

hipertensión pulmonar

Dirección:

**Dr. Miguel Ángel
Gómez Sánchez**Unidad de Insuficiencia Cardíaca
y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid

¿Qué hay de nuevo en la clasificación de la hipertensión pulmonar? What's new in the classification of pulmonary hypertension?

R. Pimienta González, J. Molina Martín de Nicolás*, M.Á. Gómez Sánchez*
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.
*Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

La hipertensión pulmonar es una entidad heterogénea desde el punto de vista hemodinámico y fisiopatológico¹. Los avances que se han producido en los últimos años en el conocimiento de su etiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento han dado lugar a cinco reuniones mundiales de expertos. A partir de la última de ellas, realizada en Niza en febrero de 2013, han surgido cambios en la definición hemodinámica y algunas modificaciones en la clasificación, pero manteniendo la filosofía de la clasificación previa².

Definición de hipertensión pulmonar acorde a los grupos clínicos de HP

En cuanto a la definición de hipertensión pulmonar (HP), no se han producido grandes cambios con respecto a las recomendaciones del IV Simposium Mundial de Dana Point del año 2008. Así, se mantiene la misma definición, que viene dada por una presión pulmonar arterial media (PAPm) igual o mayor de 25 mmHg en reposo, medida mediante cateterismo cardíaco derecho (tabla 1).

Por su parte, se desaconseja el uso del término hipertensión pulmonar *border-line* para aquellos individuos con una PAPm entre 21 y 24 mmHg, debido a la falta de evidencia en cuanto a su implicación pronóstica y terapéutica; aunque sí se aconseja el seguimiento de pacientes con estos valores con un especial

Dirección para correspondencia:

M.Á. Gómez Sánchez. Servicio de Cardiología. CAE. Planta 4.ª. Módulo B. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 280141 Madrid. Correo electrónico: mgomezsanchez@salud.madrid.org

S U M A R I O

¿Qué hay de nuevo en la clasificación de la hipertensión pulmonar?

What's new in the classification
of pulmonary hypertension?R. Pimienta González, J. Molina
Martín de Nicolás, M.Á. Gómez
Sánchez

Nueva definición y diagnóstico hemodinámico de la hipertensión pulmonar

New definition and hemodynamic
evaluation of pulmonary
hypertensionM. Velázquez Martín, A. Albarrán
González-Trevilla, J. García Tejada,
P. Escribano Subías

Actualización en el diagnóstico de hipertensión pulmonar

Update on the diagnosis
of pulmonary hypertensionA. Román Broto, M. López Meseguer,
C. Bravo Masgoret, C.P. Simeón
Aznar, E. Domingo Ribas

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de HP, acorde a los Grupos de Clasificación de Niza

Definición	PAPm (mmHg)	PCPm (mmHg)	RVP (UW)	GDP (mmHg)	Grupos HP Clasificación de Niza 2013
HP	≥25	–	–	–	Todos
HP precapilar	≥25	≤15	–	–	1, 3, 4, 5
HAP	≥25	≤15	>3 UW	–	1
HP poscapilar aislada	≥25	>15	–	<7	2
HP post y precapilar combinada	≥25	>15	–	≥7	2

HP: hipertensión pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; PAPm: presión pulmonar arterial media; PCPm: presión capilar pulmonar media; RVP: resistencias vasculares pulmonares; GDP: gradiente diastólico pulmonar (PAP media – PAP diastólica); UW: unidades Wood.

riesgo de desarrollar HP (conectivopatías, antecedentes familiares...). Un caso especial es el de los pacientes con esclerodermia, en los que la presencia de valores *borderline* se asocia con un alto riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar, a pesar de que aún no se conocen claramente las implicaciones terapéuticas que esto puede tener³.

En cuanto a los diferentes grupos, la HP precapilar continúa definiéndose como aquellos casos con una PAPm ≥25 mmHg y una presión capilar pulmonar (PCP) ≤15 mmHg, incluyendo a los grupos 1, 3, 4 y 5. Sin embargo, surgen nuevas recomendaciones en el subgrupo de hipertensión arterial pulmonar (HAP), que tienen en cuenta las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y queda caracterizado por una PAPm ≥25 mmHg, una PCP ≤15 mmHg y unas RVP >3 UW.

En el grupo 2 (HP debida a enfermedad cardíaca izquierda) se plantea el abandono del término HP «desproporcionada» que nunca ha tenido una definición hemodinámica. Se propone distinguir entre «HP poscapilar aislada», que incluiría a aquellos pacientes con una PAPm ≥25 mmHg, una PCP >15 mmHg y un gradiente diastólico pulmonar (GDP= PAP diastólica – PCP) <7 mmHg, e «HP post y precapilar combinada», en los que

el GDP fuera ≥7 mmHg^{4,5}. A diferencia de la PAPm, parece que la PAP diastólica está menos influida por las presiones de llenado del corazón izquierdo, por lo que GDP podría ser un mejor marcador de enfermedad vascular pulmonar, aunque todavía son necesarios más estudios que confirmen este hecho y lo relacionen con el pronóstico⁶.

