

## Puesta al día en hipertensión pulmonar

Dr.C. Julio C. Echarte Martínez<sup>1</sup> , Dra. Sheila Hechavarría Pouymiró<sup>2</sup>  y Dr. Emilio Alfonso Rodríguez<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, y <sup>2</sup> Departamento de Ecocardiografía del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 26 de enero de 2021  
Aceptado: 24 de febrero de 2021  
Online: 26 de septiembre de 2021

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### Abreviaturas

**ETT:** ecocardiografía transtorácica

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**HTP:** hipertensión pulmonar

**HAP:** hipertensión arterial pulmonar

**HIPTEC:** hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

**PAPM:** presión arterial pulmonar media

### RESUMEN

En la práctica cardiológica en Cuba son frecuentemente referidos pacientes con sospecha clínica de hipertensión pulmonar, el mayor porcentaje de los casos para confirmación diagnóstica, definición de causas y abordaje terapéutico. El criterio para definirla es una presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg. La enfermedad puede presentarse en distintos procesos clínicos, que se clasifican en 5 grupos. En este artículo se muestra una revisión de la bibliografía y las publicaciones más recientes acerca de este tema.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar, Diagnóstico, Tratamiento, Guías de práctica clínica

### *Update on pulmonary hypertension*

### ABSTRACT


*In the cardiology practice in our country, patients with clinical suspicion of pulmonary hypertension are frequently referred, most of them for diagnostic confirmation, definition of causes and therapeutic approach. The criterion to define it is a mean pulmonary artery pressure greater than 25 mmHg. The disease can present in different clinical processes, which are classified into five groups. In this article is presented a review of the bibliography and the most recent publications on this subject.*

**Keywords:** *Pulmonary hypertension, Diagnosis, Treatment, Practice guidelines*

### DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HTP) es un trastorno fisiopatológico y hemodinámico definido por el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPM)  $\geq 25$  mmHg, medida por cateterismo cardíaco derecho. La HTP puede presentarse en distintos procesos clínicos, que se clasifican en 5 grupos (**Tabla 1**)<sup>1</sup>:

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP).
2. Debida a cardiopatía izquierda.
3. Debida a enfermedad pulmonar o hipoxemia, o ambas.
4. Tromboembólica crónica.
5. De mecanismos no establecidos o multifactorial.

 S Hechavarría Pouymiró  
Instituto de Cardiología y Cirugía  
Cardiovascular  
Calle 17 N° 702, Vedado, Plaza  
CP 10400. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico:  
sheila.hechavarría@gmail.com

**Tabla 1.** Clasificación clínica actualizada de la hipertensión arterial pulmonar<sup>1-3</sup>.

<b>1.A. Hipertensión arterial pulmonar</b>		<b>1.B. Enfermedad venoclusiva pulmonar o hemangiomatosis capilar pulmonar, o ambas</b>	
1.1. Idiopática		1.1. Idiopática	
1.2. Hereditaria:		1.2. Hereditaria	
- Mutación BMPR2		- Mutación EIF2AK4	
- Otras mutaciones		- Otras mutaciones	
1.3. Inducida por fármacos y tóxicos		1.3. Inducida por fármacos, toxinas y radiaciones	
1.4. Asociada a otras enfermedades:		1.4. Asociada a otras enfermedades:	
- Enfermedad del tejido conectivo		- Enfermedad del tejido conectivo	
- Infección por VIH		- Infección por VIH	
- Hipertensión portal			
- Cardiopatía congénita			
- Esquistosomiasis		<b>1.C. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</b>	
<b>2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda</b>			
2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo			
2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo			
2.3. Enfermedad valvular			
2.4. Obstrucción congénita/adquirida del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas			
2.5. Estenosis congénita o adquirida de las venas pulmonares			
<b>3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia</b>			
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)			
3.2. Enfermedad pulmonar intersticial difusa			
3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo			
3.4. Trastornos respiratorios del sueño.			
3.5. Hipoventilación alveolar			
3.6. Exposición crónica a grandes alturas			
3.7. Anomalías del desarrollo pulmonar			
<b>4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de las arterias pulmonares</b>			
4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica			
4.2. Otras obstrucciones de las arterias pulmonares:			
- Angiosarcoma			
- Otros tumores intravasculares			
- Arteritis			
- Estenosis congénitas de las arterias pulmonares			
- Parasitosis (hidatidosis)			
<b>5. Hipertensión pulmonar de mecanismo no establecido y/o multifactorial</b>			
5.1. Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía			
5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis			
5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos			
5.4. Otros: microangiopatía pulmonar tumoral trombótica, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con/sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria			

### Última definición de hipertensión arterial pulmonar

El 6º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar de Niza 2018, propuso definir a la HAP como una PAPM >20 mmHg, con una presión capilar pulmonar <15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar >3 unidades Wood<sup>2</sup>. La clasificación hemodinámica de la HTP se muestra en la **tabla 2**.

## DIAGNÓSTICO

### Papel de la ecocardiografía en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar

La ecocardiografía transtorácica (ETT) constituye la herramienta fundamental para la detección y el cribado de la HTP<sup>3</sup>. Según este examen, la probabilidad de presentarla puede ser baja, intermedia o alta (**Tabla 3** y **Recuadro 1**).

