



# Guía ESC 2022

sobre el diagnóstico  
y el tratamiento de  
la hipertensión pulmonar

Desarrollada por el Grupo de Trabajo  
de Sociedad Europea de Cardiología (ESC)  
y la *European Respiratory Society* (ERS)



## ESC

European Society  
of Cardiology

SEC: 2023-D



SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
**CARDIOLOGÍA**  
Publicación oficial

# Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar

## *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*

Desarrollada por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Respiratory Society* (ERS) sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Aprobada por la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) y la *European Reference Network on rare respiratory diseases* (ERN-LUNG).

Traducción de la Sociedad Española de Cardiología de la guía original *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension* (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>); la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) no es responsable del contenido de esta traducción.

© *The European Society of Cardiology* 2022. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

**Autores/miembros del Grupo de Trabajo:** Marc Humbert (Francia), Gabor Kovacs (Austria), Marius M. Hoeper (Alemania), Roberto Badagliacca (Italia), Rolf M.F. Berger (Países Bajos), Margarita Brida (Croacia), Jørn Carlsen (Dinamarca), Andrew J.S. Coats (Reino Unido), Pilar Escribano-Subias (España), Pisana Ferrari (Italia), Diogenes S. Ferreira (Brasil), Hossein Ardeschir Ghofrani (Alemania), George Giannakoulas (Grecia), David G. Kiely (Reino Unido), Eckhard Mayer (Alemania), Gergely Meszaros (Hungría), Blin Nagavci (Alemania), Karen M. Olsson (Alemania), Joanna Pepke-Zaba (Reino Unido), Jennifer K. Quint (Reino Unido), Göran Rådegran (Suecia), Gerald Simonneau (Francia), Olivier Sitbon (Francia), Thomy Tonia (Suiza),

Mark Toshner (Reino Unido), Jean-Luc Vachiery (Bélgica), Anton Vonk Noordegraaf (Países Bajos), Marion Delcroix \*† (coordinadora de la ERS) (Bélgica), Stephan Rosenkranz \*† (coordinador de la ESC) (Alemania) y Grupo de Documentos Científicos de la ESC/ERS

**Revisores del documento:** Markus Schwerzmann (coordinador de revisión de la ESC) (Suiza), Anh-Tuan Dinh-Xuan (coordinador de revisión de la ERS) (Francia), Andy Bush (Reino Unido), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Eloisa Arbustini (Italia), Riccardo Asteggiano (Italia), Joan-Albert Barberà (España), Maurice Beghetti (Suiza), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Robin Condliffe (Reino Unido), Frances de Man (Países Bajos), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Sean Gaine (Irlanda), Nazzareno Galié (Italia), Wendy Gin-Sing (Reino Unido), John Granton (Canadá), Ekkehard Grünig (Alemania), Paul M. Hassoun (EE.UU.), Merel Hellemons (Países Bajos),

Tiny Jaarsma (Suecia), Barbro Kjellström (Suecia), Frederikus A. Klok (Países Bajos), Aleksandra Konradi (Federación Rusa), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Irene Lang (Austria), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (República Checa), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Alexander G. Mathioudakis (Reino Unido), Richard Mindham (Reino Unido), Shahin Moledina<sup>1</sup> (Reino Unido), Robert Naeije (Bélgica), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Horst Olschewski (Austria), Isabelle Opitz (Suiza), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Abilio Reis (Portugal), Arsen D. Ristić (Serbia), Nicolas Roche (Francia), Rita Rodrigues (Portugal), Christine Selton-Suty (Francia), Rogerio Souza (Brasil), Andrew J. Swift (Reino Unido), Rhian M. Touyz (Canadá/Reino Unido), Silvia Ulrich (Suiza), Martin R. Wilkins (Reino Unido) y Stephen John Wort (Reino Unido)

Versión en español traducida por María García Cameselle; traducción revisada por Ana Barradas-Pires (Grupo Jóvenes Cardiólogos de la Sociedad Española de Cardiología) y Victoria Delgado y Domingo Pascual, coordinadores del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología para esta guía.

### Véase contenido relacionado:

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

---

\* Autores para correspondencia: Stephan Rosenkranz, Clinic III for Internal Medicine (Department of Cardiology, Pulmonology and Intensive Care Medicine), y Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Heart Center at the University Hospital Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Alemania. Tel.: +49-221-478-32356. Correo electrónico: [stephan.rosenkranz@ukkoeln.de](mailto:stephan.rosenkranz@ukkoeln.de).

Marion Delcroix, Clinical Department of Respiratory Diseases, Centre of Pulmonary Vascular Diseases, University Hospitals of Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Bélgica. Tel.: +32 16 346813. Correo electrónico: [marion.delcroix@uzleuven.be](mailto:marion.delcroix@uzleuven.be).

† Ambos coordinadores contribuyeron de igual manera en la elaboración de este documento.

Las filiaciones de los autores y miembros del Grupo de Trabajo se recogen en la sección 19.

<sup>1</sup> Representante de la *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* (AEPC).

La lista de miembros del Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica y los revisores de las sociedades nacionales se recoge en el anexo.

### Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions* (ACNAP), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) y *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council on Cardiovascular Genomics*.

Grupos de Trabajo: Cardiopatías Congénitas en el Adulto, Circulación Pulmonar y Función del Ventrículo Derecho, Trombosis.

Foro de pacientes.

El contenido de esta GPC de la ESC/ERS se ha publicado exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC y la ERS. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para tales permisos ([journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)).

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos que participaron en el desarrollo de esta guía se recogen en un informe publicado simultáneamente en el documento de material adicional. Este informe también está disponible en la página web de la ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

Consulte el anexo de material adicional con información básica y discusiones detalladas sobre los datos que sirven de base a esta guía y se encuentra disponible en la página web de *European Heart Journal*.

**Descargo de responsabilidad.** Esta guía recoge la opinión de la ESC/ERS y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC/ERS no son responsables en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC/ERS y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, la GPC de la ESC/ERS no exime al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

El artículo se publica simultáneamente en *European Heart Journal* y *European Respiratory Journal*. © The European Society of Cardiology y European Respiratory Society 2022. Reservados todos los derechos. Los artículos son idénticos a excepción de algunas diferencias estilísticas y ortográficas relativas al estilo de cada revista. Se pueden emplear ambas referencias cuando se cite el artículo. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

#### Palabras clave

· Guías de práctica clínica · Hipertensión pulmonar · Hipertensión arterial pulmonar · Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica · Cardiopatía izquierda · Cardiopatía congénita · Enfermedad pulmonar · Enfermedad del tejido conectivo · Antagonistas de los receptores de la endotelina · Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 · Estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble · Análogos de la prostaciclina · Agonistas de los receptores de la prostaciclina · Endarterectomía pulmonar · Angioplastia pulmonar con balón · Trasplante pulmonar

## CONTENIDO

<b>1. Preámbulo</b> .....	9	6.2.1. Parámetros clínicos	39
<b>2. Introducción</b> .....	9	6.2.2. Técnicas de imagen	40
2.1. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2022?	10	6.2.2.1. Ecocardiografía	40
2.2. Métodos	20	6.2.2.2. Resonancia magnética cardiaca	40
<b>3. Definición y clasificación</b> .....	20	6.2.3. Hemodinámica	40
3.1. Definición	20	6.2.4. Capacidad de ejercicio	41
3.2. Clasificación	21	6.2.5. Marcadores bioquímicos	42
<b>4. Epidemiología y factores de riesgo</b> .....	22	6.2.6. Resultados referidos por el paciente	42
4.1. Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar	22	6.2.7. Evaluación pronóstica completa, evaluación del riesgo y objetivos del tratamiento	43
4.2. Grupo 2: hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda	24	<b>6.3. Tratamiento</b>	<b>44</b>
4.3. Grupo 3: hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia	24	6.3.1. Medidas generales	44
4.4. Grupo 4: hipertensión pulmonar asociada a obstrucción arterial pulmonar crónica	24	6.3.1.1. Actividad física y rehabilitación supervisada	44
4.5. Grupo 5: hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o indefinidos	24	6.3.1.2. Anticoagulación	44
<b>5. Diagnóstico de la hipertensión pulmonar</b> .....	24	6.3.1.3. Diuréticos	45
5.1. Diagnóstico	24	6.3.1.4. Oxígeno	45
5.1.1. Presentación clínica	24	6.3.1.5. Fármacos cardiovasculares	45
5.1.2. Electrocardiograma	26	6.3.1.6. Anemia y estado del hierro	45
5.1.3. Radiografía de tórax	26	6.3.1.7. Vacunación	46
5.1.4. Pruebas de función pulmonar y gases arteriales	26	6.3.1.8. Apoyo psicosocial	46
5.1.5. Ecocardiografía	26	6.3.1.9. Adherencia al tratamiento	46
5.1.6. Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión	28	6.3.2. Situaciones especiales	46
5.1.7. Tomografía computarizada de tórax con o sin contraste y angiografía por sustracción digital	29	6.3.2.1. Embarazo y anticoncepción	46
5.1.8. Resonancia magnética cardiaca	29	6.3.2.1.1. Embarazo	46
5.1.9. Análisis de sangre e inmunología	29	6.3.2.1.2. Anticoncepción	46
5.1.10. Ecografía abdominal	30	6.3.2.2. Procedimientos quirúrgicos	47
5.1.11. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	30	6.3.2.3. Viajes y altitud	47
5.1.12. Cateterismo cardiaco derecho, pruebas de vasoreactividad, ejercicio y sobrecarga de fluidos	30	6.3.3. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	48
5.1.12.1. Cateterismo cardiaco derecho	30	6.3.3.1. Calcioantagonistas	48
5.1.12.2. Pruebas de vasoreactividad	31	6.3.3.2. Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE)	50
5.1.12.3. Cateterismo cardiaco derecho con ejercicio	31	6.3.3.2.1. Ambrisentán	50
5.1.12.4. Prueba de sobrecarga con fluidos / volumen	31	6.3.3.2.2. Bosentán	50
5.1.13. Pruebas y consejo genético	32	6.3.3.2.3. Macitentán	51
5.2. Algoritmo diagnóstico	32	6.3.3.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y estimuladores de la guanilato ciclasa	51
5.2.1 Paso 1 (sospecha)	32	6.3.3.3.1. Sildenafil	51
5.2.2. Paso 2 (detección)	32	6.3.3.3.2. Tadalafil	51
5.2.3. Paso 3 (confirmación)	34	6.3.3.3.3. Riociguat	52
5.3. Cribado y detección precoz	36	6.3.3.4. Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina	52
5.3.1. Esclerosis sistémica	37	6.3.3.4.1. Epoprostenol	52
5.3.2. Portadores de mutación en BMPR2	37	6.3.3.4.2. Iloprost	52
5.3.3. Hipertensión portal	37	6.3.3.4.3. Treprostinil	52
5.3.4. Embolia pulmonar	38	6.3.3.4.4. Beraprost	52
<b>6. Hipertensión arterial pulmonar (grupo 1)</b> .....	39	6.3.3.4.5. Selexipag	52
6.1. Características clínicas	39	6.3.4. Estrategias de tratamiento para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o a enfermedad del tejido conectivo	52
6.2. Gravedad y evaluación del riesgo	39	6.3.4.1. Decisión inicial de tratamiento para pacientes sin comorbilidad cardiopulmonar	53
		6.3.4.2. Decisiones de tratamiento durante el seguimiento de pacientes sin comorbilidad cardiopulmonar	54
		6.3.4.3. Hipertensión arterial pulmonar con comorbilidad cardiopulmonar	55
		6.3.5. Interacciones farmacológicas	56
		6.3.6. Terapia intervencionista	56
		6.3.6.1. Septostomía auricular con balón y derivación de Potts	56

6.3.6.2. Denervación de la arteria pulmonar	57	8.3.1.1. Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida	75
6.3.7. Insuficiencia cardiaca derecha avanzada	57	8.3.1.2. Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada	75
6.3.7.1. Tratamiento en la unidad de cuidados intensivos	57	8.3.1.3. Dispositivos de derivación interauricular	75
6.3.7.2. Asistencia mecánica circulatoria	57	8.3.1.4. Monitorización remota de la presión arterial pulmonar en la insuficiencia cardiaca	75
6.3.8. Trasplante pulmonar y trasplante cardiopulmonar	57	8.3.2. Hipertensión arterial pulmonar asociada a valvulopatías	75
6.3.9. Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia	58	8.3.2.1. Valvulopatía mitral	75
6.3.10. Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones de la hipertensión arterial pulmonar	58	8.3.2.2. Estenosis aórtica	76
6.3.10.1. Arritmias	58	8.3.2.3. Insuficiencia tricuspídea	76
6.3.10.2. Hemoptisis	59	8.3.3. Recomendaciones sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en la hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca izquierda	76
6.3.10.3. Complicaciones mecánicas	59		
6.3.11. Cuidados terminales y cuestiones éticas	59		
6.3.12. Nuevos fármacos en fase avanzada de desarrollo (estudios clínicos de fase 3)	59		
<b>7. Subgrupos específicos de hipertensión arterial pulmonar</b> .....	<b>59</b>	<b>9. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia (grupo 3)</b> .....	<b>77</b>
7.1. Hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas y toxinas	59	9.1. Diagnóstico	77
7.2. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo	60	9.2. Tratamiento	79
7.2.1. Epidemiología y diagnóstico	60	9.2.1. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfisema	79
7.2.2. Tratamiento	61	9.2.2. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial	79
7.3. Hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana	61	9.2.3. Recomendaciones sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar	79
7.3.1. Diagnóstico	61		
7.3.2. Tratamiento	62	<b>10. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4)</b> ...	<b>79</b>
7.4. Hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal	62	10.1. Diagnóstico	81
7.4.1. Diagnóstico	62	10.2. Tratamiento	82
7.4.2. Tratamiento	63	10.2.1. Tratamiento quirúrgico	83
7.4.2.1. Trasplante hepático	63	10.2.2. Tratamiento farmacológico	84
7.5. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas del adulto	63	10.2.3. Tratamiento intervencionista	84
7.5.1. Diagnóstico y evaluación del riesgo	64	10.2.4. Tratamiento multimodal	84
7.5.2. Tratamiento	64	10.2.5. Seguimiento	85
7.6. Hipertensión arterial pulmonar asociada a esquistosomiasis	66	10.3. Equipo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y experiencia requerida	85
7.7. Hipertensión arterial pulmonar con signos de afectación venosa o capilar	66	<b>11. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o indefinidos (grupo 5)</b> .....	<b>86</b>
7.7.1. Diagnóstico	67	11.1. Trastornos hematológicos	86
7.7.2. Tratamiento	67	11.2. Trastornos sistémicos	87
7.8. Hipertensión pulmonar pediátrica	67	11.3. Trastornos metabólicos	87
7.8.1. Epidemiología y clasificación	67	11.4. Insuficiencia renal crónica	87
7.8.2. Diagnóstico y evaluación del riesgo	69	11.5. Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar	87
7.8.3. Tratamiento	69	11.6. Mediastinitis fibrosante	88
<b>8. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2)</b> .....	<b>71</b>	<b>12. Definición de un centro de referencia de hipertensión pulmonar</b> .....	<b>88</b>
8.1. Definición, pronóstico y fisiopatología	71	12.1. Recursos y experiencia requeridos para un centro de referencia de hipertensión pulmonar	88
8.2. Diagnóstico	73	12.2. <i>European Reference Network</i>	90
8.2.1. Diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía izquierda subyacente	73	12.3. Asociaciones de pacientes y empoderamiento del paciente	90
8.2.2. Evaluación de la hipertensión pulmonar y fenotipo del paciente	73		
8.2.3. Evaluación hemodinámica invasiva	74	<b>13. Mensajes clave</b> .....	<b>90</b>
8.3. Tratamiento	74	<b>14. Lagunas en la evidencia</b> .....	<b>90</b>
8.3.1. Hipertensión arterial pulmonar asociada a insuficiencia cardiaca izquierda	75		



14.1. Hipertensión arterial pulmonar (grupo 1)	90	arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas y comorbilidad cardiopulmonara .....56
14.2. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2)	91	<b>Recomendaciones - tabla 12.</b> Recomendaciones sobre cuidados intensivos en la hipertensión arterial pulmonar ..... 57
14.3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia (grupo 3)	91	<b>Recomendaciones - tabla 13.</b> Recomendaciones sobre trasplante pulmonar .....58
14.4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4)	91	<b>Recomendaciones - tabla 14.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas o toxinas ..... 60
14.5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o indefinidos (grupo 5)	91	<b>Recomendaciones - tabla 15.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo ..... 61
15. Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no	92	<b>Recomendaciones - tabla 16.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana .....62
16. Indicadores de calidad	97	<b>Recomendaciones - tabla 17.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal.... 63
17. Material adicional	97	<b>Recomendaciones - tabla 18.</b> Recomendaciones sobre el cierre del cortocircuito en pacientes con una ratio de flujo pulmonar-sistémico > 1,5:1 basado en el cálculo de la resistencia vascular pulmonar .....66
18. Declaración sobre generación y análisis de datos	97	<b>Recomendaciones - tabla 19.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas del adulto .....66
19. Filiaciones de los autores y miembros del grupo de trabajo	98	<b>Recomendaciones - tabla 20.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar con signos de afectación venosa o capilar ..... 67
20. Anexo	98	<b>Recomendaciones - tabla 21.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar pediátrica ..... 71
21. Bibliografía	99	<b>Recomendaciones - tabla 22.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda ..... 76
		<b>Recomendaciones - tabla 23.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia ..... 80
		<b>Recomendaciones - tabla 24.</b> Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica sin hipertensión pulmonar .....85
		<b>Recomendaciones - tabla 25.</b> Recomendaciones sobre los centros de referencia de hipertensión pulmonar .....89

## RECOMENDACIONES

<b>Recomendaciones - tabla 1.</b> Recomendaciones sobre el cateterismo cardiaco derecho y pruebas de vasorreactividad.....	32
<b>Recomendaciones - tabla 2.</b> Recomendaciones sobre la estrategia diagnóstica.....	36
<b>Recomendaciones - tabla 3.</b> Recomendaciones sobre el cribado y la detección mejorada de la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica .....	38
<b>Recomendaciones - tabla 4.</b> Recomendaciones para evaluar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar .....	44
<b>Recomendaciones - tabla 5.</b> Recomendaciones sobre medidas generales y situaciones especiales .....	47
<b>Recomendaciones - tabla 6.</b> Recomendaciones sobre mujeres en edad fértil.....	48
<b>Recomendaciones - tabla 7.</b> Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas .....	48
<b>Recomendaciones - tabla 8.</b> Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes no vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas que no tienen comorbilidad cardiopulmonara .....	53
<b>Recomendaciones - tabla 9.</b> Recomendaciones sobre el inicio del tratamiento farmacológico oral combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas sin comorbilidad cardiopulmonar.....	54
<b>Recomendaciones - tabla 10.</b> Recomendaciones sobre la secuencia de tratamiento farmacológico combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas .....	55
<b>Recomendaciones - tabla 11.</b> Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes no vasorreactivos con hipertensión	

## TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Fuerza de las recomendaciones según el método GRADE .....	20
<b>Tabla 2.</b> Grados de calidad de la evidencia y su definición .....	20
<b>Tabla 3.</b> Clases de recomendaciones .....	20
<b>Tabla 4.</b> Niveles de evidencia .....	20
<b>Tabla 5.</b> Definición de la hipertensión pulmonar basada en parámetros hemodinámicos.....	21
<b>Tabla 6.</b> Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar.....	22
<b>Tabla 7.</b> Drogas y toxinas asociadas a la hipertensión arterial pulmonar.....	24
<b>Tabla 8.</b> Alteraciones electrocardiográficas en pacientes con hipertensión pulmonar.....	26
<b>Tabla 9.</b> Signos radiográficos de hipertensión pulmonar y alteraciones concomitantes .....	26
<b>Tabla 10.</b> Signos ecocardiográficos adicionales indicativos de hipertensión pulmonar <sup>a</sup> .....	28

<b>Tabla 11.</b> Medidas hemodinámicas obtenidas en el cateterismo cardiaco derecho .....	30
<b>Tabla 12.</b> Vía de administración, vida media, dosis y duración de la administración de compuestos recomendados para las pruebas de vasorreactividad en la hipertensión arterial pulmonar .....	31
<b>Tabla 13.</b> Características fenotípicas asociadas a mutaciones en la hipertensión arterial pulmonar .....	33
<b>Tabla 14.</b> Características diagnósticas típicas de pacientes con distintas formas de hipertensión pulmonar .....	35
<b>Tabla 15.</b> Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar .....	40
<b>Tabla 16.</b> Evaluación completa del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar (modelo en tres niveles) .....	41
<b>Tabla 17.</b> Propuesta de planificación y evaluación para el seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar .....	42
<b>Tabla 18.</b> Variables empleadas para calcular el riesgo según el modelo simplificado en cuatro niveles .....	43
<b>Tabla 19.</b> Dosis de la medicación para la hipertensión arterial pulmonar en pacientes adultos .....	49
<b>Tabla 20.</b> Criterios para el trasplante pulmonar e inclusión en lista de espera para pacientes con hipertensión arterial pulmonar .....	57
<b>Tabla 21.</b> Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas .....	64
<b>Tabla 22.</b> Uso de terapias para la hipertensión arterial pulmonar en niños .....	70
<b>Tabla 23.</b> Fenotipo del paciente y posibilidad de que la hipertensión pulmonar esté causada por cardiopatía izquierda .....	74
<b>Tabla 24.</b> Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o indefinidos .....	86

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Ilustración central .....	23
<b>Figura 2.</b> Síntomas de los pacientes con hipertensión pulmonar .....	25
<b>Figura 3.</b> Signos clínicos de los pacientes con hipertensión pulmonar .....	25
<b>Figura 4.</b> Parámetros del ecocardiograma transtorácico para la evaluación de la hipertensión pulmonar .....	27
<b>Figura 5.</b> Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar y recomendaciones sobre pruebas adicionales .....	28
<b>Figura 6.</b> Algoritmo diagnóstico para pacientes con disnea por causas desconocidas o sospecha de hipertensión pulmonar .....	34
<b>Figura 7.</b> Fisiopatología y objetivos terapéuticos actuales de la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) .....	39
<b>Figura 8.</b> Pruebas de vasorreactividad en pacientes con diagnóstico probable de hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas .....	50
<b>Figura 9.</b> Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o a enfermedad del tejido conectivo .....	51

<b>Figura 10.</b> Hipertensión pulmonar neonatal y pediátrica frente a la hipertensión pulmonar en el adulto .....	68
<b>Figura 11.</b> Fisiopatología de la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2) .....	72
<b>Figura 12.</b> Fisiopatología de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar (grupo 3) .....	78
<b>Figura 13.</b> Estrategia diagnóstica en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica .....	81
<b>Figura 14.</b> Estrategia de tratamiento para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica .....	82
<b>Figura 15.</b> Solapamiento de tratamientos o terapias multimodales en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica .....	83
<b>Figura 16.</b> Diagrama esquemático de un centro de referencia de hipertensión pulmonar.oli et ál .....	89

## ABREVIATURAS

AD	aurícula derecha
AI	aurícula izquierda
ALAT	alanina aminotransferasa
APB	angioplastia pulmonar con balón
ARA-II	antagonistas de los receptores de la angiotensina
ARE	antagonistas de los receptores de la endotelina
ASAT	aspartato aminotransferasa
ASD	angiografía por sustracción digital
ASIG	<i>Australian Scleroderma Interest Group</i>
AVK	antagonistas de la vitamina K
BNP	péptido natriurético de tipo B
CF-OMS	clase funcional de la Organización Mundial de la Salud
CFPE	combinación de fibrosis pulmonar y enfisema
CVF	capacidad vital forzada
DAVI	dispositivo de asistencia ventricular izquierda
DBP	displasia broncopulmonar
DLCO	capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono
EAP	endarterectomía pulmonar
ECDA	ensayo clínico con distribución aleatoria
EKG	electrocardiograma
ECMO	oxigenador extracorpóreo de membrana
EHJ	<i>European Heart Journal</i>
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EPI	enfermedad pulmonar intersticial
EPTEC	enfermedad pulmonar tromboembólica crónica
ERJ	<i>European Respiratory Journal</i>
ERN	<i>European Reference Network</i>
ERN-LUNG	<i>European Reference Network on rare respiratory diseases</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ETC	enfermedad del tejido conectivo
EVOP	enfermedad venooclusiva pulmonar
FEVD	fracción de eyección del ventrículo derecho



GCs	guanilato ciclasa soluble	PDE5	fosfodiesterasa tipo 5
GMPc	monofosfato de guanosina cíclico	PECP	prueba de esfuerzo cardiopulmonar
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations</i>	PEP	presión de enclavamiento pulmonar
GTPd	gradiente transpulmonar diastólico	PET	tomografía por emisión de positrones
HAP	hipertensión arterial pulmonar	PICO	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
HAPH	hipertensión arterial pulmonar hereditaria	PM6M	prueba de marcha de 6 minutos
HAPI	hipertensión arterial pulmonar idiopática	PROM	<i>Patient-reported outcome measure</i>
Hb	hemoglobina	Qp/Qs	relación entre el flujo pulmonar y el sistémico
HCP	hemangiomas capilar pulmonar	RM	resonancia magnética
HP	hipertensión pulmonar	RMC	resonancia magnética cardíaca
HPTEC	hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	RR	riesgo relativo
HR	<i>hazard ratio</i>	RVP	resistencia vascular pulmonar
i.v.	intravenoso	s.c.	subcutáneo
IC	insuficiencia cardíaca	SatO <sub>2</sub>	saturación de oxígeno
IC	intervalo de confianza	SGLT-2	cotransportador sodio-glucosa tipo 2
IC-FEc	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada	SPECT	tomografía por emisión monofotónica
IECA	inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina	SVO <sub>2</sub>	saturación de oxígeno en sangre venosa mixta
IgG4	inmunoglobulina G4	TAPSE	desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
INRA	inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina	TAR	terapia antirretroviral
IP	receptor IP de la prostaciclina	TC	tomografía computarizada
IRVP	índice de resistencia vascular pulmonar	TCED	tomografía computarizada de energía dual
ISWT	prueba de marcha con carga progresiva	TEV	tromboembolia venosa
LES	lupus eritematoso sistémico	TGFb	factor de crecimiento transformador beta
NACO	nuevos anticoagulantes orales	TSH	hormona estimulante de la tiroides
NT-proBNP	fracción N-terminal del propeptido natriurético tipo B	TSVD	tracto de salida del ventrículo derecho
OR	<i>odds ratio</i>	UCI	unidad de cuidados intensivos
PaCO <sub>2</sub>	presión parcial de CO <sub>2</sub>	UW	unidades Wood
PaO <sub>2</sub>	presión parcial de oxígeno	V/Q	ventilación/perfusión
PAP	presión arterial pulmonar	VD	ventrículo derecho
PAPd	presión arterial pulmonar diastólica	VE/VCO <sub>2</sub>	equivalente ventilatorio de dióxido de carbono
PAPm	presión arterial pulmonar media	VI	ventrículo izquierdo
PAPs	presión arterial pulmonar sistólica	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
PETCO <sub>2</sub>	presión parcial de dióxido de carbono	VO <sub>2</sub>	consumo de oxígeno
		VOE	ventilación oscilatoria durante el ejercicio
		VRT	velocidad de regurgitación tricuspídea
		WSPH	<i>World Symposium on Pulmonary Hypertension</i>

## 1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada. Las GPC deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, sin olvidar su relación con el paciente.

