **Anorexia y/o dolor e inflamación abdominal:** la anorexia y/o dolor abdominal en el hipocondrio derecho se deben a la congestión hepática pasiva. El paciente puede quejarse de aumento del perímetro abdominal, debido a la ascitis.
- e) **Plenitud posprandial temprana:** por compresión extrínseca debido al proceso de congestión y compresión visceral hacia el estómago.

**Síntomas poco comunes:** tos, mareo, hemoptisis y disfonía.<sup>36</sup>

**Exploración física (EF):** el hallazgo inicial usualmente es el aumento en la intensidad del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, que puede hacerse palpable conforme la HP progresa.<sup>15</sup>

Son también útiles, los criterios del complejo pulmonar de Chávez:

- **Inspección:** levantamiento sistólico en segundo espacio intercostal izquierdo (dilatación de arteria pulmonar).
- **Palpación:** choque de cierre pulmonar palpable (reforzamiento de segundo ruido).
- **Percusión:** matidez mayor a 2.5 cm fuera de borde paraesternal izquierdo a nivel de segundo espacio intercostal izquierdo (dilatación de tronco de arteria pulmonar).
- **Auscultación:** segundo ruido aumentado en foco pulmonar (cierre violento de válvula pulmonar).<sup>39</sup>

Signos de insuficiencia del VD:

- a) **Anormalidades de la presión venosa yugular:** la presión venosa yugular (PVY) se encuentra elevada, con falta de colapso inspiratorio. Inicialmente se observa una onda a prominente, mientras que una onda V prominente indica una regurgitación tricuspídea significativa y, a menudo, insuficiencia severa del VD.<sup>36</sup>
- b) **Hallazgos a la auscultación derecha:** que aumentan con la inspiración y pueden incluir: levantamiento sistólico en segundo espacio intercostal izquierdo (L2EICI).<sup>36</sup> Otros hallazgos son un tercer o cuarto ruido cardíaco del lado derecho (un galope); un soplo holosistólico de regurgitación tricuspídea, y en casos más graves un soplo diastólico de regurgitación pulmonar.
- c) **Hepatomegalia:** con un hígado pulsátil, doloroso, además se puede observar edema periférico y derrame pleural que sugieran insuficiencia ventricular grave descompensada. La esplenomegalia es rara y puede observarse en la HAP causada por esquistosomiasis o en hipertensión portopulmonar.<sup>15</sup>

Un estudio observacional prospectivo de Braganza y colaboradores (2019) mostró hallazgos sobre la predicción de la HP de acuerdo a distintas maniobras de exploración física mediante modelos de regresión logística. En la [Tabla 9](#), se presentan las más significativas (sólo en una variable se muestran datos del modelo multivariado, la presión venosa yugular).<sup>36</sup>

Entonces, la exploración física permite sospechar HP; sin embargo, no es suficiente para realizar el diagnóstico.

**Pregunta 6:**

**¿Cuáles son los estudios de laboratorio que se recomiendan en los pacientes en el abordaje diagnóstico de HP?**

*Recomendaciones*

**Se solicitan exámenes de laboratorio generales (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea y tiempos de coagulación. En caso de sospecha de enfermedad autoinmune, solicitar perfil inmunológico para lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica y, ante la sospecha de tromboembolia pulmonar, se recomienda búsqueda de anticuerpos antifosfolípido, antitrombina III, factores V, VII, VIII). Además, panel viral para VIH, hepatitis B o C. NIVEL DE EVIDENCIA: 4. GRADO DE RECOMENDACIÓN: 4. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

*Texto de soporte*

La HP no está asociada con anomalías particulares en las pruebas de laboratorio, pero su utilización puede señalar un compromiso órgano terminal. Algunas de las pruebas de laboratorio de rutina en estos pacientes son: biometría hemática, pruebas de función tiroidea, pruebas de función hepática, pruebas de detección para hepatitis y VIH; mención aparte tienen las pruebas de tamizaje para ETC<sup>38</sup> (se señalan a continuación):

- Anticuerpos:
  - Antinucleares (por inmunofluorescencia para esclerodermia)
  - Anticentrómero
  - Antitopoisomerasa

- Anti-ARN polimerasa tipo III
- ADN de doble cadena
- Anti-Ro
- Anti-La
- Anti-U1-RNP precipitantes

Aquellas ETC asociadas a estados trombofílicos e HP por tromboembolismo crónico (HPTC) deben someterse a pruebas de tamizaje que incluyan pruebas para coagulopatías y trombofilias que incluyan anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos contra anticoagulante lúpico y antiglicoproteína- $\beta_2$ .<sup>38</sup>

El BNP y el NT-proBNP pueden encontrarse elevados, dada la elongación de las fibras de las paredes del VD (por sobrecarga ventricular), y ser predictores de peores desenlaces, aunque los valores de estas pruebas de laboratorio pueden verse elevados en falla ventricular izquierda e insuficiencia renal crónica.<sup>38,40</sup>

La gasometría arterial, aunada a las pruebas de función pulmonar, permite la detección de hipoxemia grave durante el ejercicio, que podrían indicar HCP o EVOP.<sup>38</sup>

**Pregunta 7:**

**¿Cuáles son los estudios de gabinete que tienen utilidad diagnóstica para los distintos grupos de pacientes con HP?**

*Recomendaciones*

**Se recomienda solicitar radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, gammagrafía ventilatorio/perfusorio pulmonar, tomografía con energía dual, tomografía simple o de alta resolución de tórax, angiogramografía pulmonar con protocolo para tromboembolia pulmonar crónica (TEPC), angiografía pulmonar con cateterismo cardíaco, ultrasonido de hígado y vías biliares (con Doppler en hipertensión portopulmonar), pruebas**

**Tabla 9:** Modelos de regresión logística de maniobras de exploración física para predecir hipertensión pulmonar.

| Maniobra de exploración física            | OR                         | IC95%    | p     |
|---|----------------------------|----------|-------|
| PVY > 3 cm por encima del ángulo esternal | <b>Modelo univariado</b>   |          |       |
|   | 6.1                        | 2.0-18.0 | 0.002 |
|   | <b>Modelo multivariado</b> |          |       |
|   | 5.1                        | 1.6-16   | 0.005 |
| L2EIC1                                    | 3.9                        | 1.1-14   | 0.040 |
| Reflujo hepatoyugular                     | 3.2                        | 1.1-9.7  | 0.036 |
| P <sub>2</sub> audible                    | 2.8                        | 0.99-7.9 | 0.051 |

IC95% = intervalo de confianza del 95%. L2EIC1 = levantamiento del segundo espacio intercostal izquierdo. OR = *odds ratio*. P<sub>2</sub> = desdoblamiento del segundo ruido cardíaco. PVY = presión venosa yugular.

**Tabla 10:** Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar (HP) en pacientes sintomáticos con sospecha de HP.

| Velocidad pico m/s de regurgitación tricuspídea | Presencia de otros signos ecocardiográficos de HP | Probabilidad ecocardiográfica de HP |
|---|---|-------------------------------------|
| ≤ 2.8 o no medible                              | No  | Baja                                |
| ≤ 2.8 o no medible<br>2.9-3.4                   | Sí<br>No  | Intermedia                          |
| 2.9-3.4<br>> 3.4                                | Sí<br>No se requiere                              | Alta                                |

**de función respiratoria con pletismografía y medición de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO). (NIVEL DE EVIDENCIA 4. GRADO DE RECOMENDACIÓN: D. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR); así como resonancia magnética cardíaca morfológica y funcional. NIVEL DE EVIDENCIA 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**

#### Texto de soporte

La HP debida a enfermedades del parénquima pulmonar, cardíacas, tromboembólicas y otras (grupos diagnósticos 2, 3, 4 y 5) están asociadas con peores desenlaces y tienen opciones limitadas de tratamiento.

**Radiografía de tórax:** tiene utilidad para la formulación de diagnósticos diferenciales, como enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar y agenesia de la arteria pulmonar. Algunos hallazgos relevantes pueden incluir la dilatación de la arteria pulmonar central y una «poda» o pérdida de los vasos sanguíneos periféricos. La evidencia sobre el uso de radiografías de tórax convencionales para diagnosticar HP es débil.<sup>15</sup>

**Electrocardiograma:** se le ha considerado una herramienta confiable ante la presencia de HP, aunque la presencia de hallazgos de la prueba se ha asociado con un peor pronóstico. El hallazgo más específico es la hipertrofia ventricular derecha, manifestada por la presencia de ondas R prominentes en derivaciones precordiales derechas.<sup>41</sup> Un electrocardiograma (ECG) normal no descarta HP.<sup>38</sup>

**Pruebas de función pulmonar:** incluyen capacidad pulmonar total y la medición de DLCO. En los pacientes con HAP existe un componente restrictivo leve (aunque no en todos los casos; se debe hacer distinción entre otras ETC y enfermedades que causen patrones restrictivos). La reducción de la DLCO < 60% del predicho o la hipoxemia grave durante el ejercicio puede indicar EVOP/HCP.<sup>38</sup>

**Pruebas cardiopulmonares durante el ejercicio:** incluyendo las pruebas de ejercicio submáximas y la PC6M; estas pruebas pueden realizarse para el diagnóstico, de manera no invasiva o durante las pruebas hemodinámicas. Pueden

cuantificar el grado de hipoperfusión relativa del pulmón y la circulación sistémica que ocurre durante el ejercicio en los pacientes con HP y puede puntuar la gravedad de la limitación al ejercicio, así como la evaluación de las respuestas al tratamiento.<sup>38</sup>

**Ecocardiografía transtorácica:** constituye la herramienta de tamizaje no invasiva más importante y juega un papel central, dado que permite visualizar las alteraciones cardíacas causadas por la HP y hace posible estimar la PAP sistólica (PAPs) a través de mediciones Doppler de onda continuas (Tabla 10). Se emplea una combinación de la velocidad de regurgitación tricuspídea, el tamaño ventricular derecho, el movimiento septal intraventricular, las fluctuaciones del diámetro de la vena cava inferior durante el ciclo respiratorio, el área y volumen de la AD durante la sístole, el patrón de la velocidad de flujo sistólico en el tracto de salida del ventrículo derecho, la velocidad de regurgitación pulmonar diastólica temprana y el diámetro de la arteria pulmonar.<sup>38</sup> Con base en estos parámetros ecocardiográficos y el contexto clínico, se puede tomar la decisión de realizar un cateterismo cardíaco derecho (Tabla 11).<sup>15</sup>

**Gammagrama ventilatorio-perfusorio (V/P) pulmonar:** un gammagrama V/P pulmonar es la herramienta diagnóstica preferida para descartar HPTC; debe llevarse a cabo en los pacientes con HP para excluir de forma definitiva. Este estudio y la tomografía computarizada (TC) son necesarios para detectar cambios por tromboembolismo crónico distal o central.<sup>38</sup>

**Tomografía computarizada de tórax de alta resolución:** los datos sugestivos de HP son: dilatación ventricular derecha, dilatación auricular derecha, alargamiento de la arteria pulmonar principal (diámetro ≥ 29 mm) o un radio del diámetro arteria pulmonar principal/aorta ascendente ≥ 1.<sup>38</sup> Asimismo, es primordial la evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial, datos de atrapamiento aéreo, fibrotórax o alguna causa asociada a hipertensión pulmonar grupo 3.

**Angiografía pulmonar mediante sustracción digital:** se considera el estándar de oro para caracterizar la morfología vascular en la HP por fenómenos obstructivos de la circulación pulmonar.<sup>38</sup>

**Ultrasonido abdominal:** no se usa para diagnosticar HP, pero es necesario para determinar la causa de los subgrupos de la enfermedad e identificar el daño a órgano terminal.<sup>15</sup>

**Resonancia magnética cardíaca:** provee evaluaciones reproducibles sobre tamaño, morfología y función del VD. Algunas secuencias permiten la visualización de la perfusión pulmonar y defectos de perfusión crónicos; varios parámetros hemodinámicos (PAPm, flujo y resistencia) han correlacionado bien con otras medidas invasivas como cateterismo cardíaco derecho. Es de utilidad en el estudio de la HPTC.<sup>42,43</sup>

### Pregunta 8:

**¿En qué momento del diagnóstico de HP se aplican las distintas pruebas?**

#### Recomendación

**El grupo se apega al algoritmo diagnóstico propuesto en la revisión 2022 por la ERS aplicable a todo paciente que tenga disnea inexplicable en el que la sospecha clínica sea el origen de HP. NIVEL DE EVIDENCIA: 4. GRADO DE RECOMENDACIÓN: D. FORMA DE RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR.**

**Tabla 11:** Signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar (HP), utilizados para evaluar la probabilidad de HP además de la velocidad de regurgitación tricuspídea.

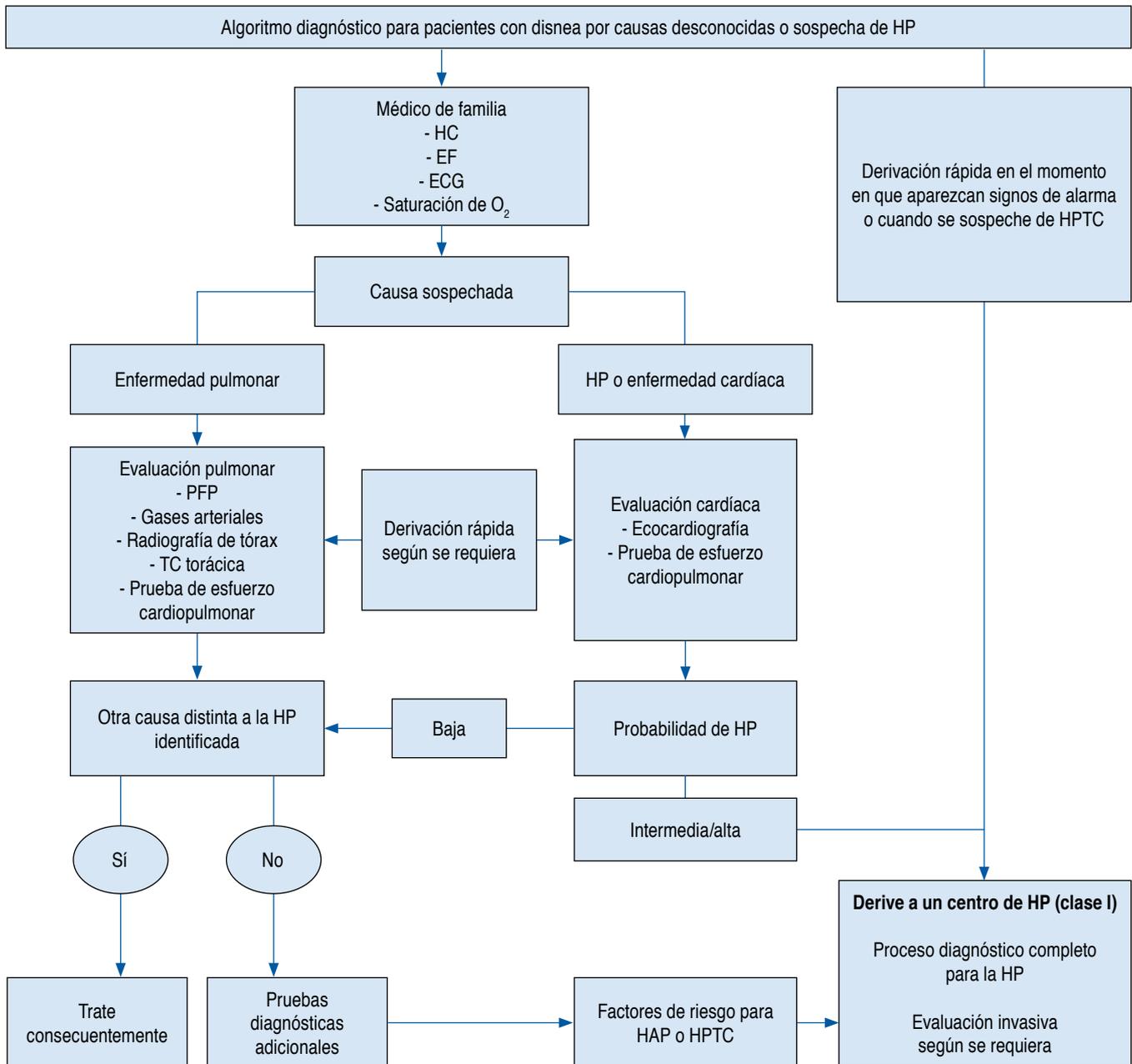
| A: los ventrículos   | B: arteria pulmonar  | C: vena cava inferior y AD  |
|--|--|---|
| Radio del diámetro VD/VI > 1.0   | Tiempo de aceleración del flujo Doppler del VD < 105 ms y/o muesca sistólica media | Diámetro de la cava inferior > 21 mm con colapso inspiratorio disminuido (< 50% con una inspiración o < 20% con inspiración silenciosa) |
| Aplanamiento del septum interventricular (índice de excentricidad ventricular izquierda > 1.1 en sístole y/o diástole) | Velocidad de regurgitación pulmonar diastólica temprana > 2.2 m/s                  | Área de la AD (al final de la sístole) > 18 cm <sup>2</sup>   |
|  | Diámetro de la arteria pulmonar > 25 mm  |   |

Los signos ecocardiográficos de, al menos, dos categorías diferentes (A/B/C) de esta lista deben estar presentes para alterar el nivel de probabilidad de hipertensión pulmonar. AD = aurícula derecha. VD = ventrículo derecho. VI = ventrículo izquierdo.