### Recomendaciones del uso de la ETT<sup>3</sup>

Según la clase y el nivel de evidencia (**Figura 1**) de las guías de práctica clínica, se recomienda el cribado de HTP con ETT en sujetos asintomáticos pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo:

- Pacientes con esclerosis sistémica [I, B].
- Familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HAP hereditaria [I, C].
- Pacientes con hipertensión portal candidatos a trasplante hepático [I, B].
- En el resto de los casos, la ETT se realizará con base en la sospecha clínica.

### Aproximación general al diagnóstico<sup>3</sup>

Si existe sospecha de HTP por la ETT, con probabilidad intermedia o alta, se debe descartar la presencia de enfermedad cardíaca izquierda (HTP grupo 2) o respiratoria crónica (HTP grupo 3). Los pacientes de estos grupos con HTP grave o disfunción significativa del ventrículo derecho, irán a una unidad experta o centro de referencia en HTP [IIa, C].

Una vez excluida la HTP de los grupos 2 y 3, la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión se empleará para descartar enfermedad tromboembólica. Si existen defectos de perfusión, se completará el estudio de probable HTP tromboembólica crónica. El diagnóstico hemodinámico con cateterismo cardíaco derecho se realizará en una unidad experta en HTP [I, B]. Si se confirma HAP, se completará el estudio para la identificación del subtipo.

**Tabla 2.** Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar<sup>1-3</sup>.

Definición	Características	Grupos, según la Tabla 1
HTP	PAPM mayor igual 25 mmHg	Todos
HTP precapilar	PAPM ≥ 25 mmHg, PCP ≤ 15 mmHg y GC normal o reducido	1 - 3 - 4 - 5
HTP poscapilar Pasiva	PAPM ≥ 25 mmHg, PCP > 15 mmHg y GC normal o reducido GTP ≤ 12 mmHg	2
Reactiva (desproporcionada)	GTP > 12 mmHg	

GC, gasto cardíaco; GTP, gradiente de presión transpulmonar; PAPM, presión arterial pulmonar media; PCP, presión capilar pulmonar. Valores determinados en reposo

**Tabla 3.** Probabilidad de presentar hipertensión pulmonar (HTP) a partir de los resultados del ecocardiograma transtorácico<sup>3</sup>.

Probabilidad	Velocidad máxima de regurgitación tricuspídea	Presencia de otros signos ecocardiográficos de HTP (Recuadro 1)
Baja	≤ 2,8 m/s o no cuantificable	No
Intermedia	≤ 2,8 m/s o no cuantificable	Sí
	2,9 - 3,4 m/s	No
Alta	2,9 - 3,4 m/s	Sí
	> 3,4 m/s	No son necesarios

**Recuadro 1.** Otros signos ecocardiográficos que indican hipertensión pulmonar<sup>3</sup>.

<b>Ventrículos</b>
- Relación del diámetro VD/VI basal >1
- Aplanamiento del <i>septum</i> interventricular (índice de excentricidad del VI > 1,1 en sístole o diástole)
- Hipertrofia pared libre ventricular derecha mayor 5 mm
<b>Arteria pulmonar</b>
- Tiempo de aceleración del flujo en tracto de salida del VD < 105 ms o muesca mesosistólica, o ambas
- Velocidad máxima de regurgitación pulmonar > 2,2 m/s
- Diámetro de la arteria pulmonar > 25 mm
<b>Vena cava inferior</b>
- Diámetro > 21 mm, con disminución del colapso inspiratorio (< 50% en inspiración profunda o < 20% en inspiración normal)
<b>Aurícula derecha</b>
- Área telesistólica de aurícula derecha > 18 cm <sup>2</sup>

VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo

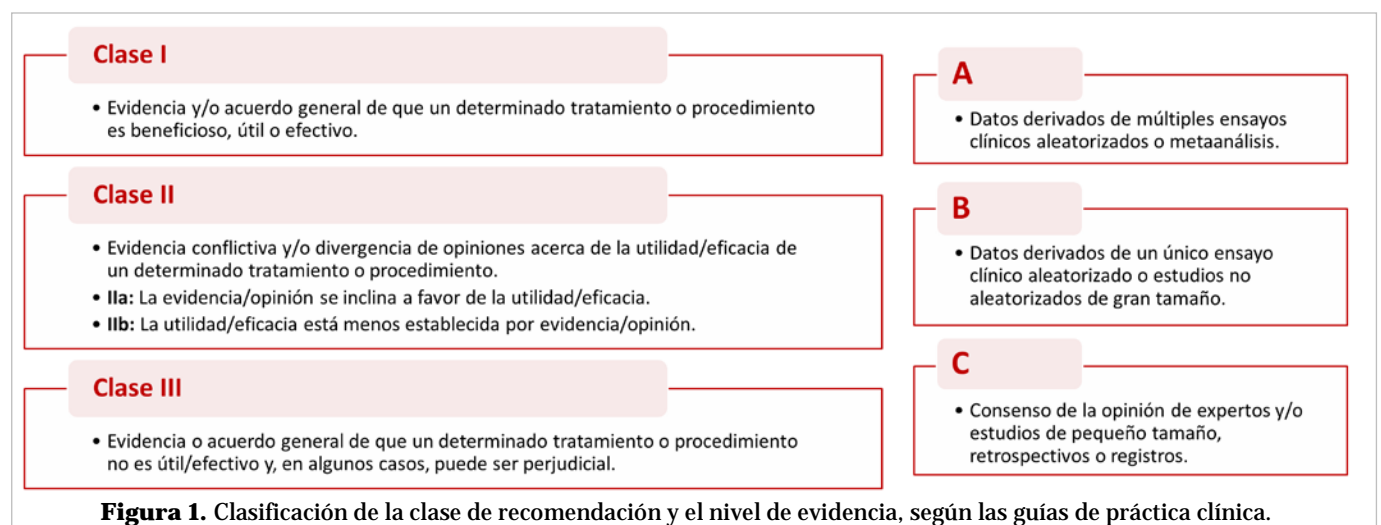
## EVALUACIÓN

En los pacientes con HAP idiopática, hereditaria o asociada a fármacos, se efectuará una prueba vasodilatadora con óxido nítrico inhalado o epoprostenol intravenoso durante el cateterismo cardíaco derecho diagnóstico [I, C]. Dicha prueba es positiva cuando la PAPM desciende  $\geq 10$  mmHg hasta alcanzar un valor  $\leq 40$  mmHg, sin que disminuya el gasto cardíaco [I, C]. La identificación del subtipo se efectuará mediante ecocardiografía de contraste, análisis de autoinmunidad, serología de virus hepatotropos y serología VIH. En el caso de historia familiar de HTP, o cuando se sospeche esta posibilidad, se aconseja efectuar estudio de mutaciones del gen BMPR2<sup>3-6</sup>.

El diagnóstico de enfermedad veno-oclusiva pul-

monar o de hemangiomatosis capilar pulmonar se basará en datos clínicos, capacidad de difusión de monóxido de carbono muy reducida, hipoxemia grave y hallazgos compatibles en la tomografía de alta resolución<sup>6</sup>. También puede diagnosticarse por la presencia de mutaciones del gen EIF2AK4<sup>7</sup>.

Para la evaluación pronóstica se emplea un conjunto de variables relacionadas con la supervivencia<sup>1</sup>. Para el seguimiento, se recomienda que los parámetros clínicos y los de realización más sencilla (clase funcional, prueba de marcha de 6 minutos, electrocardiograma y analítica) se evalúen cada 3-6 meses, mientras que los de mayor complejidad se valorarán cada 6-12 meses<sup>8</sup>, o cuando exista deterioro clínico [I, C].



**Tabla 4.** Estimación del riesgo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar<sup>3</sup>.

Determinante del pronóstico	Perfil de riesgo		
	Bajo	Intermedio	Alto
Signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional	Repetido
Clase funcional (NYHA)	I-II	III	IV
Distancia recorrida en 6MWT (metros)	> 440	165-440	< 165
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO <sub>2</sub> máx > 15 ml/kg/min (> 65% ref.) VE/VCO <sub>2</sub> < 36	VO <sub>2</sub> máx 11-15 ml/kg/min (35-65% ref.) VE/VCO <sub>2</sub> 36-44,9	VO <sub>2</sub> máx < 11 ml/kg/min (< 35% ref.) VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
BNP	BNP < 50 ng/l	BNP 50-300 ng/l	BNP > 300 ng/l
NT-proBNP	NT-proBNP < 300 ng/l	NT-proBNP 300-1400 ng/l	NT-proBNP >1400 ng/l
Técnicas de Imagen (ETT, RMC)	Área de AD < 18 cm <sup>2</sup> Sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm <sup>2</sup> Derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm <sup>2</sup> Derrame pericárdico
Hemodinámica	Presión en AD < 8 mmHg IC > 2,5 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	Presión en AD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	Presión en AD > 14 mmHg IC < 2 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

6MWT, siglas en inglés de prueba de la marcha de 6 minutos; AD, aurícula derecha; BNP, péptido natriurético cerebral; ETT, ecocardiografía transtorácica; IC, índice cardíaco; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; NYHA, *New York Heart Association*; RMC, resonancia magnética cardíaca; SvO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada; VE/VCO<sub>2</sub>, relación entre ventilación minuto y producción de CO<sub>2</sub>; VO<sub>2</sub> máx, consumo máximo de oxígeno

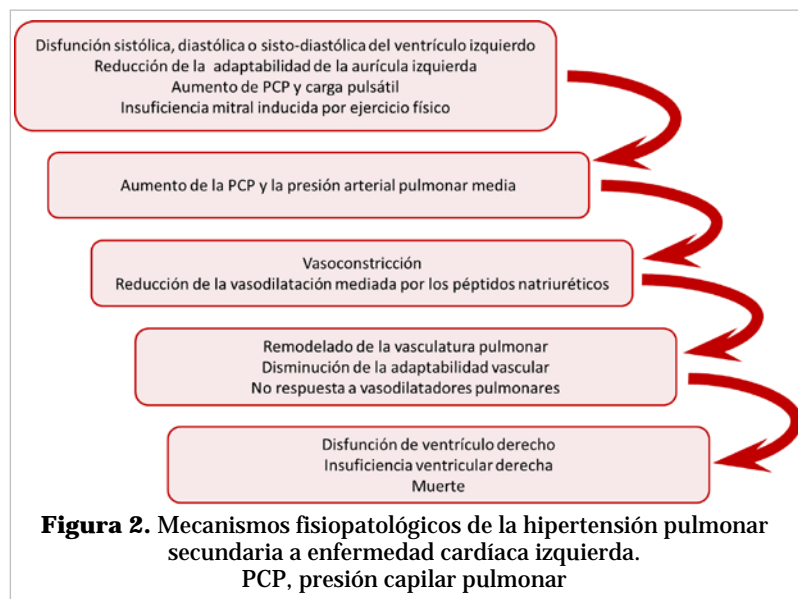
### Evaluación pronóstica en la hipertensión arterial pulmonar<sup>3</sup>

Antes de comenzar el tratamiento se debe establecer el perfil de riesgo de los pacientes (**Tabla 4**).

### Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda

La HTP asociada a enfermedad cardíaca izquierda es la causa más común de hipertensión pulmonar y se halla tanto en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica reducida como preservada; además, en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, la enfermedad cardíaca valvular, obstrucción congénita/adquirida del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas, y en la estenosis congénita o adquirida de las venas pulmonares<sup>9-11</sup>. Sus mecanismos fisiopatológicos se muestran en la **figura 2**.

### Recomendaciones para el cateterismo cardíaco



### derecho en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda<sup>1</sup>

- En pacientes con HTP asociada a enfermedad cardíaca (grupo 2) o enfermedad pulmonar (grupo 3) si se va a considerar trasplante de órgano [I, C].

- Cuando la medición de la presión capilar pulmonar no es confiable, debería considerarse cateterismo izquierdo para medir la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo [IIa, C].
- El cateterismo derecho podría ser considerado en pacientes con sospecha de HTP asociada a enfermedad cardíaca izquierda o pulmonar, para ayudar al diagnóstico diferencial y apoyar decisiones terapéuticas [IIb, C].

### Recomendaciones para pruebas de vasorreactividad pulmonar en la HTP asociada a enfermedad cardíaca izquierda<sup>1</sup>

La importancia de la prueba de reactividad vascular en este tipo de pacientes, no está establecida excepto, para candidatos a trasplante cardíaco o asistencia ventricular izquierda [III, C].

En individuos que tras la realización de ETT se constata HTP, se deben identificar factores que incrementan el riesgo para presentar enfermedad cardíaca izquierda<sup>7,12</sup>:

- Menores de 60 años.
- Enfermedad valvular significativa.
- Fracción de eyección ventricular izquierda baja.
- Evidencia indirecta de elevación de las presiones de llenado ventricular izquierdo (disfunción diastólica, hipertrofia ventricular izquierda, dilatación de la aurícula izquierda).
- Comorbilidades que causan afección cardíaca izquierda (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, obesidad, miocardiopatías).
- BNP o NT-proBNP marcadamente elevados.

Barnett y Selby<sup>12</sup>, consideran la edad menor de 60 años como un factor de riesgo para el desarrollo de HTP asociada a enfermedad cardíaca izquierda, lo cual contrasta con las guías de práctica clínica actuales; pues la edad mayor de 65 años, incluso en pacientes con función sistólica preservada, constitu-

ye es un factor de riesgo de padecer de enfermedad cardíaca izquierda<sup>3</sup>.

Estos autores<sup>12</sup>, proponen un algoritmo para la realización del cateterismo cardíaco derecho en la HTP, en base a los factores de riesgo mencionados: a) en pacientes con 1-2 factores y causa probable de enfermedad cardíaca izquierda, y b) en el grupo de enfermos con 3 o más de estos factores y presencia de cardiopatía izquierda.

### Recomendaciones de tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda<sup>1</sup>

- Optimizar tratamiento de la enfermedad subyacente antes de considerar la evaluación de la HTP asociada a enfermedad cardíaca izquierda [I, B].
- Identificar otras causas de HTP (EPOC, tromboembólica crónica, apnea del sueño) y tratarlas, antes de considerar la HTP asociada a enfermedad cardíaca izquierda. Evaluar la presión pulmonar en estado de volemia óptimo [I, C].
- Remitir a un centro de referencia a los pacientes con HTP y enfermedad cardíaca izquierda con un componente precapilar grave (alto gradiente diastólico o elevada resistencia vascular pulmonar, o ambos), para evaluación adicional y decisión de tratamiento individualizado [IIa, C].
- El uso de terapias aprobadas para la HTP no está recomendado en pacientes donde su causa es la enfermedad cardíaca izquierda [III, C].

### HTP asociada a enfermedades respiratorias, hipoxemia, o ambas

La ETT es la exploración de elección para la detección de HTP [I, C], aunque su precisión en pacientes con enfermedad respiratoria avanzada es baja. Está indicada si se sospecha HTP significativa o para descartar cardiopatía izquierda.

El diagnóstico definitivo de HTP se establece mediante cateterismo cardíaco derecho (**Tabla 5**). Sus

**Tabla 5.** Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias<sup>3</sup>.

Enfermedades respiratorias	Características hemodinámicas
EPOC/FPI/CFPE sin HTP	PAPM < 25 mmHg
EPOC/FPI/CFPE con HTP	PAPM ≥ 25 mmHg
EPOC/FPI/CFPE con HTP grave	PAPM > 35 mmHg o PAPM ≥ 25 mmHg en presencia de bajo gasto cardíaco (índice cardíaco < 2,5 L/min, no explicable por otras causas)

CFPE, combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI, fibrosis pulmonar idiopática; PAPM, presión arterial pulmonar media

indicaciones son<sup>13</sup>:

1. Diagnóstico adecuado o exclusión de HTP en pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico (trasplante, reducción de volumen pulmonar).
2. Sospecha de HAP o HTP tromboembólica crónica concomitantes.
3. Episodios repetidos de insuficiencia cardíaca derecha.
4. ETT no concluyente en casos con alta sospecha de HTP.

### Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTEC)

Este grupo incluye procesos de etiopatogenia variada: enfermedades hematológicas, enfermedades sistémicas, trastornos metabólicos y un grupo misceláneo de procesos. Su diagnóstico es difícil, por lo que se aconseja la atención en centros con experiencia en HTP. Se establece por la presencia de trombosis pulmonar y HTP precapilar, tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto. El algoritmo diagnóstico de la HTPTEC tiene 2 componentes: el hemodinámico, mediante cateterismo cardíaco derecho, y la localización de las lesiones trombóticas mediante técnicas de imagen (angiotomografía y angiografía pulmonar selectiva de sustracción digital)<sup>3</sup>.

Actualmente no se ha aprobado tratamiento específico para este grupo de pacientes.

### ORGANIZACIÓN ASISTENCIAL

Las formas no secundarias de HTP (grupos 1, 4 y 5) son enfermedades poco prevalentes y graves, que requieren procedimientos complejos para su diagnóstico y tratamiento. Existe consenso en que los pacientes con enfermedades de estas características deben atenderse en unidades de referencia con experiencia en la enfermedad<sup>1,14</sup>.

En el año 2008, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, y la Sociedad Española de Cardiología, elaboraron un documento de consenso en el que se propuso para España una organización asistencial para la atención de los pacientes con HTP basada en unidades expertas en esta enfermedad que interactúan en red con centros de ámbito local<sup>14</sup>.

### Recomendaciones para las unidades expertas en hipertensión pulmonar

- Disponibilidad de un equipo multidisciplinar de profesionales [I, C].

- Seguimiento de más de 50 pacientes con HAP o HTPTEC, idealmente más de 200 [IIa, C].
- Recibir más de 24 casos nuevos al año con el diagnóstico de HAP o HTPTEC [IIa, C].
- Efectuar más de 20 cateterismos cardíacos derechos con prueba vasodilatadora al año [IIa, C].

## TRATAMIENTO

### Medidas generales y de soporte<sup>1</sup>

1. Diuréticos: Indicados ante signos clínicos de fracaso ventricular derecho y retención hídrica [I, C]. Se emplean diuréticos de asa o antagonistas de la aldosterona.
2. Se recomienda anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en la HAP idiopática, hereditaria o debida a anorexígenos [IIb, C].
3. Es aconsejable la oxigenoterapia si la presión arterial de oxígeno es menor de 60 mmHg [I, C]. También puede considerarse para la corrección de la desaturación durante el ejercicio.
4. Se recomienda seguimiento regular de los niveles de hierro y administrar suplementos en caso necesario.

### Tratamiento específico

Los bloqueadores de los canales de calcio (**Tabla 6**) se administran por vía oral y están indicados en pacientes con HAP idiopática y prueba vasodilatadora positiva en clase funcional II-III de los *New York Heart Association* [I, C]<sup>1,3</sup>.

Los antagonistas de los receptores de la endotelina se administran por vía oral. Ambrisentán y bosentán pueden producir toxicidad hepática, por lo que es obligatorio el control mensual de las enzimas hepáticas. Con macitentan se recomienda medir periódicamente el nivel de hemoglobina por el riesgo de anemia<sup>15</sup>.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se administran por vía oral, al igual que el riociguat, que es el único estimulador de la guanilato ciclasa soluble que se encuentra disponible en la actualidad. La administración conjunta de estos dos grupos farmacológicos está contraindicada<sup>3</sup>.

Dentro de los análogos de la prostaciclina se encuentran el epoprostenol (se administra por vía endovenosa en infusión continua), iloprost (inhalaado), treprostinil (vía subcutánea por bomba de microinfusión continua e inhalaado) y beraprost (vía oral), disponible países asiáticos y España<sup>16</sup>. Además, selexipag, un agonista de los receptores de prostaci-

**Tabla 6.** Fármacos aprobados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar<sup>1-3,15-17</sup>.

Enfermedades respiratorias	Dosis	CF - NYHA y Recomendación*	
<b>Bloqueadores de los canales de calcio</b>			
Nifedipino	120-240 mg/día	II-III [I, C]	
Diltiazem	240-720 mg/día	II-III [I, C]	
Amlodipino	20 mg/día	II-III [I, C]	
<b>Antagonistas de los receptores de la endotelina</b>			
Ambrisentán	5-10 mg/día	II-III [I, A] y IV [IIb, C]	
Bosentán	125 mg c/12 horas	II-III [I, A] y IV [IIb, C]	
Macitentan	10 mg/día	II-III [I, B] y IV [IIb, C]	
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa 5</b>			
Sildenafil	20 mg c/8 horas	II-III [I, A] y IV [IIb, C]	
Tadalafil	40 mg/día	II-III [I, B] y IV [IIb, C]	
<b>Estimulador de la guanilato ciclasa soluble</b>			
Riociguat	2.5 mg c/8 horas	II-III [I, B] y IV [IIb, C]	
<b>Análogos de la prostaciclina</b>			
Epoprostenol	20-40 ng/kg/min	III-IV [I, A]	
Iloprost	2.5-5 µg c/3-4 horas	III [I, B] y IV [IIb, C]	
Treprostinil	Subcutáneo	20-80 ng/kg/min	III [I, B] y IV [IIb, C]
	Inhalado	54 µg c/6 horas	III [I, B] y IV [IIb, C]
Beraprost	60-180 mcg después de las comidas	III [IIb, B]	
<b>Agonista del receptor de prostaciclina</b>			
Selexipag	1600 µg c/12 horas	II-III [I, B]	