No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto debe ser tomada por el médico responsable de su salud, basándose en las medidas terapéuticas más apropiadas para el contexto específico, en consulta con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal.

Las GPC están dirigidas a los profesionales de la salud. Para garantizar el acceso de los usuarios a las recomendaciones más recientes, la ESC y la ERS facilitan el acceso gratuito a las GPC. No obstante, la ESC y la ERS advierten a los lectores ajenos a la profesión de que el lenguaje técnico puede llevar a interpretaciones erróneas y declina cualquier responsabilidad a este respecto.

En los últimos años, la ESC y la ERS han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC y la ERS para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de las dos sociedades y sus revistas (<https://www.escardio.org/Guidelines> y <https://openres.ersjournals.com/content/8/1/00655-2021>). La GPC representa la postura oficial de la ESC y la ERS sobre este tema particular y se actualiza con regularidad.

El panel de expertos seleccionado para esta guía se compone de un número similar de miembros de la ERS y la ESC, además de representantes de los grupos de subespecialidades dedicados a los cuidados médicos de esta patología.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas fueron revisadas según las normas de la ESC. Se encuentran archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>); además, se han recogido en un informe publicado al mismo tiempo que la guía con el objetivo de garantizar la transparencia del proceso y prevenir sesgos potenciales durante el desarrollo y revisión de la guía. Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC/ERS y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC y el Director de GPC del Consejo Científico de la ERS se encargan de supervisar y coordinar la preparación de nuevas guías. El comité de la ESC, el Grupo de Trabajo de GPC de la ERS y expertos externos realizaron una revisión exhaustiva del documento. La guía se desarrolló tras la evaluación exhaustiva de los datos científicos, el conocimiento médico y la evidencia disponible en el momento de su elaboración. Por último el documento final fue aprobado por los expertos de los grupos de trabajo, el comité de la ESC para las GPC y el Comité Ejecutivo de la ERS antes de ser publicado simultáneamente en *European Heart Journal* (EHJ) y *European Respiratory Journal* (ERJ). Se tomó la decisión de publicar el documento en ambas revistas para

garantizar la adecuada difusión de las recomendaciones entre los especialistas en enfermedades cardiovasculares y respiratorias.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para ello, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (teléfonos inteligentes, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en las revistas y en las páginas web de la ESC y la ERS. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Del mismo modo, se recomienda a las sociedades nacionales de neumología compartir esta guía con sus miembros y elaborar versiones resumidas o editoriales en su propio idioma, cuando sea apropiado. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC/ERS en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

Esta guía puede incluir el uso no aprobado de medicamentos cuando el nivel de evidencia disponible muestra que se considera médicamente adecuado para una enfermedad dada y siempre que el paciente se beneficie del tratamiento. No obstante, la decisión final relativa al paciente es responsabilidad de su médico, que prestará especial atención a:

- la situación específica del paciente; salvo que la normativa nacional disponga lo contrario, el uso fuera de indicación de medicamentos debe limitarse a situaciones en las que se considera el interés del paciente por la calidad, la seguridad y la eficacia del tratamiento, siempre que el paciente haya sido informado y otorgue su consentimiento;
- indicaciones y regulaciones de autoridades competentes del país y las normas deontológicas que los profesionales de la salud deben cumplir.

## 2. INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que puede encontrarse en numerosas entidades clínicas y puede asociarse a múltiples enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Debido a la complejidad del tratamiento de la HP es necesario un enfoque multifacético, holístico y multidisciplinario, en el que el paciente participe activamente en parceria con el equipo médico. La optimización de los cuidados de los pacientes con HP en la práctica clínica diaria es una tarea difícil pero crucial para el tratamiento eficaz de esta enfermedad. En los últimos años se han realizado progresos importantes en cuanto al diagnóstico y el tratamiento de la HP, y la nueva evidencia disponible se ha integrado en la cuarta edición de la guía de la ESC/ERS. Como reflejo

de la aportación multidisciplinar requerida para la atención de los pacientes con HP y la interpretación de nueva evidencia, el Grupo de Trabajo ha contado con la participación de cardiólogos, neumólogos, un cirujano torácico, estadísticos y pacientes. Esta guía de práctica clínica abarca todo el espectro de la HP, con un énfasis especial en el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).

### 2.1. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2022?

Una de las propuestas más importantes del Sexto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (WSPH) fue la revisión de la definición hemodinámica de la HP<sup>1</sup>. Tras una meticulosa evaluación, las nuevas definiciones de HP se han incorporado y expandido en esta guía, incluido un valor de corte revisado para la resistencia vascular pulmonar (RVP) y una definición sobre la HP durante el ejercicio.

La clasificación de la HP se ha actualizado, incluyendo la reclasificación de los pacientes vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y la revisión de la HP del grupo 5, en la que la HP por linfangioleiomiomatosis pasa al grupo 3.

En relación al diagnóstico, se ha desarrollado un nuevo algoritmo con el fin de detectar más precozmente la HP en la comunidad. Se recomienda también agilizar la derivación de los pacientes complejos o con riesgo alto y se proponen estrategias de cribado.

La tabla de estratificación del riesgo incluye nuevos indicadores pronósticos derivados de la ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca (RMC). Se han simplificado las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico inicial, basándose en el modelo revisado de riesgo de tres niveles y parámetros múltiples en sustitución de la clasificación funcional. Para el seguimiento, se propone una nueva herramienta de evaluación con cuatro niveles de riesgo basados en valores de corte mejorados para la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF-OMS), la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) y la concentración de la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), categorizando a los pacientes como pacientes con riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto o alto.

Se ha modificado el algoritmo de tratamiento para la HAP en el que se destaca la importancia de las comorbilidades cardiopulmonares, la evaluación del riesgo en el diagnóstico y en el seguimiento y las terapias combinadas. Las estrategias de tratamiento durante el seguimiento se basan en el modelo de riesgo de cuatro niveles con el fin de facilitar la toma de decisiones basada en datos específicos.

Así mismo, se han actualizado las recomendaciones para el tratamiento de la HP asociada a cardiopatía izquierda y enfermedad pulmonar, incluyéndose una nueva definición hemodinámica de la HP grave en pacientes con enfermedad pulmonar.

En el grupo 4 de HP se ha introducido el término «enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (EPTEC)» con o sin HP, para reconocer la presencia de síntomas similares, defectos de perfusión y obstrucciones fibróticas organizadas en pacientes con o sin HP en reposo. El tratamiento intervencionista mediante angioplastia pulmonar con balón (APB) combinado con tratamiento médico tiene un nivel superior en el algoritmo terapéutico para la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica.

Se han presentado nuevos requisitos estándar para los centros de HP y, por primera vez, representantes de los pacientes han participado activamente en el desarrollo de esta guía.

Se abordó una serie de preguntas que tienen consecuencias para los profesionales clínicos en relación a la clasificación de los subgrupos de HP con el fin de guiar: la estrategia inicial de tratamiento para el grupo 1 de HP [Population, Intervention, Control, Outcome (PICO) I]; el uso de inhibidores orales de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) para el tratamiento del grupo 2 de HP (PICO II); el uso de inhibidores orales de la PDE5 para el tratamiento del grupo 3 de HP (PICO III); y el uso de fármacos para la HP antes de la APB para el tratamiento del grupo 4 de HP (PICO IV). Se consideró que estas cuestiones eran relevantes debido a que: gran parte de los registros contemporáneos describen un uso variable de la monoterapia oral inicial y de la terapia combinada; series de casos a gran escala muestran el uso generalizado de inhibidores de la PDE5 en el grupo 2 y 3 de HP, pese a la recomendación de clase III de la guía ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar; y no existen indicaciones claras sobre el tratamiento con fármacos para HP de los pacientes con HPTEC inoperable antes de la APB.

#### Recomendaciones revisadas (R) y recomendaciones nuevas (N)

Nuevas o revisadas	Recomendación en la versión de 2015	Clase <sup>a</sup>	Recomendación en la versión de 2022	Clase <sup>a</sup>
<b>Cateterismo cardíaco derecho y pruebas de vasorreactividad - Recomendaciones - tabla 1</b>				
N			Se recomienda que el cateterismo cardíaco derecho comprenda los parámetros hemodinámicos completos y se realice según protocolos estandarizados	I
R	Se debe considerar el uso de adenosina para las pruebas de vasorreactividad como una alternativa Se puede considerar el uso de iloprost inhalado para las pruebas de vasorreactividad como una alternativa	Ila	Se recomienda el uso óxido nítrico inhalado, iloprost inhalado o epoprostenol i.v. para las pruebas de vasorreactividad	I
<b>Estrategia diagnóstica - Recomendaciones - tabla 2</b>				
N			Se recomienda asignar una probabilidad ecocardiográfica de HP basada en una VRT anormal y la presencia de otros signos ecocardiográficos indicativos de HP (véase la tabla 10)	I
N			Se recomienda mantener el umbral actual de VRT (> 2,8 m/s) para estimar la probabilidad ecocardiográfica de HP, según la definición hemodinámica actualizada	I

N			Con base en la probabilidad ecocardiográfica de HP, se debe considerar la realización de pruebas adicionales dependiendo del contexto clínico (síntomas y factores de riesgo o entidades asociadas a la HAP/HPTEC)	Ila
N			En pacientes sintomáticos con probabilidad ecocardiografía intermedia de HP, se puede considerar la PECP para determinar con mayor precisión la probabilidad de HP	Ilb
<b>Cribado y detección mejorada de la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica - Recomendaciones - tabla 3</b>				
N			Para pacientes con esclerosis sistémica se recomienda una evaluación anual del riesgo de HAP	I
R	Se recomienda la ecocardiografía en reposo como prueba de cribado para los pacientes asintomáticos con esclerosis sistémica, seguida de un cribado anual mediante ecocardiografía, DLCO y biomarcadores	I	En pacientes adultos con esclerosis sistémica de > 3 años de duración, una CVF $\geq$ 40% y DLCO < 60%, se recomienda emplear el algoritmo DETECT para identificar a los pacientes asintomáticos con HAP	I
N			Para pacientes con esclerosis sistémica, con disnea por causas inexplicadas tras el examen no invasivo, se recomienda el cateterismo cardiaco derecho para descartar la presencia de HAP	I
N			Se debe considerar la estimación del riesgo de HAP con base en la evaluación de la disnea combinada con ecocardiograma o pruebas de la función pulmonar y la determinación de BNP/NT-proBNP, para pacientes con esclerosis sistémica	Ila
N			Se debe considerar la implementación de directrices para evaluar el riesgo de HAP en hospitales donde se atiende a pacientes con esclerosis sistémica	Ila
R	El cateterismo derecho está recomendado para todos los casos de sospecha de HAP asociada a ETC	I	En los pacientes sintomáticos con esclerosis sistémica, se puede considerar el ecocardiograma de esfuerzo o PECP o RMC para ayudar a decidir si es necesario el cateterismo derecho	Ilb
N			Para pacientes con ETC y características de esclerosis sistémica se puede considerar la evaluación anual del riesgo de HAP	Ilb
R	En supervivientes de embolia pulmonar con disnea durante el ejercicio se debe considerar la presencia de HPTEC	Ila	Para pacientes con disnea persistente o de nueva aparición o limitación del ejercicio tras embolia pulmonar, se recomienda realizar pruebas diagnósticas adicionales para la HPTEC/EPTEC	I
N			Para pacientes sintomáticos con defectos de perfusión pulmonar incompatibles ("mismatched") después de 3 meses de anticoagulación para la embolia pulmonar, se recomienda su derivación a un centro de HP/HPTEC tras valorar los resultados del ecocardiograma, BNP/NT-proBNP y/o PECP	I
N			Se recomienda aconsejar sobre el riesgo de HAP y el cribado anual de individuos con resultados positivos en mutaciones causantes de HAP y familiares de primer grado de pacientes con HAPH	I
N			En pacientes derivados para trasplante hepático se recomienda el ecocardiograma para el cribado de la HP	I
N			En pacientes sintomáticos con ETC, hipertensión portal o VIH se debe considerar la realización de pruebas adicionales (ecocardiograma, BNP/NT-proBNP, pruebas de la función pulmonar y/o PECP) para el cribado de la HAP	Ila
<b>Evaluación de la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar - Recomendaciones - tabla 4</b>				
N			Para la estratificación del riesgo en el momento del diagnóstico se recomienda el uso de un modelo de riesgo de tres niveles (bajo, intermedio y alto), teniendo en cuenta todos los datos disponibles, incluidos los parámetros hemodinámicos	I

N			Para la estratificación del riesgo durante el seguimiento se recomienda el uso de un modelo de riesgo de cuatro niveles de riesgo (bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto) basado en la CF-OMS, la PM6M y la concentración de BNP/NT-proBNP, teniendo en cuenta otras variables cuando sea necesario	I
R	Alcanzar y mantener un perfil de riesgo intermedio debe considerarse como una respuesta inadecuada al tratamiento para la mayoría de los pacientes con HAP	Ila	En algunas etiologías de la HAP y en algunos pacientes con comorbilidades, se debe optimizar la terapia de manera individualizada, pero aceptando que no siempre es posible alcanzar un perfil de riesgo bajo	Ila
<b>Medidas generales y situaciones especiales - Recomendaciones - tabla 5</b>				
R	Se debe considerar el entrenamiento físico supervisado para pacientes con HAP y mala forma física que reciben tratamiento médico	Ila	Se recomienda el entrenamiento físico supervisado para pacientes con HAP que reciben tratamiento médico	I
R	Se recomienda la inmunización de pacientes con HAP contra gripe y neumococos	I	Se recomienda la inmunización de pacientes con HAP contra SARS-CoV-2, gripe y neumonía neumocócica	I
R	Se puede considerar la corrección de la anemia y el estado del hierro en pacientes con HAP	Ilb	En presencia de anemia por déficit de hierro se recomienda la corrección del estado del hierro en pacientes con HAP	I
N			En ausencia de anemia, se puede considerar la repleción de hierro para pacientes con HAP y déficit de hierro	Ilb
R	Puede considerarse el tratamiento anticoagulante oral para pacientes con HAPI, HAPH e HAP debido al uso de anorexígenos	Ilb	La anticoagulación generalmente no se recomienda para pacientes con HAP, pero se puede considerar su uso de manera individualizada	Ilb
R	No se recomienda el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta ni ivabradina para pacientes con HAP, a menos que sea necesario por otras comorbilidades (presión arterial alta, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca izquierda)	III	No se recomienda el uso de IECA, ARA-II, INRA, inhibidores del SGLT-2, bloqueadores beta ni ivabradina para pacientes con HAP, a menos que sea necesario por otras comorbilidades (presión arterial alta, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca izquierda o arritmias)	III
R	Se debe considerar la administración de O <sub>2</sub> en los viajes en avión de los pacientes en CF-OMS III/IV y pacientes con presión arterial de O <sub>2</sub> constantemente < 8 kPa (60 mmHg)	Ila	Se recomienda la administración de O <sub>2</sub> en los viajes en avión de los pacientes que reciben oxigenoterapia y pacientes con presión arterial de O <sub>2</sub> < 8 kPa (60 mmHg) a nivel del mar	I
R	En la cirugía electiva, la anestesia epidural es preferible a la general siempre que sea posible	Ila	Para intervenciones que requieren anestesia, se debe considerar la consulta multidisciplinaria en un centro de HP para valorar el riesgo y el beneficio	Ila
<b>Mujeres en edad fértil - Recomendaciones - tabla 6</b>				
R	Se recomienda a las pacientes con HAP evitar el embarazo	I	Se recomienda aconsejar en el momento del diagnóstico de HAP sobre los riesgos e incertidumbres asociados al embarazo de las mujeres en edad fértil; esto incluye la recomendación de evitar el embarazo y la derivación a apoyo psicológico cuando sea necesario	I
N			Se recomienda que las mujeres en edad fértil con HAP reciban consejos claros sobre anticoncepción, teniendo en cuenta las necesidades individuales de la mujer pero sin omitir que el fracaso de la anticoncepción tiene consecuencias significativas en la HAP	I
N			Se recomienda que las mujeres con HAP que consideran el embarazo o que se quedan embarazadas reciban asesoramiento lo antes posible en un centro de HAP con experiencia, con el fin de facilitar el consejo genético y tomar decisiones compartidas, y proporcionar apoyo psicológico a las pacientes y sus familias cuando sea necesario	I
N			En mujeres con HAP la interrupción del embarazo debe realizarse en un centro de HP, que además proporcione apoyo psicológico a la paciente y su familia	I
N			Para mujeres con HAP que desean tener hijos se puede considerar el asesoramiento sobre adopción y gestación subrogada con consejo genético antes de la concepción	Ilb

N			Debido a que en modelos preclínicos se han reportado potenciales efectos teratogénicos de los antagonistas de los receptores de la endotelina y riociguat, estos fármacos no están recomendados durante el embarazo	III
<b>Tratamiento de pacientes vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas - Recomendaciones - tabla 7</b>				
R	Se recomienda mantener altas dosis de calcioantagonistas para pacientes con HAPI, HAPH e HAPD en CF-OMS I/II con marcada mejoría hemodinámica (próxima a la normalización)	I	Se recomienda mantener altas dosis de calcioantagonistas para pacientes con HAPI, HAPH e HAPD en CF-OMS I/II con marcada mejoría hemodinámica (PAPm < 30 mmHg y RVP < 4 UW)	I
N			En pacientes con una prueba de vasorreactividad positiva pero con respuesta insuficiente a los calcioantagonistas a largo plazo, y que necesitan tratamiento de HAP adicional, se debe valorar la continuación de calcioantagonistas	IIa
<b>Tratamiento de pacientes no vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas que no tienen comorbilidad cardiopulmonar<sup>b</sup> - Recomendaciones - tabla 8</b>				
N			Para pacientes con HAPI/HAPH/HAPD y riesgo alto de muerte, se debe considerar el tratamiento combinado inicial con un iPDE5, un ARE y análogos i.v./s.c. de la prostaciclina <sup>c</sup>	IIa
N			Para pacientes con HAPI/HAPH/HAPD y riesgo intermedio-bajo de muerte pese al tratamiento con ARE/iPDE5, se debe considerar la adición de selexipag	IIa
N			Para pacientes con HAPI/HAPH/HAPD y riesgo intermedio-alto de muerte pese al tratamiento con ARE/iPDE5, se debe considerar la adición de análogos i.v./s.c. de la prostaciclina y la derivación del paciente para evaluar el trasplante pulmonar	IIa
N			Para pacientes con HAPI/HAPH/HAPD y riesgo intermedio-bajo de muerte pese al tratamiento con ARE/iPDE5, se puede considerar el cambio del iPDE5 por riociguat	IIb
<b>Inicio del tratamiento farmacológico oral combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas sin comorbilidad cardiopulmonar - Recomendaciones - tabla 9</b>				
R	Ambrisentán + tadalafilo	I	Se recomienda el tratamiento combinado inicial con ambrisentán y tadalafilo	I
N			Se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentán y tadalafilo	I
R	Otros ARE + iPDE5	IIa	Se puede considerar la terapia con combinación inicial de otros AREs e iPDE5s	IIa
N			No se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentán, tadalafilo y selexipag	III
<b>Secuencia de tratamiento farmacológico combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas - Recomendaciones - tabla 10</b>				
N			Se recomienda que la intensificación del tratamiento se base en la evaluación del riesgo y en la estrategia general de tratamiento (véase el algoritmo de tratamiento)	I
R	Macitentán añadido a sildenafil	I	La adición de macitentán a iPDE5 o análogos orales/inhalados de la prostaciclina está recomendada para reducir el riesgo de eventos asociados a la morbilidad y la mortalidad	I
N			La adición de treprostínil oral a la monoterapia con ARE o con iPDE5/riociguat está recomendada para reducir el riesgo de eventos asociados a la morbilidad y la mortalidad	I
R	Bosentán añadido a sildenafil	IIb	La adición de bosentán a sildenafil no está recomendada para reducir el riesgo de eventos asociados a la morbilidad y la mortalidad	III
R	Riociguat añadido a bosentán	I	Se debe considerar añadir riociguat a bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio	IIa



Tratamiento de pacientes no vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas y comorbilidad cardiopulmonar <sup>b</sup> - Recomendaciones - tabla 11				
N			Para pacientes con HAPI/HAPH/HAPD y comorbilidades cardiopulmonares se debe considerar la monoterapia inicial con un iPDE5 o un ARE	Ila
N			Para pacientes con HAPI/HAPH/HAPD y comorbilidades cardiopulmonares que tienen un riesgo intermedio o alto de muerte durante la monoterapia con un iDPE5 o ARE, se debe valorar individualmente la administración de medicación adicional para la HAP	Ilb
Eficacia de los cuidados intensivos en la hipertensión arterial pulmonar - Recomendaciones - tabla 12				
N			Cuando se trata a pacientes con insuficiencia cardiaca derecha en la UCI, se recomienda la participación de profesionales médicos con experiencia, tratar las causas responsables y usar medidas de apoyo, incluidos inotrópicos y vasopresores, manejo de fluidos y fármacos para la HAP, según proceda	I
N			La asistencia circulatoria mecánica puede ser una opción para algunos pacientes como puente al trasplante o a la recuperación y se debe considerar la derivación de pacientes entre hospitales si el centro no dispone de estos recursos	Ila
Trasplante pulmonar - Recomendaciones - tabla 13				
R	Se recomienda el trasplante pulmonar precoz tras la respuesta clínica inadecuada al tratamiento médico máximo	I	Se recomienda derivar a los candidatos potenciales a evaluación para trasplante pulmonar, cuando tienen una respuesta inadecuada al tratamiento oral combinado que se refleja en un riesgo intermedio-alto o alto o una puntuación de riesgo REVEAL > 7	I
N			Se recomienda incluir en la lista de espera para trasplante pulmonar a los pacientes que presentan un riesgo alto de muerte o tienen una puntuación de riesgo REVEAL ≥ 10, pese a recibir tratamiento médico óptimo, incluidos análogos s.c. o i.v. de prostaciclina	I
Hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas o toxinas - Recomendaciones - tabla 14				
N			Se recomienda establecer un diagnóstico de HAP inducida por drogas o toxinas en pacientes con una exposición relevante a estos agentes y en los que se han descartado otras causas de HP	I
N			En pacientes con sospecha de HAP inducida por drogas o toxinas se recomienda interrumpir inmediatamente el agente causal, siempre que sea posible	I
N			Se debe considerar el inicio inmediato de tratamiento para en pacientes con HAP de riesgo intermedio o alto al diagnóstico	Ila
N			Los pacientes con HAP de riesgo bajo deben ser reevaluados después de 3-4 meses tras la interrupción de la droga o toxina potencialmente responsable y se puede considerar el tratamiento de la HAP si el estado hemodinámico no se ha normalizado	Ilb
Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo - Recomendaciones - tabla 15				
N			Para pacientes con HAP asociada a ETC se recomienda el tratamiento de la entidad subyacente según las guías actuales	I
Hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana - Recomendaciones - tabla 16				
N			Para pacientes con HAP asociada a infección por VIH se recomienda el tratamiento antirretroviral según las guías actuales	I