**Tabla 12:** Sospecha de hipertensión arterial pulmonar. Abordaje escalonado por nivel de atención.<sup>2</sup>

| Etapas<br>Tipo de atención médica   | Procedimiento   | Pruebas  |
|---|-----------------|--|
| 1<br>Médicos de primer contacto   | Sospecha        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HC</li> <li>• EF</li> <li>• ECG</li> <li>• Radiografía de tórax</li> </ul>  |
| 2<br>Médico internista/cardiólogo   | Detección       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiografía transtorácica</li> <li>• TC tórax</li> <li>• Espirometría</li> </ul>  |
| 3<br>Neumólogo/cardiólogo<br>Cardioneumólogo  | Caracterización | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gammagrama V/P pulmonar</li> <li>• Angiografía pulmonar</li> <li>• TC tórax</li> <li>• Pruebas de función pulmonar</li> <li>• Gasometría arterial</li> <li>• Oximetría nocturna</li> <li>• Pruebas de VIH, PFH, pruebas de tamizaje para ETC</li> <li>• Funcional (PC6M, pruebas cardiopulmonares)</li> </ul> |
| 4<br>Neumólogo<br>Cardiólogo<br>Cardioneumólogo<br>A partir de esta etapa se envía a los pacientes a los centros integrales de atención | Evaluación      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cateterismo cardíaco derecho + prueba de vasorreactividad, angiografía pulmonar, cateterismo cardíaco izquierdo y coronariografía</li> </ul>  |

ECG = electrocardiograma. EF = exploración física. ETC = enfermedades del tejido conectivo. HC = historia clínica. PC6M = prueba de caminata de 6 minutos. PFH = pruebas de función hepática. TC = tomografía computarizada. V/P = ventilatorio-perfusorio. VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 1:** Algoritmo de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea Respiratoria 2022.

ECG = electrocardiograma. EF = exploración física. HAP = hipertensión arterial pulmonar. HC = historia clínica. HP = hipertensión pulmonar. HPTC = hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico. PFP = pruebas de función pulmonar.

### Texto de soporte

La sospecha clínica de HP se basa tanto en síntomas como en resultados de distintas pruebas, y el diagnóstico de la HP se confirma mediante investigaciones clínicas dirigidas (Tabla 12). Las pruebas confirman que tanto se cumplen los criterios hemodinámicos, se caracterizan las etiologías y se señala la gravedad hemodinámica de la enfermedad

(Figura 1). El diagnóstico temprano puede resultar en un mejor pronóstico en muchos casos.<sup>15</sup>

La oximetría nocturna por sí sola no es suficiente para diagnosticar los trastornos de hipoventilación.<sup>44</sup> Para búsqueda de hipoventilación se deberá realizar gasometría arterial diurna, así como polisomnografía como parte del abordaje diagnóstico.

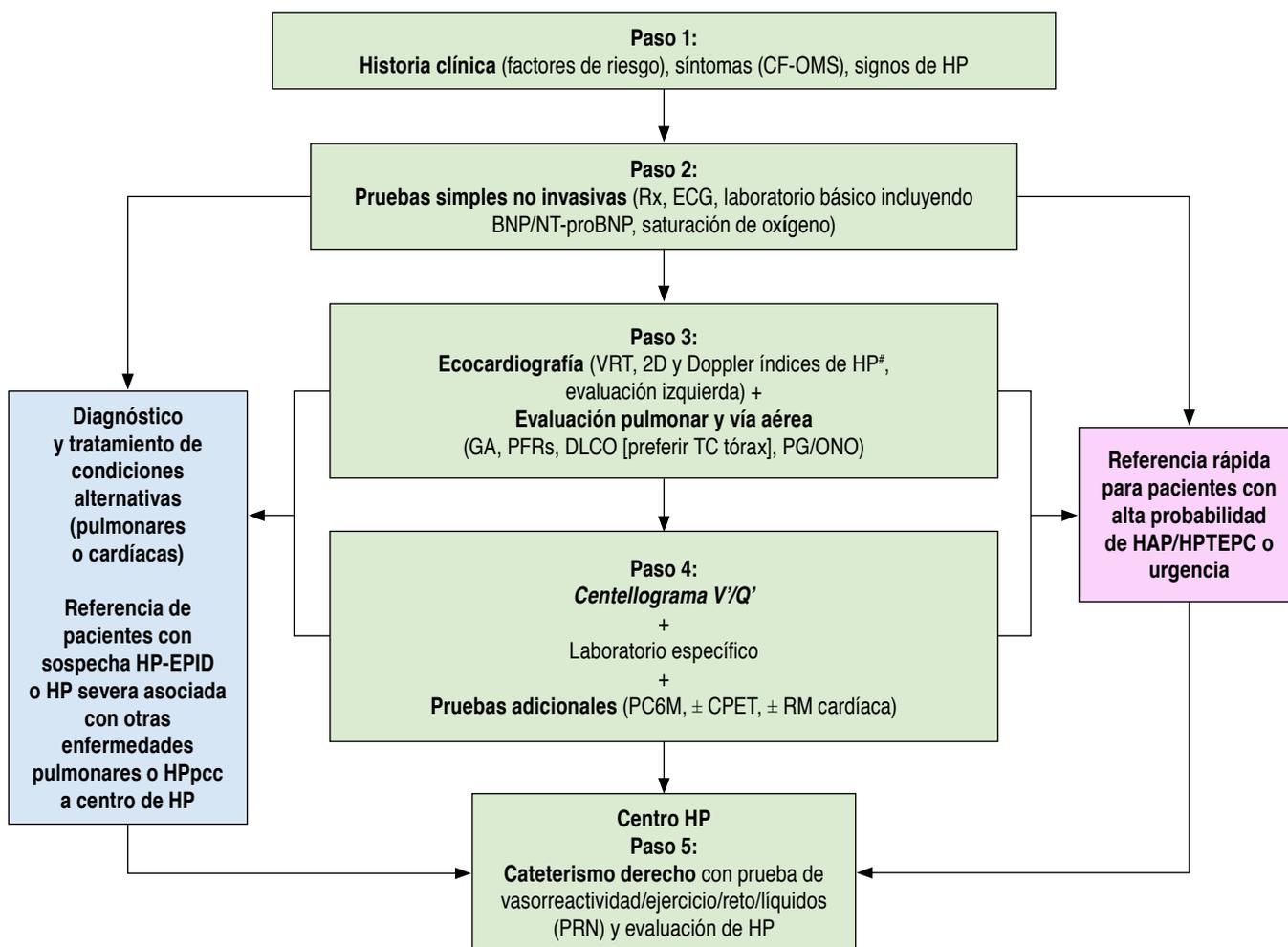
La ecocardiografía no puede detectar la enfermedad por tromboembolismo crónico sin HP al reposo.

### Pregunta 9: ¿Cómo se confirma el diagnóstico de HP?

#### Recomendaciones

El grupo de expertos ratifica que el diagnóstico de HP en los que se descarte HP grupo 2, y en casos de HP grupo 3 leve y moderada, el diagnóstico de certeza se debe realizar mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD), (NIVEL DE EVIDENCIA: 2++. GRADO DE RECOMENDACIÓN: B. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.) e

izquierdo en caso de pacientes atípicos o con factores de riesgo. En este último grupo, en mayores de 60 años, también se emplea la coronariografía. Además de mediciones necesarias de la AD, VD, tronco de la arteria pulmonar (TAP), GC e índice cardíaco por Fick y por carrera oximétrica en caso de pacientes congénitos. Por termodilución es el estándar de oro para el GC, la presión capilar pulmonar (PCP) o la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (D2VI). (NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN FUERTE A FAVOR). En aquellos pacientes con HAPI, HAPH, HAP

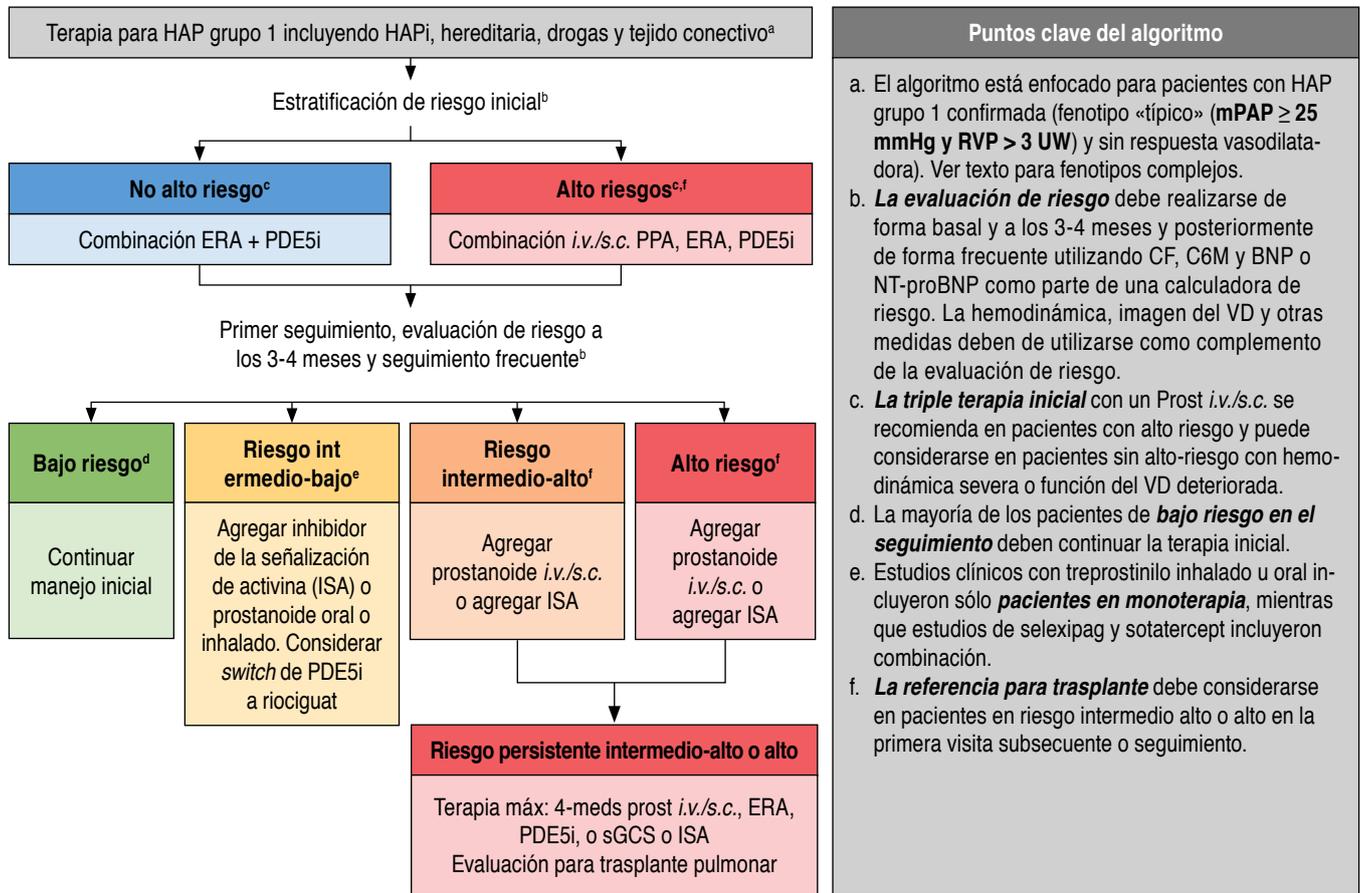


**Figura 2:** Abordaje diagnóstico sugerido para la hipertensión pulmonar, propuesto en el séptimo simposio mundial sobre hipertensión pulmonar.

BNP = péptido natriurético cerebral (del inglés *Brain Natriuretic Peptide*). CF = clase funcional. CPET = prueba de ejercicio cardiopulmonar (del inglés *cardiopulmonary exercise testing*). DLCO = capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (del inglés *Diffusing Lung Capacity for Carbon Monoxide*). ECG = electrocardiograma. GA = gasometría arterial. HAP = hipertensión arterial pulmonar. HP = hipertensión pulmonar. HP-EPID = hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial. HPpcc = hipertensión arterial poscapilar y precapilar combinadas. HPTEPC = hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico. NT-proBNP = fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. OMS = Organización Mundial de la Salud. PG/ONO = poligrafía; oximetría nocturna (del inglés *poligraphy; overnight oximetry*). PC6M = prueba de caminata de seis minutos. PFRs = pruebas de función respiratoria. PRN = por razón necesaria. RM = resonancia magnética. Rx = rayos X. TC = tomografía computarizada. VRT = velocidad de regurgitación tricuspídea.

Adaptado y traducido por el grupo de desarrollo de la Guía Mexicana de Hipertensión Pulmonar.

Adaptado de: Kovacs et al.<sup>99</sup>



**Figura 3:** Algoritmo para terapia de hipertensión pulmonar, propuesto en el séptimo simposio mundial sobre hipertensión pulmonar.

BNP = péptido natriurético cerebral (del inglés *Brain Natriuretic Peptide*). C6M = caminata de 6 minutos. CF = clase funcional. ERA = antagonista del receptor de endotelina (del inglés *endothelin-1 receptor antagonist*). HAP = hipertensión arterial pulmonar. HAPi = hipertensión arterial pulmonar idiopática. ISA = inhibidor de la señalización de activina. mPAP = presión arterial pulmonar media. NT-proBNP = fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. PDE5i = inhibidores de fosfodiesterasa 5 (del inglés *phosphodiesterase-5 inhibitor*). PPA = análogos de prostaciclina (del inglés *prostacyclin pathway agent*). RVP = resistencia vascular pulmonar. sGCS = estimulador de guanilato-ciclasa soluble (del inglés soluble Guanylate Cyclase). VD = ventrículo derecho.

Adaptado y traducido por el grupo de desarrollo de la Guía Mexicana de Hipertensión Pulmonar.

Adaptado de: Kovacs et al.<sup>99</sup>

asociado a drogas o toxinas, se deberá hacer prueba de vasorreactividad con iloprost (10  $\mu$ g nebulizado), óxido nítrico (ON) (10, 20, 30 ppm) y determinar la respuesta a la vasorreactividad. (NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR). Realizado sólo por personal de salud con entrenamiento en cateterismo cardíaco derecho (sea hemodinamista o médico con formación en fisiología cardiopulmonar o cardioneumología, avalados por la UNAM). NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.

#### Texto de soporte

El cateterismo cardíaco derecho es esencial para confirmar el diagnóstico de HAP o de HPTC. Se trata de una prueba

invasiva con tasas bajas de complicaciones en centros experimentados. Evalúa la gravedad del daño hemodinámico y la necesidad de la prueba de vasorreactividad (PVR) de la circulación pulmonar (en pacientes seleccionados). Las comorbilidades preexistentes deben estar controladas adecuadamente al momento de realizar el cateterismo cardíaco derecho.<sup>15</sup>

Además, se llevan a cabo determinaciones de las presiones pulmonares (al final de la espiración y durante la respiración o al promediar los valores de 3-4 ciclos respiratorios) y de la RVP.<sup>15</sup> Los criterios diagnósticos para HP pueden revisarse en las Figuras 2 y 3.

Las pruebas de vasorreactividad se realizan con óxido nítrico (ON) y en algunos casos con iloprost, y se trata de otra prueba vasodilatadora de empleo en la HAPi. Evalúa «respondedores agudos» con el empleo del vasodilatador y, de acuerdo a los resultados, la consideración de la terapia

con bloqueadores de los canales de calcio (BCC). En la prueba se presenta una caída en la PAPm  $\geq 10$  mmHg a un nivel  $< 40$  mmHg con GC sin cambios o incrementado y sin cambios en la presión arterial sistólica (PAS).<sup>45</sup>

*Características diferenciales de los distintos grupos de HP con base en las distintas pruebas de laboratorio y gabinete.*

**Pruebas genéticas diagnósticas y consejería genética:** deben sugerirse en los pacientes con HAPI, HAPH y EVOP/HCP. Incluyen las mutaciones de los genes que codifican el BMPR2, ALK1 (cinasa similar al receptor de activina 1) y la endoglina, así como KCNK3 (canal de potasio subfamilia K miembro 3) o CAV1 (caveolina 1) en caso de que los primeros tres resulten negativos. Para EVOP/HCP se debe investigar el EIF2AK4 (factor de iniciación de la traducción eucariota 2, alfa 4 cinasa).<sup>46</sup>

**Prueba de vasorreactividad (PVR):** indicada en pacientes con HAPI, HAPH y HAP inducida por medicamentos, para identificar a los pacientes que pueden tratarse con BCC. No se emplea en otras formas asociadas de HAP u otras formas de HP.<sup>15</sup>

**Gammagrama V/P pulmonar:** se lleva a cabo para la exclusión de enfermedades cardiopulmonares. Es útil en la investigación de HPTC con comorbilidades cardiopulmonares.<sup>15</sup>

**Cateterización de corazón izquierdo:** que incluya la medición de la presión ventricular izquierda al final de la diástole y la angiografía coronaria. Se recomienda en pacientes con HP con un perfil relevante de riesgo cardiovascular y en los pacientes con HP debida a enfermedad cardíaca izquierda (HP-ECI).<sup>15</sup>

**Pregunta 10:**

*¿En qué pacientes deberá hacerse el diagnóstico diferencial en la HP grupo 2 o 3?*

*Recomendaciones*

**Los pacientes que tienen fenotipo atípico (paciente con diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia), que persistan con el síntoma de disnea, a pesar de estar estables con el tratamiento de sus comorbilidades. En aquellos pacientes con severidad de los síntomas y con patología pulmonar, deberá buscarse HP con componente vascular. (NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR).**

*Texto de soporte*

A raíz de lo señalado anteriormente, un correcto diagnóstico diferencial y clasificación son esenciales antes de que pueda elaborarse acciones de tratamiento para la HP. El diagnósti-

co diferencial de la HP debe realizarse en el contexto de las distintas comorbilidades que pueda presentar el paciente [ETC, VIH, paciente anciano con distintas comorbilidades, ECI, enfermedad pulmonar crónica (grupos 2 y 3, respectivamente), insuficiencia renal crónica (IRC) terminal (grupo 5), etcétera], viaje a zonas endémicas [esquistosomiasis, (grupo 1)], etcétera (Figura 4).<sup>47</sup>