Clasificación de hipertensión pulmonar

En el Simposium Mundial de Evian en el año 1998 surgió la clasificación en 5 grupos que es ampliamente aceptada en la actualidad. Esto se debe fundamentalmente a su carácter clínico y a la individualización en categorías que comparten una fisiopatología y hemodinámica similar, lo que facilita su manejo diagnóstico y terapéutico.

En las sucesivas reuniones de expertos, se han producido modificaciones derivadas del mejor conocimiento de la enfermedad. Igualmente, en este último Simposium, se han llevado a cabo algunos cambios, pero siempre manteniendo la filosofía de la clasificación previa.

El grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar) es el que presenta más modificaciones:

Así, en la HAP heredable se han identificado nuevas mutaciones en genes no relacionados con la familia del TGFβ. Un ejemplo es la mutación del gen caveolina –1, que codifica proteínas de membranas presentes en el endotelio pulmonar que desempeñan un papel en la regulación de la vía del óxido nítrico. También se han identificado mutaciones en el gen KCNK3, perteneciente a la superfamilia de canales de potasio K miembro 3. Estos canales están implicados en la regulación del potencial de membrana y el tono vascular pulmonar^{7,8}.

En la HAP inducida por fármacos o toxinas se han reconocido nuevas sustancias que pueden aumentar el riesgo de desarrollo de HP y, en función de la evidencia, han quedado clasificadas como relación definitiva, probable, posible o improbable. Cabe destacar la inclusión en el grupo de relación definitiva del benfluorex, un fármaco hipolipemiante e hipoglucemiante, y de los inhibidores de la recaptación de serotonina, que se comportan como un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido en las embarazadas expuestas a ellos, especialmente después de las 20 semanas de gestación. También se ha considerado al dasatinib, un inhibidor de la tirosinasa, como probable factor de riesgo. Por

Tabla 2. Clasificación actualizada de fármacos y toxinas que inducen HAP (Niza, 2013)	
Definitivo	<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramina • Dexfenfluramina • Aceite de colza tóxico • Benfluorex • IRS
Probable	<ul style="list-style-type: none"> • Anfetaminas • L triptófano • Metanfetaminas • Dasatinib
Posible	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína • Fenilpropanolamina • Hierba de San Juan • Agentes quimioterápicos • Interferón α y β • Fármacos parecidos a anfetaminas
Improbable	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • Estrógenos • Fumar cigarrillos
<p>Adaptada de Simonneau G, et al.². El inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS) se ha demostrado como un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (PPHN) en las embarazadas expuestas a los IRS (especialmente después de las 20 semanas de gestación). Las modificaciones efectuadas de la antigua clasificación anterior de Dana Point están en negrita.</p>	

último, tanto el interferón α y β como los fármacos relacionados con las anfetaminas pueden presentar una posible relación con el desarrollo de HP² (tabla 2).

Del grupo 1 se excluye la HP persistente del recién nacido, por la falta de semejanzas con el resto de subgrupos y pasa a clasificarse como 1".

Igualmente, la anemia hemolítica crónica pasa del grupo 1 al grupo 5, debido a sus mecanismos multifactoriales, entre los que se encuentran la hiperviscosidad, el alto gasto cardíaco, la enfermedad del corazón iz-

Tabla 3. Clasificación actualizada de HP (Niza 2013)	
1. Hipertensión arterial pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • HAP idiopática • Heredable (BMPPR2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3, desconocida) • Inducida por fármacos o toxinas • Asociada con: conectivopatías, infección VIH, hipertensión portal • Cardiopatías congénitas • Esquistosomiasis <p>1'. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)</p> <p>1". Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p>
2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción sistólica VI • Disfunción diastólica VI • Enfermedad valvular • Obstrucción congénita o adquirida del tracto de salida/entrada de VI y miocardiopatías congénitas
3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica • Enfermedad intersticial pulmonar • Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo • Trastornos respiratorios del sueño • Trastornos de hipoventilación alveolar • Exposición crónica a gran altitud • Anomalías del desarrollo pulmonar
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)	
5. HP con mecanismos no claros y/o multifactoriales	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía • Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis • Trastornos metabólicos: enfermedad por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos • Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, HP segmentaria <p>Adaptada de Simonneau G, et al.². BMPPR: receptor de tipo II de la proteína morfogenética de hueso; ALK1: activina, como receptor de cinasa 1; ENG: endoglin; SMAD9: madres contra decapentaplégico 9; CAV1: caveolina-1; KCNK3: superfamilia de canales de potasio K miembro 3; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HAP: hipertensión arterial pulmonar. Las modificaciones efectuadas de la antigua clasificación anterior de Dana Point están en negrita.</p>

quierdo, el tromboembolismo o la esplenectomía⁹. En ellas la HP se define como una PAPm ≥ 25 mmHg, siendo más frecuente de causa postcapilar que precapilar; pero incluso estos últimos hay datos que las diferencian de las pertenecientes a las del grupo 1. Por un lado, presentan una menor severidad hemodinámica con RVP más bajas que otros subgrupos¹⁰. Además, aunque distintos estudios han documentado la presencia de lesión vascular, en ellos la histología es ligeramente diferente con una menor prevalencia de lesiones plexiformes^{11,12}. Por último, no hay una respuesta bien documentada a la terapia

específica de la hipertensión pulmonar. Todo ello hace que encaje mejor en el grupo 5.