Continúa

N			Para pacientes con HAP asociada a infección por VIH se debe considerar la monoterapia inicial, seguida de combinación secuencial si fuera necesario, teniendo en cuenta las comorbilidades y la interacción entre fármacos	Ila
<b>Hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal - Recomendaciones - tabla 17</b>				
R	Se recomienda la evaluación ecocardiográfica de signos de HP para pacientes sintomáticos con enfermedad hepática o hipertensión portal y para todos los candidatos a trasplante hepático	I	Se recomienda el ecocardiograma para pacientes con enfermedad hepática o hipertensión portal con signos o síntomas indicativos de HP, y como herramienta de cribado para los pacientes evaluados para trasplante hepático o para derivación portosistémica intrahepática transyugular	I
R	Se recomienda aplicar el algoritmo de tratamiento de pacientes con otras formas de HAP a los pacientes con HAP asociada a hipertensión portal teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad hepática	I	Para pacientes con HAP asociada a hipertensión portal se debe considerar la monoterapia inicial seguida de combinación secuencial si es necesario, teniendo en cuenta la enfermedad hepática subyacente y la indicación de trasplante hepático	Ila
R	Se puede considerar el trasplante hepático para pacientes seleccionados que responden bien al tratamiento de la HAP	Iib	Se debe considerar caso a caso el trasplante hepático para pacientes con HAP asociada a hipertensión portal, siempre que la RVP sea normal o casi normal con el tratamiento para la HAP	Ila
N			Los fármacos aprobados para la HAP no están recomendados para pacientes con hipertensión portal e HP no clasificada (PAPm elevada, gasto cardíaco elevado y RVP normal)	III
<b>Cierre del cortocircuito en pacientes con una ratio de flujo pulmonar-sistémico &gt; 1,5:1 basado en el cálculo de la resistencia vascular pulmonar - Recomendaciones - tabla 18</b>				
N			Para pacientes con CIA, CIV o DAP y RVP < 3 UW se recomienda el cierre del cortocircuito	I
N			Para pacientes con CIA, CIV o DAP y RVP de 3-5 UW se debe considerar el cierre del cortocircuito	Ila
N			En pacientes con CIA y RVP > 5 UW que disminuye a < 5 UW con el tratamiento de la HAP, se puede considerar el cierre del cortocircuito	Iib
N			En pacientes con CIV o DAP y RVP > 5 UW se puede considerar el cierre del cortocircuito después de la evaluación meticulosa en un centro especializado	Iib
N			Para pacientes con CIA y RVP > 5 UW pese al tratamiento de la HAP no se recomienda el cierre del cortocircuito	III
<b>Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas del adulto - Recomendaciones - tabla 19</b>				
N			Se recomienda la evaluación del riesgo para pacientes con HAP persistente después del cierre de la comunicación	I
N			Se debe considerar la evaluación del riesgo para pacientes con síndrome de Eisenmenger	Ila
R	El bosentán está indicado para pacientes en CF-OMS III con síndrome de Eisenmenger	I	El bosentán está indicado para pacientes sintomáticos con síndrome de Eisenmenger para mejorar la capacidad de ejercicio	I
R	Se puede considerar la terapia con suplementos de hierro para pacientes con concentraciones bajas de ferritina en plasma	Iib	Se debe considerar el tratamiento con suplementos de hierro para pacientes con déficit de hierro	Ila
R	Se puede considerar el tratamiento farmacológico combinado para pacientes con síndrome de Eisenmenger	Iib	Para pacientes con HAP tras la corrección de la cardiopatía congénita del adulto se debe considerar el tratamiento oral combinado con fármacos aprobados para la HAP si el riesgo es bajo o intermedio, mientras que se debe considerar el tratamiento combinado inicial con análogos i.v./s.c. de la prostaciclina para pacientes de riesgo alto	Ila
R	Se puede considerar el tratamiento farmacológico combinado para pacientes con síndrome de Eisenmenger	Iib	Para pacientes con cardiopatías congénitas de adulto, incluido el síndrome de Eisenmenger, se debe considerar el tratamiento combinado secuencial cuando no se alcanzan los objetivos del tratamiento	Ila

N			Se recomienda evitar el embarazo en mujeres con síndrome de Eisenmenger	III
R	Si hay síntomas de hiperviscosidad, se debería considerar la flebotomía con sustitución isovolumétrica, por lo general cuando el hematocrito es > 65%	Ila	En pacientes con síndrome de Eisenmenger no se recomienda sistemáticamente la flebotomía para corregir el hematocrito elevado	III
<b>Hipertensión arterial pulmonar con signos de afectación venosa o capilar - Recomendaciones - tabla 20</b>				
R	Para el diagnóstico de EVOP/HCP se recomienda la combinación de hallazgos clínicos, examen físico, broncoscopia y hallazgos radiológicos	I	Se recomienda la combinación de hallazgos clínicos y radiológicos, gases arteriales, pruebas de la función pulmonar y pruebas genéticas para el diagnóstico de la HAP con signos de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP)	I
N			Para pacientes con EVOP/HCP se podría considerar el uso de fármacos aprobados para la HAP, con monitorización estrecha de síntomas clínicos e intercambio de gases	Ilb
N			No se recomienda la biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico de EVOP/HCP	III
<b>Hipertensión pulmonar pediátrica - Recomendaciones - tabla 21</b>				
N			Se recomienda un proceso diagnóstico que incluya cateterismo derecho y prueba de vasoreactividad aguda y tratar a los niños con HP en centros especializados en HP pediátrica	I
R	Se recomienda un algoritmo diagnóstico de HP para diagnosticar y establecer el grupo etiológico específico de la HP en pacientes pediátricos	I	Para la población pediátrica con HP se recomienda un proceso integral para confirmar el diagnóstico y la etiología específica (similar al de adultos pero adaptado a la edad)	I
N			Para confirmar el diagnóstico de HP se recomienda el cateterismo cardiaco derecho, preferiblemente antes de iniciarse cualquier tratamiento para la HAP	I
N			Para niños con HAPI/HAPH se recomienda la prueba de vasoreactividad aguda con el fin de identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían del tratamiento con calcioantagonistas	I
N			Se recomienda definir una respuesta aguda positiva a pruebas de vasoreactividad en niños del mismo modo que en adultos: una reducción de la PAPm $\geq 10$ mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm $\leq 40$ mmHg con un gasto cardiaco invariable o aumentado	I
R	Se recomienda un algoritmo de tratamiento específico de la HAP para pacientes pediátricos	I	Para la población pediátrica con HAP se recomienda una estrategia terapéutica basada en la estratificación del riesgo y la respuesta al tratamiento, extrapolada de la empleada en adultos pero adaptada a la edad	I
R	Se debería considerar factores de riesgo específicos de la población pediátrica	Ila	Se recomienda monitorizar la respuesta al tratamiento de los niños con HAP mediante la evaluación seriada de un panel de datos derivados de la evaluación clínica y ecocardiográfica, marcadores bioquímicos y tolerancia al ejercicio	I
N			Alcanzar y mantener un perfil de riesgo bajo debe considerarse como una respuesta adecuada al tratamiento para la población pediátrica con HAP	Ila
N			Se recomienda el cribado de la HP en niños con displasia broncopulmonar	I
N			En niños con riesgo o displasia broncopulmonar confirmada e HP, se recomienda tratar la enfermedad pulmonar, incluidas hipoxia, aspiración y enfermedad estructural de vía aérea, y optimizar el apoyo respiratorio antes de iniciarse el tratamiento de la HAP	I
N			En neonatos y lactantes se debe considerar un enfoque diagnóstico y terapéutico de la HP distinto a los niños de más edad o adultos, dada la frecuente asociación con la enfermedad pulmonar vascular y parenquimal del desarrollo	Ila

Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda - Recomendaciones - tabla 22				
N			El cateterismo cardiaco derecho está recomendado cuando hay sospecha de HP en pacientes con cardiopatía izquierda, si ayuda a tomar decisiones sobre el tratamiento	I
N			El cateterismo derecho está recomendado para pacientes con insuficiencia tricuspídea grave, con o sin cardiopatía izquierda, antes de la reparación quirúrgica o intervencionista de la válvula	I
R	Los pacientes con HP, cardiopatía izquierda y un componente precapilar grave, detectado por un CTPd o una RVP altos deben ser derivados a un centro especializado en HP para una evaluación diagnóstica completa y una decisión de tratamiento individualizada	IIa	Para pacientes con cardiopatía izquierda y sospecha de HP con características de un componente precapilar grave o marcadores de disfunción del VD, se recomienda la derivación del paciente a un centro de HP para una evaluación diagnóstica completa	I
N			Para pacientes con cardiopatía izquierda e HP precapilar y poscapilar combinadas, con un componente precapilar grave (p. ej., RVP > 5 UW), se recomienda un enfoque de tratamiento individualizado	I
N			Cuando pacientes con HP y múltiples factores de riesgo de cardiopatía izquierda, que tienen una PEP normal en reposo, pero una respuesta anormal al ejercicio o al test de sobrecarga de fluidos, reciben tratamiento con fármacos para la HAP, se recomienda una monitorización estrecha	I
N			Para pacientes con HP confirmada en cateterismo derecho, una PEP límite (13-15 mmHg) y características de IC-FEC, se puede considerar pruebas con ejercicio o sobrecarga de fluidos para desenmascarar la HP poscapilar	IIb
Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia - Recomendaciones - tabla 23				
R	La ecocardiografía está recomendada para la evaluación diagnóstica no invasiva de la HP sospechada en pacientes con enfermedad pulmonar	I	En caso de sospecha de HP en pacientes con enfermedad pulmonar, se recomienda realizar un ecocardiograma <sup>d</sup> e interpretar los resultados en combinación con gases arteriales, pruebas de la función pulmonar (incluida la DLCO) y pruebas de imagen mediante TC	I
R	Para pacientes con HP causada por enfermedad pulmonar se recomienda el tratamiento óptimo de la enfermedad subyacente que incluya oxigenoterapia a largo plazo para pacientes con hipoxemia crónica	I	Para pacientes con enfermedad pulmonar y sospecha de HP, se recomienda optimizar el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente y, cuando esté indicado, el tratamiento de la hipoxemia, trastornos respiratorios durante el sueño y/o hipoventilación alveolar	I
R	Se recomienda derivar a un centro con experiencia a los pacientes con signos ecocardiográficos de HP y/o disfunción del VD graves	I	Para pacientes con enfermedad pulmonar y sospecha de HP grave, o cuando haya dudas sobre el tratamiento, se recomienda derivar al paciente a un centro de HP <sup>e</sup>	I
N			Para pacientes con enfermedad pulmonar e HP grave se recomienda un enfoque de tratamiento individualizado	I
N			Se recomienda derivar a los pacientes elegibles con enfermedad pulmonar e HP a evaluación para trasplante pulmonar	I
R	No se recomienda el cateterismo derecho para pacientes con sospecha de HP y con enfermedad pulmonar, a menos que se esperen consecuencias terapéuticas (p. ej., trasplante pulmonar, diagnósticos alternativos como HAP o HPTEC o la inclusión potencial en un ensayo clínico)	III	Para pacientes con enfermedad pulmonar y sospecha de HP, el cateterismo derecho está recomendado solo cuando se espere que los resultados sirvan de ayuda para tomar decisiones sobre el tratamiento	I
N			Se puede considerar el uso de treprostinil inhalado para pacientes con HP asociada a enfermedad pulmonar intersticial	IIb
N			El uso de ambrisentán no está recomendado para pacientes con HP asociada a fibrosis pulmonar idiopática	III

N			El uso de riociguat no está recomendado para pacientes con HP asociada a neumonía intersticial idiopática	III
<b>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y enfermedad pulmonar tromboembólica crónica sin hipertensión pulmonar - Recomendaciones - tabla 24</b>				
R	Se recomienda la anticoagulación permanente para todos los pacientes con HPTEC	I	La anticoagulación terapéutica crónica se recomienda para todos los pacientes con HPTEC	I
N			Se recomienda realizar pruebas del síndrome antifosfolípido a los pacientes con HPTEC	I
N			Para pacientes con HPTEC y síndrome antifosfolípido se recomienda la anticoagulación con AVK	I
R	Se recomienda que un equipo multidisciplinario de expertos realice la evaluación de la operabilidad de todo paciente con HPTEC y tome las decisiones que afecten a otras estrategias de tratamiento	I	Se recomienda que un equipo de expertos en HPTEC evalúe a los pacientes con esta patología para valorar la terapia multimodal	I
R	Para pacientes con HPTEC se recomienda la EAP quirúrgica en parada circulatoria con hipotermia profunda	I	Se recomienda la EAP como tratamiento de elección para pacientes con HPTEC y obstrucciones fibróticas en las arterias pulmonares accesibles mediante cirugía	I
R	Se puede considerar la APB para pacientes técnicamente inoperables o con un cociente de riesgo/beneficio desfavorable para la EAP	IIb	Se recomienda la APB para pacientes técnicamente inoperables o que tienen HP residual después de la EAP y obstrucciones distales tratables mediante APB	I
R	Se recomienda el uso de riociguat para pacientes sintomáticos con diagnóstico de HPTEC persistente/recurrente tras tratamiento quirúrgico o HPTEC inoperable según la evaluación de un equipo que incluya al menos a un cirujano experto en EAP	I	Se recomienda el uso de riociguat para pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable o HP persistente/recurrente tras EAP	I
N			Se recomienda el seguimiento a largo plazo de los pacientes sometidos a EAP o APB y de los pacientes con HPTEC establecida que reciben tratamiento médico	I
N			Se debe considerar una estrategia multimodal para los pacientes con HP persistente tras EAP y para los pacientes con HPTEC inoperable	IIa
N			Para pacientes con EPTEC sin HP, se debe considerar el tratamiento anticoagulante a largo plazo de forma individualizada	IIa
N			Se debe considerar la EAP o la APB para algunos pacientes sintomáticos con EPTEC sin HP	IIa
N			Se puede considerar el uso de treprostinil s.c. para pacientes en CF-OMS III-IV con HPTEC inoperable o con HP persistente/recurrente tras EAP	IIb
R	Para pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable según la evaluación de un equipo de expertos que incluya al menos a un cirujano experto en EAP, se puede considerar el uso fuera de indicación de fármacos aprobados para la HAP	IIb	Se puede considerar el uso fuera de indicación de fármacos aprobados para la HAP para pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable	IIb
N			Para pacientes con HPTEC inoperable se puede considerar el tratamiento combinado con estimuladores de la GCs/iPDE5, ARE o análogos parenterales de la prostaciclina	IIb
N			Se puede considerar la APB para pacientes técnicamente operables con un porcentaje alto de enfermedad distal y un cociente de riesgo/beneficio desfavorable para la EAP	IIb
<b>Centros de referencia de hipertensión pulmonar - Recomendaciones - tabla 25</b>				
N			Se recomienda que los centros de HP mantengan un registro de pacientes	I
N			Se recomienda que los centros de HP colaboren con las asociaciones de pacientes	I

N			Se debe considerar la acreditación de los centros de HP (p. ej., <a href="https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en">https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en</a> )	Ila
R	Se considera que un centro de referencia debe seguir al menos a 50 pacientes con HAP o HPTEC y debería recibir cada mes al menos a dos pacientes nuevos con HAP o HPTEC documentadas	Ila	Los centros de HP deben atender a un número suficiente de pacientes para mantener la experiencia (al menos 50 pacientes con HAP o HPTEC y recibir cada mes al menos dos nuevos pacientes con HAP o HPTEC documentadas) y colaborar con centros con un volumen alto de casos	Ila

APB: angioplastia pulmonar con balón; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; AVK: antagonistas de la vitamina K; BNP: péptido natriurético de tipo B; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; CVF: capacidad vital forzada; DAP: *ductus arteriosus* permeable; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; EAP: endarterectomía pulmonar; EPTEC: enfermedad pulmonar tromboembólica crónica; ETC: enfermedad del tejido conectivo; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; GCs: guanilato ciclasa soluble; GTPd: gradiente transpulmonar diastólico; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPD: hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HCP: hemangiomas capilares pulmonares; HP: hipertensión pulmonar; HPppc: hipertensión pulmonar precapilar y poscapilar combinadas; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; i.v.: intravenoso; IC-FEC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC: índice cardíaco; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; iVL: índice volumen latido; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B; PAD: presión de la aurícula derecha; PAP: presión arterial pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardíaca; RVP: resistencia vascular pulmonar; s.c.: subcutáneo; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TC: tomografía computarizada; TEV: tromboembolia venosa; UCI: unidad de cuidados intensivos; UW: unidades Wood; VD: ventrículo derecho; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Las comorbilidades cardiopulmonares se encuentran fundamentalmente en ancianos e incluyen factores de riesgo de IC-FEC, como obesidad, diabetes, enfermedad coronaria, historia de hipertensión y/o DLCO baja.

<sup>c</sup>El tratamiento triple inicial que incluya análogos de la prostaciclina (i.v./s.c.) se puede considerar también para pacientes con riesgo intermedio pero con afectación hemodinámica grave (p. ej. PAD  $\geq$  20 mmHg, IC  $<$  2,0 l/min/m<sup>2</sup>, iVL  $<$  31 ml/m<sup>2</sup> y/o RVP  $\geq$  12 UW).

<sup>d</sup>Las evaluaciones deben realizarse cuando el paciente está clínicamente estable ya que las exacerbaciones pueden aumentar la PAP significativamente.

<sup>e</sup>Esta recomendación no se puede aplicar a los pacientes con enfermedad pulmonar en fase terminal que no se consideran candidatos para trasplante pulmonar.

<sup>f</sup>El tratamiento anticoagulante permanente está recomendado cuando el riesgo de recurrencia de embolia pulmonar es intermedio o alto o cuando no hay historia de tromboembolia venosa.

### Nuevas recomendaciones desarrolladas con el método GRADE

GRADE				
Recomendaciones	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para pacientes con HAPI/HAPH/HAPD y riesgo de muerte bajo o intermedio se recomienda el tratamiento combinado inicial con un iPDE5 y un ARE	Baja	Condiciona	I	B
El uso de iPDE5 para pacientes con IC-FEC e HP poscapilar aislada no está recomendado	Baja	Condiciona	III	C
Se puede considerar el uso de iPDE5 para pacientes con HP grave asociada a enfermedad pulmonar intersticial (decisión individualizada en centros de HP)	Muy baja	Condiciona	IIb	C
No se recomienda el uso de iPDE5 para pacientes con enfermedad pulmonar intersticial e HP no grave	Muy baja	Condiciona	III	C
En pacientes con HPTEC que son candidatos a APB se debe considerar el inicio del tratamiento médico antes de la intervención	Muy baja	Condiciona	Ila	B

APB: angioplastia pulmonar con balón; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; HAPD: hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; IC-FEC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.



## 2.2. Métodos

En la elaboración de esta guía se emplearon tres enfoques metodológicos dependiendo del tipo de preguntas que se abordaron:

- (i) Cuatro preguntas consideradas de gran importancia se formularon con el formato PICO y se evaluaron mediante revisiones sistemáticas y la aplicación de los métodos *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE)*<sup>2</sup> y *Evidence to Decision (EtD)*<sup>3</sup> (véase la sección 2.1 del material adicional para la descripción de la metodología y el material de apoyo). Las recomendaciones resultantes se clasificaron como fuertes o condicionales con base en cuatro niveles potenciales de evidencia (alto, moderado, bajo o muy bajo; tablas 1 y 2). Todos los miembros del Grupo de Trabajo aprobaron las recomendaciones. Además, estas recomendaciones se presentaron y votaron según las normas de la ESC.

**Tabla 1.** Fuerza de las recomendaciones según el método GRADE

Fuerza de la recomendación	Fundamentos
Fuerte a favor	El panel está seguro de que los efectos deseables son superiores a los efectos no deseados
Condional a favor	El panel tiene menos confianza en que los efectos deseables son superiores a los efectos no deseados
Condional en contra	El panel tiene menos confianza en que los efectos no deseados son superiores a los efectos deseables
Fuerte en contra	El panel está seguro de que los efectos no deseados son superiores a los efectos deseables
Sin recomendación	La confianza en los resultados puede ser muy baja para establecer una recomendación o la contrapartida entre los efectos deseables y no deseados tiene un fino equilibrio o no hay datos disponibles

Adaptada de *ERS Handbook for Clinical Practice Guidelines*<sup>4</sup>.

- (ii) Ocho preguntas fundamentales (preguntas clave a nivel narrativo) se evaluaron mediante búsquedas sistemáticas en la literatura y la aplicación del método EtD<sup>6</sup>. La gradación de la evidencia se realizó siguiendo el proceso habitual de la ESC.
- (iii) El resto de los temas de interés se evaluaron según el proceso habitual de la ESC. Se realizaron búsquedas estructuradas en la literatura y se crearon tablas de gradación, como se recoge en las tablas 3 y 4, para describir el nivel de confianza de las recomendaciones propuestas y la calidad de la evidencia que respalda las recomendaciones.

El Grupo de Trabajo discutió cada borrador de recomendación durante videoconferencias dedicadas a secciones específicas, seguidas de modificaciones consensuadas y el voto electrónico de cada recomendación. Solo se incluyeron en la guía las recomendaciones que obtuvieron al menos el 75% de apoyo de los miembros del Grupo de Trabajo. Las tablas de recomendaciones se diseñaron con códigos de colores para facilitar su interpretación.

**Tabla 2.** Grados de calidad de la evidencia y su definición<sup>5</sup>

Calidad	Definición
Alta	Existe confianza en que el efecto real se aproxime al efecto estimado
Moderada	La confianza en la estimación del efecto es moderada: el efecto real posiblemente se aproxime al efecto estimado, pero hay una posibilidad de que sea sustancialmente diferente
Baja	La confianza en la estimación del efecto es reducida: el efecto real podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado
Muy baja	La confianza en la estimación del efecto es muy baja: el efecto real posiblemente es sustancialmente diferente al efecto estimado

**Tabla 3.** Clases de recomendaciones

Clases de recomendaciones	Definición		Expresiones propuestas
	<b>Clase I</b>	Evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	
<b>Clase II</b>	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento o procedimiento		
	<b>Clase IIa</b>	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
	<b>Clase IIb</b>	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
<b>Clase III</b>	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial		No se recomienda

**Tabla 4.** Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

## 3. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

### 3.1. Definición

La definición de la hipertensión pulmonar se basa en la evaluación hemodinámica mediante cateterismo cardiaco derecho. Si bien los parámetros hemodinámicos representan el elemento central que caracteriza la HP, el diagnóstico final y la clasificación deben reflejar el contexto clínico y tener en consideración los resultados de todas las pruebas realizadas.

La hipertensión pulmonar se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) > 20 mmHg en reposo (tabla 5). Esta definición está respaldada por estudios que evaluaron el límite superior de la presión arterial pulmonar (PAP) normal en sujetos sanos<sup>7-9</sup> y por estudios que investigaron la relevancia pronóstica de la PAP aumentada (primera pregunta narrativa clave; sección 3.1 del material adicional)<sup>10-12</sup>.

Es fundamental incluir la RVP y la presión de enclavamiento pulmonar (PEP) en la definición de HP precapilar con el fin de discriminar la PAP elevada debido a enfermedad vascular pulmonar (EVP) de la que está causada por cardiopatía izquierda, flujo sanguíneo pulmonar elevado o aumento de la presión intratorácica (tabla 5). Con base en datos disponibles, el límite superior de la resistencia vascular pulmonar (RVP) normal y el umbral más bajo con relevancia pronóstica es ~ 2 unidades Wood (UW)<sup>7,8,13,14</sup>. La RVP depende del área de superficie corporal y de la edad; los sujetos sanos de edad avanzada tienen valores de RVP más altos. Los datos disponibles sobre el umbral más adecuado de PEP para discriminar la HP precapilar de la HP poscapilar son contradictorios. Aunque se considera que el límite superior de la PEP normal es de 12 mmHg<sup>15</sup>, la edición previa de la guía ESC/ERS sobre el diagnóstico y tratamiento de la HP y la reciente recomendación consensuada de la ESC Heart Failure Association<sup>16</sup> proponen un umbral más alto (PEP ≥ 15 mmHg) para el diagnóstico invasivo de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc). Además, casi todos los estudios sobre el tratamiento de la HAP han empleado un umbral de PEP ≤ 15 mmHg. Por lo tanto, se recomienda mantener una PEP ≤ 15 mmHg como umbral para la HP precapilar, señalando que cualquier umbral de PEP es arbitrario y que es necesario tener en cuenta el fenotipo del paciente, los factores de riesgo y los hallazgos ecocardiográficos, incluido el volumen auricular izquierdo, a la hora de diferenciar la HP precapilar de la HP poscapilar.