\* Clase de recomendación y nivel de evidencia  
CF, clase funcional; NYHA, *New York Heart Association*

clina que se administra por vía oral, ha demostrado retrasar el deterioro clínico en los pacientes afectados y disminuir la mortalidad por cualquier causa<sup>17</sup>.

### Tratamientos invasivos

Septostomía auricular: Está indicada en pacientes en clase funcional IV, con fallo del ventrículo derecho y síncope<sup>18</sup>, o como tratamiento puente en espera de trasplante [IIb, C]. Es el escalón terapéutico previo en los países donde se realiza este tipo de procedimiento quirúrgico, que se efectúa en centros con experiencia y debe evitarse en pacientes con presión de aurícula derecha >20 mmHg o con saturación arterial de oxígeno <85% respirando aire ambiente. En Cuba constituye el último paso para enfrentar esta enfermedad y, en este tipo de pacientes, tiene alto riesgo de complicaciones y letalidad.

La septostomía auricular representa una estrategia adicional en el tratamiento del fallo ventricular

derecho, en pacientes con HAP grave. Varias razones justifican su uso<sup>19-21</sup>:

- Impacto deletéreo de la insuficiencia ventricular derecha en la sobrevida de los pacientes.
- Disparidad en la disponibilidad de los nuevos fármacos en el mundo. A pesar del indudable beneficio en cuanto a la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida logrados por el tratamiento farmacológico el impacto real en la supervivencia es cuestionable. La mayoría de los pacientes con HAP aún progresan inexorablemente a insuficiencia cardíaca y, eventualmente, fallecen.
- El acceso limitado al trasplante pulmonar.

Trasplante pulmonar: Está indicado en pacientes jóvenes sin comorbilidad asociada, cuando no existe respuesta al máximo tratamiento médico<sup>3</sup> [I, C], y es la estrategia terapéutica de elección en la enfermedad veno-oclusiva pulmonar y la hemangiomatosis



capilar pulmonar.

### HTP asociada a enfermedades respiratorias, hipoxemia, o ambas

No se recomiendan los vasodilatadores convencionales ni los fármacos específicos de HAP en la EPOC con HTP leve-moderada [III, C]<sup>22</sup>. En la fibrosis pulmonar idiopática está contraindicado el uso de ambrisentán y riociguat [III, A]. Los pacientes con enfermedad respiratoria y HTP grave deben ser remitidos a un centro especializado en ambos procesos para un tratamiento individualizado [I, C]<sup>3</sup>.

El tratamiento de elección para pacientes con EPOC o enfermedades pulmonares intersticiales y una HTP asociada, que presentan hipoxemia, es la oxigenoterapia a largo plazo. Los pacientes con HTP desproporcionada debida a enfermedades pulmonares —caracterizada por una disnea no suficientemente explicada por las alteraciones mecánicas pulmonares y con una PAPM  $\geq$  40-45 mmHg— deben ser remitidos a centros especializados y deben incorporarse a ensayos clínicos de tratamientos farmacológicos específicos para la HAP. En la actualidad se desaconseja el uso de un tratamiento dirigido a la HAP en pacientes con EPOC o enfermedades pulmonares intersticiales y una PAPM  $>$ 40 mmHg, puesto que no hay datos sistemáticos relativos a su seguridad o eficacia<sup>1</sup>.

### Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Para este tipo de HTP existen 3 opciones terapéuticas:

- a) Tratamiento quirúrgico: La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección [I, C]; puede lograr la curación de la HTPTEC y es apropiada en más del 60% de los casos. Todo paciente diagnosticado de HTPTEC debería ser evaluado para la posible indicación de este procedimiento terapéutico en un centro con experiencia, por parte de un equipo multidisciplinario que incluya un cirujano especializado [I, C]<sup>23,24</sup>.
- b) Tratamiento médico: Está indicada anticoagulación indefinida, incluso tras la endarterectomía pulmonar [I, C]. Se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K, ya que no hay evidencia con el uso de los anticoagulantes orales directos. Actualmente, el único fármaco específico con indicación para la HTPTEC es Riociguat [I, B]<sup>25</sup>. También se han demostrado efectos beneficiosos con macitentan<sup>26</sup> y, de forma parcial, con bosentan<sup>27</sup>. El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con HTP persistente tras la endarte-

rectomía pulmonar y en quienes un comité multidisciplinario experto ha desestimado la cirugía [I, B].

- c) Angioplastia pulmonar: La angioplastia pulmonar con balón es un procedimiento reciente con buenos resultados en pacientes con lesiones obstructivas no accesibles mediante endarterectomía pulmonar<sup>28,29</sup>, aunque la evidencia disponible es todavía escasa<sup>30</sup>. Este procedimiento solo debe realizarse en centros con amplia experiencia en HTPTEC, una vez se haya desestimado el tratamiento quirúrgico<sup>3</sup>.