En el grupo 2 hay que mencionar la inclusión de un nuevo subgrupo de «obstrucción congénita o adquirida del tracto de salida/entrada de VI y miocardiopatías congénitas», de acuerdo con la clasificación pediátrica.

En los grupos 3 y 4 no se han producido modificaciones. La clasificación completa actualizada tras la reunión de Niza se muestra en la tabla 3.

Bibliografía

1. Hoeper M, Bogaard, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *JACC*. 2013; 62(25) Suppl D.
2. Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *JACC*. 2013; 62(25) Suppl D.
3. Bae S, Saggar R, Bolster MB, Chung L, Csuka ME, Domsic R, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal hemodynamic versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1.335-1.342.
4. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *JACC*. 2013; 62(25) Suppl D.
5. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013; 41: 217-223.
6. Gerges C, Gerges M, Lang MB, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest*. 2013; 143: 758-766.
7. Soubrier F, Chung W, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetic and genomics of pulmonary hypertension. *JACC*. 2013; 62(25) Suppl D.
8. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369: 351-361.
9. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 1.154-1.165.
10. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011; 365: 44-53.
11. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012; 39: 112-118.
12. Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, Adegboyega P, Duarte A, Saldana MJ. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol*. 2002; 33: 1.037-1.043.

Nueva definición y diagnóstico hemodinámico de la hipertensión pulmonar

New definition and hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension

M. Velázquez Martín, A. Albarrán González-Trevilla, J. García Tejada, P. Escribano Subías*

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. *Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Introducción

El diagnóstico y la evaluación de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP) es uno de los puntos centrales de todos los congresos mundiales sobre HP, y en ello se ha centrado también el V Congreso Mundial sobre HP, celebrado en Niza en 2013. En éste se ha incidido de nuevo en la distinción entre HP e hipertensión arterial pulmonar (HAP), se han puntualizado los conceptos de HP *borderline* y HP inducida por el ejercicio, se ha resaltado la importancia de una correcta determinación de la presión de enclavamiento pulmonar para caracterizar adecuadamente a los pacientes con HP como grupo 1 o grupo 2, y se ha clarificado el papel del cateterismo cardíaco derecho (CCD) con sobrecarga de volumen como parte de la evaluación de pacientes con sospecha de una HP secundaria a una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI).

Definición de hipertensión pulmonar e hipertensión arterial pulmonar

El grupo de trabajo reunido en el V Congreso Mundial sobre HP consideró de forma unánime que la definición de HP debía ser lo más simple y lo más amplia posible. Una presión arterial pulmonar media (PAPm) en reposo ≥ 25 mmHg ha sido el valor de corte para el diag-

nóstico de HP desde el primer congreso mundial de HP. Según las recomendaciones del último congreso sobre HP celebrado en Niza, la definición general de HP no se modifica, manteniéndose como una PAPm ≥ 25 mmHg en reposo medida mediante CCD^{1,2}. Se consideró sin embargo que las resistencias vasculares pulmonares (RVP) no debían formar parte de la definición general de HP, dado que existen poblaciones con HP en las que la PAP está elevada pero las RVP son normales, como los pacientes con flujo pulmonar aumentado o aquellos con presión de enclavamiento pulmonar (PCP) elevada.

Aun así el grupo de trabajo decidió que las RVP deben seguir formando parte de la definición hemodinámica de HAP por varias razones:

- La inclusión de las RVP hace hincapié en la necesidad de basar la definición de HP en una determinación invasiva mediante CCD.
- La inclusión de las RVP hace necesaria la determinación de la PCP o de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI).
- Requiere la determinación del gasto cardíaco (GC), que en muchos centros no expertos en HP no se realiza de forma sistemática en el CCD.
- Excluye de la definición de HAP las situaciones de alto flujo con RVP normales y sin vasculopatía pulmonar.

- Reduce la posibilidad de que una cardiopatía izquierda sea clasificada como HAP.

Por tanto, la definición hemodinámica de HAP se establece como HP precapilar, es decir, PAPm ≥ 25 mmHg con una PCP ≤ 15 mmHg y unas RVP elevadas (>3 unidades Wood [UW]). Aunque el límite alto de lo normal para las RVP es de 2 UW², el valor de corte para la HAP se establece en 3 UW porque es improbable que los pacientes con niveles menores de RVP tengan HP (acorde con el punto de corte de PAPm de 25 mmHg para establecer la existencia de HP, a pesar de que el valor alto del rango normal de la PAPm es de 20 mmHg). Se acordó igualmente que las RVP deben darse en unidades Wood (UW) para evitar el uso de diferentes unidades.