Los pacientes con HAP se caracterizan hemodinámicamente por la HP precapilar en ausencia de otras causas, como la HPTEC o la HP asociada a enfermedad pulmonar.

**Tabla 5.** Definición de la hipertensión pulmonar basada en parámetros hemodinámicos

Definición	Características hemodinámicas
HP	PAPm > 20 mmHg
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PEP ≤ 15 mmHg RVP > 2 UW
HP poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP ≤ 2 UW
HP precapilar y poscapilar combinadas	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP > 2 UW
HP durante el ejercicio	Pendiente PAPm/gasto cardiaco entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/l/min

HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood.

Algunos pacientes presentan PAPm elevada (>20 mmHg) pero RVP baja (≤ 2 UW) y PEP baja (≤ 15 mmHg); este estado hemodinámico podría describirse con el término «HP no clasificada» (véase otras secciones para más información).

En todos los grupos de HP puede haber componentes precapilares y poscapilares que contribuyen a la elevación de la PAP. Particularmente, los pacientes mayores presentan comorbilidades que predisponen a la HP. La clasificación primaria de la HP debe estar basada en la causa presuntamente predominante del aumento de la presión pulmonar.

La HP poscapilar se define hemodinámicamente con PAPm > 20 mmHg y PEP > 15 mmHg. La RVP se usa para diferenciar a los pacientes con HP poscapilar que tienen un componente precapilar significativo [RVP > 2 UW—HP precapilar y poscapilar combinadas (HPpcc)] y los que no tienen este componente [RVP ≤ 2 UW—HP poscapilar aislada (HPpca)].

Algunos pacientes tienen PAPm elevada (> 20 mmHg) pero RVP baja (≤ 2 UW y PEP baja (≤ 15 mmHg). Estos pacientes se caracterizan frecuentemente por un flujo sanguíneo pulmonar elevado y, aunque tienen HP, no cumplen los criterios de HP precapilar o poscapilar. Este estado hemodinámico se podría describir con el término «HP no clasificada». Los pacientes con HP no clasificada pueden presentar cardiopatía congénita, enfermedad hepática, enfermedad de vía aérea, enfermedad pulmonar o hipertiroidismo, las cuales explicarían la elevación de la PAPm. Generalmente se recomienda el seguimiento clínico de este grupo de pacientes. En caso de flujo sanguíneo pulmonar elevado, se debe explorar la etiología.

Dado que, según la clasificación clínica, los grupos de HP comprenden diferentes entidades clínicas, puede haber umbrales hemodinámicos adicionales clínicamente relevantes para cada grupo de HP (p. ej., para la RVP), además de los umbrales generales de la definición hemodinámica de la HP, que se tratan en las secciones correspondientes.

Se ha reintroducido la HP durante el ejercicio que se define como una pendiente PAPm/gasto cardiaco (GC) > 3 mmHg/l/min entre reposo y ejercicio<sup>17</sup>. La pendiente PAPm/GC es muy dependiente de la edad y el límite superior de la normalidad se sitúa en rangos de 1,6-3,3 mmHg/l/min en decúbito supino<sup>17</sup>. Una pendiente PAPm/GC > 3 mmHg/l/min no es fisiológica en sujetos < 60 años y rara vez está presente en sujetos sanos > 60 años<sup>17</sup>. El aumento patológico de la presión pulmonar durante el ejercicio se asocia con un peor pronóstico en pacientes con disnea durante el ejercicio<sup>18</sup> y en varias enfermedades cardiovasculares<sup>19-22</sup>. Aunque el aumento de la pendiente PAPm/GC refleja una respuesta anormal al ejercicio, no permite diferenciar las causas precapilares de las causas poscapilares. La pendiente PEP/GC con un umbral > 2 mmHg/l/min podría diferenciar mejor las causas precapilares o poscapilares de la HP durante el ejercicio<sup>23,24</sup>.

### 3.2. Clasificación

Se ha mantenido la estructura básica de la clasificación de la GPC ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar<sup>25,26</sup> y del documento *Proceedings of the 6th WSPH*<sup>1</sup> (tabla 6). El propósito general de la clasificación clínica de la HP sigue siendo categorizar las entidades clínicas asociadas a la HP, con base en mecanismos fisiopatológicos similares, presentación clínica, características hemodinámicas y estrategias terapéuticas (figura 1). Las modificaciones más relevantes son:

- (i) Los subgrupos de «no respondedores a pruebas de vasoreactividad» y «respondedores agudos a pruebas de vasoreactividad» se han incorporado a la HPAI, comparado con la guía de la ESC/ERS de 2015<sup>25,26</sup>. Además de los pacientes con HAPI, algunos pacientes con HAPH o HAPD podrían ser respondedores agudos.

**Tabla 6.** Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar

<p><b>GRUPO 1</b> Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</p> <p>1.1. Idiopática</p> <p>1.1.1. No respondedores a pruebas de vasorreactividad</p> <p>1.1.2. Respondedores agudos a pruebas de vasorreactividad</p> <p>1.2. Hereditaria<sup>a</sup></p> <p>1.3. Asociada a drogas y toxinas<sup>a</sup></p> <p>1.4. Asociada a:</p> <p>1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo</p> <p>1.4.2. Infección por VIH</p> <p>1.4.3. Hipertensión portal</p> <p>1.4.4. Cardiopatías congénitas</p> <p>1.4.5. Esquistosomiasis</p> <p>1.5. HAP con características de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP)</p> <p>1.6. HP persistente del neonato</p> <p><b>GRUPO 2</b> HP secundaria a cardiopatía izquierda</p> <p>2.1. Insuficiencia cardiaca</p> <p>2.1.1. con fracción de eyección conservada</p> <p>2.1.2. con fracción de eyección media o ligeramente disminuida<sup>b</sup></p> <p>2.2. Valvulopatías</p> <p>2.3. Entidades cardiovasculares congénitas o adquiridas que causan HP poscapilar</p> <p><b>GRUPO 3</b> HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia</p> <p>3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva o enfisema</p> <p>3.2. Enfermedad pulmonar restrictiva</p> <p>3.3. Enfermedad pulmonar con patrón mixto restrictivo y obstructivo</p> <p>3.4. Síndromes de hipoventilación</p> <p>3.5. Hipoxia sin enfermedad pulmonar (p. ej., gran altitud)</p> <p>3.6. Enfermedades del desarrollo pulmonar</p> <p><b>GRUPO 4</b> HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares</p> <p>4.1. HP tromboembólica crónica</p> <p>4.2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares<sup>c</sup></p> <p><b>GRUPO 5</b> HP de mecanismo desconocido o multifactorial</p> <p>5.1. Trastornos hematológicos</p> <p>5.2. Trastornos sistémicos<sup>d</sup></p> <p>5.3. Trastornos metabólicos<sup>e</sup></p> <p>5.4. Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis</p> <p>5.5. Microangiopatía pulmonar trombótica tumoral</p> <p>5.6. Mediastinitis fibrosante</p>
--

EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; IC: insuficiencia cardiaca; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup>Los pacientes con HAP hereditaria o HAP asociada a drogas y toxinas pueden ser respondedores agudos.

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

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

<sup>d</sup>Incluye anemia hemolítica crónica heredada o adquirida y trastornos mieloproliferativos crónicos.

<sup>e</sup>Incluye sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans y neurofibromatosis de tipo 1.

<sup>f</sup>Incluye enfermedades por depósito de glucógeno y la enfermedad de Gaucher.

(ii) Los grupos de HAP con características de afectación venosa o capilar (enfermedad venooclusiva pulmonar /hemangiomatosis capilar pulmonar [EVOP/HCP]) y la HP persistente del

neonato se han incorporado al grupo 1 de HAP, comparado con la guía de la ESC/ERS de 2015 y en línea con el documento *Proceedings of the 6th WSPH*<sup>1</sup>.

(iii) El término general «trastornos respiratorios del sueño» se ha sustituido por «síndromes de hipoventilación» que debe emplearse en el grupo 3 para describir entidades con riesgo aumentado de HP. La apnea obstructiva del sueño nocturna aislada generalmente no es una causa de HP, pero la HP es frecuente en pacientes con síndromes de hipoventilación causantes de hipercapnia diurna.

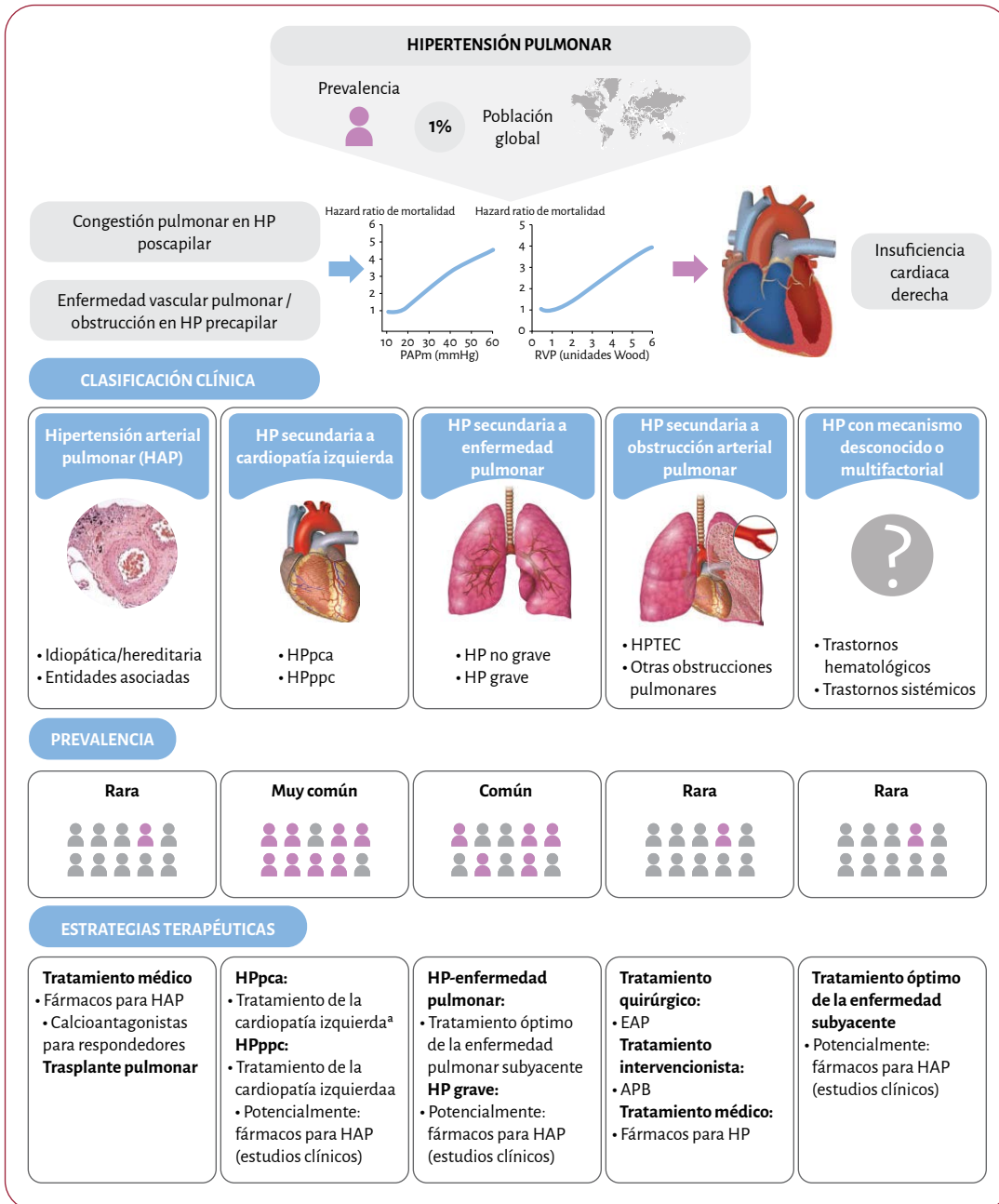
## 4. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La hipertensión pulmonar es un importante problema sanitario a nivel mundial. Todos los grupos de edad están afectados. Las estimaciones actuales indican una prevalencia de la HP de alrededor del 1% de la población global. Debido a que las enfermedades cardíacas y pulmonares pueden causar HP, la prevalencia es más alta en individuos mayores de 65 años<sup>29</sup>. Globalmente, la cardiopatía izquierda es la causa principal de HP<sup>29</sup>, mientras que enfermedad pulmonar, particularmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es la segunda causa más frecuente<sup>29</sup>. En Reino Unido, la prevalencia observada de la HP se ha duplicado en los últimos diez años y actualmente es de 125 casos/millón de habitantes<sup>30</sup>. Independientemente de la entidad subyacente, el desarrollo de HP se asocia con un empeoramiento de los síntomas y mayor mortalidad<sup>29</sup>. En los países en vías de desarrollo, las cardiopatías congénitas, algunas enfermedades infecciosas (esquistosomiasis, VIH) y grandes altitudes son causas importantes de HP, aunque no se han estudiado adecuadamente<sup>29</sup>.

### 4.1. Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar

Los datos de registros recientes realizados en países económicamente desarrollados indican una incidencia y una prevalencia de la HAP de alrededor de ~6 y 48-55 casos por millón de adultos, respectivamente<sup>31</sup>. Se ha pensado que la HAP afecta predominantemente a individuos jóvenes, mayoritariamente mujeres<sup>32,33</sup>; esto es cierto para la HAPH, la cual afecta al doble de mujeres que varones. No obstante, datos de Estados Unidos y Europa indican que la HAP se diagnostica ahora con más frecuencia en pacientes mayores ( $\geq 65$  años, frecuentemente con comorbilidades cardiovasculares, lo cual resulta en una distribución más igualitaria entre sexos)<sup>32</sup>. En la mayoría de los registros de HAP, la HAPI es el subtipo más común (50-60% de todos los casos), seguida de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, a cardiopatías congénitas y a hipertensión portal (hipertensión portopulmonar)<sup>32</sup>.

Distintas drogas y toxinas se asocian con el desarrollo de HAP<sup>1,34-45</sup>. La asociación entre la exposición a drogas y toxinas y la HAP se clasifica como definitiva o probable, como se propuso en el Sexto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (WSPH; tabla 7)<sup>1</sup>. Una asociación definitiva se reconoce por los datos disponibles basados en brotes de la enfermedad, estudios epidemiológicos de casos y controles o grandes series multicéntricas. Una asociación probable se basa en múltiples series de casos o en casos de fármacos con mecanismos de acción similares<sup>1</sup>.



**Figura 1.** Ilustración central. APB: angioplastia pulmonar con balón; EAP: endarterectomía pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPpca: hipertensión pulmonar poscapilar aislada; HPppc: hipertensión pulmonar precapilar y poscapilar combinadas; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. <sup>a</sup>Tratamiento de la insuficiencia cardiaca según la guía ESC sobre el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica y aguda<sup>27</sup>. Tratamiento de valvulopatía izquierda según la guía ESC/EACTS sobre el diagnóstico y el tratamiento de valvulopatías cardiacas<sup>28</sup>.



**Tabla 7.** Drogas y toxinas asociadas a la hipertensión arterial pulmonar

Asociación definitiva	Asociación probable
Aminorex	Agentes alquilantes (ciclofosfamida, mitomicina C) <sup>a</sup>
Benfluorex	Anfetaminas
Dasatinib	Bosutinib
Dexfenfluramina	Cocaína
Fenfluramina	Diazoxida
Metanfetaminas	Agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (sofosbuvir)
Aceite de colza tóxico	Inderubina (hierba china llamada <i>Qing-Dai</i> )
	Interferón alfa y beta
	Leflunomida
	L-triptófano
	Fenilpropanolamina
	Ponatinib
	Inhibidores selectivos de los proteasomas (carfilzomib)
	Disolventes (tricloroetileno) <sup>a</sup>
	Hierba de San Juan

<sup>a</sup>Enfermedad venooclusiva pulmonar.

#### 4.2. Grupo 2: hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda

En 2013, el *Global Burden of Disease Study* reportó 61,7 millones de casos de HP en todo el mundo, que suponen casi la duplicación de los casos desde 1990<sup>46</sup>. En Europa y Estados Unidos, más del 80% de los pacientes con HP tienen  $\geq 65$  años. La HP poscapilar, aislada o combinada con un componente precapilar, es una complicación frecuente, especialmente en la IC-FEC, y afecta al menos al 50% de estos pacientes<sup>47,48</sup>. La prevalencia de la HP aumenta con la gravedad de la valvulopatía izquierda: la HP se detecta en el 60-70% de los pacientes con valvulopatía mitral sintomática grave<sup>49</sup> y en el 50% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática<sup>50</sup>.

#### 4.3. Grupo 3: hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia

La HP leve es común en la enfermedad pulmonar parenquimatosa e intersticial avanzada. Según datos de estudios, alrededor del 1-5% de los pacientes con EPOC avanzada e insuficiencia respiratoria crónica o candidatos a reducción de volumen pulmonar o a trasplante pulmonar tienen una PAPm  $> 35-40$  mmHg<sup>51,52</sup>. En la fibrosis pulmonar idiopática, se ha observado una PAPm  $\geq 25$  mmHg en el 8-15% de los pacientes en el diagnóstico inicial, con mayor prevalencia en la enfermedad avanzada (30-50%) o en fase terminal ( $> 60\%$ )<sup>52</sup>. La hipoxia es un problema de salud pública para alrededor de 120 millones de personas que habitan en altitudes  $> 2500$  m. Los habitantes de grandes altitudes tienen riesgo de desarrollo de HP y mal de montaña crónico. No obstante, no está claro en qué medida la HP y la insuficiencia cardiaca derecha son problemas de salud pública en estas comunidades. Este problema debería abordarse con metodología actual en estudios a gran escala<sup>53</sup>.

#### 4.4. Grupo 4: hipertensión pulmonar asociada a obstrucción arterial pulmonar crónica

El número de pacientes con diagnóstico de HPTEC está aumentando y esto se debe probablemente al mayor conocimiento de la enfermedad y a un cribado más activo de los pacientes que siguen disneicos tras una embolia pulmonar o que tienen factores de riesgo para el desarrollo de HPTEC. Los datos de registros muestran una incidencia y una prevalencia de la HPTEC de 2-6 y 26-38 casos/millón de adultos, respectivamente<sup>31,54,55</sup>. Los pacientes con enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (EPTEC) sin HP representan un porcentaje pequeño de los pacientes referidos a centros de HPTEC<sup>56</sup>.

#### 4.5. Grupo 5: hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o indefinidos

El grupo 5 de HP es un grupo complejo de trastornos asociados a la HP<sup>57</sup>. La causa suele ser multifactorial y puede ser secundaria al aumento de la presión precapilar y poscapilar, así como a los efectos directos en la vasculatura pulmonar. Se desconoce la incidencia y la prevalencia de HP en la mayoría de estos trastornos. No obstante, los datos de registros rigurosos recientes han permitido estimar la prevalencia de la HP en pacientes adultos con sarcoidosis<sup>58,59</sup>. Los estudios realizados indican que la HP es frecuente y su presencia se asocia con una morbimortalidad aumentada<sup>58,59</sup>.

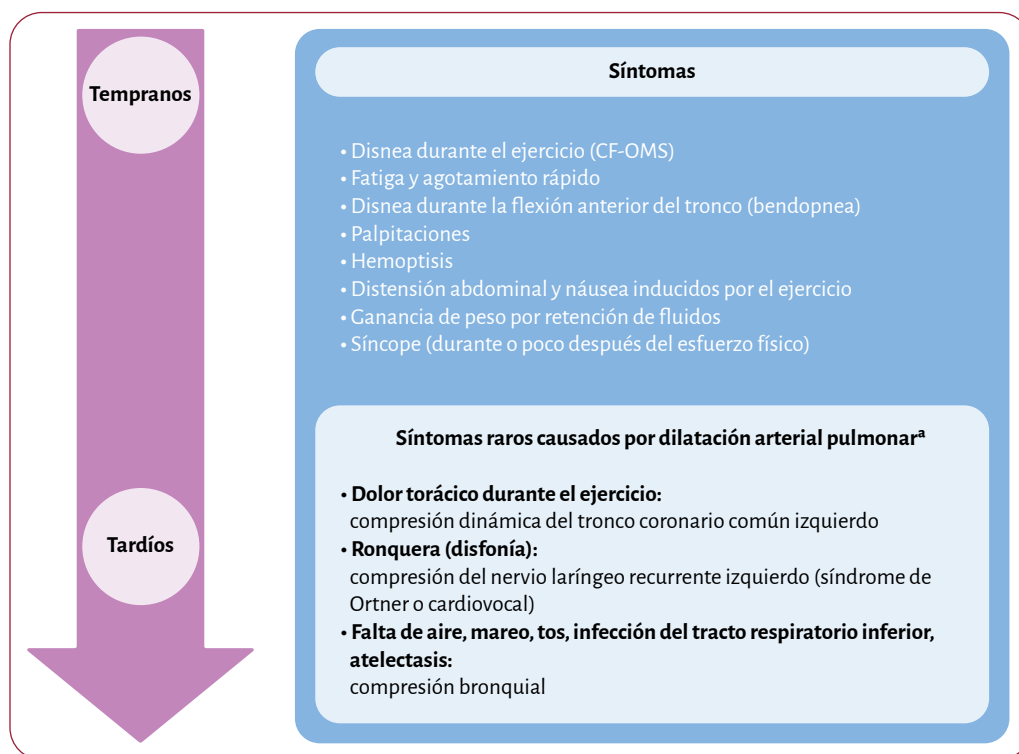
### 5. DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

#### 5.1. Diagnóstico

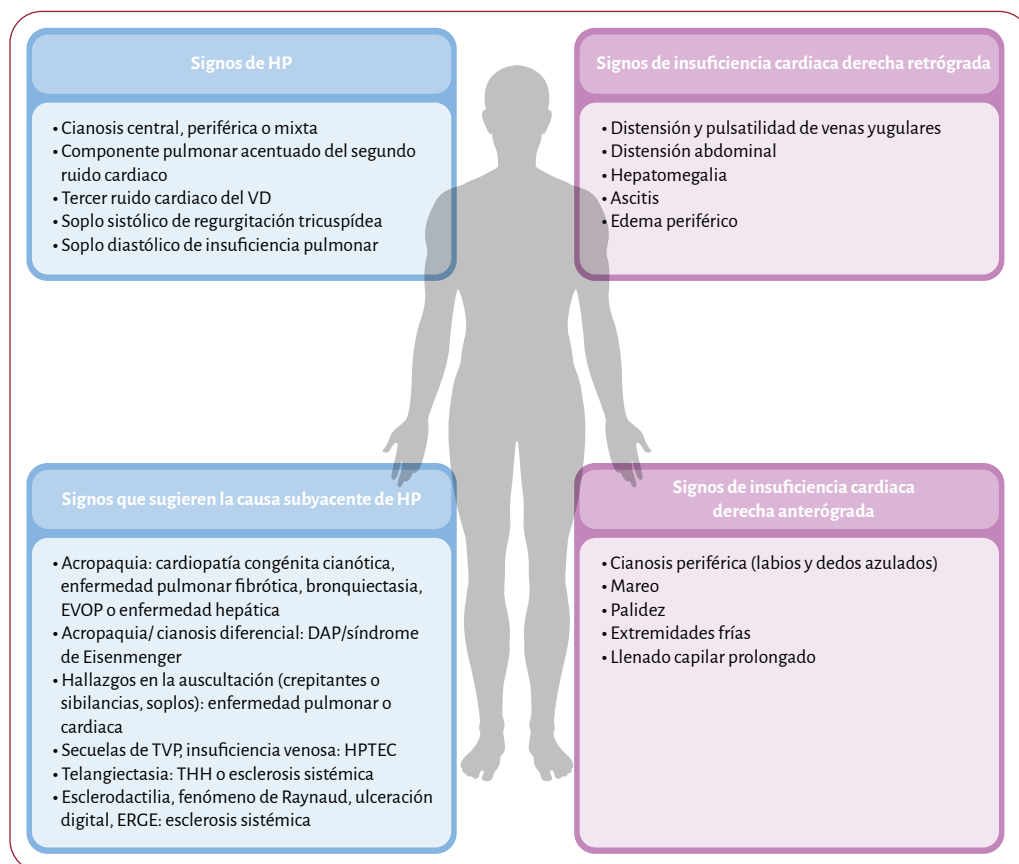
La estrategia diagnóstica en la HP debe centrarse en dos tareas. El primer objetivo es despertar la sospecha de HP de manera temprana y acelerar la derivación a centros de HP de los pacientes con probabilidad alta de HAP, HPTEC u otras formas de HP grave. El segundo objetivo es identificar la enfermedad subyacente, especialmente la cardiopatía izquierda (grupo 2 de HP) y la enfermedad pulmonar (grupo 3 de HP), además de comorbilidades, para garantizar la clasificación, la evaluación del riesgo y el tratamiento adecuados.