### Objetivos del tratamiento

Alcanzar una situación de bajo riesgo de mortalidad [I, C]. El perfil de bajo riesgo implica buena tolerancia al esfuerzo, calidad de vida y función ventricular derecha. El riesgo se definirá al inicio, antes de empezar el tratamiento, y en los seguimientos periódicos [I, C]<sup>3</sup>.

Aproximación inicial: Incluye las medidas generales y el tratamiento de soporte (**Figura 3, material suplementario**). El diagnóstico hemodinámico con prueba vasodilatadora debe efectuarse en una unidad experta en HTP [I, B], ya que el resultado contribuirá a definir el perfil de riesgo y establecer la pauta de tratamiento<sup>3</sup>.

Tratamiento inicial: En pacientes con respuesta vasodilatadora positiva se iniciará tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio a dosis elevadas. Si a los 3 meses la respuesta clínica es inadecuada se emplearán otros fármacos específicos.

En los pacientes con riesgo bajo o intermedio con respuesta vasodilatadora negativa se iniciará tratamiento con fármacos específicos en monoterapia o combinados. Los antagonistas de los receptores de la endotelina, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble en monoterapia han demostrado eficacia en pacientes en clase funcional II y III. Los fármacos prostanoideos solo han sido evaluados en pacientes en clase funcional III. La elección del fármaco se basará en la vía de administración, el perfil de seguridad, la posible interacción con otros fármacos, las comorbilidades, la cantidad y la calidad de las evidencias disponibles, las preferencias del paciente, la experiencia del médico y el coste<sup>3</sup>.

Si se opta por el tratamiento combinado de inicio, la única combinación que ha demostrado ser superior al tratamiento con monoterapia es la de ambrisentán y tadalafilo [I, B]<sup>31</sup>.

En los pacientes con perfil de riesgo alto o en cla-

se funcional IV, el tratamiento de elección es epoprostenol intravenoso [I, A]<sup>32</sup>. Existen evidencias de que su uso combinado con uno o 2 fármacos es eficaz [IIa, C]<sup>33</sup>.

### Valoración de la respuesta terapéutica

Se evaluará la respuesta al tratamiento a los 3-4 meses [I, C]. Si no es favorable, se añadirá un segundo o tercer fármaco y se considerará referir al paciente para evaluación de trasplante pulmonar<sup>1</sup>. Todos los pacientes se citarán periódicamente en una unidad experta en HTP, de acuerdo a la gravedad de la enfermedad; pero no debe ser superior a los 6 meses, incluso en aquellos con respuesta clínica satisfactoria<sup>1</sup>.

### RESPUESTA TERAPÉUTICA

Es el concepto de suficiencia de la respuesta al tratamiento inicial.

#### Respuesta clínica suficiente

Estado clínico estable y satisfactorio, que incluye:

- Ausencia de signos clínicos de insuficiencia del ventrículo derecho<sup>34</sup>.
- Clase funcional de la OMS I-II estable, sin síncope.
- Distancia recorrida en 6 minutos > 500 metros<sup>33,34</sup>, según las características del paciente individual.
- Consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) > 15 ml/min/kg<sup>35,36</sup>.
- Concentraciones plasmáticas normales o casi normales de los péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP)<sup>37,38</sup>.
- Ausencia de derrame pericárdico<sup>39</sup>.
- Desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo > 2 cm<sup>40</sup>.
- Presión auricular derecha < 8 mmHg.
- Índice cardíaco > 2,5 L/min/m<sup>2</sup><sup>34,35,40,41</sup>.

#### Respuesta clínica insuficiente

- a) Estado clínico definido estable y no satisfactorio; o sea, aun estando estable, no ha alcanzado la condición que el propio paciente y el médico encargado de su tratamiento consideran deseable. No se cumplen algunos de los límites antes descritos para la situación estable y satisfactoria.
- b) Estado clínico definido inestable y en deterioro:
  - Progresión de síntomas y signos de insuficiencia del ventrículo derecho.
  - Empeoramiento de la clase funcional de la

OMS; es decir, el paso de la clase II a la III, o de la III a la IV.

- Distancia recorrida en 6 min < 300 m<sup>41</sup>.
- Consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) < 12 ml/min/kg<sup>35</sup>.
- Concentraciones plasmáticas de BNP/NT-proBNP crecientes<sup>37,38</sup>.
- Signos de derrame pericárdico<sup>39</sup>.
- Desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo < 1,5 cm<sup>40</sup>.
- Presión auricular derecha ≥ 15 mmHg.
- Índice cardíaco < 2 L/min/m<sup>2</sup> y en descenso<sup>33,34,41,42</sup>.
- Pacientes que inicialmente se encontraban en clase funcional IV de la OMS y no presentan mejoría rápida para pasar a una clase funcional III o menor.

#### Signos clínicos de alarma

- Incremento del edema o necesidad de aumentar el tratamiento diurético.
- Aparición o aumento de la frecuencia/gravedad de la angina, que puede ser un signo de disfunción del ventrículo derecho.
- Aparición o aumento de la frecuencia de síncope, que es un signo de muy mal pronóstico y requiere atención inmediata, pues anuncia una insuficiencia cardíaca con bajo gasto. En esta situación pueden presentarse arritmias supraventriculares que contribuyen al deterioro clínico.