Hipertensión pulmonar «borderline»

Aunque el límite alto del rango normal para la PAPm es de 20 mmHg³, se considera que no existe suficiente información para introducir el término «HP borderline» para los pacientes con PAPm entre 21 y 24 mmHg, fundamentalmente debido a que se desconocen sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. No obstante, se recomienda realizar un estrecho se-

Dirección para correspondencia:

M.ª Teresa Velázquez Martín. Fobos, 9, 8.º A. 28030 Madrid.
Correo electrónico: maitelvel05@gmail.com

guimiento de los pacientes con estos valores de PAPm cuando pertenezcan a un grupo de riesgo de desarrollar HP, como los que presentan enfermedades del tejido conectivo y los pacientes con algún miembro en la familia con HP idiopática o hereditaria¹.

Hipertensión pulmonar asociada al ejercicio

La PAPm en reposo no se modifica con la edad. Sin embargo, durante el ejercicio, la respuesta normal de la PAPm varía en función de la edad: es significativamente mayor en individuos con una edad >50 años que en individuos más jóvenes³. A pesar de que algunos estudios recientes han aportado más luz a la HP asociada al ejercicio^{4,5}, todavía existe mucha incertidumbre en cuanto a los protocolos de ejercicio más apropiados y los puntos de corte de PAPm y RVP que deben utilizarse para diferenciar una respuesta normal de una respuesta patológica al ejercicio. Además, se desconoce el valor pronóstico y las consecuencias terapéuticas de la HP inducida por el ejercicio en el seno de una hemodinámica normal en reposo. A partir de estos motivos, en el IV Congreso Mundial de HP se recomendó eliminar el criterio de HP inducida por el ejercicio, considerando aún insuficiente la información para reintroducirla actualmente⁶.

Punto de corte de la presión de enclavamiento pulmonar para diferenciar entre HP precapilar y poscapilar, y cómo debe determinarse ¿Es adecuado el punto de corte de PCP de 15 mmHg para diferenciar entre HP precapilar y poscapilar?

El valor normal de la PCP en voluntarios sanos se ha establecido desde hace tiempo en 5-12 mmHg. Dado que estos datos se obtuvieron de pacientes

jóvenes, quedaba la duda de si existía un incremento fisiológico de la PCP con la edad. Según el estudio de Kovacs et al.², los valores normales de la PCP varían entre 9 ± 2 mmHg, en pacientes con un rango de edades que va desde <24 años a ≥ 70 años, si bien es cierto que los valores de los pacientes de edad avanzada se obtuvieron sólo de 17 individuos. Otro estudio reciente, realizado en pacientes de edad avanzada⁷, muestra que la PCP se incrementa ligeramente con la edad, aunque por lo general no más de 15 mmHg y, lo que es más importante, que unos valores de PCP ≤ 15 mmHg no excluyeron la presencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP).

En función de estos datos, en la última reunión mundial de HP se ha planteado si debería reducirse a 12 mmHg el punto de corte para establecer una HP precapilar con el fin de evitar clasificar erróneamente a los pacientes que tienen ICFEP como pacientes con HAP, con las consecuencias terapéuticas que esto implica.

Finalmente, se ha decidido mantener el punto de corte en 15 mmHg, ya que tiene una gran sensibilidad para identificar a los pacientes con HP precapilar, porque es el punto de corte utilizado durante décadas para establecer la inclusión de pacientes en estudios que han evaluado la eficacia y la seguridad de tratamientos para la HAP y porque, aunque es mucho menos probable, reducir el punto de corte a 12 mmHg podría aumentar la posibilidad de excluir erróneamente la presencia de HAP en algunos pacientes.

Para caracterizar adecuadamente a los pacientes con HP como HP precapilar o poscapilar, es fundamental llevar a cabo una correcta determinación de la PCP.

¿Cómo debe determinarse la PCP?

Algunos estudios clásicos mostraron una gran correlación entre la PTDVI al final de la espiración y la PCP⁸. Por este motivo, la PCP se usa como equivalente de la PTDVI al final de la espiración, pero ¿es esto correcto?

En estudios recientes se ha comparado la equivalencia de la PCP con la PTDVI, observando poca correlación entre ambas. El estudio de Halpern y Taichman⁹ sugiere que en los pacientes remitidos a cateterismo cardíaco, tanto por sospecharse en ellos una HP como por otras razones, la PCP frecuentemente infraestima la PTDVI y, lo más importante, que aproximadamente la mitad de los pacientes que tienen criterios hemodinámicos de HP precapilar según la PCP tienen en realidad presiones elevadas de llenado del VI.

¿Se deben estos hallazgos a que realmente la PCP no es fiable para determinar la PTDVI, a que no se determina de forma correcta, o a ambas razones?