**Sección 3. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO**

**Pregunta 11:**

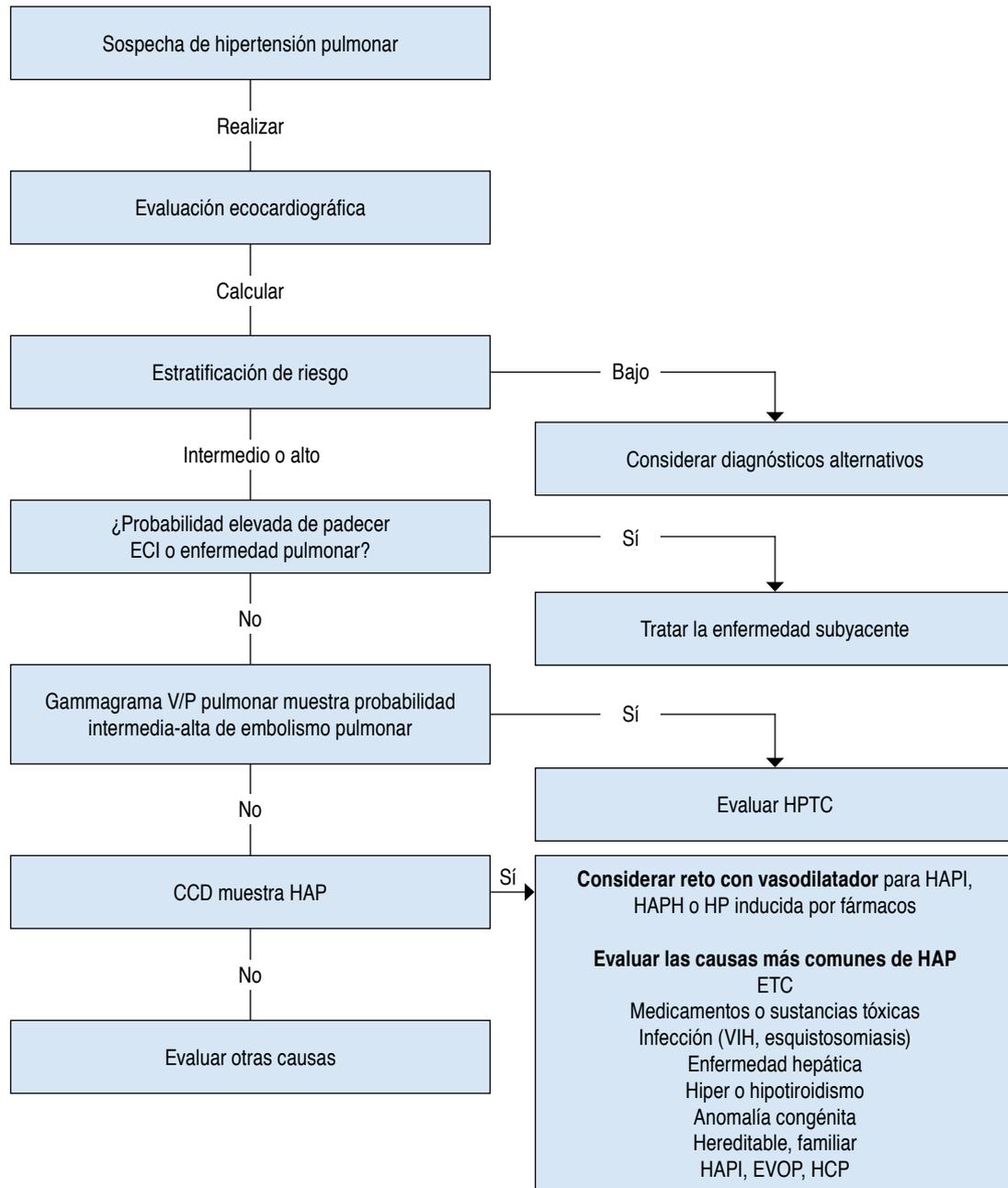
*¿Qué medidas generales deberán tener los pacientes con HP?*

*Recomendaciones*

**Las medidas generales son: ingesta de sodio menor a 3 g al día, inmunización (influenza y neumococo). (NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR), uso de métodos anticonceptivos con progestágenos, evitar vuelos a alturas mayores a su nivel de residencia, y apoyo psicológico. (NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR). Deberán de ser supervisadas por el grupo multidisciplinario con experiencia en HP.**

*Texto de soporte*

**Ejercicio:** El entrenamiento con ejercicio es un tratamiento no farmacológico adyuvante para los pacientes con ECI y EPOC; ha mostrado ser seguro y con su empleo ha mejorado la capacidad al ejercicio, síntomas de dichas enfermedades, calidad de vida y supervivencia.<sup>48</sup> Respecto a HAP, también ha mostrado ser seguro y benéfico para pacientes con adecuada medicación.<sup>49</sup> Algunos de los mecanismos moleculares involucrados son: proliferación, apoptosis, estrés oxidativo, inflamación, proteólisis y vasodilatación. De los observados a nivel clínico son modificaciones en el NT-proBNP en sangre, aumento en la succinato deshidrogenasa en el músculo esquelético (observado en HAPI, HP-ECI y HAP asociada a ETC, CF III OMS/NYHA de entre 40 a 50 años) y a nivel experimental, en sangre: aumentos en la superóxido dismutasa y el glutatión S-transferasa, disminuciones en la peroxidación de lípidos, catalasa, lactato, interleucina-1<sup>®</sup>, proteína C reactiva. En el VD: aumentos en la p-Akt, factor nuclear kappa B (NF-κB) p105/p50, NF-κB p65, MMP-2, SERCA2a, VEGF, complejo mitocondria V, disminuciones en p-GSK-3<sup>®</sup>/GSK-3<sup>®</sup>, caspasa-3, beta/alfa MHC, TWEAK, TNF-α/IL-10, complejo mitocondria nitración V, ET-1, BNP, atrogin-1, Glut-1; en pulmón: aumentos en eNOS, VEGF, PTEN, p-Akt; en músculo: aumentos en MHC-1, p-Akt, p-mTOR y disminución en atrogin-1.<sup>48</sup>



**Figura 4:** Algoritmo de diagnóstico diferencial en hipertensión pulmonar.

CCD = cateterismo cardíaco derecho. ECI = enfermedad cardíaca izquierda. ETC = enfermedades del tejido conectivo. EVOP = enfermedad venooclusiva pulmonar. HAP = hipertensión arterial pulmonar. HAPH = hipertensión arterial pulmonar hereditaria. HAPI = hipertensión arterial pulmonar idiopática. HCP = hemangiomatosis capilar pulmonar. HP = hipertensión pulmonar. HPTC = hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico. V/P = ventilatorio-perfusorio. VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de: Bhatnagar *et al.*<sup>100</sup>

Una revisión sistemática (RS) realizada por Buys y colaboradores en 2015, involucró pacientes con HAP con una gravedad de leve a moderada e HPTC, a quienes se les indicó un programa de entrenamiento con ejercicio por al menos

tres semanas de duración. Se identificaron cinco estudios (un estudio transversal y otros cuatro de grupos paralelos) con 106 pacientes (96 con HAP y 10 con HPTC). Los resultados fueron agrupados mediante un método genérico de varian-

za inversa, empleando modelos de efectos aleatorios y se expresaron mediante medias ponderadas y sus respectivos IC95%. El entrenamiento llevó a un incremento en la PC6M (72.5 m, IC95% 46.0-99.1 m,  $p < 0.0001$ ) y del consumo máximo de oxígeno (2.16 mL/kg/min, IC95% 2.16-3.93 mL/kg/min al IC95%,  $p = 0.02$ ). No se reportaron efectos adversos durante la ejecución del entrenamiento. Dicho estudio reportó un sesgo de publicación no significativo ( $p > 0.5$ ) de acuerdo a los gráficos de embudo y las pruebas de Begg y Egger, pero se registró heterogeneidad de los estudios debido a las variaciones en los programas de ejercicio, aun con el empleo del modelo de efectos aleatorios (en la PC6M:  $Q = 5.72$ ,  $p = 0.22$ ;  $I^2 = 30\%$ ; en el consumo máximo de oxígeno:  $Q = 0.47$ ,  $p = 0.79$ ;  $I^2 = 0\%$ ).<sup>50</sup>

Hallazgos similares se observaron en otra revisión sistemática realizada por Waller y asociados en 2020, donde se evaluaron los efectos de los distintos tipos de intervenciones por ejercicio en la HAP, con un enfoque sobre el efecto de la actividad física crónica en los adultos con HAP, en búsqueda de evidencia en cuanto a alteraciones celulares, fisiológicas y psicológicas. Localizaron 20 estudios en seres humanos (13 ensayos clínicos aleatorizados, cuatro ensayos no aleatorizados y estudios observacionales, así como tres reportes de series de casos) que evaluaron a 628 pacientes. Encontraron que la actividad física regular afecta la producción de ON y atenúa la hipertrofia ventricular derecha. La combinación de ejercicio aeróbico, anaeróbico y entrenamiento de músculos respiratorios produce la mejoría más importante en la capacidad funcional al incrementar la PC6M y el pico de  $VO_2$ , así como mejora en la calidad de vida (por efectos positivos en componentes fisiológicos y psicológicos), aunque la actividad física crónica no tiene influencia sobre los cambios fisiopatológicos relacionados a la HAP. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) del estudio mostraron una calidad de moderada a alta, el resto de los estudios con calidad de baja a alta (sólo uno), y no pudo conducirse un metaanálisis dada la heterogeneidad de los estudios (en resultados, tamaños de muestra pequeños y desenlaces medidos).<sup>51</sup>

Un ensayo clínico realizado por González-Saíz en 2016 que involucró 40 pacientes (20 casos y 20 controles), señala que los programas de ejercicio de corta duración (ocho semanas) que incluyan entrenamiento aeróbico, otro específico de entrenamiento muscular inspiratorio, y un entrenamiento muscular de resistencia, en pacientes con HAP o HPTEC inoperable, mejoran la fuerza muscular y permiten afrontar mejor las actividades de la vida diaria, además presentó aumentos en la presión inspiratoria máxima (PI<sub>max</sub>), y el pico de  $VO_2$ . No hubo diferencias en otros parámetros como el NT-proBNP o la PC6M. Mostraron ser intervenciones seguras, pues no se presentaron efectos adversos.<sup>52</sup> Estos hallazgos se observaron sin importar la causa de la HAP. Se muestran a continuación características de los tipos de entrenamiento:

**Entrenamiento aeróbico:** cinco días a la semana, 40 sesiones en total, con duración de 20 a 40 minutos, empleando bicicleta ergométrica.

**Entrenamiento muscular inspiratorio:** dos sesiones diarias, seis días a la semana, la cual consiste en 30 inspiraciones por medio de un dispositivo específico de presión carga.

**Entrenamiento muscular de resistencia:** tres sesiones semanales, cada una constituida por un circuito de tres tiempos de ejercicios que implicaban grandes grupos musculares y que se realizaban con equipos específicos en el siguiente orden: prensa de piernas y banco, extensión de piernas, *pull-down* (descenso) lateral y abdominales.

**Cuidados paliativos:** de acuerdo a la Guía de Práctica Clínica del *American College of Chest Physicians* (llamado con el acrónimo CHEST),<sup>53</sup> los cuidados paliativos aunados al manejo farmacológico de los pacientes con HAP ofrecen beneficios en la calidad de vida de los pacientes y de las familias que los asisten, aun cuando no se cuente con evidencia de buena calidad que respalde a su ejecución.

#### Sección 4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO ESPECÍFICO

##### Pregunta 12:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales en los distintos grupos de pacientes con HP?**

##### Recomendaciones

**En los pacientes con HAP (grupo 1), se recomienda el uso de anticoagulantes, en caso de tener arritmia (fibrilación auricular), tromboembolismo venoso, y trombo in situ. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+, GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**

**En pacientes con HPTEC, la recomendación del anticoagulante antagonista de vitamina K es en todos los pacientes, de manera indefinida. No hay indicación para anticoagulante directo en estos grupos. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**

##### Texto de soporte

El empleo de anticoagulación en la HP se sustenta por la presencia de trombosis *in situ* en los vasos pulmonares periféricos de pequeño calibre del paciente con HAP. Esto es debido a la alteración en el flujo sanguíneo, a causa del engrosamiento de las arterias pulmonares y la dificultad en el corazón para bombear sangre desde el VD; y en el beneficio clínico observado en evidencia de tipo retrospectivo. Así pues, se cree que los anticoagulantes reducen el riesgo de formación de trombos y de embolización. Ejemplos de

estos medicamentos incluyen a la warfarina, heparina, dabigatran, apixaban y rivaroxaban. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la gamma-carboxilación de los factores II, V, VII y IX de la coagulación (en los cumarínicos), así como de las proteínas C y S (anticoagulantes endógenos). La anticoagulación está indicada en pacientes con HAPI, HAP y HAP inducida por medicamentos, así como HPTC.<sup>16,54</sup> Actualmente se recomienda la anticoagulación oral en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, así como en hipertensión arterial pulmonar con otra indicación de anticoagulación oral como fibrilación o flutter auricular, y trombosis *in situ*.

El empleo de otros medicamentos para HP, como el uso concomitante de epoprostenol y warfarina, aumentan el riesgo de sangrado, y el bosentan disminuye el efecto anticoagulante de la warfarina.<sup>16,54</sup>

La colaboración Cochrane desarrolló una revisión cualitativa sin metaanálisis, sustentada en estudios no aleatorizados (dado que no identificaron ensayos clínicos aleatorizados, se incluyeron estudios prospectivos no aleatorizados, estudios retrospectivos, revisiones de opiniones de expertos, series de casos y reportes de casos) en el año 2014, con HP de cualquier tipo. Sus objetivos fueron: evaluar la efectividad y los eventos adversos potenciales asociados con el tratamiento anticoagulante de la HP y evaluar el INR terapéutico efectivo en los pacientes hipertensos pulmonares que reciben anticoagulantes.<sup>54</sup> Los desenlaces primarios eran: mortalidad, PC6M y hemorragia derivada del uso de los anticoagulantes; y los secundarios: pruebas cardiopulmonares de ejercicio, número de personas que experimentarían tromboembolismo, PAP, RVP, clase funcional de la OMS y presencia de otros eventos adversos. En los pacientes con HAPI seguidos durante tres años, se encontró un beneficio significativo en la supervivencia (76.9% comparado con 66.3% del grupo no tratado,  $p = 0.006$ ), lo cual no se observó con otros tipos de HP, estos datos tomados de un estudio del registro COMPERA. Otro estudio de esta revisión encontró que entre los participantes tratados con warfarina hubo una mejoría significativa en la calidad de vida (mejora en los síntomas en 44.8% del grupo anticoagulado y deterioro en 72.2% del grupo control), así como aumento en la supervivencia a largo plazo de 7.5 años contra 3.9 años en el grupo no tratado ( $p < 0.001$ ). Aquellos que recibieron warfarina de manera más temprana tuvieron 10.9 años contra 5.9 años en supervivencia comparados con aquellos que recibieron la anticoagulación dos años más tarde. Se observó, de acuerdo a otro estudio en HPTC, una disminución de la PAPs, de aproximadamente 11 mmHg tras la anticoagulación ( $p < 0.001$ ); respecto al riesgo de sangrado, un estudio dentro de la revisión identificó eventos de sangrado importantes, sobre todo en pacientes con HAP por ETC en comparación con otros grupos de HP; y otro estudio reportó sangrado gastrointestinal importante, más

frecuentemente, en pacientes con HAPI manejados con warfarina. Los autores de dicha revisión declaran evidencia de pobre calidad por la información extraída de estudios no aleatorizados y que los datos deben interpretarse con precaución.<sup>54</sup> Otra revisión sistemática ejecutada por Caldeira et al., reportó hallazgos similares en cuanto a desenlaces y limitaciones metodológicas.<sup>55</sup>

Respecto a ensayos clínicos aleatorizados más recientes a estas revisiones sistemáticas, en 2015 se realizó uno en pacientes con HAP por esclerosis sistémica (ES) y a HAPI, tomando población del registro REVEAL, empleando warfarina durante un año. Reportó un INR de 1.9 para HAPI y 2.0 para HAP por ES. De acuerdo al análisis por intención a tratar, no hubo diferencias en la supervivencia en los pacientes con HAPI que empleaban warfarina (cociente de riesgo ajustado de 1.37,  $p = 0.21$ ) o de los pacientes con HAP por ES (cociente de riesgo ajustado 1.6,  $p = 0.15$ ) en comparación con los controles. Y se observó que los pacientes que recibían warfarina el año previo tuvieron un incremento en la mortalidad en comparación con los que no habían sido tratados con warfarina (HR 1.57,  $p = 0.031$ ).<sup>56</sup>

Se lleva a cabo un ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico fase III en Australia, comparando 2.5 mg de apixaban con placebo, en grupos de tratamiento paralelos aleatorizados con una razón 1:1, dos veces al día por tres años como terapia adjunta al tratamiento de HAP. La población del estudio la constituyen pacientes con HAP relacionada a ES, con un desenlace primario compuesto de tiempo a muerte o empeoramiento clínico de la HAP. Como desenlaces secundarios: capacidad funcional, calidad de vida relacionada con la salud y eventos adversos.<sup>57</sup>

No se han reportado a la fecha resultados de otros ensayos clínicos aleatorizados relacionados con este tema.