##### 5.1.1. Presentación clínica

Los síntomas de HP se relacionan fundamentalmente con la disfunción del ventrículo derecho (VD) y típicamente se asocian con el ejercicio en la fase temprana de la enfermedad<sup>25,26</sup>. El síntoma principal es la presencia de disnea durante esfuerzos de intensidad progresivamente menor. Otros síntomas comunes están relacionados con la fase y la gravedad de la enfermedad y se encuentran resumidos en la figura 2<sup>60,62</sup>. Los signos clínicos potenciales y los hallazgos en la exploración física se recogen en la figura 3<sup>60,61</sup>. Cabe destacar que la exploración física puede ser clave para identificar la causa subyacente de la HP (véase la figura 3).



**Figura 2.** Síntomas de los pacientes con hipertensión pulmonar. CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud. <sup>a</sup>Los síndromes de compresión torácica se encuentran en una minoría de pacientes con HAP y dilatación marcada de la arteria pulmonar y pueden ocurrir en cualquier fase de la enfermedad, incluso en pacientes con afectación funcional leve.



**Figura 3.** Signos clínicos de los pacientes con hipertensión pulmonar. DAP: *ductus arteriosus* permeable; ERGE: enfermedad de reflujo gastroesofágico; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria; TVP: trombosis venosa profunda; VD: ventrículo derecho.



### 5.1.2. Electrocardiograma

Las alteraciones en el ECG (tabla 8) pueden despertar la sospecha de HP, proporcionar información pronóstica y detectar arritmias y signos de cardiopatía izquierda. En adultos con sospecha clínica de HP (p.ej., disnea durante el ejercicio sin causa conocida), la desviación del eje a la derecha tiene un valor predictivo alto de HP<sup>63</sup>. Un ECG normal no excluye el diagnóstico de HP, pero combinado con títulos normales de biomarcadores (BNP/NT-proBNP) indica una probabilidad baja de HP en pacientes con sospecha o riesgo de HP (p. ej., tras embolia pulmonar aguda)<sup>64,65</sup>.

**Tabla 8.** Alteraciones electrocardiográficas en pacientes con hipertensión pulmonar

Alteraciones electrocardiográficas típicas en la HP <sup>66</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• P pulmonale (P &gt; 0,25 mV en la derivación II)</li> <li>• Desviación del eje a la derecha o sagital (eje QRS &gt; 90° o indeterminable)</li> <li>• Hipertrofia del VD (R/S &gt; 1, con R &gt; 0,5 mV en V1; R en V1 + S en la derivación V5 &gt; 1 mV)</li> <li>• Bloqueo de rama derecha completo o incompleto (patrón qR o rSR en V1)</li> <li>• Patrón de <i>strain</i> del VD<sup>a</sup> (depresión ST/inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas V1-4 e inferiores II, III, aVF)</li> <li>• Intervalo QTc prolongado (inespecífico)<sup>b</sup></li> </ul>

ECG: electrocardiograma; HP: hipertensión pulmonar; QTc: intervalo QT corregido; VD: ventrículo derecho.

<sup>a</sup>Presente en la HP avanzada.

<sup>b</sup>Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar pueden presentar intervalo QTc prolongado (aunque es inespecífico), que puede reflejar disfunción del VD y repolarización miocárdica retrasada y es un predictor independiente de mortalidad<sup>67</sup>.

### 5.1.3. Radiografía de tórax

En la mayoría de los pacientes con HP se encuentran hallazgos anormales en la radiografía torácica; no obstante, una radiografía normal no excluye la presencia de HP<sup>68</sup>. Los signos radiográficos de HP incluyen una configuración característica de la silueta del corazón debido a la dilatación del corazón derecho (AD/VD) y de la arteria pulmonar, en ocasiones con pérdida de la vasculatura periférica. Además, se puede detectar signos de la causa subyacente de la HP, como cardiopatía izquierda o enfermedad pulmonar (tabla 9)<sup>25,26,60,69,70</sup>.

### 5.1.4. Pruebas de función pulmonar y gases arteriales

Las pruebas de función pulmonar y los análisis de gases en sangre arterial o sangre capilar arterializada son necesarios para diferenciar los grupos de HP, evaluar las comorbilidades y la necesidad de oxígeno suplementario y determinar la gravedad de la enfermedad. El proceso diagnóstico inicial de los pacientes con sospecha de HP debe incluir espirometría forzada, pletismografía corporal, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y análisis de gases arteriales.

En pacientes con HAP, las pruebas de función pulmonar suelen ser normales o mostrar leves alteraciones restrictivas, obstructivas o combinadas<sup>71,72</sup>. Los trastornos más graves detectados en esta prueba se encuentran ocasionalmente en pacientes con HAP asociada a cardiopatías congénitas<sup>73</sup> y en pacientes con HP del grupo 3. La DLCO puede ser normal en los pacientes con HAP,

aunque normalmente está ligeramente reducida<sup>71</sup>. Una reducción muy marcada de la DLCO (< 45% del valor esperado) en presencia de una prueba de función pulmonar normal se puede encontrar en la HAP asociada a esclerosis sistémica, EVOP, en el grupo 3 de HP -asociada con enfisema, enfermedad pulmonar intersticial, o fibrosis pulmonar y enfisema combinados—y en algunos fenotipos de HAP<sup>74</sup>. Una DLCO baja se asocia con un mal pronóstico en varias formas de HP<sup>75-78</sup>.

Los pacientes con HAP suelen tener la presión parcial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) normal o levemente reducida. La reducción marcada de la PaO<sub>2</sub> debe despertar la sospecha de presencia de foramen oval permeable, enfermedad hepática, otras anomalías con cortocircuito derecha-izquierda (p. ej., defecto septal) o entidades asociadas a DLCO baja.

La presión parcial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) es típicamente más baja de lo normal debido a la hiperventilación alveolar<sup>79</sup>. La PaCO<sub>2</sub> baja en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento es común en la HAP y se asocia con una evolución desfavorable<sup>80</sup>. La elevación de la PaCO<sub>2</sub> es muy rara en la HAP y refleja hipoventilación alveolar, que por sí misma puede ser una causa de HP. Debe realizarse oximetría o polisomnografía nocturnas en caso de sospecha de trastornos respiratorios del sueño o hipoventilación<sup>81</sup>.

**Tabla 9.** Signos radiográficos de hipertensión pulmonar y alteraciones concomitantes

Signos de HP y alteraciones concomitantes	Signos de cardiopatía izquierda/congestión pulmonar	Signos de enfermedad pulmonar
Dilatación de corazón derecho	Opacificación de aire en espacio central	Aplanamiento de diafragma (EPOC/enfisema)
Dilatación de la arteria pulmonar (incluida la dilatación por aneurisma)	Engrosamiento del tabique interlobular (líneas de Kerley B)	Hiperlucencia (EPOC/enfisema)
Pérdida de vasos periféricos	Derrame pleural	Pérdida de volumen pulmonar (enfermedad pulmonar fibrótica)
Silueta cardiaca en forma de «botella de agua» <sup>a</sup>	Agrandamiento de la aurícula izquierda (incluida carina «en silla de montar») Dilatación del ventrículo izquierdo	Opacificación reticular (enfermedad pulmonar fibrótica)

EPOC: enfermedad pulmonar oclusiva crónica; HP: hipertensión pulmonar.

<sup>a</sup>Puede estar presente en pacientes con HP e disfunción ventricular derecha avanzada y derrame pericárdico moderado.

### 5.1.5. Ecocardiografía

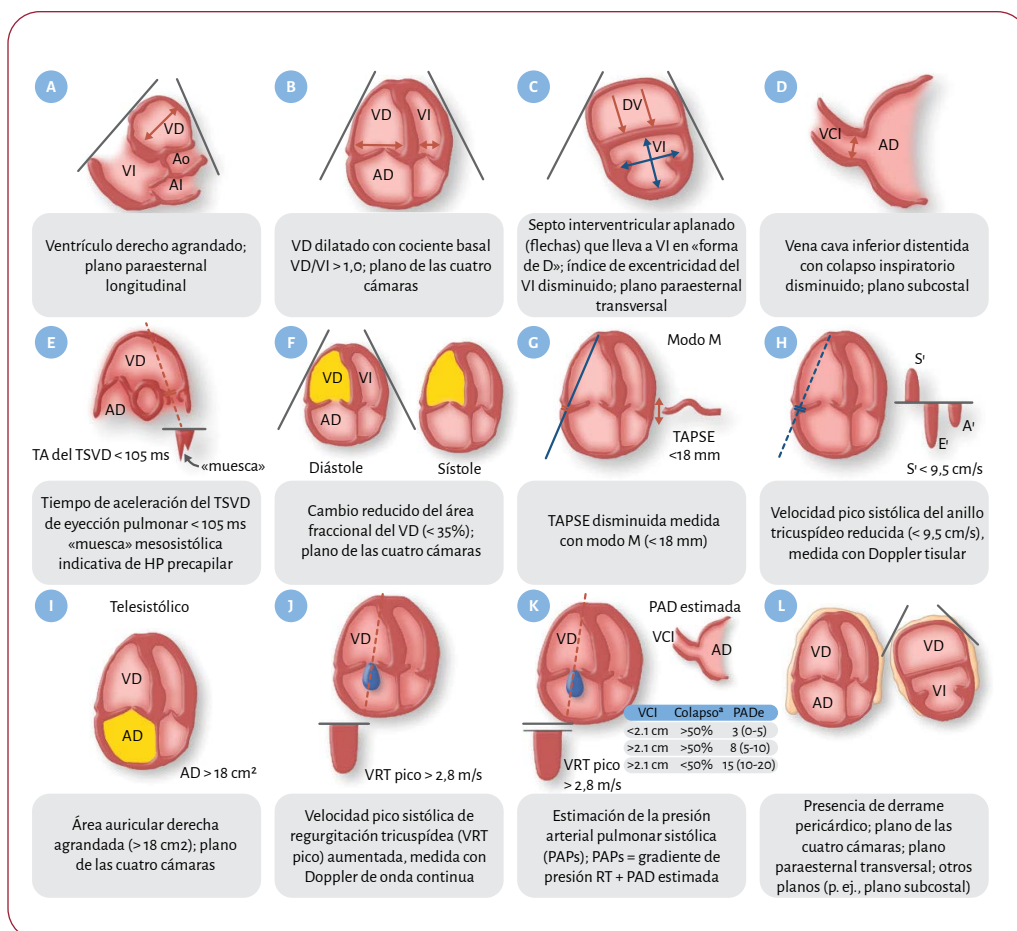
Independientemente de la etiología subyacente, la HP lleva a una sobrecarga de la presión y a la disfunción del VD, que se pueden detectar mediante ecocardiografía<sup>82-84</sup>. Cuando se realiza adecuadamente, el ecocardiograma proporciona información sobre la morfología del corazón derecho e izquierdo, la función del VD y VI y anomalías valvulares y permite estimar parámetros hemodinámicos. La ecocardiografía es también un instrumento útil para

detectar la causa de la HP sospechada o confirmada, particularmente en lo que respecta a la HP asociada a cardiopatía izquierda o a las cardiopatías congénitas. No obstante, la ecocardiografía por sí sola no permite confirmar el diagnóstico de HP y es necesario el cateterismo cardiaco derecho.

Debido a la naturaleza heterogénea de la HP y la peculiar geometría del VD, ninguna variable ecocardiográfica por sí sola puede informar de forma fiable sobre el estado de la HP y la etiología subyacente. Por lo tanto, una evaluación ecocardiográfica completa ante la sospecha de HP debe incluir la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) y la detección de signos adicionales indicativos de HP, con el fin de asignar un nivel de probabilidad ecocardiográfica de HP. Los hallazgos ecocardiográficos de HP, incluida la estimación de la presión y signos de sobrecarga y/o disfunción del VD, se resumen en la figura 4.

La estimación de la PAPs se basa en la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (VRT) y en el gradiente de presión derivado de la VRT (GPRT), después de descartar la estenosis pulmonar y teniendo en cuenta la estimación no invasiva de la presión auricular derecha (PAD). Considerando la falta de precisión del cálculo de la PAD y la amplificación de los errores por

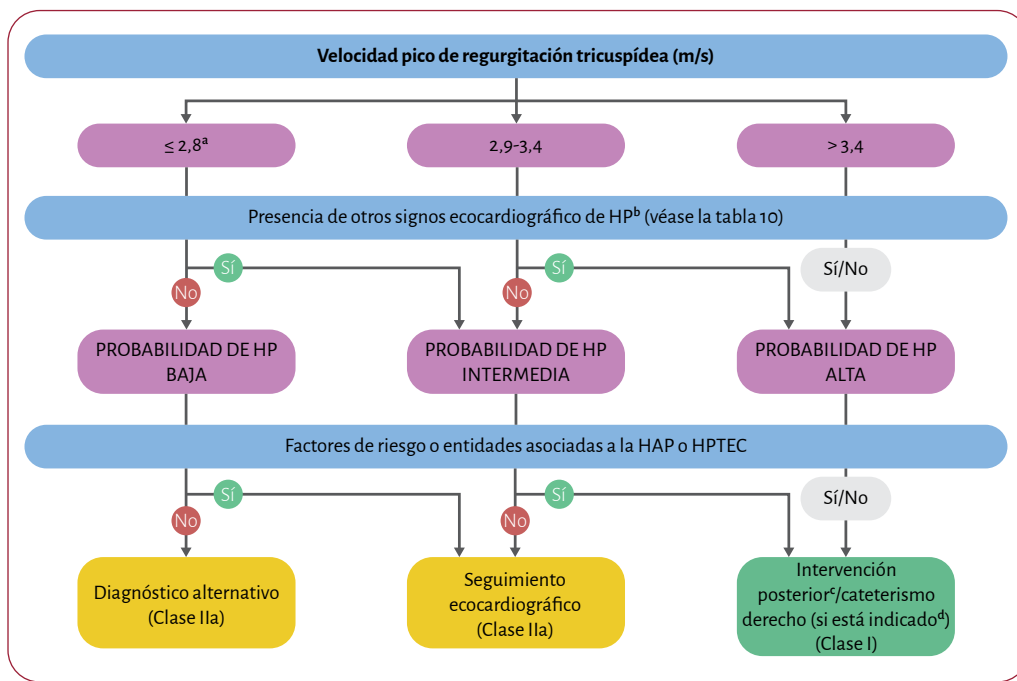
el uso de variables derivadas<sup>85-87</sup>, esta guía recomienda el uso de la VRT pico (y no la PAPs estimada) como la variable más adecuada para asignar la probabilidad ecocardiográfica de HP. Una VRT pico > 2,8 m/s puede indicar la presencia de HP, aunque la presencia o la ausencia de HP no se puede determinar de manera fiable solo con la VRT<sup>88</sup>. Bajar el umbral de VRT con base en la definición hemodinámica revisada de la HP no está avalado por los datos disponibles (segunda pregunta narrativa clave, sección 5.1 del material adicional)<sup>89-92</sup>. La VRT puede subestimar los gradientes de presión (p. ej., en pacientes con RT grave) o sobrestimarlos (p. ej., en pacientes con gasto cardiaco alto en la enfermedad hepática o la anemia falciforme<sup>93,94</sup>, interpretación errónea del artefacto de cierre de la válvula tricúspide para el chorro de RT o la asignación incorrecta de la VRT pico en caso de artefactos de velocidad límite máxima). Por ello, se usan variables adicionales relacionadas con la morfología y la función del VD para definir la probabilidad ecocardiográfica de HP (tabla 10)<sup>82-84,95</sup>, que puede entonces categorizarse de baja, intermedia o alta. Cuando se interpreta en un contexto clínico, la probabilidad ecocardiográfica se usa para decidir si son necesarias pruebas adicionales, incluido el cateterismo cardiaco en función de cada paciente (figura 5).



**Figura 4.** Parámetros del ecocardiograma transtorácico para la evaluación de la hipertensión pulmonar. AD: aurícula derecha;

AI: aurícula izquierda; Ao: aorta; HP: hipertensión pulmonar; PAD: presión auricular derecha; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; RT: regurgitación tricuspídea; TA: tiempo de aceleración; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

\*Se refiere al colapso durante la inspiración.



**Figura 5.** Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar y recomendaciones sobre pruebas adicionales. HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea. <sup>a</sup>O no se puede medir. El umbral de VRT de 2,8 m/s no se ha cambiado según la definición hemodinámica actualizada de la HP. <sup>b</sup>Deben estar presentes signos de al menos dos categorías de la tabla 10 (A, B, C) para alterar la probabilidad ecocardiográfica de HP. <sup>c</sup>Pueden ser necesarias pruebas adicionales (p. ej., pruebas de imagen, PECP). <sup>d</sup>El cateterismo derecho debe realizarse si se espera obtener información útil o si tiene consecuencias terapéuticas (p. ej., ante la sospecha de HAP o HAPTEC) y no debería indicarse para pacientes sin factores de riesgo o entidades asociadas a HAP o HPTEC (p. ej., en presencia de HP leve y cardiopatía izquierda dominante o enfermedad pulmonar).

La medición ecocardiográfica de la función del VD incluye el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), el cambio fraccional de área del VD, el *strain* de la pared libre del VD y la velocidad del anillo tricuspídeo que se derivan del Doppler tisular, y potencialmente la fracción de eyección del VD (FEVD) derivada de ecocardiografía tridimensional. Además, el cociente TAPSE/PAPs—que representa la medición no invasiva del acoplamiento VD-AP<sup>96</sup>—puede ayudar al diagnóstico de HP<sup>90,97,98</sup>. El patrón de flujo sanguíneo en el tracto de salida del VD (“muesca” mesosistólica) puede indicar HP precapilar<sup>99,100</sup>.

Con el fin de separar el grupo 2 de otras formas de HP y evaluar la posibilidad de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, siempre se debe medir la dimensión de la aurícula izquierda y los signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo, además de evaluar los signos ecocardiográficos obtenidos con Doppler (p. ej., cociente E/A, E/E’), aunque se considera que estos últimos tienen una fiabilidad baja<sup>16</sup>. El Doppler bidimensional y las pruebas con contraste son útiles para identificar cardiopatías congénitas, aunque en algunos casos es necesario el ecocardiograma transesofágico con contraste u otras pruebas de imagen (p. ej., angiografía mediante TC, RMC) para detectar o descartar la presencia de comunicación interauricular tipo seno venoso, *ductus arteriosus* permeable y/o retorno venoso pulmonar anómalo<sup>101</sup>. El valor clínico de la ecocardiografía Doppler con ejercicio para identificar la HP durante el ejercicio sigue siendo incierto debido a la falta de criterios validados y datos prospectivos que confirmen su valor. En la mayor parte de los casos, los aumentos de la PAPs durante el ejercicio están causados por disfunción diastólica del ventrículo izquierdo<sup>16</sup>.

**Tabla 10.** Signos ecocardiográficos adicionales indicativos de hipertensión pulmonar<sup>a</sup>

A: Ventricúlos	B: Arteria pulmonar	C: Vena cava inferior y AD
Diámetro basal VD/VI / cociente del área > 1,0	TA del TSVD < 105 ms y/o muesca mesosistólica	Diámetro de VCI > 21 mm con colapso inspiratorio disminuido (< 50% con inspiración profunda o < 20% con inspiración superficial)
Aplanamiento del septo interventricular (IEVI > 1,1 en sístole y/o diástole)	Velocidad de regurgitación pulmonar diastólica temprana > 2,2 m/s	Área de la AD (telesistólica) > 18 cm <sup>2</sup>
Cociente TAPSE/PAPs < 0,55 mm/mmHg	Diámetro de AP > diámetro de RA Diámetro de AP > 25 mm	

AD: aurícula derecha; AP: arteria pulmonar; IEVI: índice de excentricidad del ventrículo izquierdo; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; RA: raíz aórtica; TA: tiempo de aceleración; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VCI: vena cava inferior; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

<sup>a</sup>Signos que contribuyen a la estimación de la probabilidad de HP además de la VRT (véase la figura 5). Deben estar presentes signos de al menos dos categorías (A, B, C) para alterar el nivel de probabilidad ecocardiográfica de HP.

### 5.1.6. Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión

La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión [planar o tomografía computarizada monofotónica (SPECT)] está recomendada en el proceso diagnóstico de los pacientes con sospecha o HP diagnosticada para descartar o detectar signos de HPTEC<sup>102,103</sup>. El SPECT V/Q es superior a la imagen planar y es el método de elección; sin embargo, aunque el SPECT ha sido ampliamente evaluada en la embolia pulmonar, no se ha estudiado en la misma medida en la HPTEC<sup>68</sup>. En ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa, una gammagrafía V/Q normal excluye la HPTEC con un valor predictivo negativo del 98%<sup>104,105</sup>. En la mayoría de los pacientes con HAP, la gammagrafía V/Q es normal o muestra un patrón moteado, pero no defectos de perfusión típicos de la embolia pulmonar o la HPTEC, mientras que los defectos V/Q coincidentes pueden observarse en pacientes con enfermedad pulmonar (grupo 3 de HP). Los defectos de perfusión discordantes similares a los que se observan en la HPTEC pueden estar presentes en el 7-10% de los pacientes con EVOP/HCP o HAP<sup>106,107</sup>. La deposición del agente de perfusión en órganos extrapulmonares puede indicar un cortocircuito cardiaco o pulmonar derecha-izquierda y se ha observado en cardiopatías congénitas, síndrome hepatopulmonar y malformaciones arteriovenosas pulmonares<sup>68</sup>.

### 5.1.7. Tomografía computarizada de tórax con o sin contraste y angiografía por sustracción digital

La imagen mediante tomografía computarizada (TC) puede proporcionar información importante para los pacientes con disnea por causa desconocida o HP sospechada o confirmada. Los signos de TC que indican la presencia de HP incluyen un diámetro agrandado de la arterial pulmonar (AP), un cociente AP a aorta > 0,9, y agrandamiento de las cámaras cardíacas derechas<sup>68</sup>. La combinación de tres parámetros [diámetro de la AP  $\geq$  30 mm, grosor de la pared del TSVD  $\geq$  6 mm y una desviación del septo  $\geq$  140° (o un cociente VD:VI  $\geq$  1)] es altamente predictiva de HP<sup>108</sup>. La TC torácica sin contraste puede ayudar a determinar la causa de la HP cuando existen características de enfermedad pulmonar parenquimatosa y puede indicar la presencia de EVOP/HCP si muestra opacidades en vidrio esmerilado de distribución centrolobular (que también se pueden encontrar en la HAP), líneas septales y linfadenopatías<sup>68</sup>.

La angiografía pulmonar mediante TC (angio-TC pulmonar) se emplea fundamentalmente para detectar signos directos o indirectos de HPTEC, como defectos de llenado (incluidos trombos adheridos a la pared vascular), bandas o membranas en la arteria pulmonar, dilatación o retracción de la arteria pulmonar, perfusión en forma de mosaico y arterias bronquiales hipertróficas. Hay que señalar que la precisión diagnóstica de la angio-TC es limitada (a nivel de paciente, la sensibilidad y especificidad son del 76% y 96%, respectivamente)<sup>109</sup>, pero se ha observado una mayor precisión con sistemas modernos de TC multidetector de alta calidad y cuando es interpretada por profesionales con experiencia<sup>109,110</sup>. La angio-TC pulmonar también puede emplearse para detectar otras entidades cardiovasculares, como cortocircuitos intracardiacos, retorno venoso pulmonar anormal, *ductus arteriosus* permeable y malformaciones arteriovenosas pulmonares.

Para pacientes que presentan un cuadro clínico de embolia pulmonar aguda, la TC torácica puede ayudar a detectar signos de HPTEC no detectados hasta ese momento, incluyendo signos propios de esta patología mencionados previamente, además de hipertrofia

VD como signo de cronicidad<sup>111,112</sup>. La detección de embolia pulmonar crónica acompañada de un evento embólico agudo (*acute on chronic*) es importante ya que puede afectar al tratamiento de los pacientes con embolia pulmonar presumiblemente aguda.