La realidad es que, con los equipos de los laboratorios de hemodinámica, la PCP generalmente se obtiene a partir de la integración digital de los valores de PCP durante al menos 5 segundos del registro¹⁰. Sin embargo, cuando se estableció hace muchos años que la PCP equivalía a la PTDVI al final de la espiración, específicamente se indicaba que la medida de la PCP debía hacerse al final de la espiración¹¹. Por tanto, dado que en la mayoría de los laboratorios de hemodinámica la determinación de la PCP es digital, ¿podemos asumir que la PCP medida digitalmente es igual a la PTDVI al final de la espiración?

Esto se analizó en un reciente estudio prospectivo, en el que se observó que

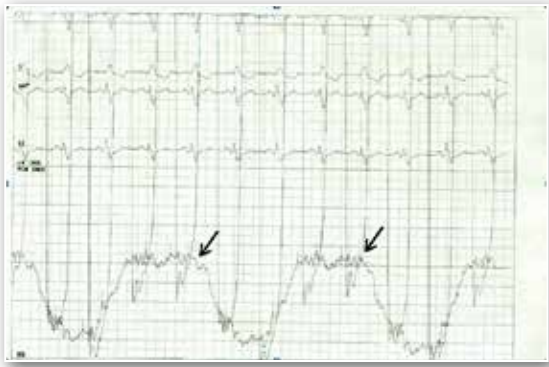


Figura 1. Momento adecuado para medir la PCP, al final de la espiración. La PCP media medida de forma digital es de 15 mmHg; sin embargo, si la medimos al final de la espiración (inmediatamente antes del inicio de la deflexión negativa de la curva de presión [flechas]) es de 23 mmHg

la PCP medida digitalmente fue significativamente menor que la PCP medida al final de la espiración y que la PTDVI medida al final de la espiración. Así, con respecto al valor de la PTDVI al final de la espiración, la PCP digital habría clasificado a la mayoría de los pacientes del grupo 2 como grupo 1, mientras que la PCP al final de la espiración, que fue mínimamente inferior a la PTDVI al final de la espiración, no habría clasificado a ningún paciente del grupo 2 como grupo 1. Por último, ninguna de las dos determinaciones de la PCP habría clasificado a ningún paciente del grupo 1 como grupo 2. Según estos datos, considerando la PTDVI al final de la espiración como la referencia estándar, la medida de la PCP al final de la espiración tendría una sensibilidad del 86%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo (VPP) del 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 74%, con una exactitud diagnóstica del 90%. Sin embargo, la medida de la PCP digital tendría una sensibilidad del 100%, una especificidad del 12,5%, un VPP del 22% y un VPN del 100%, con una exactitud diagnóstica del 73%¹².

Este estudio confirma los datos de estudios previos sobre los errores en la clasificación de pacientes del grupo 2 como grupo 1 cuando se utiliza la PCP media digital en lugar de la PCP o la PTDVI al final de la espiración. Estos errores de diagnóstico muchas veces propician que algunos pacientes con

HP del grupo 2 reciban fármacos vasodilatadores específicos indicados para la HAP, lo cual puede tener graves consecuencias en cuanto al pronóstico clínico, además de importantes implicaciones económicas^{13,14}.

En vista de estos hallazgos, parece obligado que, en los pacientes evaluados por HP en los que se utilice la PCP como un equivalente de la PTDVI, sea la PCP medida al final de la espiración la que se utilice para establecer a qué grupo diagnóstico pertenece el paciente, evitando así diagnósticos erróneos (figura 1).

¿Es necesario realizar un cateterismo izquierdo en un paciente con HP?

Si la determinación de la PCP se realiza de forma minuciosa, según lo referido previamente, el diagnóstico de HP precapilar o poscapilar puede establecerse de forma muy precisa, por lo que la determinación sistemática de la PTDVI en los pacientes con sospecha de HAP no está indicada. Además, el cateterismo cardiaco izquierdo (CCI) conlleva unos riesgos y unos costes más elevados que el CCD.

En cualquier caso, la PCP debe situarse siempre en un contexto clínico, ya que son frecuentes los errores en su determinación. Por tanto, si el paciente tiene síntomas y/o signos de disfunción sistólica o diastólica del VI o factores de riesgo de enfermedad coronaria o ICFEP¹³ y la PCP es nor-

mal, el umbral para realizar un CCI debe ser bajo. De igual forma, en los pacientes en quienes durante la realización del CCD se encuentre una PCP elevada al final de la espiración sin sospecha de patología del lado izquierdo del corazón, también debe confirmarse esa PCP midiendo directamente la PTDVI. Es decir, en caso de duda sobre la fiabilidad de la determinación de la PCP, lo cual puede influir en el curso del tratamiento al clasificar erróneamente una HP en un grupo que no le correspondería, es preciso efectuar un CCI.

El CCI también es necesario en las raras circunstancias en que no puede estimarse la PCP de forma segura en el CCD al no conseguir enclavar adecuadamente el catéter de Swan-Ganz, o cuando no se consigue un trazado de presión adecuado.