### Pregunta 13:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los diuréticos en los distintos grupos de pacientes con HP?**

### Recomendaciones

**No se ha demostrado utilidad clínica del uso generalizado de diuréticos con HP, se recomienda la individualización de su uso cuando se prescriba por expertos en el manejo de HP. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**

**El uso de diuréticos de asa, ahorradores de potasio y tiazídicos, es útil en aquellos pacientes con AD hipertensa y en aquellos con datos de congestión sistémica; otros casos dejarán la prescripción a los expertos en HP. NIVEL DE EVIDENCIA: 1-. GRADO DE RECOMENDACIÓN: B, FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**

### Texto de soporte

La insuficiencia cardíaca derecha conlleva retención de fluidos, elevación en la presión venosa central, congestión hepática, ascitis y edema periférico. La experiencia clínica muestra un beneficio claro en los síntomas por sobrecarga de líquidos en los pacientes manejados con diuréticos. La elección del tipo y dosis del diurético debe dejarse en manos del médico tratante de la HAP. Deben monitorizarse, con el empleo de diuréticos, la función renal (mediante química sanguínea), evitar la hipocalemia y los efectos derivados del decremento en el volumen intravascular, que pudieran llevar a una falla prerrenal.<sup>16</sup>

Un ensayo clínico aleatorizado con limitaciones metodológicas fue conducido por Ulrich y colaboradores.<sup>58</sup> Consistió en un ensayo controlado con placebo, doble ciego, cruzado, con tres períodos de intervenciones de pacientes que recibieron oxigenoterapia nocturna, tabletas de acetazolamida y placebo de oxigenoterapia nocturna suplementario, cada una durante una semana con un período de lavado de una semana entre cada tratamiento. Con un total de 23 pacientes, 16 con HAP y siete con HPTC, todos con trastornos respiratorios del sueño. Los desenlaces primarios fueron PC6M y el instrumento de calidad de vida SF-36. Se encontró que la oxigenoterapia empleada con acetazolamida mejoró la saturación de oxígeno nocturno y tanto la PC6M como la calidad de vida, fueron similares en todas las intervenciones evaluadas.

#### Pregunta 14:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de la oxigenoterapia en los distintos grupos de pacientes con HP?**

#### Recomendaciones

**No se ha demostrado utilidad clínica del empleo generalizado de oxigenoterapia en HP, se recomienda la individualización de su uso cuando se prescriba por expertos en el manejo de HP. Se emplea cuando la SaO<sub>2</sub> es menor del 90%.**

**La utilidad del oxígeno es para los pacientes con presión arterial de oxígeno (paO<sub>2</sub>) menor a 60 mmHg con HAP, HP del grupo 2, grupo 3 y HPTC. NIVEL DE EVIDENCIA: 1-. GRADO DE RECOMENDACIÓN: B. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

**Y se recomienda que durante los vuelos se utilice oxígeno suplementario. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

**En pacientes con cardiopatía congénita con síndrome de Eisenmenger, se recomienda el uso de oxígeno nocturno en aquellos sintomáticos. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

### Texto de soporte

De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de la ERS/ESC, la administración de oxígeno ha demostrado reducir la RVP en los pacientes con HAP, aunque no existen datos generados a partir de ensayos clínicos aleatorizados que sugieran beneficio de la oxigenoterapia a largo plazo, pues la mayoría de los pacientes con HAP muestran grados mínimos de hipoxemia arterial en reposo, a menos que cursen con foramen oval abierto. El uso de este medicamento se recomienda en pacientes con paO<sub>2</sub> con valores consistentes < 8 kPa (60 mmHg) o en caso de existir hipoxemia inducida por ejercicio que mejore sus síntomas con el empleo de oxigenoterapia durante el ejercicio, además en pacientes con cortocircuitos cardíacos congénitos,<sup>16</sup> hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HP-EPOC)<sup>59,60</sup> y el síndrome de Eisenmenger.

En las principales formas de HP precapilar (HAP y HPTC) ocurre un impulso ventilatorio excesivo que provoca una ventilación ineficiente con altos equivalentes ventilatorios para la captación de oxígeno y la salida de dióxido de carbono. Las alteraciones en el GC, el desajuste V/P y la derivación derecha-izquierda, junto con una reducida capacidad de difusión pulmonar, dan lugar a una hipoxemia arterial y venosa mixta que empeora aún más la HP por la vasoconstricción pulmonar. El impulso ventilatorio, ya elevado, se ve estimulado adicionalmente por la hipoxemia arterial progresiva durante el ejercicio. Como consecuencia, el suministro de oxígeno a los músculos, el cerebro y otros órganos se reduce y la capacidad de realizar ejercicio se ve limitada.<sup>61</sup>

Un ensayo clínico aleatorizado de 2019 estudió el empleo de oxigenoterapia domiciliaria como medida para aumentar la capacidad para hacer ejercicio y la calidad de vida de pacientes con HAP y HPTC, que desarrollaran hipoxemia leve al reposo y desaturación de oxígeno inducida por el ejercicio. Estudió 30 pacientes de estos tipos de HP, empleando un protocolo cruzado doble ciego de oxigenoterapia domiciliaria contra placebo, que consistía en respiración al aire ambiente, cinco semanas durante 17 horas, cada grupo de tratamiento a 3 L/min durante la noche y al reposo durante el día. Hubo un período de lavado de dos semanas entre cada tratamiento, los desenlaces fueron cambios en la PC6M (al respirar aire ambiente) y en la escala de funcionamiento físico (de 36 reactivos) en los períodos de tratamiento. El oxígeno domiciliario incrementó la PC6M de un valor basal de 478 ± 113 m por una media de 19 (IC95% 6-32) y la escala de funcionamiento físico de 52 ± 29 por 4 puntos (0-8), con placebo se observó 1 m (-11-13) en la PC6M y -2 puntos (-6-2) en la escala de funcionamiento físico. Los autores reportan que el tratamiento con oxígeno domiciliario mejoró la CF OMS/NYHA en comparación al placebo.<sup>62</sup>

**Pregunta 15A:****¿Cuál es la eficacia y seguridad de la digoxina?****Pregunta 15B:****¿Cuál es la eficacia y seguridad de la suplementación con hierro?****Pregunta 15C:****¿Cuál es la eficacia y seguridad de los antagonistas de los receptores de angiotensina II?****Pregunta 15D:****¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de betabloqueadores?***Recomendaciones*

- 1) **El uso de digoxina no tiene indicación en todos los pacientes, sólo en aquellos que cursan con arritmias. NIVEL DE EVIDENCIA: 1+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: A. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**
- 2) **La realización de perfil de hierro en pacientes con HAP (grupo 1) y la suplementación, ha demostrado mejoría en la CF, en caso de presentar deficiencia. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**
- 3) **Los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) están recomendados en los pacientes con HP grupo 2. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**
- 4) **Los betabloqueadores no están recomendados en los pacientes con HAP. (NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE EN CONTRA). En los pacientes con HP grupo 2 están recomendados. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+, GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**

*Texto de soporte*

Los efectos de la digoxina sobre el mejoramiento en el GC en pacientes con HAPI están demostrados, mas no se cuenta con datos sobre su administración a largo plazo. Un efecto puede ser en la ralentización de la tasa ventricular en los pacientes con HAP que desarrollan taquiarritmias auriculares.

Una revisión sistemática llevada a cabo en 2016 por Alajaji y colaboradores evaluó los beneficios relativos y los riesgos de la terapia con digoxina en los pacientes con

falla del VD. La población consistió en adultos de 18 años o más. El desenlace primario era la eficacia a largo plazo de la digoxina en la insuficiencia cardíaca derecha (tasas de mortalidad por insuficiencia cardíaca derecha en personas tratadas con digoxina frente las tasas de los pacientes no tratados con digoxina). Incluyó cuatro estudios (n = 76 pacientes) aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo; comprendieron pacientes con *cor pulmonale* secundario a EPOC grave. En esta revisión sistemática, se declara bajo riesgo de sesgo (de reporte, de deserción y rendimiento). De esos cuatro, dos evaluaron la mejoría en la fracción de expulsión ventricular derecha (FEVD), otros dos compararon los índices de capacidad al ejercicio y otro evaluó los síntomas con el empleo de la digoxina contra placebo. Ninguno evaluó mortalidad. En general no se reportó mejoría estadísticamente significativa en la FEVD, la capacidad al ejercicio, la clase OMS/NYHA, la puntuación de insuficiencia cardíaca o el peso corporal.<sup>63</sup>

La información sobre la utilidad y seguridad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) y la ivabradina, es insuficiente para sustentar su recomendación en los pacientes con HAP a menos que sean requeridos por otras comorbilidades.<sup>16</sup>

Algunos estudios observacionales (cohortes) han abordado más recientemente la seguridad y tolerabilidad de medicamentos como los IECA y ARA II como terapias de apoyo en pacientes con HAP, empleando pacientes del registro *Daunia Heart Failure*; un estudio reportó disminución en las tasas de hospitalización y rehospitalización, así como en los costos relacionados con estos eventos, concretamente con el empleo del IECA «neprilisina» (sucubitril-valsartan), a razón un número medio indizado de hospitalizaciones por año de  $0.93 \pm 1.7$  antes y  $0.19 \pm 0.70$  posterior al uso de estos medicamentos ( $p < 0.001$ ) y  $2.26 \pm 1.95$  antes y  $0.38 \pm 1.2$  después de su uso en el subgrupo de pacientes con al menos una hospitalización por insuficiencia cardíaca el año anterior al tratamiento con el medicamento mencionado ( $p < 0.001$ ).<sup>64,65</sup> Además, se ha reportado la mejoría con la combinación de medicamentos antes mencionada, en la mejora de la función del VD (media de PAPs de  $3.7 \pm 11.4$  mmHg ( $-6.3 \pm 37.7\%$ ) e incremento en la media de la excursión sistólica del anillo tricúspide (TAPSE, en inglés: para *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) de  $1.3 \pm 2.5$  mm ( $9.5 \pm 15.7\%$ ).<sup>66</sup>

En lo correspondiente a la suplementación con hierro, se sabe que la deficiencia de este elemento es común en los pacientes con HAP, y se ha reportado en el 43% de los pacientes con HAPI, el 46% de los enfermos con HAP asociada a esclerosis sistémica y en el 56% de los sujetos con síndrome de Eisenmenger. La deficiencia de hierro puede reducir la capacidad al ejercicio, y resultar en mayor mortalidad, independiente de la presencia o gravedad de la

anemia, por lo que la monitorización y suplementación de hierro sérico (en caso de deficiencia) deben de considerarse en los pacientes con HAP. No se cuenta con ensayos clínicos aleatorizados que apoyen estas medidas.<sup>16</sup>

De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica de la ERS/ESC, los betabloqueadores no poseen un respaldo convincente de evidencia que apoye su empleo en los pacientes con HAP. En la población de pacientes con HP asociada a hipertensión portal, estos medicamentos deben evitarse dado que empeoran los parámetros hemodinámicos y el ejercicio; además, debe tenerse cuidado del empleo de los bloqueadores de adrenorreceptores en conjunto con otros medicamentos para HAP, por el riesgo de hipotensión sistémica excesiva.<sup>16,67</sup> Algunos pacientes con arritmias pueden requerir betabloqueadores y deberá valorarse el riesgo-beneficio, así como ser evaluados por un experto.

## Sección 5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO

### Pregunta 16:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), en los distintos grupos de pacientes con HP?**

#### Recomendaciones

Los bloqueadores de los canales de calcio están indicados en pacientes con prueba de vasorreactividad positiva (HAPI, HAPH, HAP asociada a drogas o anorexigénicos) y aquellos que cumplan los tres criterios: PAPm < 40 mmHg, PAPm con descenso de más de 10 mmHg y que el GC se mantenga o incremente. NIVEL DE EVIDENCIA: 1-. GRADO DE RECOMENDACIÓN: B. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.

#### Texto de soporte

Los bloqueadores de los canales de calcio son agentes que interrumpen el movimiento del calcio a través de los canales del ion, que son clasificados en dos categorías: dehidropiridínicos y no dehidropiridínicos. Su vía de administración puede ser intravenosa u oral. En el marco de la HAP, los bloqueadores de los canales de calcio reducen la hipertrofia ventricular derecha al disminuir el calcio intracelular y al inhibir la contracción de las células musculares lisas de las arterias pulmonares, con lo que se incrementa el diámetro arterial; por otra parte, mejoran parámetros hemodinámicos a largo plazo. Esto se logra al relajar las arterias pulmonares y disminuir la resistencia y presión de dichos vasos. Se recomiendan para pacientes con HAP con una respuesta positiva durante las pruebas de VR y en quienes muestren mejoría hemodinámica sostenida.<sup>68</sup> Los bloqueadores de los

canales de calcio que más se han reportado en estudios son nifedipino, diltiazem y amlodipino. La elección sobre uno de ellos se basa en la frecuencia cardíaca basal, con una relativa bradicardia favoreciendo al nifedipino y amlodipino, y una relativa taquicardia favoreciendo al diltiazem. Las dosis diarias de estos medicamentos que han mostrado eficacia en HAPI son: 120-240 mg para nifedipino, 240-720 mg para diltiazem y más de 20 mg para amlodipino.<sup>16</sup> Los pacientes deben tener citas de seguimiento cada tres o cuatro meses. Las reacciones adversas de estos medicamentos incluyen: mareo, cefalea, rubor facial, edema periférico, taquicardia, bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular, depresión miocárdica, deterioro hemodinámico, hipotensión ortostática, constipación e hiperplasia gingival.<sup>69</sup>

De acuerdo a una revisión de la colaboración Cochrane realizada por Fan et al. en 2015, se encontró un sólo ensayo clínico, comparando un calcio antagonista contra un ARA II, que no pudo recuperarse (sólo se reportaba un resumen, de un estudio de 67 pacientes con HAP que comparaba telmisartán contra nifedipino y un estudio con seis semanas de duración, quienes mejoraron 14.4 m en la PC6M), lo que no permitió extraer los datos para evaluación y fue calificado como información de muy baja calidad de evidencia.<sup>69</sup>

### Pregunta 17:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los antagonistas de los receptores de endotelina (ARE), en los distintos grupos de pacientes con HP?**

#### Recomendaciones

Los ARE han demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad en los pacientes con HP CF 1 de la OMS confirmado por cateterismo cardíaco derecho (CCD). NIVEL DE EVIDENCIA: 1+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: A. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.

#### Texto de soporte

La endotelina es un potente vasoconstrictor y mitógeno del músculo liso; se sobreexpresa en los pulmones de las personas con HAP, y las concentraciones elevadas de endotelina plasmática se correlacionan con un peor pronóstico. Los ARE son vasodilatadores potentes, además de sustancias antimitóticas que pueden dilatar y remodelar específicamente el sistema arterial pulmonar.<sup>70</sup> Se han identificado dos tipos de receptores de endotelina, los tipo A (presentes en células de músculo liso vascular) y los tipo B (en las células endoteliales y células de músculo liso vascular), que estimulan la liberación de agentes vasodilatadores como ON y prostaciclina. Tanto el bloqueo selectivo de receptores A solos, como el bloqueo

no selectivo de receptores A y B, podrían dilatar los vasos pulmonares.<sup>71</sup> El prototipo de esta familia de medicamentos es el bosentan.

Una actualización de una revisión sistemática realizada en 2021 por Liu y colaboradores, que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados con 3,322 participantes, tuvo como desenlaces primarios: la P6CM y la CF OMS/NYHA, las escalas de disnea de Borg, la puntuación disnea-fatiga y la mortalidad. La mayoría de los estudios tuvieron duraciones cortas (de 12 semanas a seis meses). Diez y seis ensayos estuvieron controlados con placebo y de éstos, nueve investigaron ARE no selectivos y siete un ARE selectivo y presentan los resultados acumulados de estas comparaciones contra placebo. Los participantes que recibieron ARE caminaron en promedio 25.06 m más que aquellos que recibieron placebo (IC95% 17.13-32.99 m; 2,739 participantes, 14 estudios;  $I^2 = 34\%$ , evidencia de certeza moderada). Es probable que los ARE mejoraran la clase funcional OMS/NYHA (OR 1.41, IC95% 1.16-1.70; 3,060 participantes; 15 estudios,  $I^2 = 5\%$ , evidencia de certeza moderada) y redujeran los momios de deterioro en la clase funcional (OR 0.43, IC95% 0.26-0.72; 2,347 participantes; 13 estudios;  $I^2 = 40\%$ ; evidencia de certeza moderada) al compararse frente aquellos que emplearon placebo.<sup>72</sup>

Los ARE podrían reducir la mortalidad (OR 0.78, IC95% 0.58-1.07; 2,889 participantes; 12 estudios;  $I^2 = 0\%$ , evidencia de baja certeza). El análisis de datos acumulados sugiere que los ARE probablemente mejoran la hemodinámica cardiopulmonar y pueden llegar a reducir la escala de disnea de Borg en pacientes sintomáticos. La hepatotoxicidad puede verse incrementada con el empleo de los ARE de 37 a 67 por 1,000 en un período de 25 semanas de tratamiento (OR 1.88, IC95% 0.91-3.90; evidencia de certeza moderada), sobre todo relacionada con el empleo de sitaxsentan, lo que provocó su retiro del mercado.<sup>72</sup>

Existe un reporte de un ensayo clínico aleatorizado fase II (llamado MERIT1) doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, sobre el empleo de macitentan a largo plazo para el manejo de casos de HPTC inoperables. Participaron 80 pacientes con HPTC, clase funcional II-IV con una RVP de al menos 400 dyn·s/cm<sup>5</sup> y una distancia de caminata de 150-450 metros en seis minutos. La variable de estudio principal fueron los cambios en el porcentaje de RVP de la medición basal a la semana 16, de los pacientes que tomaban 10 mg de macitentan al día contra placebo. La media geométrica de RVP disminuyó a 73% respecto al valor basal en el grupo del fármaco comparada con 87.2% en el grupo placebo (tasa de media geométrica 0.84, IC95% 0.70-0.99,  $p = 0.041$ ). Los eventos adversos más comunes en el grupo de macitentan fueron edema periférico [nueve (23%) de 40 pacientes] y disminución en los valores de hemoglobina [seis (15%)].<sup>73</sup>

### Pregunta 18:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE5) y de los estimuladores de guanilato ciclasa solubles, en los distintos grupos de pacientes con HP?**

#### Recomendaciones

**Los IPDE5 y los estimuladores de guanilato ciclasa solubles (sGC) han demostrado mejorar la capacidad de esfuerzo en los pacientes con HAP y en los pacientes con HPTC del grupo IV de la OMS. Está contraindicado el uso simultáneo de estos fármacos debido a la potenciación de los efectos adversos que pueden poner en riesgo la vida de estos pacientes. NIVEL DE EVIDENCIA: 1++. GRADO DE RECOMENDACIÓN: A. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