La TC de energía dual (TCED) con mapa de yodo puede proporcionar información diagnóstica adicional al crear mapas de distribución de yodo<sup>113</sup> que reflejan la perfusión pulmonar, aumentando la precisión diagnóstica para la HPTEC<sup>114</sup>. Aunque su uso está en aumento, el valor diagnóstico de la TCED para pacientes con HP no se ha establecido.

La angiografía por sustracción digital (ASD) se usa fundamentalmente para confirmar el diagnóstico de HPTEC y evaluar las opciones de tratamiento (operabilidad o accesibilidad para la APB). La mayor parte de los centros emplean sistemas convencionales de ASD biplanar o triplanar; no obstante, la TC "C-arm" ofrece una mayor resolución espacial que permite identificar más vasos diana para la APB y proporciona información para guiar el procedimiento<sup>115,116</sup>.

### 5.1.8. Resonancia magnética cardíaca

La RMC es una técnica de imagen precisa y reproducible para evaluar el tamaño, la morfología y la función auricular y ventricular. Se puede obtener información adicional sobre la deformación o *strain* ventricular a partir de secuencias de bandas de saturación miocárdica (*tagging*) o del procesado de secuencias de cine (*feature tracking*). Además, la RMC se puede usar para medir el flujo sanguíneo en la arteria pulmonar, aorta y vena cava, lo cual permite cuantificar el volumen latido, cortocircuitos intracardiacos y flujo retrógrado. Al combinar la angiografía mediante RM con contraste y la imagen de perfusión pulmonar con realce tardío de gadolinio del miocardio se obtiene una imagen completa del corazón y de la vasculatura pulmonar (véase la tabla S2 del material adicional para los índices y valores normales de la RMC). Una de las limitaciones de esta técnica es que no se ha establecido un método para estimar la PAP. Pese a su alta sensibilidad para detectar signos tempranos de HP y diagnosticar cardiopatías congénitas, el coste y la disponibilidad de esta técnica dificultan su uso en el proceso diagnóstico inicial de la HAP<sup>117</sup>.

### 5.1.9. Análisis de sangre e inmunología

La exploración diagnóstica inicial de los pacientes con HP/HAP de nuevo diagnóstico tiene por objeto identificar comorbilidades y causas o complicaciones posibles de la HP. Las pruebas de laboratorio que se deben obtener en el momento del diagnóstico de la HP incluyen: recuento sanguíneo (incluida la hemoglobina); electrolitos séricos (sodio, potasio); función renal (creatinina, cálculo de la tasa de filtrado glomerular estimado y urea); ácido úrico; parámetros hepáticos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa, bilirrubina); estado del hierro (hierro sérico, saturación de transferrina y ferritina); y BNP o NT-proBNP. Además, los análisis serológicos deben incluir virus de la hepatitis y VIH. Se recomienda además pruebas inmunológicas básicas, incluido el cribado de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticentroméricos y anti Ro. El cribado de marcadores biológicos del síndrome antifosfolípido está recomendado para pacientes con HPTEC. El cribado extra de trombofilia generalmente no se recomienda, a no ser que se anticipen consecuencias terapéuticas<sup>118</sup>. La HAP y otras formas de HP grave pueden asociarse a trastornos de la función tiroidea, por ello, las pruebas de cribado deben incluir al menos la TSH.



### 5.1.10. Ecografía abdominal

La ecografía abdominal debe formar parte del proceso diagnóstico de los pacientes con nuevo diagnóstico de HP, particularmente cuando se sospeche de enfermedad hepática. Uno de los objetivos más importantes es la búsqueda de enfermedad hepática y/o hipertensión portal o cortocircuito portal-cava (malformación de Abernethy). Durante el curso de la enfermedad los pacientes con HP pueden desarrollar disfunción orgánica secundaria que afecta fundamentalmente al riñón y al hígado<sup>119</sup>. En estos pacientes, es necesaria la ecografía abdominal para el diagnóstico diferencial y para evaluar el grado de daño orgánico.

### 5.1.11. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) es una herramienta útil para evaluar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la intolerancia al ejercicio. Los pacientes con HAP muestran un patrón típico, con presión parcial de CO<sub>2</sub> al final de la espiración (PETCO<sub>2</sub>) baja, equivalente ventilatorio de dióxido de carbono (VE/VCO<sub>2</sub>) alto, pulso de oxígeno bajo (VO<sub>2</sub>/FC) y consumo pico de oxígeno bajo (VO<sub>2</sub>)<sup>120</sup>. Estos hallazgos deben despertar la sospecha de enfermedad vascular pulmonar. En pacientes con cardiopatía izquierda o EPOC este patrón puede indicar una limitación vascular pulmonar adicional<sup>121,122</sup>. En poblaciones con riesgo de HAP (como la esclerosis sistémica) un pico normal de VO<sub>2</sub> podría descartar el diagnóstico de HAP<sup>123</sup>.

### 5.1.12. Cateterismo cardiaco derecho, pruebas de vasorreactividad, ejercicio y sobrecarga de fluidos

#### 5.1.12.1. Cateterismo cardiaco derecho

El cateterismo cardiaco derecho (CCD) es la prueba más adecuada para diagnosticar y clasificar la HP. Requiere experiencia y una metodología rigurosa acorde con protocolos estandarizados. Además del diagnóstico y la clasificación de la HP, las indicaciones clínicas del CCD incluyen la evaluación hemodinámica de los candidatos a trasplante pulmonar o cardíaco<sup>124</sup> y la evaluación de los cortocircuitos cardíacos congénitos. La interpretación de los parámetros hemodinámicos invasivos debe realizarse en el contexto del cuadro clínico y otras pruebas diagnósticas. Cuando se realiza en centros de HP, la frecuencia de eventos adversos graves (1,1%) y la mortalidad relacionada con el procedimiento (0,055%) son bajas<sup>125</sup>. Las contraindicaciones para el CCD incluyen la presencia de trombo o tumor en el VD o la AD, el implante reciente de marcapasos (< 1 mes), válvula cardiaca derecha mecánica, TriClip e infección aguda; la relación entre el riesgo y el beneficio debe evaluarse individualmente antes de la prueba y discutirse con el paciente. La complicación más temida del CCD es la perforación de la arteria pulmonar.

Una buena preparación de los pacientes para el CCD es de gran importancia. Las entidades médicas preexistentes deben estar adecuadamente controladas en el momento de la prueba (particularmente la presión arterial y el volumen). La línea torácica media con el paciente en posición supina está recomendada como el nivel cero de referencia, que corresponde al nivel de la aurícula izquierda en la mayoría de los pacientes<sup>126</sup>.

Para una evaluación completa de los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares se deben medir o calcular todas las variables que se recogen en la tabla 11.

**Tabla 11.** Medidas hemodinámicas obtenidas en el cateterismo cardiaco derecho

Variables medidas	Valor normal
Presión de la aurícula derecha, media (PAD)	2-6 mmHg
Presión arterial pulmonar, sistólica (PAPs)	15-30 mmHg
Presión arterial pulmonar, diastólica (PAPd)	4-12 mmHg
Presión arterial pulmonar, media (PAPm)	8-20 mmHg
Presión de enclavamiento pulmonar, media (PEPm)	≤ 15 mmHg
Gasto cardiaco (GC)	4-8 l/min
Saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO <sub>2</sub> ) <sup>a</sup>	65-80%
Saturación arterial de oxígeno (SatO <sub>2</sub> )	95-100%
Presión arterial sistémica	120/80 mmHg
Parámetros calculados	
Resistencia vascular pulmonar (RVP) <sup>b</sup>	0,3-2,0 UW
Índice de resistencia vascular pulmonar (iRVP)	3-3,5 UW·m <sup>2</sup>
Resistencia pulmonar total (RPT)	< 3 UW
Índice cardiaco	2,5-4,0 l/min·m <sup>2</sup>
Volumen latido (VL)	60-100 ml
Índice volumen latido (iVL)	33-47 ml/m <sup>2</sup>
Distensibilidad arterial pulmonar (dAP) <sup>d</sup>	> 2,3 ml/mmHg

UW: unidades Wood.

<sup>a</sup>Derivada de la muestra de sangre tomada de la arteria pulmonar; la oximetría compartimental ("step-wise") para descartar la presencia de cortocircuito intracardiaco está recomendada cuando la SvO<sub>2</sub> es > 75%.

<sup>b</sup>RVP, (PAPm-PEP)/GC.

<sup>c</sup>RPT, PAPm/GC.

<sup>d</sup>dAP, VL/(PAPs-PAPd).

Se debe evitar que la evaluación sea incompleta ya que esto puede llevar a diagnósticos erróneos. Como mínimo se debe determinar la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO<sub>2</sub>) y la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>). La evaluación de la saturación de oxígeno debe realizarse progresivamente ("step-wise") en los pacientes con una SvO<sub>2</sub> > 75% y siempre que haya sospecha de cortocircuito de izquierda a derecha. El gasto cardiaco (GC) debe determinarse mediante el método Fick directo o con termodilución (valor medio de al menos tres mediciones). El método Flick indirecto se considera menos fiable que la termodilución<sup>127</sup>; no obstante, no debe emplearse termodilución en presencia de cortocircuitos. La resistencia vascular pulmonar [(PAPm-PEP)/GC] debe calcularse en cada paciente. Todas las medidas de presión, incluida la PEP, deben realizarse al final de la espiración (sin maniobra de retención de la respiración). En pacientes con cambios marcados de la presión intratorácica durante el ciclo respiratorio (p. ej., EPOC, obesidad, durante el ejercicio), es adecuado calcular la media de tres o cuatro ciclos respiratorios. Cuando no se obtenga una curva fiable de PEP, o si los valores de PEP son improbables, se debe considerar la medición de la presión telediastólica del VI para evitar errores en la clasificación. Las saturaciones obtenidas con el catéter en la posición de enclavamiento pueden confirmar la medición correcta de la PEP<sup>128</sup>.

### 5.1.12.2. Pruebas de vasorreactividad

El objetivo de las pruebas de vasorreactividad en la HAP es identificar a los pacientes respondedores agudos que pueden ser candidatos a tratamiento con altas dosis de calcioantagonistas. Las pruebas de vasorreactividad pulmonar solo se recomiendan para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD. Los compuestos recomendados para la prueba de vasorreactividad son el óxido nítrico inhalado<sup>129</sup> o iloprost inhalado<sup>130,131</sup> (tabla 12). La evidencia sobre el uso de epoprostenol intravenoso es similar, pero debido al aumento incremental de la dosis y las mediciones repetidas, la prueba requiere más tiempo y, por lo tanto, es menos viable<sup>129</sup>. La adenosina intravenosa actualmente no se recomienda debido a los frecuentes efectos secundarios<sup>132</sup>. Una respuesta positiva aguda se define como una reducción de la PAPm de  $\geq 10$  mmHg para alcanzar un valor absoluto  $\leq 40$  mmHg, con un gasto cardíaco aumentado o sin cambios<sup>129</sup>. Para los pacientes con HP y cardiopatía izquierda, la prueba de vasorreactividad está restringida a la evaluación de los candidatos para trasplante cardíaco (véase la sección 8.1) y en pacientes con HP y cortocircuito sistémico-pulmonar inicial en el contexto de las cardiopatías congénitas, la prueba de vasorreactividad puede usarse para evaluar la posibilidad de cierre del defecto (véase la sección 7.5)<sup>101</sup>.

### 5.1.12.3. Cateterismo cardíaco derecho con ejercicio

El CCD es el método por excelencia para evaluar los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares durante el ejercicio y para definir la HP durante el ejercicio<sup>133</sup>. La razón fundamental del CCD con ejercicio es investigar a los pacientes con disnea por causa desconocida y parámetros hemodinámicos normales en reposo, con el fin de detectar la presencia de enfermedad vascular pulmonar o disfunción cardíaca izquierda. Además, los parámetros hemodinámicos durante el ejercicio pueden revelar información pronóstica y funcional importante en los pacientes con riesgo de HAP o HPTec<sup>22,134,135</sup>. Para obtener el máximo de información, el CCD con ejercicio puede combinarse con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP). Según los datos y la experiencia disponibles, el CCD con ejercicio no se asocia a riesgos adicionales de complicaciones, comparado con el CCD en reposo y la PECP<sup>133</sup>.

Las pruebas de esfuerzo incremental (protocolo en rampa o en escalera) con mediciones hemodinámicas repetidas proporcionan la información clínica más detallada sobre la circulación pulmonar. Las variables hemodinámicas requeridas que se deben medir como mínimo en cada nivel de ejercicio son la PAPm, PAPs, PAPd, PEP, gasto cardíaco, frecuencia cardíaca y presión arterial sistémica. Además, se debe medir la PAD, SvO<sub>2</sub> y SaO<sub>2</sub> en reposo

y durante el ejercicio pico como mínimo. La resistencia pulmonar total (RPT), la RVP y el índice cardíaco (IC) deben calcularse en cada nivel de ejercicio, así como la diferencia arteriovenosa de oxígeno durante el ejercicio pico. Las pendientes de PAPm/GC y PEP/GC también se deben calcular<sup>136,137</sup>. En pacientes con enfermedad vascular pulmonar en fase temprana, la RVP puede ser normal o estar ligeramente elevada en reposo, pero puede cambiar durante el ejercicio con un marcado incremento de la PAPm, que se refleja en una pendiente PAPm/GC  $> 3$  mmHg/l/min, mientras que la pendiente PEP/GC permanece  $< 2$  mmHg/l/min. Los pacientes con disfunción cardíaca izquierda, como la IC-FEC<sup>23</sup> y/o regurgitación mitral dinámica<sup>138</sup>, y PEP normal en reposo, suelen presentar un marcado incremento de la PAPm y la PEP (y en las pendientes de PAPm/GC y PEP/GC) durante el ejercicio.

Según estudios recientes, una pendiente de PEP/GC  $> 2$  mmHg/l/min puede ser útil para reconocer un aumento anormal de la PEP y, por lo tanto, una limitación de la capacidad funcional cardíaca, particularmente en pacientes con una PEP de 12-15 mmHg en reposo<sup>23,24,139</sup>. Se ha recomendado un valor de corte de  $> 25$  mmHg para la PEP durante el ejercicio en posición supina para el diagnóstico de la IC-FEC<sup>16</sup>. En pacientes con enfermedad pulmonar, el incremento de la presión intratorácica puede contribuir a la elevación de la PAPm; este fenómeno se amplifica durante el ejercicio y se puede reconocer por el incremento concomitante de la PAD<sup>140</sup>. Algunos parámetros hemodinámicos durante el ejercicio dependen de la edad, por lo que sujetos mayores sanos presentan pendientes más acusadas de PAPm/GC y PEP/GC que individuos jóvenes sanos<sup>9,141</sup>.

### 5.1.12.4. Prueba de sobrecarga con fluidos / volumen

La prueba de sobrecarga con fluidos puede revelar la presencia de disfunción diastólica del VI en pacientes con una PEP  $\leq 15$  mmHg, pero con un fenotipo clínico indicativo de cardiopatía izquierda.

La mayor parte de los datos disponibles derivan de estudios dedicados a la detección de IC-FEC (aumento de la PEP) más que a identificar el grupo 2 de HP (aumento de la PAP; véase la sección 8.1). Generalmente se acepta que la infusión rápida (durante 5-10 min) de  $\sim 500$  ml (7-10 ml/kg) de salino sería suficiente para detectar un aumento anormal de la PEP a  $\geq 18$  mmHg (indicativo de IC-FEC)<sup>142</sup>, aunque falta la validación de estos datos y su evaluación a largo plazo<sup>143</sup>. No hay datos suficientes sobre la respuesta hemodinámica a la sobrecarga de fluidos de los pacientes con HAP. Datos recientes sugieren que la elevación pasiva de piernas durante el CCD puede ayudar a desenmascarar la IC-FEC<sup>144</sup>.

**Tabla 12.** Vía de administración, vida media, dosis y duración de la administración de compuestos recomendados para las pruebas de vasorreactividad en la hipertensión arterial pulmonar

Compuesto	Vía de administración	Vida media	Dosis	Duración
Óxido nítrico <sup>129</sup>	Inhalado	15-30 s	10-20 ppm	5-10 min <sup>a</sup>
Iloprost <sup>130,131</sup>	Inhalado	30 min	5-10 $\mu$ g <sup>b</sup>	10-15 min <sup>c</sup>
Epoprostenol <sup>129</sup>	i.v.	3 min	2-12 ng/kg/min	10 min <sup>d</sup>

i.v., intravenoso; ppm: partes por millón.

<sup>a</sup>Medición de una única etapa en el rango de dosis.

<sup>b</sup>En la máscara nasobucal.

<sup>c</sup>Medición de una única etapa, temporece el efecto completo.

<sup>d</sup>Aumento incremental en intervalos de 2 ng/kg/min, duración de 10 min cada etapa.



**Recomendaciones - tabla 1.** Recomendaciones sobre el cateterismo cardiaco derecho y pruebas de vasorreactividad

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Cateterismo cardiaco derecho</b>		
Se recomienda el CCD para confirmar el diagnóstico de HP (especialmente HAP o HPTEC) y respaldar las decisiones sobre el tratamiento <sup>25,26</sup>	I	B
Para pacientes con sospecha o HP confirmada se recomienda que el CCD se realice en centros con experiencia <sup>125</sup>	I	C
Se recomienda que el CCD incluya una serie completa de parámetros hemodinámicos y se realice siguiendo protocolos estandarizados <sup>25,26,145</sup>	I	C
<b>Pruebas de vasorreactividad</b>		
Se recomienda las pruebas de vasorreactividad para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD para identificar a aquellos pacientes que se pueden tratar con dosis altas de calcioantagonistas <sup>129,146</sup>	I	B
Se recomienda que las pruebas de vasorreactividad se realicen en centros de HP	I	C
Una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad se define como una reducción de la PAPm $\geq 10$ mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm $\leq 40$ mmHg con un gasto cardiaco igual o aumentado <sup>6,129</sup>	I	C
Se recomienda el uso de óxido nítrico inhalado, iloprost inhalado o epoprostenol i.v. para las pruebas de vasorreactividad <sup>129-132</sup>	I	C
No se recomienda la prueba de vasorreactividad para identificar candidatos al tratamiento con calcioantagonistas en pacientes con HAP distinta de HAPI, HAPH e HAPD ni para los grupos de HP 2,3,4 y 5 <sup>124,129</sup>	III	C

CCD: cateterismo cardiaco derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPD: hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; i.v.: intravenoso; PAPm: presión arterial pulmonar media.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>La prueba también debe realizarse a pacientes con una PAPm basal  $\leq 40$  mmHg, para los que se aplican los mismos criterios de respuesta.

### 5.1.13. Pruebas y consejo genético

Las mutaciones de los genes de HAP se han identificado en la HAP familiar, HAPI, EVOP/HCP y en la HAP asociada a anorexígenos (tabla 13)<sup>148</sup>. Las siguientes recomendaciones de cribado se aplican a pacientes con un diagnóstico a priori de HAP y no a las poblaciones «con riesgo» en las que se realiza el cribado de la HAP (véase la sección 5.3). Los pacientes con estas entidades deben recibir información sobre la posibilidad de sufrir una enfermedad genética y que los miembros de la familia pueden ser portadores de una mutación que aumenta el riesgo de HAP, por lo que es aconsejable el cribado y el diagnóstico temprano<sup>33,148</sup>. Aun cuando no se realicen pruebas genéticas, la familia debe estar alerta de los signos y síntomas tempranos para asegurar un diagnóstico adecuado y sin demora<sup>148</sup>.

Un equipo especializado en HP o genetistas debe proporcionar consejo genético antes de que se realice la prueba para abordar las complejas cuestiones relacionadas con la penetrancia familiar, miem-

bros de la familia con riesgo, reproducción, discriminación genética y factores psicosociales. El consejo genético meticuloso de un asesor genético o un médico genetista es esencial antes de que se realicen las pruebas genéticas de los miembros de la familia asintomáticos<sup>148</sup>.

Si se conoce la mutación familiar y un familiar asintomático tiene un resultado negativo para esa mutación, el riesgo de HAP para esa persona es igual al de la población general<sup>148</sup>.

Muchas de las mutaciones menos frecuentes tienen potencialmente una serie adicional de características sindrómicas que se resumen en la tabla 13, donde además se proponen recomendaciones para la historia clínica, la exploración física y pruebas específicas. El médico debe realizar una historia clínica y una exploración completas ya que, de otro modo, el diagnóstico de HAP sindrómica podría pasar inadvertido. Por ejemplo, en uno de los estudios más grandes realizados hasta la fecha, las mutaciones de los genes *TBX4*, *ALK1* y *ENG* estaban presentes entre los seis hallazgos genéticos más comunes en adultos con diagnóstico previo de HAPI<sup>149</sup>. Estos hallazgos fueron confirmados y ampliados en un consorcio genético internacional que incluyó a 4.241 pacientes con HAP<sup>150</sup>. Por lo tanto, aparentemente existe una gran diversidad de fenotipos de estos síndromes o características diagnósticas que no se han identificado. A medida que se descubren nuevos genes asociados con la HAP, será cada vez más complejo analizar individualmente cada uno de ellos. La secuenciación de nueva generación permite el desarrollo de paneles de genes que se pueden analizar simultáneamente<sup>151</sup>. No obstante, es importante comprobar los genes incluidos en el panel antes de realizar el test, ya que la composición de los paneles cambia a medida que avanzan los descubrimientos genéticos.

## 5.2. Algoritmo diagnóstico

Se debe considerar un enfoque diagnóstico pragmático en varios pasos para los pacientes con disnea por causas desconocidas o síntomas/signos que despiertan la sospecha de HP. Esta estrategia se describe en la figura 6 y en la tabla 14. El algoritmo diagnóstico no aborda el cribado de grupos específicos de pacientes con riesgo de HP.

### 5.2.1 Paso 1 (sospecha)

Los pacientes con HP con síntomas inespecíficos es probable que sean atendidos por médicos de primer nivel de atención, fundamentalmente médicos de familia. La evaluación inicial debe incluir una historia médica completa (incluida la historia familiar), exploración física completa (incluida la presión arterial, frecuencia cardiaca y pulsioximetría), análisis de sangre para determinar los marcadores BNP/NT-proBNP y ECG en reposo. Este primer paso puede despertar la sospecha de la presencia de un trastorno cardiaco o respiratorio responsable de los síntomas.

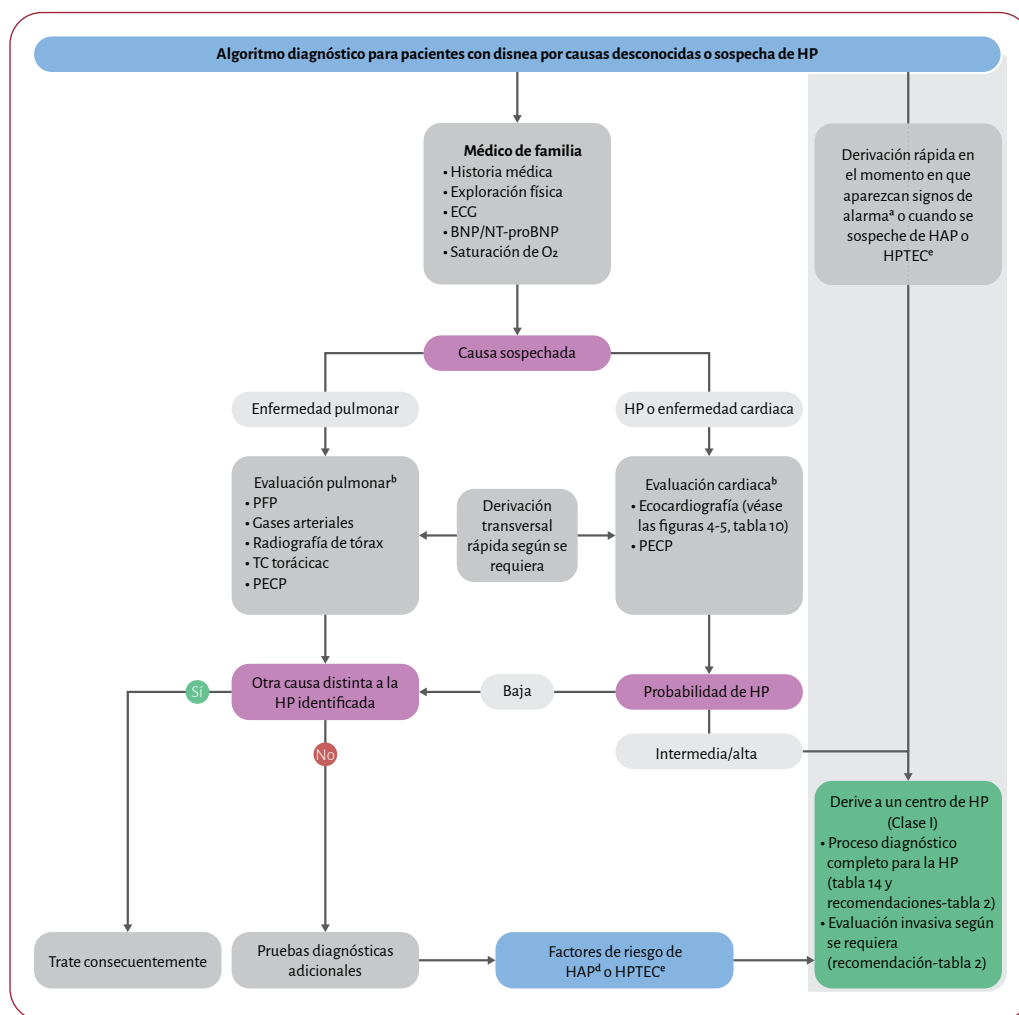
### 5.2.2. Paso 2 (detección)

El segundo paso incluye pruebas cardiacas y pulmonares no invasivas clásicas. Entre ellas, la ecocardiografía es un componente importante del algoritmo diagnóstico (figura 6) ya que asigna un nivel de probabilidad de HP independientemente de la causa. Además, es un paso importante para identificar otros trastornos cardiacos. Con base en esta evaluación inicial, si se identifican otras causas distintas a la HP o si la probabilidad de HP es baja, se debe tratar a los pacientes consecuentemente.