Hipertensión pulmonar secundaria a una disfunción diastólica o insuficiencia cardiaca con función sistólica del VI conservada y CCD con sobrecarga de volumen

La PCP es una variable biológica condicionada por varios factores, como el balance de fluidos y la presión intratorácica. En los pacientes con una cardiopatía izquierda es posible disminuir la PCP por debajo de 15 mmHg, al menos de forma transitoria, con tratamiento diurético y reduciendo la pre-

carga, por lo que un solo valor de PCP no debe ser el único dato que determine de forma definitiva si un paciente tiene ICFEP o no. Una valoración de los antecedentes clínicos y de los factores de riesgo para esta entidad, junto con los datos ecocardiográficos, proporcionará un diagnóstico más fiable que un valor único de PCP.

CCD con sobrecarga de volumen

Algunos estudios realizados en individuos sanos han demostrado que la administración de 1 L de suero salino en 6-8 minutos produce una elevación máxima de la PCP como mucho de 3 mmHg, sin llegar a superar los 11 mmHg¹⁴. Sin embargo, en una población de alto riesgo de disfunción diastólica, la administración de 500 mL de suero salino en 5 minutos fue capaz de distinguir a los pacientes con HAP de los pacientes con disfunción diastólica¹⁵. No obstante, unos volúmenes mayores pueden hacer que se eleve la PCP incluso en voluntarios sanos. La sensibilidad, la especificidad y los VPP y VPN no han sido suficientemente evaluados, al igual que la seguridad de la sobrecarga de volumen en pacientes con HP severa, así como en pacientes con ICFEP.

Por tanto, actualmente se considera que el CCD con sobrecarga de suero salino puede ser útil para desenmascarar una ICFEP, aunque requiere una estandarización antes de que pueda

recomendarse su uso de forma generalizada en la práctica clínica. Según la evidencia disponible, parece que la administración de 500 mL de suero salino en 5-10 minutos es segura, y puede ayudar a distinguir a los pacientes con HAP de aquellos con disfunción diastólica del VI, sabiendo que el resultado debe interpretarse con precaución y dentro del contexto clínico del enfermo, no como único método para descartar un diagnóstico de HAP.

Bibliografía

1. 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: 888-894.
2. Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2012; 39: 319-328.
3. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 42D-50D.
4. Saggar R, Khanna D, Shapiro S, Furst DE, Maranian P, Clements P. Brief report: effect of ambrisentan treatment on exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a prospective single-center, open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 4.072-4.077.
5. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2008; 118: 2.183-2.189.
6. Badesch DB, Champion HC, Sánchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 55S-66S.
7. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Bhella PS. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010; 3: 617-626.
8. Walston II A, Kendall ME. Comparison of pulmonary wedge and left atrial pressure in man. *Am Heart J.* 1973; 86: 159-164.
9. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009; 136: 37-43.
10. Wilkinson JL. Haemodynamic calculations in the catheter laboratory. *Heart.* 2001; 85: 113-120.
11. Forrester JS, Diamond G, McHugh TJ, Swan HJ. Filling pressures in the right and left sides of the heart in acute myocardial infarction. A reappraisal of central-venous-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 1971; 285: 190-193.
12. Ryan JJ, Rich JD, Thiruvoipati T, Swamy R, Kim GH, Rich S. Current practice for determining pulmonary capillary wedge pressure predisposes to serious errors in the classification of patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2012; 163: 589-594.
13. Leung CC, Moonra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2010; 106(2): 284-286.
14. Bush CA, Stang JM, Wooley CF, Kilman JW. Occult constrictive pericardial disease. Diagnosis by rapid volume expansion and correction by pericardiectomy. *Circulation.* 1977; 56: 924-930.
15. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013; 127: 55-62.

Listado de acrónimos y abreviaturas

- CCD: cateterismo cardiaco derecho
- CCI: cateterismo cardiaco izquierdo
- GC: gasto cardiaco
- HAP: hipertensión arterial pulmonar
- HP: hipertensión pulmonar
- ICFEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
- PAPm: presión arterial pulmonar media
- PCP: presión de enclavamiento pulmonar
- PTDVI: presión telediastólica del ventrículo izquierdo
- RVP: resistencias vasculares pulmonares
- UW: unidades Wood
- VI: ventrículo izquierdo
- VPN: valor predictivo negativo
- VPP: valor predictivo positivo

Actualización en el diagnóstico de hipertensión pulmonar

Update on the diagnosis of pulmonary hypertension

A. Román Broto, M. López Meseguer, C. Bravo Masgoret, C.P. Simeón Aznar, E. Domingo Ribas
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Introducción

El establecimiento del diagnóstico de hipertensión pulmonar (HP) y la clasificación correcta de los pacientes en 1 de los 5 grupos establecidos es fundamental para poder ofrecer el tratamiento correcto a cada uno, como se recoge en la bibliografía y los consensos recientes¹⁻³. Para ello, hemos de partir de la idea de que la definición de HP es hemodinámica, y por tanto precisa un cateterismo cardiaco en reposo. Sólo con la medición de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) en reposo podremos establecer si un paciente tiene o no una HP. Esto continúa vigente después del último simposio mundial, celebrado en Niza en 2013, en el que se han revisado todos los temas relacionados con la HP. En el presente artículo se comentan las novedades y las controversias más relevantes relacionadas con el diagnóstico de la HP.