#### Texto de soporte

El riociguat es el prototipo de la familia de los estimuladores de la sGC; fueron aprobados por la FDA en 2013, y su presentación es en tabletas de 2.5 mg administradas por vía oral, tomadas tres veces al día; su empleo requiere la titulación de 0.5 gramos, de acuerdo a la tolerancia. Son medicamentos que manipulan los mecanismos endógenos que controlan las presiones pulmonares, produciendo monofosfato de guanosina cíclico que, a su vez, activa cinasas que producen vasodilatación e inhiben la inflamación y trombosis, no es dependiente de la biodisponibilidad del ON, posee pocos efectos adversos y tiene acciones como sensibilizador y estimulador de la sGC del ON.<sup>74</sup>

Una revisión sistemática Cochrane de 2016 realizada por Wardle y asociados<sup>75</sup> evaluó la eficacia de los estimuladores de la sGC en la HP en todas las edades, gravedad y duración de los tratamientos. Empleó cinco ensayos clínicos aleatorizados (con un total de 962 pacientes), con una duración de menos de 16 semanas, e incluyeron hombres y mujeres con diagnóstico de HP, usando tratamiento comparativo o sin tratamiento; los estudios fueron patrocinados por la industria farmacéutica. Los desenlaces primarios de interés fueron el impacto en la PC6M y la mortalidad. Los secundarios, el incremento en la CF, el empeoramiento clínico, la reducción en la PAPm y la aparición de eventos adversos graves. El análisis agrupado mostró un incremento en la diferencia de medias (DM) de la PC6M de 30.13 m (IC95% 5.29-54.96). De acuerdo al análisis de subgrupos, para HAP no se notó dicho efecto en la PC6M (DM 11.91 m, IC95% -44.92-68.75), en la HPTC los estimuladores de la sGC mejoraron la PC6M (DM 45 m, IC95% 23.87 a 66.13). En cuanto a la HP-ECI no se contó con datos para el análisis agrupado. En el análisis agrupado, cuando se excluyeron los participantes que recibían los IPDE5, los estimuladores

de la sGC aumentaron la PC6M (DM 36 m) en la HAP. No hubo cambios respecto a mortalidad. Respecto al aumento en la CF de la OMS, se mostró un OR de 1.53 (IC95% 0.87-2.72), no se registró efecto sobre el empeoramiento clínico (OR 0.45, IC95% 0.17-1.14). Se observó una reducción en la PAPm (DM -2.77 mmHg, IC95% -4.96 a -0.58) y no se reportaron diferencias respecto a la presencia de efectos adversos graves. Se empleó la gradación de la evidencia de acuerdo al sistema de puntuación GRADE, pero la mayoría de los desenlaces tenían evidencia de baja a muy baja calidad, por lo que los resultados reportados pueden no representar efectos verdaderos; aunque, partiendo de la base de haber tomado en cuenta ensayos clínicos aleatorizados, se reporta bajo riesgo de sesgo. Los autores concluyeron que los estimuladores de la sGC mejoran las PAPm en personas con HAP (sin tratamiento previo o que recibían prostanoides o antagonistas de endotelina) y en pacientes con HPTC recurrente o inoperable. Los estimuladores de la sGC no deben usarse en personas que reciben IPDE5 o nitratos, dado el riesgo de hipotensión y no existe evidencia sobre su uso en HP-ECI.

Respecto a los IPDE5, su empleo tiene fundamento en la vasodilatación y supresión de la proliferación celular dentro de las paredes de las arterias pulmonares. Reducen la actividad de la enzima degradante de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) por lo que se incrementa la producción de esta molécula, lo que conlleva a la activación de la fosfatasa de cadenas ligeras de miosina, que reduce la fosforilación de la miosina para disminuir el tono vascular pulmonar; por otra parte, inhibe la entrada de calcio, reduciendo el calcio intracelular y condiciona una menor hipertrofia e hiperplasia, con efectos antiproliferativos y proapoptóticos (que revierten la remodelación arterial pulmonar).<sup>76,77</sup> Los IPDE5 investigados en HAP incluyen el sildenafil, tadalafil y vardenafil.

Barnes y colaboradores condujeron una revisión sistemática en 2019 con el objetivo de determinar la eficacia de los IPDE5 en la HP en adultos y niños.<sup>78</sup> Incluyeron 36 estudios (ensayos clínicos aleatorizados) con 2,999 participantes (con HP debida a todas las causas), los estudios fueron llevados a cabo durante 14 semanas en promedio, aunque algunos durante 12 meses; sólo dos ensayos incluyeron niños. Dentro de las características de los objetivos, estaba el comparar un IPDE5 contra placebo u otra terapia específica para HAP por al menos 12 meses. Los desenlaces principales fueron: cambios en la CF de la OMS, PC6M, mortalidad y aparición de eventos adversos. Diecinueve ensayos incluyeron participantes del grupo 1 (HAP) tratados con IPDE5, en quienes era más probable que mejoraran su CF de la OMS (OR 8.59, IC95% 3.95-18.72), caminaran 48 m más en la PC6M (IC95% 40-56) y era 22% menos probable que murieran en una media de 14 semanas (IC95% 0.07-0.68) al compararse con placebo (con evidencia de alta

certeza). El número necesario a tratar (NNT) para prevenir una muerte adicional fue de 32 participantes. Se mostró un incremento en la aparición de eventos adversos con el empleo de IPDE5, especialmente dolor de cabeza (OR 1.97, IC95% 1.33-2.92), malestar gastrointestinal (OR 1.63, IC95% 1.07-2.48), enrojecimiento facial (OR 4.12, IC95% 1.83-9.36), y dolor muscular y de articulaciones (OR 2.52, IC95% 1.59-3.99). Aquellos pacientes con HAP que eran tratados con IPDE5 en terapia de combinación, caminaron 19.66 m más en la PC6M (IC95% 9-30 m en comparación con placebo (evidencia de moderada certeza).

### Pregunta 19:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de los prostanoides en los pacientes con HAP y HPTC?**

#### Recomendaciones

**Para los prostanoides orales (selexipag y treprostinil), inhalado (iloprost), intravenoso o subcutáneo (treprostinil, epoprostenol), en riesgo bajo e intermedio-bajo se usan orales e inhalado. NIVEL DE EVIDENCIA: 1+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: A. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR. Los intravenosos y subcutáneos en pacientes con riesgo intermedio-alto y alto. NIVEL DE EVIDENCIA: 2++. GRADO DE RECOMENDACIÓN: B. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

**En el grupo 4 (HPTC) la recomendación es para iloprost, treprostinil y epoprostenol. NIVEL DE EVIDENCIA: 2++. GRADO DE RECOMENDACIÓN: B. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**

**Las combinaciones deben realizarse con base en la evidencia.**

#### Texto de soporte

Los prostanoides son metabolitos del ácido araquidónico, que relajan los vasos sanguíneos (vasodilatación) del lecho vascular pulmonar, lo que provoca mejoría del flujo sanguíneo pulmonar y la oxigenación. En este grupo de medicamentos se incluye a las prostaglandinas, la prostaciclina y los tromboxanos. Los empleados en la HP sólo incluyen a las prostaglandinas y la prostaciclina (o también llamada prostaglandina 12 o PGI<sub>2</sub>). La PGI<sub>2</sub> tiene además propiedades antritrombóticas, antiproliferativas, antimitogénicas e inmunomoduladoras.<sup>79</sup>

El epoprostenol es el análogo de PGI<sub>2</sub> más empleado en el manejo de HP en adultos en el mundo y no está disponible en México. Posee una vida media muy corta (< 5 minutos) por lo que requiere un acceso vascular para su administración en infusión continua.<sup>80</sup> Los efectos adversos más comunes de las prostaciclina intravenosas se deben

a la vasodilatación sistémica que conlleva a hipotensión, rubor facial, diarrea, cefalea, dolor en mandíbula, alteraciones en las enzimas hepáticas y sarpullido eritematoso en manchas. Cualquier interrupción en su infusión puede resultar en alteraciones en el pH e incluso la muerte.<sup>81</sup>

El iloprost es un análogo de prostaciclina con una vida media de 20 a 30 minutos, de administración intravenosa, por inhalación o nebulización, en México sólo está disponible la presentación nebulizada. Por esta vía se pueden limitar los efectos adversos, consistentes en hiperreactividad bronquial, incremento en la necesidad de apoyo de inotrópicos en niños, y puede haber cefalea y tos en adultos.<sup>82</sup>

El treprostnil es un análogo de prostaciclina benzindeno tricíclico de acción prolongada, con una vida media de tres horas, que puede administrarse de manera subcutánea, intravenosa, oral o mediante inhalación. La presentación en México es intravenosa y subcutánea. El principal efecto adverso es dolor en el sitio de infusión subcutáneo o en el sitio de colocación del catéter para infusión; otros efectos adversos incluyen cefalea, diarrea, enrojecimiento facial y dolor mandibular.<sup>83</sup> Por último, el beraprost es otro análogo de prostaciclina, con rápida absorción en el intestino delgado, excretado de manera rápida y casi en su totalidad mediante la orina y las heces. Su administración es por vía oral; la hipotensión es un efecto adverso común del empleo de este medicamento, no disponible en nuestro país.<sup>84</sup>

El estudio GRIPHON, un ensayo clínico aleatorizado fase 3, aleatorizado, doble ciego, con control de placebo, que incluyó 1,156 pacientes con HAP para recibir placebo o selexipag (con una dosis máxima de 1,600 µg, dos veces al día) tuvo como desenlace primario el compuesto entre muerte por cualquier causa o una complicación relacionada a HAP al final del período de tratamiento que se definía para cada paciente como los siete días posteriores a la fecha de la primera toma de selexipag o placebo. Este evento ocurrió en 397 pacientes, 41.6% en el grupo placebo y 27% en el grupo de selexipag (HR en el grupo de selexipag de 0.60, IC95% 0.46-0.78,  $p < 0.001$ ) por lo que el riesgo del desenlace compuesto fue significativamente menor con el empleo de selexipag. El 7.1% de los pacientes en el grupo placebo y 14.3% en el grupo de selexipag descontinuaron sus tratamientos de manera prematura debido a reacciones adversas al fármaco (cefalea, diarrea, náusea y dolor de mandíbula).<sup>85</sup>

Una revisión sistemática con metaanálisis efectuada en 2017 por Jain y asociados comparó la efectividad y tolerabilidad de las distintas intervenciones para HAP, los prostanoides intravenosos y subcutáneos mostraron mejoría en la clase funcional en un 82.8% (RR 5.06, IC95% 2.32-11.04) asociándose al mayor rango de mejora en este rubro de todos los agentes activos evaluados. Los autores encontraron que el riesgo para descontinuar el uso de estos medicamentos era mayor en comparación con placebo (RR 2.92, IC95% 1.68-5.06) y los ARE (RR 2.78, IC95% 1.41-

5.06), los IPDE5 (RR 3.79, IC95% 1.72-8.34), riociguat (RR 5.92, IC95% 1.85-18.94), y ARE + IPDE5 (RR 3.00, IC95% 1.16-7.81). Para estas recomendaciones se encontró evidencia de baja calidad.<sup>86</sup>

El empleo de estos medicamentos está indicado en la HP persistente del recién nacido (HPPRN). Una revisión cualitativa de la colaboración Cochrane de Shivanna y asociados estudió la eficacia y seguridad los prostanoides y sus análogos en esta enfermedad y la HPPRN refractaria a tratamiento como terapia adicional en pacientes con ON inhalado, comparado con cualquier otro tratamiento estándar (sin empleo de prostanoides), placebo o terapia con ON.<sup>87</sup> Esta revisión no pudo identificar ensayos clínicos aleatorizados, por lo que el estudio señala la falta de intervenciones terapéuticas basadas en evidencia; pero, aun así, la evidencia recopilada de estudios observacionales hace que los prostanoides constituyan agentes terapéuticos prometedores para la HPPRN. El mayor obstáculo para el desarrollo de ensayos en neonatos es el establecer una dosis segura de las distintas formulaciones de estos fármacos.

### Pregunta 20:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia combinada de inicio, en los distintos grupos de pacientes con HP?**

#### Recomendaciones

**El grupo de expertos recomienda, con base en la evidencia, el uso de terapia combinada de inicio en todos los pacientes en quienes se tiene acceso a los fármacos y la selección de las combinaciones deberá estar sujeta a la estadificación de la enfermedad. Los pacientes en riesgo bajo deben iniciar la primera línea de terapia combinada. NIVEL DE EVIDENCIA: 1+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: A. FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**

#### Texto de soporte

El empleo de terapias de combinación iniciales o terapias combinadas secuenciales continúa siendo un tema de debate. De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica CHEST,<sup>53</sup> considerar añadir nuevos tratamientos a un paciente que ya recibe una terapia, requiere que el médico evalúe si ha recibido un esquema adecuado de tratamiento inicial con el fin de medir su eficacia y el estatus clínico del paciente. Dicha evaluación debe comprender la duración de la terapia, la respuesta esperada y observada, la gravedad y el deterioro del paciente. Las limitaciones debidas a los síntomas en la actividad física del paciente guían las decisiones para terapias combinadas. Siempre deben contemplarse los efectos adversos de las combinaciones de tratamiento.

Se debe tener en consideración el alto costo de emplear varios agentes terapéuticos y la posibilidad de discontinuar agentes iniciales.

**Uso inicial de ambrisentan más tadalafil en HAP:** un estudio aleatorizado (2:1:1) comparó el empleo de ambrisentan (10 mg diarios) más tadalafil (40 mg diarios) contra ambrisentan y placebo contra tadalafil más placebo, respectivamente, con el desenlace primario respectivamente, teniendo como desenlace principal el momento al primer evento de falla clínica, definida como el desenlace compuesto de muerte, hospitalización por empeoramiento de HAP (incluyendo por trasplante, septostomía auricular e inicio de tratamiento con prostanoides), progresión de la enfermedad (definida como disminución del 15% en la PC6M combinada con CF III o IV en dos visitas consecutivas separadas por un plazo de 14 días), o respuesta clínica no satisfactoria a largo plazo en pacientes que completaran al menos seis meses del ensayo (evaluadas como una disminución en la PC6M desde la evaluación inicial y los síntomas de CF III en dos visitas, separadas por al menos seis meses).<sup>88</sup>

La mediana de cambio desde la evaluación inicial en la PC6M mejoró más en la combinación de grupo de tratamiento que en los otros dos grupos combinados (49 contra 24 m, respectivamente;  $p < 0.001$ ).<sup>88</sup> No se reportó cambio en la CF de la OMS. Estos hallazgos sugieren que la combinación inicial de tratamiento puede ser más eficaz que la monoterapia en mejorar la capacidad al ejercicio. La Guía de Práctica Clínica CHEST ubica esta declaración a manera de una recomendación débil.<sup>53</sup>

### Pregunta 21:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de la terapia combinada secuencial, en los distintos grupos de pacientes con HP?**

### Recomendación

**El grupo de expertos recomienda, con base en la evidencia, el uso de terapia combinada secuencial en todos los pacientes en quienes se acceso a los fármacos y la selección de las combinaciones deberá estar sujeta a la estadificación de la enfermedad y que se pueda disponer de las terapias en los siguientes tres meses del inicio del tratamiento. Para considerar el uso de triple terapia en este grupo de pacientes se deberá contemplar la presencia de enfermedades cardiopulmonares concomitantes. NIVEL DE EVIDENCIA: 1+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: A. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

### Texto de soporte

**Uso de bosentan con sildenafil:** un ensayo prospectivo, doble ciego de pacientes con HAP sintomáticos con terapia

estable empleando sildenafil a  $\geq 20$  mg tres veces por día por al menos tres meses. Se aleatorizaron 334 pacientes para recibir placebo o bosentan a 62.5 mg dos veces al día por un mes seguidos por 125 mg dos veces al día. Se reportó una diferencia de medias en la PC6M de 21.8 m (IC95% 5.9-37.8,  $p = 0.0106$ ) en los pacientes tratados con bosentan en comparación con placebo. No se presentaron cambios respecto a la CF o el momento de la muerte por cualquier causa.<sup>89</sup>

**Adición de tadalafil a ambrisentan para HAP (estudio AMBITION):** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado prospectivo, doble ciego, para investigar la eficacia de añadir tadalafil en pacientes que recibían terapia con ambrisentan para HAP. Ciento cuarenta y dos pacientes con HAPI, HAPH o HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo, empleo de anorexigénicos o enfermedad cardíaca congénita corregida, tratados con 10 mg diarios de ambrisentan por cuatro o más meses recibieron placebo o 40 mg diarios de tadalafil durante 16 semanas. No se observó un cambio significativo en la PC6M desde la evaluación inicial, en el grupo de placebo (media de cambio 54.4 m, IC95% 30.2-80.1,  $p < 0.05$ ), pero si se encontraron diferencias significativas en el grupo de tratamiento ( $p = 0.042$ ) sin reporte de media de cambio ni IC95%. Tampoco hubo diferencias entre los grupos, tras 16 semanas, en cuando a la CF de la OMS.<sup>90</sup> La Guía de Práctica Clínica CHEST, ante este cuerpo de evidencia, propone como recomendación débil con baja calidad de la evidencia, añadir el tadalafil al ambrisentan, para mejorar la PC6M, en pacientes con HAP estable o sintomática.<sup>53</sup>

**Macitentan (SERAPHIN):** otro ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, fase 3, doble ciego, que empleó pacientes con HAP sintomáticos, aleatorizados en razón 1:1:1 para recibir placebo contra 3 o 10 mg de macitentan, valorando el riesgo, tasa y número de días de hospitalización relacionadas a HAP fueron investigados. Se estudiaron 741 pacientes, 250 que recibieron placebo, 250 que recibieron 3 mg de macitentan y 242, 10 mg del fármaco. La mediana del tiempo de tratamiento fue 115 semanas. Se observó una reducción del 18.9% ( $p = 0.1208$ ) y del 32.3% ( $p = 0.0051$ ) del riesgo de hospitalización por todas las causas, respectivamente, con el empleo de 3 y 10 mg del fármaco. Mientras que el riesgo de hospitalizaciones relacionadas a HAP y el número de días de hospitalización se redujo 44.5% ( $p = 0.0004$ ) y 53.3% ( $p = 0.0001$ ), respectivamente, con 3 mg de macitentan; y en un 49.8% ( $p < 0.0001$ ) y 52.3% ( $p = 0.0003$ ) respecto a los desenlaces antes mencionados, con 10 mg de macitentan.<sup>91</sup>