**Tabla 13.** Características fenotípicas asociadas a mutaciones en la hipertensión arterial pulmonar

Gen	Asociación de la HP con fenotipos	Mecanismo molecular probable	Patrón hereditario	Características clínicas y exploratorias potencialmente diferenciales	Pruebas	Poblaciones	Referencias
BMPR2 ATP13A3 AQP1 ABCC8 KCNK3 SMAD9	HAPI, HAPH	Haplo-insuficiencia	Autosómica dominante	No se han descrito características específicas o diagnósticas	No se han determinado pruebas discriminatorias	Pediátrica y adulta	152
		Desconocido	Autosómica dominante			Adulta	149
		Desconocido	Autosómica dominante			Adulta	149
		Haplo-insuficiencia	Autosómica dominante			Adulta	153
		Haplo-insuficiencia	Autosómica dominante			Adulta	154
		Haplo-insuficiencia	Autosómica dominante			Adulta	155
Sox17	HAPI, HAPH Cardiopatías congénitas	Desconocido	Autosómica dominante			Pediátrica y adulta	149
CAV1	HAPI, HAPH Lipodistrofia	Canancia de función; negativa dominante	Autosómica dominante	Deficiencia de tejido adiposo subcutáneo	Títulos de triglicéridos y leptina en ayunas	Pediátrica y adulta	156
TBX4	HAPI, HAPH Síndrome patelofemoral (displasia isquiopatelar) Enfermedad pulmonar parenquimatosa Displasia broncopulmonar HP persistente del recién nacido	Desconocido	Autosómica dominante	Aplasia patelar Anomalías óseas, particularmente en pelvis, rodillas y pies	Radiografía ósea: pelvis, rodillas y pies TC torácica: enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa	Pediátrica y con menos frecuencia en adultos	149, 157
EIF2AK4	EVOP/HCP	Pérdida de función	Autosómica recesiva	Acropaquia de falanges distales	DLCO reducida TC torácica: engrosamiento del tabique interlobular y linfadenopatía mediastínica, y opacidades en vidrio esmerilado de distribución centrolobular	Adulta	158
KDR	HAPI, HAPH	Pérdida de función	Autosómica dominante	No se han descrito características clínicas específicas o diagnósticas	DLCO posiblemente reducida	Inicio en adultos de edad avanzada	159
		Desconocido	Autosómica dominante	Telangiectasia Formación anormal de vasos sanguíneos Malformaciones arteriovenosas viscerales Diatesis hemorrágica	Anemia por déficit de hierro Presencia en pruebas de imagen de malformaciones arteriovenosas en pulmones, hígado, cerebro o médula espinal Evaluación endoscópica invasiva de telangiectasia gastrointestinal	Adulta y pediátrica Adulta y pediátrica Adulta y pediátrica	160 160 149
ENG ACVRL1 GDF2	HAPI, HAPD Telangiectasia hemorrágica hereditaria	Haplo-insuficiencia	Autosómica dominante				
		Haplo-insuficiencia	Autosómica dominante				

DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; EVOP: enfermedad venoclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HCP: hemangiomas capilar pulmonar; TC: tomografía computarizada.



**Figura 6.** Algoritmo diagnóstico para pacientes con disnea por causas desconocidas o sospecha de hipertensión pulmonar. BNP: péptido natriurético de tipo B; ECG: electrocardiograma; EP: embolia pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PFP: pruebas de función pulmonar; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. <sup>a</sup>Los signos de alarma son la progresión rápida de los síntomas, capacidad de ejercicio marcadamente reducida, presíncope o síncope con esfuerzo poco intenso, signos de insuficiencia cardíaca derecha. <sup>b</sup>Evaluación pulmonar y cardíaca realizada por especialistas según la práctica del centro. <sup>c</sup>Según indicación; TAC pulmonar recomendada si hay sospecha de HP. <sup>d</sup>Incluye enfermedad del tejido conectivo (especialmente esclerosis sistémica), hipertensión portal, infección por VIH e historia familiar de HAP. <sup>e</sup>Historia de embolia pulmonar, dispositivos intravasculares permanentes, enfermedades inflamatorias intestinales, trombocitemia esencial, esplenectomía, terapia de sustitución hormonal con dosis altas y enfermedad maligna.

### 5.2.3. Paso 3 (confirmación)

Se deben derivar a los pacientes a un centro de HP para realizar pruebas diagnósticas adicionales en las siguientes situaciones: (1) cuando se determine una probabilidad intermedia/alta de HP; y (2) en presencia de factores de riesgo de HAP o historia de embolia pulmonar. Se debe llevar a cabo un proceso diagnóstico completo con el fin de establecer un diagnóstico diferencial e identificar las distintas causas de HP según la clasificación clínica actual. El centro de HP es responsable de la evaluación invasiva dependiendo del cuadro clínico. En todo momento debe reconocerse los signos de alarma ya que estos se asocian con un peor pronóstico y requieren una inter-

vención inmediata. Los signos de alarma incluyen: una evolución rápida o síntomas graves (CF-OMS III/IV), signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha, síncope, signos de un estado de gasto cardíaco bajo, arritmias mal toleradas y estado hemodinámico comprometido o deteriorado (hipotensión, taquicardia). En estos casos se debe ingresar inmediatamente a los pacientes en un hospital cercano o un centro de HP para iniciar el proceso diagnóstico. La detección de disfunción ventricular derecha en el ecocardiograma, la determinación de títulos elevados de biomarcadores o la inestabilidad hemodinámica requieren la derivación a un centro de HP para una evaluación inmediata.

**Tabla 14.** Características diagnósticas típicas de pacientes con distintas formas de hipertensión pulmonar

Herramienta diagnóstica	Hallazgos y características típicas	Grupo 1 (HAP)	Grupo 2 (HP asociada a cardiopatía izquierda)	Grupo 3 (HP asociada a enfermedad pulmonar)	Grupo 4 (HP asociada a obstrucciones de la arteria pulmonar)
5.1.1 Presentación clínica	Características clínicas	Edad variable, pero las mujeres jóvenes están más afectadas <sup>161</sup> . La presentación clínica depende de las entidades asociadas y del fenotipo. Véase la sección 5.1.1	Mayoritariamente pacientes de edad avanzada, con predominio de mujeres en caso de IC-FEC <sup>161</sup> . Historia y hallazgos clínicos indicativos de cardiopatía izquierda	Mayoritariamente pacientes de edad avanzada, con predominio de varones <sup>161</sup> . Historia y hallazgos clínicos indicativos de enfermedad pulmonar. Frecuente historia de tabaquismo.	Edad variable, varones y mujeres de edad avanzada igualmente afectados. Historia de TEV (puede ocurrir HPTEC en ausencia de historia de TEV). Factores de riesgo de HPTEC. Véase la sección 10.1
	Necesidad de oxígeno por hipoxemia	Poco común, salvo para entidades con DLCO baja o cortocircuito de derecha a izquierda	Poco común	Común, a menudo hipoxemia profunda en la HP grave	Poco común; común en casos graves con oclusiones pulmonares predominantemente distales
5.1.3 Radiografía de tórax		Tamaño AD/VD/AP ↑ Pérdida de vasos periféricos	Tamaño AI/VI ↑ Cardiomegalia Signos ocasionales de congestión (edema intersticial/líneas de Kerley, edema alveolar, derrame pleural)	Signos de enfermedad pulmonar parenquimatosa	Tamaño AD/VD/AP ↑ Número y tamaño de vasos periféricos ↓ Signos ocasionales de infarto pulmonar
5.1.4 Pruebas de función pulmonar y gases arteriales	Espirometría/PFP disminuida	Normal o ligeramente disminuida	Normal o ligeramente disminuida	Anormal determinada por la enfermedad pulmonar subyacente	Normal o ligeramente disminuida
	DLCO	Normal o reducción leve-moderada (DLCO baja en la HAP asociada a esclerosis sistémica, EVOP y algunos fenotipos de HAPI)	Normal o reducción leve-moderada, especialmente en la IC-FEC	Frecuentemente muy baja (< 45% del valor previsto)	Normal o reducción leve-moderada
	Gases en sangre, PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub>	Normal o reducida Reducida	Normal o reducida Frecuentemente normal	Reducida Reducida, normal o aumentada	Normal o reducida Normal o reducida
5.1.5 Ecocardiografía		Signos de HP (PAPs aumentada, AD/VD agrandados). Posible presencia de defectos cardíacos congénitos. Véase la sección 5.1.5	Signos de cardiopatía izquierda (IC-FEC, IC-FEd, valvulopatía) y de HP (PAPs aumentada, AD/VD agrandados) Véase la sección 8	Signos de HP (PAPs aumentada, AD/VD agrandados) Véase la sección 5.1.5	Signos de HP (PAPs aumentada, AD/VD agrandados) Véase la sección 5.1.5
5.1.6 Gammagrafía pulmonar	V/Q SPECT-imagen planar	Normal o coincidente	Normal o coincidente	Normal o coincidente	Defecto de perfusión no coincidente ("mismatched")
5.1.7 TC torácica		Signos de HP o EVOP Véase la sección 5.1.7	Signos de cardiopatía izquierda Edema pulmonar Signos de HP	Signos de enfermedad pulmonar parenquimatosa Signos de HP	Defectos de llenado intravascular, perfusión en mosaico, arterias bronquiales hipertróficas Signos de HP

Continúa

5.1.11 Prueba de esfuerzo cardiopulmonar		VE/VCO <sub>2</sub> alta PETCO <sub>2</sub> baja, en disminución durante el ejercicio Sin VOE	VE/VCO <sub>2</sub> ligeramente elevada PETCO <sub>2</sub> normal, en aumento durante el ejercicio VOE	VE/VCO <sub>2</sub> ligeramente elevada PETCO <sub>2</sub> normal, en aumento durante el ejercicio	VE/VCO <sub>2</sub> alta PETCO <sub>2</sub> baja, en disminución durante el ejercicio Sin VOE
5.1.12 Cateterismo cardiaco derecho		HP precapilar	HP poscapilar	HP precapilar	HP precapilar o poscapilar

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; AP: arteria pulmonar; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-Fed: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida; PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de CO<sub>2</sub>; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PETCO<sub>2</sub>: presión parcial de CO<sub>2</sub> al final de la espiración; PFP: pruebas de función pulmonar; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TC: tomografía computarizada; TEV: tromboembolia venosa; V/Q: gammagrafía de ventilación/perfusión; VD: ventrículo derecho; VE/VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VI: ventrículo izquierdo; VOE: ventilación oscilatoria durante el ejercicio.

↓, reducido; ↑, aumentado.

<sup>a</sup>No obstante, puede afectar a individuos de todas las edades y sexos; el diagnóstico en varones no se debe retrasar.

Este proceso diagnóstico pone en especial relieve la gran importancia de la concienciación de los profesionales y la colaboración entre atención primaria, medicina especializada y centros de HP. La colaboración efectiva y rápida entre las partes implicadas permite el diagnóstico y tratamiento tempranos y mejora los resultados.

**Recomendaciones - tabla 2.** Recomendaciones sobre la estrategia diagnóstica

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Ecocardiografía</b>		
El ecocardiograma está recomendado como la prueba diagnóstica no invasiva de primera línea cuando hay sospecha de HP <sup>82,84,91</sup>	I	B
Se recomienda asignar una probabilidad ecocardiográfica de HP con base en una VRT anormal y la presencia de otros signos ecocardiográficos indicativos de HP (véase la tabla 10) <sup>91,92,162</sup>	I	B
Se recomienda mantener el umbral actual de VRT (> 2,8 m/s) para la probabilidad ecocardiográfica de HP según la definición hemodinámica actualizada <sup>88</sup>	I	C
Con base en la probabilidad de HP estimada en el ecocardiograma se deben considerar otras pruebas diagnósticas dependiendo del cuadro clínico (síntomas y factores de riesgo o entidades asociadas a la HAP/HPTEC) <sup>92</sup>	Ila	B
Para pacientes sintomáticos con una probabilidad ecocardiográfica intermedia de HP se puede considerar la PECP para determinar con más precisión la probabilidad de HP <sup>123,163</sup>	Ilb	C
<b>Pruebas de imagen</b>		
La gammagrafía de ventilación/perfusión o perfusión pulmonar está recomendada para pacientes con HP por causas desconocidas para evaluar la presencia de HPTEC <sup>105</sup>	I	C
La angio-TC pulmonar está recomendada durante el proceso diagnóstico de los pacientes con sospecha de HPTEC <sup>104</sup>	I	C

Continúa

Se recomienda para todos los pacientes con HAP análisis de bioquímica, hemograma, inmunología, serología de VIH y función tiroidea con el fin de identificar entidades asociadas	I	C
Se recomienda la ecografía abdominal para el cribado de la hipertensión portal <sup>164</sup>	I	C
Se debe considerar la TC torácica para todo paciente con HP	Ila	C
Se debe considerar la angiografía de sustracción digital en el proceso diagnóstico de los pacientes con HPTEC	Ila	C
<b>Otras pruebas diagnósticas</b>		
Las pruebas de función pulmonar con DLCO están recomendadas para la evaluación inicial de los pacientes con HP <sup>78</sup>	I	C
La biopsia pulmonar abierta o toracoscópica no está recomendada para los pacientes con HAP	III	C

DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 5.3. Cribado y detección precoz

Pese a la introducción de terapias para la HAP que previenen el empeoramiento clínico<sup>166-168</sup> e intervenciones efectivas para la HPTEC<sup>102</sup>, el tiempo que transcurre entre la manifestación de los síntomas y el diagnóstico de HP sigue siendo superior a 2 años<sup>169,170</sup>, por lo que la mayoría de los pacientes presentan un grado avanzado de enfermedad. Con la reducción del tiempo hasta el diagnóstico se puede reducir el estrés emocional de los pacientes<sup>171</sup>, reducir el uso de recursos sanitarios y tratar a los pacientes en una fase más temprana de la enfermedad cuando los tratamientos son más efectivos<sup>172</sup>.

Una estrategia multifacética<sup>172</sup> que facilite el diagnóstico temprano debe incluir: (i) el cribado de grupos asintomáticos con riesgo alto (con prevalencia alta o en los que el diagnóstico tiene un impacto significativo en la intervención propuesta), entre los que se incluye a los pacientes con esclerosis sistémica (prevalencia: 5-19%)<sup>173,174</sup>,



portadores de mutación del gen *BMPR2* (14-42%)<sup>33</sup>, familiares de primer grado de pacientes con HAPI<sup>48</sup> y pacientes evaluados para trasplante hepático (2-9%)<sup>175</sup>; (2) detección temprana en pacientes sintomáticos con riesgo por la presencia de entidades como hipertensión portal<sup>176</sup>, infección por VIH (0,5%)<sup>177</sup> y enfermedad del tejido conectivo no esclerótica, en los que las bajas tasas de prevalencia no respaldan el cribado de pacientes asintomáticos; y (3) el desarrollo y la aplicación de estrategias basadas en la población para la detección temprana en consultas de seguimiento de la embolia pulmonar<sup>178,179</sup>, consultas por disnea<sup>172</sup> o pacientes en riesgo identificados por su conducta de salud y/o pruebas realizadas con anterioridad<sup>180</sup>.

El cribado se puede definir como la aplicación de una o varias pruebas para identificar a individuos asintomáticos que están en riesgo. Las estrategias de cribado se pueden ampliar a individuos que por sus síntomas no buscarían atención médica con el objetivo de detectar de forma temprana una enfermedad. Las herramientas empleadas para el cribado de la HP se han evaluado fundamentalmente, pero no exclusivamente, en la esclerosis sistémica<sup>172,174</sup> e incluyen biomarcadores (NT-proBNP), ECG, ecocardiograma (principalmente la estimación de la PAPs en reposo, pero también pruebas de esfuerzo)<sup>182</sup>, pruebas de función pulmonar (DLCO y cociente de capacidad vital forzada/DLCO) y pruebas de esfuerzo, como la PECP (que se ha empleado en combinación con algoritmos de cribado para reducir la necesidad del cateterismo cardíaco derecho)<sup>123,163</sup>.

### 5.3.1. Esclerosis sistémica

En la esclerosis sistémica la prevalencia de la HAP es del 5-19%<sup>174</sup>, con una incidencia anual de desarrollo de HAP del 0,7-1,5%<sup>183-185</sup>. La evidencia del valor clínico de la detección temprana de la HAP en pacientes con esclerosis sistémica procede de un programa de cribado<sup>186</sup> que mostró un deterioro hemodinámico menos grave y una mayor supervivencia de los pacientes sometidos a cribado comparados con una cohorte contemporánea no sometida a cribado<sup>187</sup>, lo cual proporciona un fundamento firme para el cribado de la HAP en pacientes con esclerosis sistémica.

La precisión diagnóstica de la ecocardiografía y otras pruebas aisladas para la detección de la HAP no es óptima<sup>173</sup>. Se han estudiado varios algoritmos de cribado en los que se combinó características clínicas, ecocardiografía, PFP y determinación de NT-proBNP para seleccionar a pacientes con esclerosis sistémica candidatos a cateterismo derecho [DETECT<sup>173</sup>; *Australian Scleroderma Interest Group* (ASIC)<sup>188</sup>]. Estas estrategias combinadas han mejorado la precisión diagnóstica, comparadas con el uso de ecocardiografía, NT-proBNP o PFP aisladas, y tienen la capacidad para evitar cateterismos cardíacos derechos innecesarios e identificar a los pacientes con una PAPm 21-24 mmHg<sup>189</sup>. Por lo tanto, se recomienda una estrategia multimodal para el cribado de la HAP en pacientes con esclerosis sistémica; el examen ecocardiográfico debe realizarse según la estrategia descrita en la sección 5.1.5.

Aparte del cribado inicial, se desconoce con qué frecuencia se debe realizar el cribado en pacientes asintomáticos con esclerosis sistémica. Un estudio de la *Australian Scleroderma Study Cohort*, en el que se recomendó el cribado anual (algunos pacientes se sometieron al cribado hasta diez veces), mostró que la mayor parte de los pacientes tuvieron un diagnóstico de HAP en el primer cribado; no obstante, los pacientes diagnosticados en cribados subsiguientes tuvieron una PAPm, RVP y CF-OMS más bajas y una mayor supervivencia que los diagnosticados en el primer cribado<sup>190</sup>. Con base en la evidencia actual, el cribado anual de la PAH en pacientes con

esclerosis sistémica es suficiente. Dado el coste económico y el estrés emocional asociados al cribado regular, sería deseable estratificar a los sujetos con esclerosis sistémica en los que tienen un nivel más alto o bajo de HAP. Los factores de riesgo de HAP incluyen: (1) factores clínicos y demográficos (p. ej., falta de aire, duración más larga de la enfermedad, síntomas de Sicca, ulceración digital, edad avanzada y sexo masculino; y (2) los resultados de las pruebas (p. ej., perfil positivo de anticuerpos anticientroméricos, enfermedad pulmonar intersticial leve, DLCO baja, cociente elevado de CVF/DLCO o títulos elevados de NT-proBNP)<sup>174,191</sup>. Un metanálisis reciente mostró que una densidad capilar digital reducida, evaluada mediante vídeo capilaroscopia, o la afectación vascular grave activa o con patrón tardío son también factores de riesgo de HAP<sup>192</sup>. Además de identificar a los pacientes con riesgo aumentado de HAP, el uso de un modelo simple de predicción basado en los síntomas, DLCO y títulos de NT-proBNP permitió identificar a los sujetos con una probabilidad muy baja de HAP en los que se podría evitar otras pruebas diagnósticas para la HP<sup>183</sup>. Así mismo, la PECP puede ayudar a identificar a los pacientes con esclerosis sistémica y riesgo bajo de HAP en los que el cateterismo derecho sería innecesario<sup>123</sup>.

Las recomendaciones sobre el cribado de la HAP en la esclerosis sistémica se han establecido con base en la tercera pregunta narrativa (sección 5.2 del material adicional).

### 5.3.2. Portadores de mutación en *BMPR2*

En la lista abierta de genes asociados con la HAP, la experiencia se centra fundamentalmente en los portadores de mutación en *BMPR2* que tienen un riesgo de desarrollo de HAP de alrededor del 20% a lo largo de su vida, con mayor penetrancia en mujeres portadoras (42%), comparadas con varones (14%)<sup>33,148,193</sup>. Actualmente no hay una estrategia aceptada de cribado de la HAP para los portadores de mutación en *BMPR2*. Por ahora y con base en el consenso de expertos, a los familiares asintomáticos con resultado positivo en mutaciones causantes de HAP se les ofrece el cribado anual con ecocardiografía<sup>25,26</sup>. El estudio DELPHI 2, que empleó el cribado prospectivo de portadores y familiares, demostró recientemente una detección de HAP del 9,1% durante 4727 meses, confirmándose un diagnóstico en el cribado basal de 2/55 y de 3/55 en el seguimiento; esto se traduce en una incidencia del 2,3%/año<sup>33</sup>. La estrategia de cribado incluyó ECG, títulos de NT-proBNP, DLCO, ecocardiografía, PECP y cateterismo cardíaco derecho opcional; no obstante, ninguno de los casos se habría detectado solo con ecocardiografía. Los programas de cribado deben adoptar un enfoque multimodal, aunque, hasta ahora, la estrategia óptima y el periodo de cribado no se han definido y se requieren estudios multicéntricos a nivel internacional.

### 5.3.3. Hipertensión portal

Aproximadamente el 1-2% de los pacientes con enfermedad hepática e hipertensión portal desarrollan HP asociada a hipertensión portal<sup>176,194</sup>, lo cual tiene una importancia especial en los pacientes evaluados para derivación transyugular portosistémica o para trasplante de hígado. En estos pacientes se recomienda el ecocardiograma para el cribado de la HAP, incluso en ausencia de síntomas. La ecocardiografía permite medir la PAPs en alrededor del 80% de los pacientes con hipertensión portal y ayuda a tomar decisiones sobre la indicación de cateterismo cardíaco derecho. Un estudio con pacientes evaluados para trasplante de hígado mostró que una



PAPs > 50 mmHg tuvo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 77% para la detección de HAP moderada-grave<sup>195</sup>. Otros investigadores recomiendan el cateterismo cardiaco derecho cuando la PAPs es > 38 mmHg<sup>196</sup>. En el cribado de la HP asociada a hipertensión portal se aconseja estimar la probabilidad ecocardiográfica de HP (véase la sección 5.1.5). Según la *International Liver Transplant Society*, los pacientes en lista de espera para trasplante de hígado deben someterse al cribado de la HAP anualmente, aunque el intervalo de tiempo óptimo no está claramente definido<sup>175</sup>.

### 5.3.4. Embolia pulmonar

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación rara y poco diagnosticada de la embolia pulmonar<sup>172</sup>. La incidencia acumulada de HPTEC después de embolia pulmonar sintomática aguda varía entre el 0,1-11,8%, dependiendo de la población estudiada<sup>112,178,197-199</sup>. Una revisión sistemática y un metanálisis comunicaron una incidencia de HPTEC del 0,6% en todos los pacientes con embolia pulmonar aguda, del 3,2% en supervivientes y del 2,8% en supervivientes sin comorbilidades importantes<sup>178</sup>. Un estudio observacional multicéntrico de cribado comunicó una incidencia de la HPTEC de 3,7/1000 pacientes/año y una incidencia acumulada a los 2 años del 0,79% tras la embolia pulmonar<sup>200</sup>. Recientemente, un estudio observacional prospectivo (*Follow-up After Acute Pulmonary Embolism-FOCUS*) mostró una incidencia acumulada a los 2 años del 2,3% y 16,0% de HPTEC y trastornos post-EP, respectivamente, los cuales se asociaron con un riesgo más alto de rehospitalización y muerte<sup>201</sup>. Debido a la falta de concienciación sobre esta cuestión, algunos pacientes pueden tener un diagnóstico tardío de HPTEC que se clasifica inicialmente como embolia pulmonar aguda<sup>112</sup>. En este contexto, la guía actual no recomienda el seguimiento de los pacientes con embolia pulmonar mediante las técnicas habituales de imagen del árbol vascular pulmonar, sino la evaluación de la prueba índice empleada en el diagnóstico de la embolia pulmonar aguda para detectar signos de HPTEC. El ecocardiograma es la prueba diagnóstica de primera línea preferida para los pacientes con sospecha de HPTEC<sup>103</sup>.