Aproximación diagnóstica

La aproximación diagnóstica general a la HP no ha variado en los últimos años. Se ha de sospechar una HP, o bien una hipertensión arterial pulmonar (HAP), en los pacientes que presenten disnea, síncope o signos de disfunción ventricular derecha. La herramienta fundamental inicial para establecer el diagnóstico es el ecocardiograma transtorácico. Si hay sospecha de HP mediante ecocardiogra-

fía, y se ha descartado la presencia de una cardiopatía izquierda o una enfermedad pulmonar parenquimatosa como causas potenciales de esta HP, procede realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión, que nos ayudará a dilucidar si el paciente tiene o no una HP tromboembólica crónica. Tanto si la gammagrafía revela este diagnóstico como si no, hay que proceder a realizar un cateterismo derecho diagnóstico, técnica que se ha de llevar a cabo en centros con experiencia⁴. Las condiciones técnicas del cateterismo están bien implantadas: cómo establecer el nivel 0, implementar la técnica correcta para calcular la presión capilar pulmonar (PCP), la utilización del método de termodilución para el cálculo del gasto cardiaco en estos pacientes, cuándo obtener oximetrías y en qué condiciones, cuándo y cómo realizar una prueba vasodilatadora aguda y, por último, cuándo y cómo realizar una angiografía pulmonar como parte del cateterismo diagnóstico². Tras el cateterismo diagnóstico, ya se puede clasificar al paciente correctamente y plantear la mejor opción de tratamiento para cada caso.

Un tema que preocupa a los clínicos que atienden a estos pacientes es obtener un diagnóstico temprano. En este sentido, clásicamente se ha observado un retraso de unos 2 años desde el inicio de los síntomas hasta el diag-

nóstico, lo que probablemente explica por qué la mayor parte de los pacientes se encuentran clasificados en clase III en el momento del diagnóstico⁵⁻⁷. En esta situación continúa vigente la preocupación por el diagnóstico temprano en algunas subpoblaciones concretas de pacientes consideradas de riesgo. Las guías de 2009 recomendaban la realización de un ecocardiograma a intervalos regulares no superiores a 1 año en los pacientes con esclerodermia^{1,2}, aunque un reciente estudio sugiere que esto sería insuficiente para captar todos los casos, por lo que una aproximación más multidimensional con un primer escalón que incluya la presencia de telangiectasias, anticuerpos anticentrómero, hallazgos electrocardiográficos de sobrecarga derecha, difusión de CO y NT-pro BNP, tendría una sensibilidad diagnóstica muy elevada. Esto se seguiría, en el caso de sospecharse el diagnóstico con las anteriores exploraciones, de la realización de un ecocardiograma y, finalmente, la confirmación mediante un cateterismo derecho. Con esta aproximación únicamente se perdería un 4% de los casos de HAP frente a un 29% si sólo se hiciera un ecocardiograma⁸. Actualmente se recomienda la búsqueda activa del diagnóstico de HAP en pacientes con esclerodermia² mediante la metodología anterior, que fue la utilizada en el estudio DETECT⁸. En otras poblaciones consideradas de riesgo

Dirección para correspondencia:

A. Román Broto. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: aroman@rhebron.net

de desarrollar una HAP, como los pacientes con otras conectivopatías diferentes de la esclerodermia, cardiopatías congénitas, enfermedades hepáticas crónicas o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, no está establecida una búsqueda activa del diagnóstico de HAP en pacientes sin síntomas.

Controversias

La definición actual de HP se establece a partir de la presencia de una PAPm ≥ 25 mmHg, medida mediante un cateterismo derecho en decúbito supino y en reposo. Existen algunos temas controvertidos y no resueltos alrededor de la definición de HP. En primer lugar, se ha discutido si éste es el punto de corte adecuado o no para la definición. Algunos estudios hemodinámicos realizados en población sana han demostrado que la cifra normal de PAPm no pasa de 20 mmHg⁹, y no está claro qué significan unos valores de PAPm entre 21 y 24 mmHg. Ciertamente, en muchas situaciones de enfermedades cardíacas izquierdas o parenquimatosas pulmonares podemos encontrar estas cifras inusuales de PAPm, y en ese contexto pueden tener gran relevancia¹⁰. También en ocasiones estas cifras podrían suponer el inicio de una HAP, especialmente en poblaciones de riesgo, como los pacientes con esclerodermia¹¹. Sin embargo, en el último consenso de Niza se concluyó que era mejor no introducir el término *borderline* para clasificar a estos pacientes, del que se había hablado previamente, por considerar que las implicaciones pronósticas y terapéuticas de este hallazgo son poco conocidas².