No se cuenta con suficiente evidencia para apoyar el empleo de treprostinil oral a los pacientes que emplearan previamente a ARE, por lo que no se formulan recomendaciones respecto a la combinación.<sup>53</sup>

## Sección 6. TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA Y QUIRÚRGICO

### Pregunta 22:

**¿Cuál es la eficacia y seguridad de la atrioseptostomía atrial (AS) con balón en pacientes con HAP?**

#### Recomendaciones

**Recomendamos atrioseptostomía atrial en pacientes con HAP grupo 1 en terapia máxima, CF III-IV de la OMS [presión de la aurícula derecha (PAD) < 20 mmHg, SatO<sub>2</sub> aire ambiente (AA) > 90%] en centro experto. NIVEL DE EVIDENCIA: 2++. GRADO DE RECOMENDACIÓN: B. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR**

**Angioplastia pulmonar con balón, en pacientes con trombos segmentarios y subsegmentarios, en centro con entrenamiento en el procedimiento. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: B. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

**Endarterectomía pulmonar en aquellos pacientes con RVP < 1,200 dinas, accesibles quirúrgicamente y en centros de expertos con EP (20/año). NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

**El trasplante bipulmonar en pacientes con terapia máxima incluyendo prostanoides intravenosos, con una puntuación de REVEAL 2.0 mayor a 10 puntos, en centros experto para trasplante pulmonar. NIVEL DE EVIDENCIA: 2+. GRADO DE RECOMENDACIÓN: C. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

#### Texto de soporte

La Guía de Práctica Clínica CHEST recomienda (basado en consenso) que debe evitarse la cirugía no esencial y ésta debe realizarse en centros de expertos en HP, por un equipo multidisciplinario (médico-quirúrgico y anestesiólogos cardiovasculares) con el fin de ejecutar una monitorización cuidadosa de la oxigenación y manejo hemodinámico posoperatorios.<sup>53</sup>

La atrioseptostomía con balón es un procedimiento paliativo utilizado como puente entre los pacientes con HP severa refractaria a tratamiento y el trasplante pulmonar (cuando se ha esperado mucho tiempo para llegar a éste). Provee un cortocircuito a nivel auricular, lo que mejora la precarga ventricular derecha y el GC a expensas de una disminución en la saturación sistémica. Ha sido empleada en pacientes con HP, tanto en población adulta como en niños. En el caso de la HP pediátrica se reserva para aquellos pacientes con enfermedad grave (con insuficiencia ventricular derecha, crisis de HP, declive en la CF o síncope – refractarios a tratamiento médico). La mayoría de los re-

portes de esta intervención tanto en adultos como en niños parten de estudios observacionales y series de casos. Incluso se ha propuesto este tipo de cirugía de manera temprana con el manejo conjunto de farmacoterapia agresiva,<sup>92,93</sup> mejorando los síntomas de la enfermedad.

Una revisión sistemática con metaanálisis realizada en 2019 por Khan y colaboradores incluyó el análisis de 16 estudios observacionales y reportes de casos (204 pacientes en total), principalmente en adultos con HAPI, que recibieron manejo con prostanoides sistémicos, con una media de edad de 35.8 años, y principalmente en género femenino. Reveló reducciones significativas en la presión de la AD (–2.77 mmHg, IC95% –3.50 a –2.04, p < 0.01), incremento en el índice cardíaco (0.62 L/min/m<sup>2</sup>, IC95% 0.48 a 0.75, p < 0.001) y de la presión auricular izquierda (1.86 mmHg, IC95% 1.24 a 2.49, p < 0.001) tras realizar la atrioseptostomía atrial con balón. Por otra parte, se constató la reducción significativa en la saturación arterial de oxígeno (–8.45%, IC95% –9.93 a –6.97, p < 0.001). La incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el procedimiento fue de 4.8% (IC95% 1.7-9%).<sup>94</sup> Una de las desventajas de este estudio fue la elevada heterogeneidad para los desenlaces antes reportados y el haber empleado estudios observacionales pequeños, sin grupo control. Además, el procedimiento no altera el proceso de la enfermedad por sí mismo. No se puede realizar el procedimiento sin emplear otras terapias medicamentosas contra HP, por lo tanto, existe la posibilidad de fungir como una variable confusora. Por otra parte, la HP es una enfermedad rara y no se cuenta con una gran cantidad de centros de expertos, por lo que la posibilidad de realizar esta cirugía es baja y los estudios de origen no reportaban otras medidas de desenlace como la PC6M, la frecuencia cardíaca, la RVP ni el BNP.

Aún existen controversias en cuando al momento idóneo para llevar a cabo estas intervenciones en niños, en relación con morbilidad, mortalidad y efectividad a largo plazo. Otras series de casos han abarcado causas de HP como HAPI, HAP asociada con VIH, empleando variantes tales como atrioseptostomía con balón graduada, septostomía con cuchilla y una combinación de estas técnicas. Se reportaron desapariciones en síncope, mejoría clínica en insuficiencia cardíaca derecha, decremento en la CF y reducción en la hepatomegalia y edema periférico, así como disminución en la saturación arterial de oxígeno. Con lo que de forma global se consiguió mejoría en los síntomas y en la calidad de vida en este grupo de HP. Las desventajas de realizarlo residen en la posibilidad de complicaciones y la necesidad de ejecutarse en centros de expertos. Al crear una comunicación auricular, esta misma puede cerrarse de manera espontánea, por lo que el seguimiento debe ser estrecho para ayudar a mantener una permeabilidad de la comunicación a mayor plazo, valorando el empleo de dispositivos de fenestración.<sup>95</sup>

**Pregunta 23:****¿Cuál es la eficacia y seguridad del trasplante pulmonar, en los pacientes con HAP?***Recomendaciones*

Los pacientes con HAP (grupo 1), en terapia máxima con prostanoides intravenosos (IV) o subcutáneos (SC) y persistencia de riesgo intermedio-alto o alto, deberán enlistarse a trasplante pulmonar. La realización de trasplante pulmonar en pacientes con HP es la única alternativa de curación en este momento, recomendamos la promoción para la creación de centros especializados para este procedimiento en nuestro país. **NIVEL DE EVIDENCIA: 2++.** **GRADO DE RECOMENDACIÓN: B.** **FORMA DE RECOMENDACIÓN: CONDICIONAL A FAVOR.**

*Texto de soporte*

El trasplante pulmonar bilateral es un tipo de procedimiento para los pacientes con HAP, aunque el trasplante conjunto de corazón y pulmón puede llegar a requerirse para los pacientes con enfermedad congénita compleja. Estos trasplantes proveen mejoras sustanciales en la supervivencia a largo plazo y en la calidad de vida de los pacientes.<sup>53</sup>

Las recomendaciones para trasplante de la Sociedad Internacional de Corazón y Pulmón en cuanto criterios de referencia para el procedimiento en casos de HAP señala las siguientes indicaciones:

- Pacientes CF OMS III (con empeoramiento de los síntomas a pesar de recibir tratamiento óptimo).
- Pacientes CF OMS III-IV sintomáticos.
- Enfermedad rápidamente progresiva.
- Uso de terapia para HAP por vía parenteral sin importar síntomas o CF.
- Presencia o sospecha de EVOP o HCP.<sup>53</sup>

Una revisión sistemática evaluó la supervivencia postrasplante pulmonar de los pacientes con HAP asociado a ES como objetivo primario y las características de los receptores de trasplante de pulmón con ES (edad, sexo y tipo de enfermedad pulmonar por ES).<sup>96</sup> Los autores identificaron siete estudios observacionales de pacientes sometidos a trasplante sencillo, doble y trasplante corazón-pulmón. La supervivencia postrasplante en ES reportó rangos de 69 a 91% a tres años, 69 a 85% a los seis meses, 59 a 93% al primer año, 49 a 80% a los dos años y 46 a 79% a los tres años. Las causas reportadas para muerte incluyeron rechazo del injerto, infección, eventos cardíacos, evento cerebrovascular hemorrágico, insuficiencia respiratoria, malignidad, HP, complicaciones del síndrome de bronquiolitis obliterante, complicaciones anestésicas y crisis renal esclerodérmica.

No se reportó recurrencia de ES en el aloinjerto pulmonar. Comparativamente, estos hallazgos a corto y mediano plazo, en cuanto a supervivencia, son similares en los pacientes con HAPI y HP-EPI, que requieren trasplante pulmonar.

**Sección 7. CUIDADOS AL FINAL DE LA VIDA Y CRITERIOS DE REFERENCIA AL ESPECIALISTA****Pregunta 24:****¿Cuál es la eficacia y seguridad de los cuidados al final de la vida en los pacientes con HAP?***Recomendaciones*

El grupo de expertos recomienda que los cuidados al final de la vida deben de cumplir los objetivos tanatológicos y paliativos que aseguren que el desenlace final cumpla con los criterios médicos, éticos y humanísticos de acuerdo a los objetivos internacionales. Es una necesidad en nuestro país. **NIVEL DE EVIDENCIA: 4.** **GRADO DE RECOMENDACIÓN: D.** **FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

*Texto de soporte*

Dada la naturaleza progresiva y la elevada carga sintomática de esta enfermedad terminal, los cuidados paliativos apoyan el manejo de los síntomas de los pacientes. La HAP afecta las esferas físicas, sociales y emocionales de quienes la padecen; está asociada con reducción en las habilidades laborales, el compromiso social, ansiedad, depresión y estrés.<sup>97</sup>

De acuerdo a la Guía de Práctica Clínica CHEST, se ha demostrado el beneficio de la incorporación de los cuidados paliativos a las intervenciones estándar en los pacientes con HP y sus familiares, para el manejo de la enfermedad, el dolor, los síntomas crónicos y mejoría en la calidad de vida.<sup>53</sup>

Sin embargo, el manejo paliativo no está exento de puntos de discusión. Según un análisis de base de datos de admisiones hospitalarias ejecutado en los Estados Unidos, ha habido un aumento en el empleo de los servicios de cuidados paliativos en los pacientes con HP y las limitaciones en relación con su empleo van en razón del alto costo que éstos implican para los pacientes, por lo que existen disparidades de raza (favoreciendo a la caucásica), estatus socioeconómico e infraestructura hospitalaria. Su empleo se asoció con una prevalencia elevada de estatus de no reanimación, mayor duración en estancia intrahospitalaria y mayores costos de hospitalización. Además, aumento en la mortalidad intrahospitalaria con menores altas a domicilio, probablemente debido a más comorbilidades en estos pacientes.<sup>98</sup>

También deben tenerse en cuenta las interacciones farmacológicas (farmacodinámicas, farmacocintéticas y sinergias) derivadas de los medicamentos para tratar la HP,

tomando en cuenta las terapias combinadas y el empleo adicional de medicamentos opioides, antipsicóticos, antidepresivos y analgésicos (Tablas 13 y 14).

### Pregunta 25:

**¿Cuáles son los criterios de referencia al especialista en circulación pulmonar, en los casos de HAP?**

#### Recomendaciones

**Pacientes con disnea desproporcionada de más de tres meses de duración, no atribuible a otros padecimientos o la aparición de datos de disnea de más de tres meses de duración en los grupos de riesgo para hipertensión pulmonar. NIVEL DE EVIDENCIA: 4. GRADO DE RECOMENDACIÓN: D. FORMA DE RECOMENDACIÓN: FUERTE A FAVOR.**

#### Texto de soporte

Desde el punto de vista del grupo de desarrollo de esta GMHP, estas son sugerencias para envío de los pacientes a centros de referencia (en tercer nivel de atención):

1. Envío por el especialista que la pueda diagnosticar pero que no pueda dar tratamiento para la enfermedad.
2. Pacientes con vasculopatía (grupos IV y V).
3. Duda diagnóstica o razonable.
4. Segunda opinión para alternativa terapéutica (médica o quirúrgica).
5. Pacientes que requieran tratamiento específico para grupo IV y grupo I (terapia vasodilatadora a largo plazo que no responda a esquema terapéutico establecida).

**Tabla 13:** Medicamentos paliativos empleados para hipertensión pulmonar (HP) y sus efectos clínicos.

| Medicamento   |   | Medicamento paliativo                                  | Efecto clínico                          |
|---|---|--|---|
| Bloqueadores de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem)                     | + | Clonidina  | Bradycardia                             |
|   | + | Metilfenidato  |   |
| Bloqueadores de canales de calcio (nifedipino, amlodipino, verapamilo, diltiazem) | + | AINE   | Hipertensión                            |
|   | + | Antidepresivos (duloxetina, fluoxetina, imipramina)    | Hipotensión                             |
|   | + | Antipsicóticos   |   |
|   | + | Opioides   |   |
|   | + | Duloxetina   |   |
| Análogos de prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost)                  | + | Antidepresivos tricíclicos                             | Hipotensión                             |
|   | + | Fenobarbital   |   |
|   | + | Antipsicóticos   |   |
|   | + | Opioides   |   |
|   | + | Clonidina  |   |
| Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafil)                          | + | Antipsicóticos   | Hipotensión                             |
|   | + | Opioides   |   |
|   | + | Clonidina  |   |
|   | + | Duloxetina   |   |
| Riociguat   | + | Antidepresivos tricíclicos                             | Hipotensión                             |
|   | + | Antipsicóticos   |   |
|   | + | Opioides   |   |
|   | + | Clonidina  |   |
|   | + | Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina |   |
| Análogos de prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost)                  | + | Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina | Incremento en el efecto antiplaquetario |
|   | + | AINE   |   |

AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

Adaptado de: Christiansen et al.<sup>97</sup>

**Tabla 14:** Tratamientos dirigidos a hipertensión arterial pulmonar y sus contribuciones a carga de síntomas, capacidad funcional/al ejercicio, calidad de vida y reacciones adversas.

| Medicamento                                  | Carga de síntomas (disnea) | Capacidad al ejercicio (PC6M) | CF OMS | Calidad de vida | Reacciones adversas importantes  |
|--|----------------------------|-------------------------------|--------|-----------------|--|
| Bloqueadores de los canales de calcio        |                            |                               |        |                 |  |
| Nifedipino, amlodipino, verapamilo           | NR                         | NR                            | +      | NR              | Hipotensión sistémica, falla ventricular derecha   |
| Agonistas de la vía de prostaciclina         |                            |                               |        |                 |  |
| Epoprostenol (intravenoso)                   | +                          | +                             | +      | +               | Hipotensión sistémica, cefalea, dolor mandibular, enrojecimiento malar, artralgias, náusea, vómito |
| Treprostinilo (subcutáneo)                   | +                          | +                             | NR     | +               |  |
| Iloprost (inhalado)                          | +                          | +                             | +      | +               |  |
| Selexipag (oral)                             | NR                         | +                             | =      | NR              |  |
| Antagonistas de los receptores de endotelina |                            |                               |        |                 |  |
| Bosentán                                     | +                          | +                             | +      | =               | Hepatotoxicidad, anemia, edema periférico  |
| Macitentan                                   | +                          | +                             | +      | +               |  |
| Ambrisentan                                  | +                          | +                             | =      | =               |  |
| Inhibidores de la fosfodiesterasa-5          |                            |                               |        |                 |  |
| Sildenafil                                   | =                          | +                             | +      | +               | Cefalea, enrojecimiento malar, dispepsia, acufeno, hipoacusia y ceguera                            |
| Tadalafil                                    | =                          | +                             | =      | +               |  |
| Estimuladores de la guanilato ciclasa        |                            |                               |        |                 |  |
| Riociguat                                    | +                          | +                             | +      | +               | Hipotensión sistémica, síncope   |

CF = clase funcional. NR = no reportado. OMS = Organización Mundial de la Salud. PC6M = prueba de caminata de 6 minutos.