### CONCLUSIONES

El estudio de la epidemiología de la hipertensión pulmonar ha experimentado un notable desarrollo con los resultados de los registros americanos y europeos. Informes iniciales exponían que esta enfermedad afectaba a pacientes jóvenes, pero en registros y consensos actuales la hipertensión pulmonar constituye un importante problema sanitario que implica a todos los grupos etarios, con predominio en ancianos, y una prevalencia mundial aproximada de 1%, que aumenta a 10% en mayores de 65 años. Las cardiopatías izquierdas y las enfermedades pulmonares constituyen su causa más frecuente.

La hipertensión arterial pulmonar sin tratamiento es causa de insuficiencia cardíaca, incapacidad funcional y muerte temprana.

En Cuba, de los fármacos específicos que existen, sólo se cuenta con los inhibidores de la fosfodiesterasa.

rasa 5. Tampoco hay datos epidemiológicos disponibles; pero, en la práctica, es evidente el incremento del número de pacientes remitidos con sospecha clínica de la enfermedad, por lo que es imprescindible la organización y protocolización de su estrategia terapéutica, en aras de garantizarles mejor calidad de vida y una mayor supervivencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. [DOI]
2. 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* [Internet]. 2019 [citado 10 Ene 2021];53(1):1801913. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
3. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar (Normativa SEPAR) [Internet]. Barcelona: Editorial Respira [citado 10 Ene 2021]; 2017. Disponible en: <https://www.sogapar.info/wp-content/uploads/2016/12/7-Normativa-SEPAR-hipertension-pulmonar.pdf>
4. Portillo K, Santos S, Madrigal I, Blanco I, Pare C, Borderias L, *et al.* Study of the BMPR2 gene in patients with pulmonary arterial hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(3):129-34. [DOI]
5. Pousada G, Balóira A, Vilariño C, Cifrián JM, Valverde D. Novel mutations in BMPR2, ACVRL1 and KCNA5 genes and hemodynamic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 12 Ene 2021]; 9(6):e100261. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100261>
6. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, *et al.* Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1518-34. [DOI]
7. Tenorio J, Navas P, Barrios E, Fernández L, Nevada J, Quezada CA, *et al.* A founder EIF2AK4 mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet.* 2015;88(6):579-83. [DOI]
8. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, *et al.* The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012;39(3):589-96. [DOI]
9. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, *et al.* World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult - A summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(9):913-33. [DOI]
10. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, Raineri C, Ciccoira M, Bonapace S, *et al.* Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2014;145(5):1064-70. [DOI]
11. Gómez-López EA. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda. Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(Suppl 1):55-64. [DOI]
12. Barnett CF, Selby VM. Overview of WHO Group 2 pulmonary hypertension due to left heart disease. *Advances in Pulmonary Hypertension.* 2015; 14(2):70-8. [DOI]
13. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, *et al.* Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl):D109-16. [DOI]
14. Phan K, Jo HE, Xu J, Lau EM. Medical Therapy Versus Balloon Angioplasty for CTEPH: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2018;27(1):89-98. [DOI]
15. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, *et al.* Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar: Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol.* 2008;44(2):87-99. [DOI]
16. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327(2):76-81. [DOI]
17. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, *et al.* Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary

- arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1915-22. [DOI]
18. 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):2522-33. [DOI]
  19. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, *et al*. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1691-7. [DOI]
  20. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, *et al*. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):35S-62S. [DOI]
  21. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, *et al*. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):780-8. [DOI]
  22. Barberà JA, Blanco I. Management of Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Lung Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(8):62. [DOI]
  23. López Guide MJ, Pérez de la Sota E, Forteza Gil A, Centeno Rodríguez J, Eixeres A, Velázquez MT, *et al*. Pulmonary thromboendarterectomy in 106 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(10):502-8. [DOI]
  24. Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, Amado V, Del Pozo R, Pomar JL, *et al*. Medical and surgical management for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center experience. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(12):521-7. [DOI]
  25. Escribano-Subías P, Del Pozo R, Román-Broto A, Domingo Morera JA, Lara-Padrón A, Elías Hernández T, *et al*. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int J Cardiol*. 2016;203:938-44. [DOI]
  26. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, *et al*. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29. [DOI]
  27. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs 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):785-94. [DOI]
  28. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, *et al*. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2127-34. [DOI]
  29. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithacker A, Fuge J, Krombach GA, *et al*. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 [citado 15 Ene 2021];49(6):1602409. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.02409-2016>
  30. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Alonso Charterina S, García Tejada J, Cortina Romero JM, Escribano Subías P. Angioplastia pulmonar con balón en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable. Experiencia inicial en España en una serie de 7 pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6):535-7. [DOI]
  31. 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):1343-8. [DOI]
  32. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, *et al*. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44. [DOI]
  33. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoan MD, Rich S, Badesch DB, *et al*. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301. [DOI]
  34. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, *et al*. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005;60(12):1025-30. [DOI]
  35. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, *et al*. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106(3):319-24. [DOI]

36. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104(4):429-35. [DOI]
37. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, *et al*. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102(8):865-70. [DOI]
38. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, *et al*. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129(5):1313-21. [DOI]
39. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, *et al*. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1214-9. [DOI]
40. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, *et al*. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(9):1034-41. [DOI]
41. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, *et al*. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25(2):244-9. [DOI]