En segundo lugar, se continúa planteando la posibilidad o no de una definición de HP durante el ejercicio, como se había utilizado en los últimos años. Ciertamente, la definición utili-

zada a partir de unos valores de PAPm >30 mmHg durante el ejercicio tiene varias limitaciones. La primera es que estas cifras también las puede presentar una persona normal y, por tanto, no es discriminativa de normalidad frente a patología. Además, no está especificado el tipo de ejercicio, la postura para hacerlo y su intensidad, ni se tiene en cuenta el impacto de la edad en la PAP durante el ejercicio. En este sentido, se sabe que con la edad la PAPm en reposo no varía, pero sí que se incrementa durante el ejercicio⁹. Por tanto, dadas todas estas limitaciones, la recomendación actual es que no se utilice una definición de HP en ejercicio y que este tema quede en el ámbito de la investigación².

En tercer lugar, se ha discutido recientemente si las resistencias vasculares pulmonares (PVR) han de estar incluidas o no en la definición de HP. Las cifras normales de PVR se cifran en 2 unidades Wood (UW), y en la guía americana de 2009 una PVR >3 UW formaba parte de la definición de HP¹². Es posible presentar cifras de PAPm elevadas con PVR normales, y éste es un argumento para excluir la PVR de la definición general de HP. Sin embargo, es importante que en el cateterismo diagnóstico se calculen las PVR y se utilice la cifra de 3 UW para distinguir una situación de normalidad de una patológica.

En cuarto lugar, cómo medir la PCP y qué límite utilizar para distinguir HP precapilar de poscapilar constituyeron otros puntos de debate en el reciente simposio mundial de Niza. En individuos normales, la PCP se encuentra entre 5 y 12 mmHg¹³, y durante mucho tiempo se ha utilizado una cifra ≤ 15 mmHg de PCP, o de presión telediastólica del ventrículo izquierdo, para distinguir la HP precapilar de la poscapilar, aunque esto no siempre es indiscutible, especialmente en algu-

nos pacientes con HP asociada a insuficiencia cardíaca izquierda con fracción de eyección conservada (IC-IFEC). Una cuestión muy relevante es la estandarización del procedimiento de medición para evitar la variabilidad entre exploradores, además de tener en cuenta para su interpretación que influyen varios factores en la medición, incluido el balance hídrico y la presión intratorácica, entre otros. Por tanto, la interpretación de este resultado ha de realizarse en el contexto de cada paciente y teniendo en cuenta otras variables clínicas y ecocardiográficas relevantes, como el fenotipo del paciente o el tamaño de la aurícula izquierda, por ejemplo. Por último, aunque no está aceptada la realización sistemática de un cateterismo izquierdo en los pacientes con sospecha de HP, quizás el grupo en el que tiene más sentido su realización sea el de pacientes en quienes se sospeche una IC-IFEC.

En quinto lugar, la realización de una sobrecarga puntual de suero fisiológico durante el cateterismo puede ser potencialmente útil y segura para distinguir a algunos pacientes con HP precapilar de los pacientes con HP poscapilar. Se ha descrito que la infusión de hasta 500 mL durante 5-10 minutos es segura en pacientes con esclerodermia¹⁴, pero falta mucha información para poder establecer un método estandarizado recomendable en la práctica clínica. Tampoco la hemodinámica durante el ejercicio está estandarizada para poder determinar si es o no útil en el diagnóstico de estos pacientes.

Conclusiones

Establecer un diagnóstico correcto de HP es de capital importancia. Para establecer el diagnóstico de HAP es necesario realizar siempre un cateterismo derecho y en un centro

con experiencia al respecto. El diagnóstico temprano de los pacientes con HAP continúa siendo una asignatura pendiente. Ciertamente, los casos más frecuentes de HP corresponden a paciente con ICI-FEC, y la correcta distinción entre HAP e HP asociada a ICIFEC carece de estandarización. Éste es el problema más relevante no resuelto en el campo del diagnóstico, y se espera una clarificación de esta cuestión en un futuro próximo.

Bibliografía

- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34(6): 1.219-1.263.
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 Supl 25: 42-50.
- Badesch DB, Champion HC, Sánchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 Supl 1: 55-66.
- Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(12): 2.546-2.552.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(9): 1.023-1.030.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010; 137(2): 376-387.
- Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, López-Guarch CJ, Román A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012; 40(3): 596-603.
- Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2013.
- 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.
- Hilde JM, Skjorten I, Grotta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(12): 1.103-1.011.
- Bae S, Saggar R, Bolster MB, Chung L, Csuka ME, Derk C, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(8): 1.335-1.342.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119(16): 2.250-2.294.
- Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2012; 39(2): 319-328.
- Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013; 42(4): 1.083-1.091.

Listado de acrónimos y abreviaturas

- HP: hipertensión pulmonar
- HAP: hipertensión arterial pulmonar
- ICIFEC: insuficiencia cardíaca izquierda con fracción de eyección conservada
- PCP: presión capilar pulmonar
- PVR: resistencias vasculares pulmonares

Edita:



©2014 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 185-187
08021 Barcelona

C/ Condado de Treviño nº 9
28033 Madrid

Depósito legal:
B-38.889-2003

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

www.edicionesmayo.es

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