Adaptado de: Christiansen *et al.*<sup>37</sup>

**Conflicto de intereses:** los autores de este sometimiento declaran no existir conflictos de interés.

**Financiamiento:** Janssen (folio número GE-OCT-21-2020).

## REFERENCIAS

- Jerjes-Sánchez C, Ramírez-Rivera A, Hernandez NZ, Cueto-Robledo G, García-Aguilar H, Gutiérrez-Fajardo P, *et al.* Demographic, hemodynamic characteristics, and therapeutic trends of pulmonary hypertension patients: The Pulmonary Hypertension Mexican registry (REMEHIP). *Pulm Circ.* 2024;14(2):e12395. Available in: <https://doi.org/10.1002/pul2.12395>
- CENETEC. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primario en el adulto. Catálogo Maestro Guías Práctica Clínica. 2010; México.
- Benza RL, Lohmueller LC, Kraisangka J, Kanwar M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension patients: the long and short of it. *Adv Pulm Hypertens.* 2018;16(3):125-135. Available in: <https://doi.org/10.21693/1933-088x-16.3.125>
- Pulido T, Sandoval J, Jerjes-Sanchez C, Ramirez A, Beltrán M, Seoane M, *et al.* The phenotype of the adult mexican patient with pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics of the REMEHIP Registry. The REMEHIP Investigators. *Eur Respir J.* 2018;52(Suppl 62):PA3086. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3086.
- George MG, Schieb LJ, Ayala C, Talwalkar A, Levant S. Pulmonary hypertension surveillance: United States, 2001 to 2010. *Chest.* 2014;146(2):476-495. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.14-1440>.
- Morales-Blanhir JE, Baloiira-Villar A. Trabajando juntos en la hipertensión pulmonar: España y Latinoamérica. *Neumol Cir Torax.* 2012;71(2):139-140.
- Gob.mx. [citado el 21 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://infosen.senado.gob.mx/sgsp/gaceta/65/1/2021-09-13-1/assets/documentos/Dict\\_Salud\\_Himpertencion\\_Arterial\\_Pulmonar.pdf](https://infosen.senado.gob.mx/sgsp/gaceta/65/1/2021-09-13-1/assets/documentos/Dict_Salud_Himpertencion_Arterial_Pulmonar.pdf)
- Malenfant S, Neyron AS, Paulin R, Potus F, Meloche J, Provencher S, *et al.* Signal transduction in the development of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2013;3(2):278-293. Available in: <https://doi.org/10.4103/2045-8932.114752>
- Brouwers MC, Kho ME, Brouwers GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182(18):E839-42. Available in: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
- Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, *et al.* Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess.* 1998;2(3):i-iv, 1-88. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>
- (SIGN), SIGN 50: A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN. SIGN Publ. No.50. 2019. [Internet]. 2019. Available in: <http://www.sign.ac.uk>

12. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Bida M, *et al.* 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023;44(15):1312.
13. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888-894. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
14. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
15. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, Greiner S, Grünig E, Hager A, *et al.* Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272:11-19. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.083>
16. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-975. doi: 10.1183/13993003.51032-2015.
17. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, *et al.* Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(7):586-592. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(11\)60747-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(11)60747-7)
18. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013;144(1):160-168. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.12-2417>
19. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, *et al.* Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801889. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
20. Scott JV, Garnett CE, Kanwar MK, Stockbridge NL, Benza RL. Enrichment benefits of risk algorithms for pulmonary arterial hypertension clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(6):726-736. Available in: <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0357OC>
21. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jais X, *et al.* Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010;36(3):549-555. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.00057010>
22. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, *et al.* The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141(2):354-362. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.11-0676>
23. Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Heart Fail Clin.* 2012;8(3):413-425. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.04.001>
24. Evans JDW, Girerd B, Montani D, Wang X-J, Galiè N, Austin ED, *et al.* BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(2):129-137. Available in: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00544-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00544-5)
25. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, *et al.* Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation.* 2012;126(3):349-356. Available in: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890>
26. Frantz RP, Farber HW, Badesch DB, Elliott CG, Frost AE, McGoon MD, *et al.* Baseline and serial brain natriuretic peptide level predicts 5-year overall survival in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the REVEAL Registry. *Chest.* 2018;154(1):126-135. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.01.009>
27. Burger CD, Long PK, Shah MR, McGoon MD, Miller DP, Romero AJ, *et al.* Characterization of first-time hospitalizations in patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension in the REVEAL registry. *Chest.* 2014;146(5):1263-1273. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.14-0193>
28. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-349. Available in: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
29. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122(2):156-163. Available in: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818>
30. Thenappan T, Glassner C, Gomberg-Maitland M. Validation of the pulmonary hypertension connection equation for survival prediction in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141(3):642-650. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.11-0969>
31. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J.* 2012;40(3):604-611. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.00196611>
32. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, Frost AE, Badesch DB, Benton WW, *et al.* Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(3):356-361. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.09.016>
33. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, *et al.* Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014;129(1):57-65. Available in: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526>
34. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, Scott JV, Zhao CL, Selej M, *et al.* Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *chest.* 2021;159(1):337-346. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069>
35. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, *et al.* Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1700889. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>

36. Braganza M, Shaw J, Solverson K, Vis D, Janovcik J, Varughese RA, et al. A prospective evaluation of the diagnostic accuracy of the physical examination for pulmonary hypertension. *Chest*. 2019;155(5):982-990. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.035>
37. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*. 2011;140(1):19-26. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.10-1166>
38. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801904. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
39. Flores-Franco RA, Frías-Fierro DA. La clínica en la hipertensión pulmonar del adulto. *Neumol Cir Torax*. 2019;78(3):324-333. Available in: <https://dx.doi.org/10.35366/NT193J>
40. Rubin L. Clinical features and diagnosis of pulmonary hypertension of unclear etiology in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2021.
41. Kovacs G, Avian A, Foris V, Tscherner M, Kqiku X, Douschan P, et al. Use of ECG and other simple non-invasive tools to assess pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168706. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168706>
42. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE registry. *Thorax*. 2013;68(7):677-678. Available in: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-203020>
43. Reiter G, Reiter U, Kovacs G, Olschewski H, Fuchsjager M. Blood flow vortices along the main pulmonary artery measured with MR imaging for diagnosis of pulmonary hypertension. *Radiology*. 2015;275(1):71-79. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.14140849>
44. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jais X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143(1):47-55. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.11-3124>
45. Opitz CF, Rubin LJ. Acute vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension: must we take NO for the answer? *Eur Respir J*. 2009;33(6):1247-1249. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.00033809>
46. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801899. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>
47. Leuchte HH, Halank M, Held M, Borst M, Ewert R, Klose H, et al. [Differential diagnosis of pulmonary hypertension using the example of collagenosis-associated PAH in the context of chronic lung and left heart disease]. *Pneumologie*. 2021;75(2):122-137. Available in: <https://doi.org/10.1055/a-1204-3248>
48. Nogueira-Ferreira R, Moreira-Goncalves D, Santos M, Trindade F, Ferreira R, Henriques-Coelho T. Mechanisms underlying the impact of exercise training in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2018;134:70-78. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.022>
49. Pandey A, Garg S, Khunger M, Garg S, Kumbhani DJ, Chin KM, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1032-1043. Available in: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002130>
50. Buys R, Avila A, Cornelissen VA. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2015;15:40. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0031-1>
51. Waller L, Krüger K, Conrad K, Weiss A, Alack K. Effects of different types of exercise training on pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(6):1689. Available in: <https://doi.org/10.3390/jcm9061689>
52. González-Saiz L, Fiuza-Luces C, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Quezada-Loaiza CA, Flox-Camacho A, et al. Benefits of skeletal-muscle exercise training in pulmonary arterial hypertension: The WHOLEi + 12 trial. *Int J Cardiol*. 2017;231:277-283. Available in: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.026>
53. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2019;155(3):565-586. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030>
54. Ezedunokwe I, Eneh H, Nfonoyim J, Eneh CU. Anticoagulation therapy versus placebo for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD010695. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010695.pub2>
55. Caldeira D, Loureiro MJ, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. Oral anticoagulation for pulmonary arterial hypertension: Systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2014;30(8):879-887. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.016>
56. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL). *Circulation*. 2015;132(25):2403-2411. Available in: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018435>
57. Calderone A, Stevens W, Prior D, Nandurkar H, Gabbay E, Proudman SM, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of oral anticoagulation with apixaban in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: the SPHlnX study protocol. *BMJ Open*. 2016;6(12):e011028. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011028>
58. Ulrich S, Keusch S, Hildenbrand FF, Lo Cascio C, Huber LC, Tanner FC, et al. Effect of nocturnal oxygen and acetazolamide on exercise performance in patients with pre-capillary pulmonary hypertension and sleep-disturbed breathing: randomized, double-blind, cross-over trial. *Eur Heart J*. 2015;36(10):615-623. Available in: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv540>
59. Weitzenblum E, SautegEAU A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(4):493-498. Available in: <https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.4.493>
60. Lacasse Y, Bernard S, Sériès F, Nguyen VH, Bourbeau J, Aaron S, et al. Multi-center, randomized, placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a study protocol for the INOX trial. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):8. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0343-9>
61. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, Furian M, Müller-Mottet S, Keusch S, et al. Effect of breathing oxygen-enriched air on exercise performance in patients with precapillary pulmonary hypertension: randomized, sham-controlled cross-over trial. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1159-1168. Available in: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx099>
62. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EI, Schneider SR, Furian M, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomised, placebo-

- controlled trial. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900276. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.002762019>
63. Alajaji W, Baydoun A, Al-Kindi SG, Henry L, Hanna MA, Oliveira GH. Digoxin therapy for cor pulmonale: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2016;223:320-324. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.018>
  64. Correale M, Zicchino S, Monaco I, Di Biase M, Brunetti ND. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptors antagonists, beta-blockers and ivabradine as supportive therapy in pulmonary hypertension: drug safety and tolerability. *Eur J Intern Med.* 2017;44:e24-e27. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.07.016>
  65. Correale M, Monaco I, Ferraretti A, Tricarico L, Padovano G, Formica ES, et al. Hospitalization cost reduction with sacubitril-valsartan implementation in a cohort of patients from the Daunia Heart Failure Registry. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;22:102-104. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.12.009>
  66. Correale M, Mallardi A, Mazzeo P, Tricarico L, Diella C, Romano V, et al. Sacubitril/valsartan improves right ventricular function in a real-life population of patients with chronic heart failure: the Daunia Heart Failure Registry. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;27:100486. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100486>
  67. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebre C, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology.* 2006;130(1):120-126. Available in: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.013>
  68. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(24):2243-2278. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.09.014>
  69. Fan Z, Chen Y, Liu H. Calcium channel blockers for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD010066. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010066.pub2>
  70. Horinouchi T, Terada K, Higashi T, Miwa S. Endothelin receptor signaling: new insight into its regulatory mechanisms. *J Pharmacol Sci.* 2013;123(2):85-101. Available in: <https://doi.org/10.1254/jphs.13r02cr>
  71. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2018;360:j5492. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5492>
  72. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD004434. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004434.pub6>
  73. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):785-794. Available in: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30305-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30305-3)
  74. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation.* 2011;123(20):2263-2273. Available in: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738>
  75. Wardle AJ, Seager MJ, Wardle R, Tulloh RMR, Gibbs JSR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD011205. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011205.pub2>
  76. Sim JY. Nitric oxide and pulmonary hypertension. *Korean J Anesthesiol.* 2010;58(1):4-14. Available in: <https://doi.org/10.4097/kjae.2010.58.1.4>
  77. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, Channick R, Keogh AM, Gomez-Sanchez MA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):68S-72S. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.031>
  78. Barnes H, Brown Z, Burns A, Williams T. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD012621. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012621.pub2>
  79. Vane J, Corin RE. Prostacyclin: a vascular mediator. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;26(6):571-578. Available in: [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(03\)00385-x](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(03)00385-x)
  80. Dorris SL, Peebles RS Jr. PGI2 as a regulator of inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:926968. Available in: <https://doi.org/10.1155/2012/926968>
  81. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL; Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension Association. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2008;(160):5-9. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x>
  82. Saji T, Myoishi M, Sugimura K, Tahara N, Takeda Y, Fukuda K, et al. Efficacy and safety of inhaled iloprost in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension-insights from the IBUKI and AIR studies. *Circ J.* 2016;80(4):835-842. Available in: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0097>
  83. Tapson VF, Jing Z-C, Xu K-F, Pan L, Feldman J, Kiely DG, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2013;144(3):952-958. Available in: <https://doi.org/10.1378/chest.12-2875>
  84. Olschewski H, Rose F, Schermuly R, Ghofrani HA, Enke B, Olschewski A, et al. Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther.* 2004;102(2):139-153. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.01.003>
  85. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-2533. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
  86. Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Chest.* 2017;151(1):90-105. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1461>
  87. Shivanna B, Gowda S, Welty SE, Barrington KJ, Pammi M. Prostanoids and their analogues for the treatment of pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD012963. Available in: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012963.pub2>
  88. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoepfer MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834-844. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413687>
  89. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani H-A, Lemarié J-C, Naeije R, Packer M, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46(2):405-413. Available in: <https://doi.org/10.1183/13993003.02044-2014>

90. Zhuang Y, Jiang B, Gao H, Zhao W. Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res.* 2014;37(6):507-512. Available in: <https://doi.org/10.1038/hr.2014.28>
91. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani H-A, Hunsche E, Jansa P, Le Brun F-O, et al. Effect of macitentan on hospitalizations: results from the SERAPHIN trial. *JACC Heart Fail.* 2015;3(1):1-8. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.013>
92. Critser PJ, Evers PD, McGovern E, Cash M, Hirsch R. Balloon atrial septostomy as initial therapy in pediatric pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2020;10(4):2045894020958970. Available in: <https://doi.org/10.1177/2045894020958970>
93. Sandoval J, Gaspar J, Peña H, Santos LE, Córdova J, del Valle K, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2011;38(6):1343-1348. Available in: <https://doi.org/10.1183/09031936.00072210>
94. Khan MS, Memon MM, Amin E, Yamani N, Khan SU, Figueredo VM, et al. Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019;156(1):53-63. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.003>
95. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart.* 2006;92(7):969-972. Available in: <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.077669>
96. Khan IY, Singer LG, de Perrot M, Granton JT, Keshavjee S, Chau C, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med.* 2013;107(12):2081-2087. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.015>
97. Christiansen D, Porter S, Hurlburt L, Weiss A, Granton J, Wentlandt K. Pulmonary arterial hypertension: a palliative medicine review of the disease, its therapies, and drug interactions. *J Pain Symptom Manage.* 2020;59(4):932-943. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.11.023>
98. Anand V, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, Frantz RP, Cajigas HR, Strand JJ, et al. Inpatient palliative care use in patients with pulmonary arterial hypertension: temporal trends, predictors, and outcomes. *Chest.* 2020;158(6):2568-2578. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.079>
99. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2024;64(4):2401324. doi: 10.1183/13993003.01324-2024.
100. Bhatnagar A, Wiesen J, Dweik R, Chaisson NF. Evaluating suspected pulmonary hypertension: a structured approach. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(6):468-480. doi: 10.3949/ccjm.85a.17065.

Apéndice 1: Resultados de estadística del panel Delphi. Primera ronda.

| Recomendación | Mediana (Rango) | Percentil |      | IC95%            | Porcentaje de acuerdo |
|---------------|-----------------|-----------|------|------------------|-----------------------|
|               |                 | 25        | 75   |                  |                       |
| 1             | 9 (7-9)         | 8         | 9    | 0.52 (7.98-9.02) | 100                   |
| 2             | 9 (7-9)         | 8.75      | 9    | 0.52 (8.11-9.14) | 100                   |
| 2a            | 9 (7-9)         | 8.75      | 9    | 0.52 (8.11-9.14) | 100                   |
| 2b            | 9 (7-9)         | 8.75      | 9    | 0.52 (8.11-9.14) | 100                   |
| 3             | 9 (7-9)         | 9         | 9    | 0.49 (8.26-9.24) | 100                   |
| 4             | 9 (7-9)         | 8         | 9    | 0.52 (7.98-9.02) | 100                   |
| 4a            | 9 (7-9)         | 8         | 9    | 0.52 (7.98-9.02) | 100                   |
| 5             | 8.5 (6-9)       | 7.75      | 9    | 0.78 (7.34-8.91) | 88                    |
| 5a            | 8.5 (6-9)       | 7.75      | 9    | 0.78 (7.34-8.91) | 88                    |
| 6             | 7 (7-9)         | 7         | 8    | 0.56 (6.94-8.06) | 100                   |
| 6a            | 7 (7-9)         | 7         | 8    | 0.56 (6.94-8.06) | 100                   |
| 7             | 9 (7-9)         | 8         | 9    | 0.52 (7.98-9.02) | 100                   |
| 7a            | 9 (7-9)         | 8         | 9    | 0.52 (7.98-9.02) | 100                   |
| 8             | 9 (7-9)         | 7.75      | 9    | 0.63 (7.74-9.01) | 100                   |
| 9             | 9 (7-9)         | 7.75      | 9    | 0.63 (7.74-9.01) | 100                   |
| 9a            | 9 (7-9)         | 7.75      | 9    | 0.63 (7.74-9.01) | 100                   |
| 10            | 7 (6-9)         | 7         | 7.25 | 0.66 (6.59-7.91) | 88                    |
| 10a           | 7 (6-9)         | 7         | 7.25 | 0.66 (6.59-7.91) | 88                    |
| 11            | 7 (1-9)         | 7         | 9    | 1.94 (5.06-8.94) | 88                    |
| 11a           | 7 (1-9)         | 7         | 9    | 1.94 (5.06-8.94) | 88                    |
| 12            | 6.5 (1-9)       | 5.5       | 8.25 | 2.17 (4.08-8.42) | 50                    |
| 12a           | 6.5 (1-9)       | 5.5       | 8.25 | 2.17 (4.08-8.42) | 50                    |
| 13            | 7 (4-9)         | 7         | 8.25 | 1.17 (6.08-8.42) | 88                    |
| 13a           | 7 (4-9)         | 7         | 8.25 | 1.17 (6.08-8.42) | 88                    |
| 14            | 7 (3-9)         | 6         | 8.25 | 1.91 (4.72-8.53) | 75                    |
| 14a           | 7 (3-9)         | 6         | 8.25 | 1.91 (4.72-8.53) | 75                    |
| 15            | 5 (1-9)         | 1         | 8.25 | 3.65 (1.23-8.52) | 50                    |
| 15a           | 5 (1-9)         | 1         | 8.25 | 3.65 (1.23-8.52) | 50                    |
| 15b           | 5 (1-9)         | 1         | 8.25 | 3.65 (1.23-8.52) | 50                    |
| 15c           | 5 (1-9)         | 1         | 8.25 | 3.65 (1.23-8.52) | 50                    |
| 15d           | 5 (1-9)         | 1         | 8.25 | 3.65 (1.23-8.52) | 50                    |
| 16            | 3 (1-9)         | 2.5       | 7.25 | 3.10 (1.28-7.47) | 38                    |
| 17            | 7.5 (3-9)       | 6.75      | 9    | 1.52 (5.73-8.77) | 75                    |
| 18            | 8.5 (3-9)       | 7.75      | 9    | 1.52 (6.23-9.27) | 88                    |
| 19            | 7.5 (2-9)       | 5.25      | 9    | 2.22 (4.41-8.84) | 63                    |
| 19a           | 7.5 (2-9)       | 5.25      | 9    | 2.22 (4.41-8.84) | 63                    |
| 20            | 8 (1-9)         | 2.5       | 9    | 2.96 (3.04-8.96) | 70                    |

**Continuación del Apéndice 1:** Resultados de estadística del panel Delphi. Primera ronda.

| Recomendación | Mediana (Rango) | Percentil |      | IC95%            | Porcentaje de acuerdo |
|---------------|-----------------|-----------|------|------------------|-----------------------|
|               |                 | 25        | 75   |                  |                       |
| 21            | 8 (3-9)         | 7.75      | 9    | 1.48 (6.15-9.10) | 88                    |
| 22            | 8 (3-9)         | 7         | 8    | 1.36 (5.89-8.61) | 88                    |
| 22a           | 8 (3-9)         | 7         | 8    | 1.36 (5.89-8.61) | 88                    |
| 23            | 7.5 (6-9)       | 7         | 8.25 | 0.79 (6.84-8.41) | 88                    |
| 23a           | 7.5 (6-9)       | 7         | 8.25 | 0.79 (6.84-8.41) | 88                    |
| 24            | 7.5 (7-9)       | 7         | 9    | 0.79 (6.84-8.41) | 100                   |
| 25            | 7 (6-9)         | 7         | 8.25 | 0.79 (6.84-8.41) | 88                    |
| 26            | 7.5 (7-9)       | 7         | 9    | 0.73 (7.14-8.61) | 100                   |

**Apéndice 2:** Resultados de estadística del panel Delphi. Segunda ronda.

| Recomendación | Mediana (Rango) | Percentil |    | IC95%            | Porcentaje de acuerdo |
|---------------|-----------------|-----------|----|------------------|-----------------------|
|               |                 | 25        | 75 |                  |                       |
| 2a            | 9 (4-9)         | 8.25      | 9  | 1.39 (6.61-9.39) | 83                    |
| 2b            | 9 (4-9)         | 8         | 9  | 1.39 (6.61-9.39) | 80                    |
| 4             | 9 (7-9)         | 8         | 9  | 0.57 (8.10-9.23) | 100                   |
| 9             | 9 (7-9)         | 9         | 9  | 0.58 (7.92-9.08) | 100                   |
| 11            | 9 (8-9)         | 7         | 9  | 0.36 (8.31-9.02) | 100                   |
| 12            | 8 (7-9)         | 7         | 9  | 0.73 (7.10-8.56) | 100                   |
| 14            | 9 (7-9)         | 7         | 9  | 0.76 (7.24-8.76) | 100                   |
| 15a           | 9 (7-9)         | 7         | 9  | 0.76 (7.24-8.76) | 100                   |
| 15b           | 9 (7-9)         | 7         | 9  | 0.76 (7.24-8.76) | 100                   |
| 15c           | 9 (8-9)         | 9         | 9  | 0.58 (7.92-9.08) | 100                   |
| 15d           | 9 (9-9)         | 9         | 9  | —                | 100                   |
| 16            | 9 (8-9)         | 8         | 9  | 0.57 (7.77-8.9)  | 100                   |
| 19            | 9 (8-9)         | 9         | 9  | 0.58 (7.92-9.08) | 100                   |
| 22            | 9 (8-9)         | 9         | 9  | 0.58 (7.92-9.08) | 100                   |

**Apéndice 3:** Resumen de recomendaciones de las Guías Mexicanas sobre Hipertensión Pulmonar.

| Sección                   | Recomendación   | Nivel de evidencia | Grado de recomendación | Forma de recomendación |
|---------------------------|---|--------------------|------------------------|------------------------|
| <b>1. Clasificaciones</b> |   |                    |                        |                        |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>En estas guías, se emplea la clasificación clínica de la Guía de Práctica Clínica Europea 2022 sobre HP</li> </ul>   | 4                  | D                      | Fuerte a favor         |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>El grupo de la GMHP se adapta a la clasificación de la revisión del 2022 de la Guía de Práctica Clínica de la ERS/ESC sobre HP. Los grupos con perfil precapilar son 1, 3, 4 y 5. Los grupos con perfil poscapilar, grupos 2 y 5</li> </ul>  | 4                  | D                      | Fuerte a favor         |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se emplea la escala de clase funcional de la OMS/NYHA modificada, para evaluar la HP y la modificación 2022 de la ERS/ESC</li> </ul>   | 4                  | D                      | Fuerte a favor         |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>El grupo de esta GMHP, recomienda estratificar al paciente cada 3-4 meses, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica de la ERS/ESC 2022 y la escala de REVEAL Lite 2 propuesta por el grupo americano. La estratificación inicial se hará con el sistema de 3 estratos (bajo, intermedio y alto) y el seguimiento, con el sistema de 4 estratos (riesgo bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto)</li> </ul>   | 2++                | B                      | Fuerte a favor         |
| <b>2. Diagnóstico</b>     |   |                    |                        |                        |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>La historia clínica y exploración física son solo parte del algoritmo diagnóstico de los pacientes con sospecha de HP y no se deben utilizar como parámetros únicos de evaluación. Se deben confirmar estos datos como sospecha de la enfermedad y obliga, en caso de no haber causa asociada o persistir a pesar del manejo, a la aplicación del abordaje diagnóstico</li> </ul>  | 2+                 | C                      | Condicional a favor    |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se solicitan exámenes de laboratorio generales (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea y tiempos de coagulación. En caso de sospecha de enfermedad autoinmune, solicitar perfil inmunológico para lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y, ante la sospecha de tromboembolia pulmonar, se recomienda búsqueda de anticuerpos antifosfolípido, antitrombina III, factores V, VII, VIII). Además, panel viral para VIH, hepatitis B o C</li> </ul>                   | 4                  | D                      | Fuerte a favor         |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda solicitar radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, gammagrafía ventilatoria/perfusorio pulmonar, tomografía con energía dual, tomografía simple o de alta resolución de tórax, angiogramografía pulmonar con protocolo para TEPC, angiografía pulmonar con cateterismo cardíaco, ultrasonido de hígado y vías biliares (con Doppler en hipertensión portopulmonar), pruebas de función respiratoria con pletismografía y medición de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)</li> </ul> | 4                  | D                      | Condicional a favor    |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Así como resonancia magnética cardíaca morfológica y funcional</li> </ul>  | 2+                 | C                      | Condicional a favor    |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>El grupo se apega al algoritmo diagnóstico propuesto en la revisión 2022 por la ERS aplicable a todo paciente que tenga disnea inexplicable en el que la sospecha clínica sea el origen de HP</li> </ul>   | 4                  | D                      | Fuerte a favor         |
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>El grupo de expertos ratifica que el diagnóstico de HP en los que se descarte HP grupo 2, y en casos de HP grupo 3 leve y moderado. El diagnóstico de certeza se debe realizar mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD), e izquierdo en caso de pacientes atípicos o con factores de riesgo. En este último grupo, en mayores de 60 años, además se emplea la coronariografía</li> </ul>  | 2++                | B                      | Fuerte a favor         |

**Continuación del Apéndice 3:** Resumen de recomendaciones de las Guías Mexicanas sobre Hipertensión Pulmonar.

| Sección   | Recomendación  | Nivel de evidencia | Grado de recomendación | Forma de recomendación |
|---|--|--------------------|------------------------|------------------------|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Además de mediciones necesarias de aurícula y ventrículo derechos, tronco de la arteria pulmonar (TAP), GC e IC por Fick y por carrera oximétrica en caso de pacientes congénitos. Por termodilución es el estándar de oro para el GC, la presión capilar pulmonar (PCP) o la D2VI</li> </ul>   | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>En aquellos pacientes con HAPI, HAPH, HAP asociada con drogas o toxinas, se deberá hacer prueba de vasorreactividad con iloprost (10 µg nebulizado), ON (10, 20, 30 ppm) y determinar la respuesta a la vasorreactividad</li> </ul>   | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado solo por personal de salud con entrenamiento en cateterismo cardíaco derecho (sea hemodinamista o médico con formación en fisiología cardiopulmonar o cardioneumología, avalados por la UNAM u otras universidades)</li> </ul>  | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes que tienen fenotipo atípico (paciente con diabetes <i>mellitus</i>, hipertensión arterial sistémica, obesidad, dislipidemia), que persistan con el síntoma de disnea, a pesar de estar estables con el tratamiento de sus comorbilidades. En aquellos pacientes con severidad de los síntomas y con patología pulmonar, deberá buscarse HP con componente vascular</li> </ul> | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
| <b>3. Tratamiento no farmacológico</b>            |  |                    |                        |                        |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Las medidas generales son: ingesta de sodio menor a tres gramos al día, inmunización (influenza y neumococo)</li> </ul>   | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de métodos anticonceptivos con progestágenos, evitar vuelos a niveles mayores a su nivel de residencia, y apoyo psicológico. Deberán de ser supervisadas por el grupo multidisciplinario con experiencia en HP</li> </ul>   | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
| <b>4. Tratamiento farmacológico no específico</b> |  |                    |                        |                        |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>En los pacientes con HAP (grupo 1), se recomienda el uso de anticoagulantes, en caso de presentar arritmia (fibrilación auricular), tromboembolismo venoso y trombo <i>in situ</i></li> </ul>   | 2+                 | C                      | Condicional a favor    |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes con HPTC, la recomendación del anticoagulante antagonista de vitamina K es, en todos los pacientes, de manera indefinida. No hay indicación para anticoagulante directo en estos grupos</li> </ul>   | 2+                 | C                      | Condicional a favor    |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>No se ha demostrado utilidad clínica del uso generalizado de diuréticos en HP; se recomienda la individualización de su uso cuando se prescriba por expertos en el manejo de HP</li> </ul>  | 2+                 | C                      | Condicional a favor    |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>El uso de diuréticos de asa, ahorradores de potasio y tiazídicos, son útiles en aquellos pacientes con aurícula derecha hipertensa y en aquellos pacientes con datos de congestión sistémica; otros casos quedarán a prescripción de los expertos en HP</li> </ul>  | 1–                 | B                      | Condicional a favor    |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>No se ha demostrado utilidad clínica del uso generalizado de oxigenoterapia en HP; se recomienda la individualización de su uso cuando sea prescriba por expertos en el manejo de HP. Se emplea cuando la SaO<sub>2</sub> es menor de 90%. La utilidad del oxígeno es para los pacientes con paO<sub>2</sub> menor a 60 mmHg con HAP, HP del grupo 2, grupo 3 y HPTC</li> </ul>             | 1–                 | B                      | Fuerte a favor         |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Y se recomienda que durante los vuelos se utilice oxígeno suplementario</li> </ul>  | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |

**Continuación del Apéndice 3:** Resumen de recomendaciones de las Guías Mexicanas sobre Hipertensión Pulmonar.

| Sección  | Recomendación   | Nivel de evidencia | Grado de recomendación | Forma de recomendación |
|--|---|--------------------|------------------------|------------------------|
|  | • En aquellos pacientes con cardiopatía congénita con síndrome de Eisenmenger, se recomienda el uso de oxígeno nocturno en los pacientes sintomáticos   | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
|  | • El uso de digoxina no tiene indicación en todos los pacientes, sólo en aquellos que cursan con arritmias  | 1+                 | A                      | Condiciona<br>a favor  |
|  | • La realización de perfil de hierro en pacientes con HAP (grupo 1) y la suplementación, ha demostrado mejoría en la clase funcional (CF), en caso de presentar deficiencia   | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
|  | • Los ARAll están recomendados en los pacientes con HP grupo 2  | 2+                 | C                      | Condiciona<br>a favor  |
|  | • Los betabloqueadores no están recomendados en los pacientes con HAP   | 2+                 | C                      | Fuerte en contra       |
|  | • En los pacientes con HP grupo 2, están recomendados los betabloqueadores  | 2+                 | C                      | Condiciona<br>a favor  |
| <b>5. Tratamiento farmacológico específico</b> |   |                    |                        |                        |
|  | • Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) están indicados en pacientes con prueba de vasorreactividad (PVR) positiva (HAPI, HAPH, HAP asociada a drogas o anorexigénicos) y aquellos que cumplan los tres criterios: PAPm < 40 mmHg, PAPm con descenso de más de 10 mmHg y que el GC se mantenga o incremente   | 1-                 | B                      | Condiciona<br>a favor  |
|  | • Los antagonistas de los receptores de endotelina (ARE) han demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad en los pacientes con HP clase funcional (CF) I de la OMS confirmado por CCD   | 1+                 | A                      | Fuerte a favor         |
|  | • Los IPDE5 y los sGC han demostrado mejorar la capacidad de esfuerzo en los pacientes con HAP y en los pacientes con HPTC del grupo IV de la OMS. Está contraindicado el uso simultáneo de estos fármacos debido a la potenciación de los efectos adversos que pueden poner en riesgo la vida de estos pacientes   | 1++                | A                      | Fuerte a favor         |
|  | • Para los prostanoides orales (selexipag y treprostnil); inhalado (iloprost); intravenoso o subcutáneo (treprostnil, epoprostenol). En riesgo bajo e intermedio bajo se usan orales e inhalado   | 1+                 | A                      | Condiciona<br>a favor  |
|  | • Los intravenosos y subcutáneos en pacientes con riesgo intermedio-alto y alto   | 2++                | B                      | Fuerte a favor         |
|  | • En el grupo 4 (HPTC) la recomendación es para iloprost, treprostnil y epoprostenol. Las combinaciones deben realizarse con base en la evidencia   | 2++                | B                      | Condiciona<br>a favor  |
|  | • El grupo de expertos recomienda, con base en la evidencia, el uso de terapia combinada de inicio en todos los pacientes en quienes se tiene acceso a los fármacos y la selección de las combinaciones deberá estar sujeta a la estadificación de la enfermedad. Los pacientes en riesgo bajo deben iniciar la primera línea de terapia combinada  | 1+                 | A                      | Condiciona<br>a favor  |
|  | • El grupo de expertos recomienda, con base en la evidencia, el uso de terapia combinada secuencial en todos los pacientes en quienes se accedió a los fármacos y la selección de las combinaciones deberá estar sujeta a la estadificación de la enfermedad y que se pueda disponer de las terapias en los siguientes tres meses del inicio del tratamiento. Para considerar el uso de triple terapia en este grupo de pacientes, se deberá contemplar la presencia de enfermedades cardiopulmonares concomitantes | 1+                 | A                      | Fuerte a favor         |

**Continuación del Apéndice 3:** Resumen de recomendaciones de las Guías Mexicanas sobre Hipertensión Pulmonar.

| Sección  | Recomendación   | Nivel de evidencia | Grado de recomendación | Forma de recomendación |
|--|---|--------------------|------------------------|------------------------|
| <b>6. Tratamiento intervencionista y quirúrgico</b>                              |   |                    |                        |                        |
|  | • Recomendamos atrioseptostomía atrial (AS) en pacientes con HAP grupo 1 en terapia máxima, clase funcional III-IV de la OMS (PAD < 20 mmHg, SaO <sub>2</sub> AA > 90%) en centro experto   | 2++                | B                      | Fuerte a favor         |
|  | • Angioplastia pulmonar con balón en pacientes con trombos segmentarios y subsegmentarios, en centro con entrenamiento en el procedimiento  | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
|  | • Endarterectomía pulmonar en aquellos pacientes con RVP < 1,200 dinas, accesibles quirúrgicamente y en centros de expertos con EP (20/año)   | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
|  | • El trasplante bipulmonar en pacientes con terapia máxima, incluyendo prostanoides intravenosos, con una puntuación de REVEAL 2.0 mayor a 10, en centros experto para trasplante pulmonar  | 2+                 | C                      | Fuerte a favor         |
|  | • Los pacientes con HAP (grupo 1), en terapia máxima con prostanoides intravenosos (IV) o subcutáneos (SC) y persistencia de riesgo intermedio-alto o alto, deberán enlistarse a trasplante pulmonar. La realización de trasplante pulmonar en pacientes con HP es la única alternativa de curación en este momento. Recomendamos la promoción para la creación de centros especializados para este procedimiento en nuestro país | 2++                | B                      | Condicional a favor    |
| <b>7. Cuidados al final de la vida y criterios de referencia al especialista</b> |   |                    |                        |                        |
|  | • El grupo de expertos recomienda que los cuidados al final de la vida deben de cumplir los objetivos tanatológicos y paliativos que aseguren que el desenlace final cumpla con los criterios médicos, éticos y humanísticos de acuerdo con los objetivos internacionales. Es una necesidad en nuestro país   | 4                  | D                      | Fuerte a favor         |
|  | • Pacientes con disnea desproporcionada de más de tres meses de duración, no atribuible a otros padecimientos o la aparición de datos de disnea de más de tres meses de duración en los grupos de riesgo para hipertensión pulmonar   | 4                  | D                      | Fuerte a favor         |

AA = aire ambiente. ARaII = antagonistas del receptor de angiotensina II. CCD = cateterismo cardíaco derecho. D2VI = presión telediastólica del ventrículo izquierdo. EP = endarterectomía pulmonar. ERS/ESC = Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea Respiratoria (*European Respiratory Society/European Society of Cardiology*). GC = gasto cardíaco. GMHP = Guía Mexicana de Hipertensión Pulmonar. GPC = Guía de Práctica Clínica. HAP = hipertensión arterial pulmonar. HAPH = hipertensión arterial pulmonar hereditaria. HAPI = hipertensión arterial pulmonar idiopática. HP = hipertensión pulmonar. HPTC = hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico. IC = índice cardíaco. IPDE5 = inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5. OMS/NYHA = Organización Mundial de la Salud/*New York Heart Association*. ON = óxido nítrico. PAD = presión de aurícula derecha. paO<sub>2</sub> = presión arterial de oxígeno. PAPd = presión diastólica de la arteria pulmonar. PAPm = presión media de la arteria pulmonar. PCP = presión capilar pulmonar. ppm = partes por millón. REVEAL = *Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management* (Registro para Evaluar el Manejo Temprano y a Largo Plazo de la Hipertensión Arterial Pulmonar) RVP = resistencia vascular pulmonar. SaO<sub>2</sub> = saturación arterial de oxígeno. SC = subcutáneo. sGC = estimuladores de guanilato ciclasa. TAP = tronco de la arteria pulmonar. TEPC = tromboembolia pulmonar. UNAM = Universidad Nacional Autónoma de México. VD = ventrículo derecho. VIH = virus de inmunodeficiencia humana.