Tras la embolia pulmonar aguda, hasta el 50% de los pacientes tienen defectos de perfusión persistentes, aunque su relevancia clínica no está clara<sup>202-204</sup>. Todos los pacientes con síntomas atribuibles a depósitos postrombóticos en las arterias pulmonares se consideran pacientes con EPTEC, con o sin HP<sup>54</sup>. Mientras que la disnea persistente es común tras una embolia pulmonar aguda<sup>205</sup>, la prevalencia de la EPTEC sin HP se desconoce y requiere más investigación (véase la sección 10.1). Un estudio sobre el cribado de la HPTEC tras la embolia pulmonar aguda detectó mediante ecocardiografía un número escaso de diagnósticos de HPTEC en pacientes asintomáticos<sup>206</sup>. La guía actual sobre embolia pulmonar recomienda considerar pruebas diagnósticas adicionales para los pacientes con factores de riesgo de HPTEC en el seguimiento a los 3-6 meses<sup>103,207</sup>. Las estrategias para la detección temprana de la HPTEC tras la embolia pulmonar aguda se basan en la identificación de pacientes con riesgo aumentado<sup>208</sup>. Las estrategias no invasivas emplean la ecocardiografía para evaluar la HP y la imagen transversal para los defectos de perfusión persistentes en los pacientes con disnea persistente o de nueva aparición tras embolia pulmonar. No hay datos suficientes sobre el uso de TCED, TC pulmonar de sustracción con mapas de yodo o imagen de perfusión mediante RM tridimensional. Las escalas de puntuación, como los criterios de exclusión de HPTEC de Leiden<sup>206,209</sup>, se pueden emplear para tomar decisiones sobre la estrategia diagnóstica. La prueba de

esfuerzo cardiopulmonar puede identificar aspectos característicos de la limitación al ejercicio causada por enfermedad vascular pulmonar o sugerir un diagnóstico alternativo. El momento idóneo para la evaluación de los síntomas y detectar la HPTEC de manera temprana es a los 3-6 meses de la embolia pulmonar aguda, coincidiendo con la evaluación habitual del tratamiento anticoagulante, pero podría ser necesaria antes para pacientes muy sintomáticos o con un estado de deterioro<sup>54,103</sup>.

**Recomendaciones - tabla 3.** Recomendaciones sobre el cribado y la detección mejorada de la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Esclerosis sistémica</b>		
Para pacientes con esclerosis sistémica se recomienda una evaluación anual del riesgo de HAP <sup>183,186</sup>	I	B
Para pacientes adultos con esclerosis sistémica de más de 3 años de duración, una CVF ≥ 40% y una DLCO < 60%, se recomienda emplear el algoritmo DETECT para identificar a los pacientes asintomáticos con HAP <sup>173,186</sup>	I	B
Para pacientes con esclerosis sistémica y disnea de causa desconocida tras la evaluación no invasiva se recomienda el CCD para descartar la HAP <sup>185-187</sup>	I	C
Se debe considerar el riesgo de HAP basado en la evaluación combinada de los síntomas de disnea, ecocardiograma o PFP y la determinación de BNP/NT-proBNP para pacientes con esclerosis sistémica <sup>172,173,186,188,190</sup>	Ila	B
Se debe considerar la implementación de protocolos para evaluar el riesgo de HAP en los hospitales que atienden a pacientes con esclerosis sistémica	Ila	C
Para pacientes sintomáticos con esclerosis sistémica se puede considerar el ecocardiograma de esfuerzo o la PECP o RMC para tomar decisiones sobre la necesidad de CCD	Ilb	C
Para pacientes con ETC y superposición de características de esclerosis sistémica se puede considerar la evaluación anual del riesgo de HAP	Ilb	C
<b>HPTEC/EPTEC</b>		
Para pacientes con disnea persistente o de nueva aparición tras embolia pulmonar se recomiendan pruebas diagnósticas adicionales para la detección de HPTEC/EPTEC <sup>103</sup>	I	C
Para pacientes sintomáticos con defectos de perfusión pulmonar no coincidentes después de 3 meses de tratamiento anticoagulante para embolia pulmonar aguda, se recomienda la derivación de los pacientes a un centro de HP/HPTEC tras valorar los resultados del ecocardiograma, títulos de BNP/NT-proBNP y/o PECP <sup>203,206</sup>	I	C
<b>Otros</b>		
Se recomienda aconsejar sobre el riesgo de HAP y el cribado anual en individuos portadores de mutaciones causantes de HAP y familiares de primer grado de pacientes con HAPH <sup>33</sup>	I	B

Continúa

Para pacientes referidos a trasplante de hígado se recomienda el ecocardiograma como prueba de cribado de la HP	I	C
Se debe considerar pruebas adicionales (ecocardiograma, títulos de BNP/NT-proBNP, PFP y/o PECP) para el cribado de la HAP en pacientes con ETC, hipertensión portal o VIH <sup>172</sup>	Ila	B

BNP: péptido natriurético de tipo B; CCD: cateterismo cardiaco derecho; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; EPTEC: enfermedad pulmonar tromboembólica crónica; ETC: enfermedad del tejido conectivo; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PFP: prueba de función natural; RMC: resonancia magnética cardiaca; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.  
<sup>a</sup>Clase de recomendación.  
<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (GRUPO 1)

### 6.1. Características clínicas

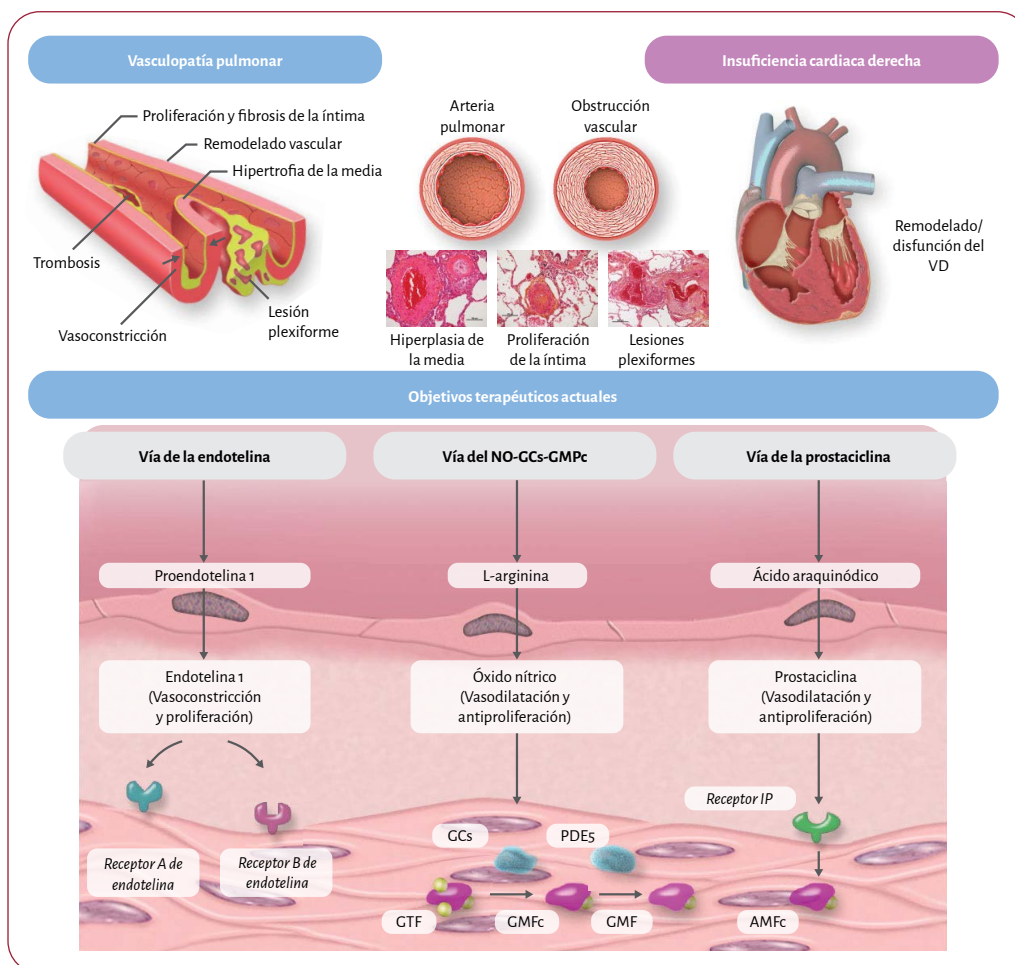
Los síntomas de HAP son inespecíficos y se relacionan fundamentalmente con la disfunción progresiva del VD (véase la

sección 5.1.1) como consecuencia de vasculopatía pulmonar progresiva (figura 7). La manifestación de la HAP puede estar modificada por enfermedades asociadas a la HAP y comorbilidades. En la sección 7 se encuentran descripciones más detalladas de los subgrupos de HAP.

### 6.2. Gravedad y evaluación del riesgo

#### 6.2.1. Parámetros clínicos

La evaluación clínica es una parte fundamental de la exploración de los pacientes con HAP ya que proporciona información valiosa para determinar la gravedad de la enfermedad, mejorías, deterioro o estabilidad. En el seguimiento es importante la información sobre cambios en la FC-OMS (tabla 15), episodios de dolor torácico, arritmias, hemoptisis, síncope y signos de insuficiencia cardiaca derecha. En la exploración física se debe evaluar la frecuencia y el ritmo cardiacos, la presión arterial, cianosis, venas yugulares agrandadas, edema, ascitis y derrames pleurales. La CF-OMS es uno de los predictores más fuertes de la supervivencia, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento<sup>210-212</sup> y el empeoramiento de la CF-OMS es un de los indicadores más alarmantes de la progresión de la enfermedad, que requiere pruebas adicionales para identificar la causa o causas del deterioro clínico<sup>210,213,214</sup>.



**Figura 7.** Fisiopatología y objetivos terapéuticos actuales de la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1). AMFc: adenosín monofosfato cíclico; GCs: guanilato ciclasa soluble; GMPc: monofosfato de guanosina cíclico; GTF5': guanósín trifosfato 5'; NO: óxido nítrico; PDE5: fosfodiesterasa tipo 5; Receptor IP: receptor I2 de prostaciclina.

**Tabla 15.** Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar

Clase	Descripción <sup>a</sup>
CF-OMS I	Pacientes con HP pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope
CF-OMS II	Pacientes con HP que produce una ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope
CF-OMS III	Pacientes con HP que produce una marcada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La menor actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope
CF-OMS IV	Pacientes con HP e incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de IC derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física

CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; HP: hipertensión pulmonar; IC: insuficiencia cardíaca.

<sup>a</sup>La clasificación de la HP modificada según la clasificación funcional de la *New York Heart Association* y de la OMS (1998)<sup>147</sup>.

### 6.2.2. Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen cardíaca desempeñan un papel esencial en el seguimiento de los pacientes con HAP. Se han propuesto varios parámetros ecocardiográficos y de RMC para monitorizar la función del VD durante el curso de la HAP. La tabla S2 del material adicional proporciona una lista de parámetros de imagen y valores de corte relativos asociados con el aumento o la disminución del riesgo de eventos adversos.

#### 6.2.2.1. Ecocardiografía

La ecocardiografía es una modalidad de imagen ampliamente utilizada que se puede realizar a pie de cama. El examen ecocardiográfico de alta calidad realizado por especialistas en HP es esencial para reducir la variabilidad intraobservador e interobservador. Hay que recordar que la PAPs estimada en reposo no tiene valor pronóstico y es irrelevante para la toma de decisiones terapéuticas<sup>212,215,216</sup>. Un aumento de las PAPs no refleja necesariamente la progresión de la enfermedad ni una disminución tampoco refleja necesariamente una mejoría.

Aunque la geometría del corazón derecho es compleja, las variables ecocardiográficas de las dimensiones reales del corazón derecho, que incluyen la descripción de las áreas del VD y AD y el índice de excentricidad del VI, proporcionan información clínica útil en la HAP<sup>217,218</sup>. La disfunción del VD se puede evaluar con la medición del cambio fraccional del área, TAPSE, Doppler tisular y deformación o *strain* miocárdico con *speckle-tracking* bidimensional de la movilidad de la pared libre del VD; todos ellos representan índices isovolumétricos y de la fase de eyección de la insuficiencia de bombeo del VD inducida por la carga<sup>219-224</sup>. Los fundamentos que respaldan estas mediciones son firmes ya que mediante la medición de la función sistólica del VD se evalúa la adaptación de la contractilidad del VD al aumento de la poscarga y la dimensión aumentada del corazón derecho y la dilatación

de la vena cava inferior reflejan un fallo de este mecanismo, por lo que se puede detectar una falta de adaptación<sup>225</sup>. La gradación del derrame pericárdico y de la insuficiencia tricuspídea (RT) permite explorar adicionalmente la sobrecarga del VD y tiene relevancia pronóstica en estos pacientes<sup>218,226-228</sup>. Todas estas variables son fisiológicamente interdependientes y su combinación, más que su evaluación aislada, proporciona información pronóstica adicional<sup>223</sup>.

La ecocardiografía permite medir también parámetros combinados, como el cociente TAPSE/PAPs, que está estrechamente ligado al acoplamiento VD-AP y predice resultados<sup>96,97</sup>. La medición ecocardiográfica del tamaño del VD y la AD combinada con el índice de excentricidad del VI es crucial para evaluar el remodelado inverso del VD, como un nuevo marcador de la eficacia del tratamiento<sup>220,229</sup>. La ecocardiografía tridimensional puede lograr mejores estimaciones que el ecocardiograma bidimensional estándar, no obstante, se ha reportado la infraestimación de volúmenes y fracción de eyección, y, por otra parte, quedan aspectos técnicos sin resolver<sup>230</sup>.

#### 6.2.2.2. Resonancia magnética cardíaca

El papel de la RMC en la evaluación de los pacientes con HAP se ha investigado en varios estudios que mostraron que los volúmenes del VD, FEVD y el volumen latido son factores pronósticos determinantes en la HAP<sup>225,231-236</sup>. Las mediciones iniciales con RMC aportaron un valor pronóstico adicional a las escalas de riesgo actuales<sup>231,232</sup>. Así mismo, la evaluación del riesgo en el seguimiento al año basada en la RMC fue como mínimo igual a la basada en el cateterismo derecho<sup>237</sup>. Las variables empleadas en la RMC para la evaluación del riesgo basada en la literatura actual se recogen en la tabla 16<sup>117,225,231-235,237</sup>. Los valores de corte para el índice de volumen latido (iVS) se basan en datos consensuados publicados en la literatura<sup>238</sup>; un cambio de 10 ml del volumen latido (volumen telediastólico del VI-volumen telesistólico del VI) durante el seguimiento se considera clínicamente significativo<sup>239</sup>. Varios estudios han demostrado la utilidad de la RMC para el seguimiento de los pacientes, ya que permite monitorizar el efecto del tratamiento y adaptar las estrategias terapéuticas en el momento idóneo para evitar el deterioro clínico<sup>240-242</sup>.

#### 6.2.3. Hemodinámica

La hemodinámica cardiopulmonar evaluada mediante cateterismo cardíaco derecho proporciona información pronóstica importante, tanto en el momento del diagnóstico como en el seguimiento<sup>129,212,213,216,238,243-245,247,248</sup>. Los métodos de estratificación del riesgo disponibles actualmente incluyen variables hemodinámicas: presión auricular derecha (PAD) y RVP en la escala REVEAL<sup>213,249,250</sup> y PAD, índice cardíaco y SvO<sub>2</sub> en la tabla de estratificación del riesgo de la ESC/ERS<sup>25,26</sup>. La PAPm proporciona poca información pronóstica, salvo en respondedores a la prueba de vasodilatación aguda<sup>129</sup>. Un reciente estudio realizado en Francia, en el que se combinaron parámetros clínicos y hemodinámicos, mostró que la CF-OMS, PM6M, PAD e iSV (pero no SV ni SvO<sub>2</sub>) son predictores independientes de los resultados<sup>238</sup>.

La tabla de estratificación del riesgo (tabla 16) se ha mejorado con la incorporación de criterios de iSV con valores de corte de > 38 ml/m<sup>2</sup> y < 31 ml/m<sup>2</sup> para un estado de riesgo bajo o alto, respectivamente<sup>238</sup>.

**Tabla 16.** Evaluación completa del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar (modelo en tres niveles)

Determinantes del pronóstico (mortalidad estimada a un año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Riesgo alto (> 20%)
<b>Observaciones clínicas y variables modificables</b>			
Signos de insuficiencia cardiaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas y manifestaciones clínicas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional <sup>a</sup>	Síncope repetido <sup>b</sup>
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M <sup>c</sup>	> 440 m	165-440 m	< 165 m
PECP	VO <sub>2</sub> pico > 15 ml/min/kg (> 65% previsto) VE/VCO <sub>2</sub> > 36	VO <sub>2</sub> pico 11-15 ml/min/kg (35-65% previsto) VE/VCO <sub>2</sub> 36-44	VO <sub>2</sub> pico < 11 ml/min/kg (< 35% previsto) VE/VCO <sub>2</sub> > 44
Biomarcadores: BNP o NT-proBNP <sup>d</sup>	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-800 ng/l NT-proBNP 300-1100 ng/l	BNP > 800 ng/l NT-proBNP > 1100 ng/l
Ecocardiografía	Área AD < 18 cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs > 0,32 mm/mmHg Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs 0,19-0,32 mm/mmHg Derrame pericárdico mínimo	Área AD > 26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg Derrame pericárdico moderado o grande
RMC <sup>e</sup>	FEVD > 54% iSV > 40 ml/m <sup>2</sup> iVTSVD < 42 ml/m <sup>2</sup>	FEVD 37-54% iSV 26-40 ml/m <sup>2</sup> iVTSVD 42-54 ml/m <sup>2</sup>	FEVD < 37% iSV < 26 ml/m <sup>2</sup> iVTSVD > 54 ml/m <sup>2</sup>
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup> iSV > 38 ml/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m <sup>2</sup> iSV 31-38 ml/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m <sup>2</sup> iSV < 31 ml/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

AD: auricular derecha; BNP: péptido natriurético de tipo B; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar; IC: índice cardiaco; iSV: índice volumen latido; iVTSVD: índice de volumen telesistólico ventricular derecho; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PAD: presión auricular derecha; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardiaca; SvO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; VE/VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno.

<sup>a</sup>Síncope ocasional durante ejercicio intenso o síncope ortostático ocasional en pacientes estables.

<sup>b</sup>Episodios repetidos de síncope, incluso con actividad física ordinaria o leve.

<sup>c</sup>Observe que la PM6M depende de la edad, la talla y la carga de comorbilidades.

<sup>d</sup>Con el objeto de buscar la concordancia con el modelo de cuatro niveles recogido en la tabla 18, los valores de corte de BNP y NT-proBNP se han actualizado con base en datos del registro REVEAL, reconociendo que los estudios europeos de validación usaron los valores de corte originales publicados en la guía de 2015<sup>274,292,293,295,296,302</sup>.

<sup>e</sup>Los parámetros de RMC se adaptaron de la sección 6.2.2.2.

No se ha determinado el momento idóneo para el cateterismo derecho de seguimiento. Algunos centros realizan regularmente una evaluación invasiva de seguimiento, mientras que otros la realizan por indicación clínica y no hay evidencia de que alguna de estas estrategias se asocie con mejores resultados (tabla 17).

#### 6.2.4. Capacidad de ejercicio

La prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) es la técnica más usada en centros de HP para medir la capacidad de ejercicio. Es una prueba sencilla, económica y ampliamente aceptada por pacientes, profesionales sanitarios y agencias de medicamentos como una variable importante y validada en la HP. Al igual que otras pruebas de HP, los resultados de la PM6M se deben interpretar teniendo en cuenta el contexto clínico. En la PM6M influyen varios factores, como el sexo, la edad, la talla, el peso, las comorbilidades, la necesidad de oxígeno, la curva de aprendizaje y la motivación. Los resultados de la prueba se presentan normalmente en

distancias absolutas (metros), en lugar de en porcentajes de valores predichos. Los cambios en la PM6M es uno de los parámetros más empleados en estudios clínicos dedicados a la HAP como criterio de valoración principal, criterio secundario clave o como un componente de deterioro clínico<sup>251</sup>. Una investigación reciente mostró que los mejores valores de corte absolutos para la mortalidad al año y la supervivencia al año fueron 165 m y 440 m, respectivamente<sup>252</sup>. Para variables clínicas principales (mortalidad y supervivencia), un mejor resultado en la PM6M tiene menos valor predictivo que el deterioro en el test.<sup>250,252,253</sup> Estas observaciones coinciden con los resultados de estudios clínicos y registros<sup>254,255</sup>; no obstante, no hay un único umbral que se pueda aplicar a todos los pacientes<sup>256</sup>. Algunos estudios señalan que el uso adicional de mediciones de la SaO<sub>2</sub> mediante pulsioximetría y de la respuesta de la frecuencia cardiaca puede mejorar el valor predictivo de la prueba<sup>246,257</sup>. La hipoxemia observada durante la PM6M se asocia con una menor supervivencia, aunque este hallazgo no se ha confirmado todavía en estudios multicéntricos a gran escala.



**Tabla 17.** Propuesta de planificación y evaluación para el seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

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

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

Verde: está indicado; amarillo: debe considerarse; anaranjado: puede considerarse.

<sup>a</sup>Los intervalos deben ajustarse a las necesidades del paciente, etiología de la HAP, categoría de riesgo, variables demográficas y comorbilidades.

<sup>b</sup>Las pruebas básicas de laboratorio incluyen recuento sanguíneo, INR (en pacientes tratados con AVK), creatinina sérica, sodio, potasio, ASAT/ALAT, bilirrubina y BNP/NT-proBNP.

<sup>c</sup>Pruebas de laboratorio adicionales (p. ej., TSH, troponina, ácido úrico, estado del hierro, etc.) dependiendo de las circunstancias clínicas.

<sup>d</sup>Se debe determinar los gases arteriales al inicio, pero se podrían sustituir por pulsioximetría en el seguimiento de pacientes estables.

La prueba de marcha con carga progresiva (ISWT) es una alternativa para evaluar a los pacientes con HAP durante ejercicio máximo. Comparada con la PM6M, la ISWT ofrece la ventaja potencial de no tener un efecto límite, manteniendo la simplicidad de una prueba de marcha, al contrario que la PECP. No obstante, la experiencia de esta prueba en la HP sigue siendo escasa<sup>258</sup>.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar es una técnica no invasiva para la evaluación de la capacidad funcional y la limitación al ejercicio.

Normalmente se realiza como una prueba de ejercicio máximo y es segura incluso en pacientes con una limitación importante al ejercicio<sup>259,260</sup>. La mayoría de los centros de HP emplean el esfuerzo incremental con protocolo en rampa, aunque esta prueba no ha sido estandarizada para esta población de pacientes. Tres estudios con suficiente poder para el análisis multivariable han demostrado la capacidad pronóstica del pico de  $VO_2$  y  $VE/VCO_2$ <sup>261-263</sup>. El pico de  $VO_2$  asociado al iSV proporcionó información útil para mejorar la estratificación de los pacientes con HAP y riesgo intermedio<sup>264</sup>. No obstante, el valor añadido de la PECP sobre las variables clínicas y hemodinámicas que se emplean habitualmente permanece en buena medida inexplorado.

### 6.2.5. Marcadores bioquímicos

Se han realizado esfuerzos considerables para identificar biomarcadores adicionales de la enfermedad vascular pulmonar relacionados con el pronóstico<sup>265-272</sup>, el diagnóstico y la diferenciación de subtipos de HP<sup>270,273-276</sup>, además de la respuesta al tratamiento de HAP<sup>266</sup>. Las nuevas proteínas asociadas a la HAP y al remodelado vascular incluyen las proteínas morfogenéticas óseas 9 y 10 y la proteína tumoral controlada traslacionalmente (TCTP)<sup>270,277,278</sup>. El cribado proteómico en la HAPI y la HAPH per-

mitió identificar un panel de múltiples marcadores con información pronóstica adicional a la escala de riesgo REVEAL<sup>271</sup>. Otro estudio mostró que el desarrollo temprano de HAP asociada a esclerosis sistémica se predijo por los altos niveles circulantes del receptor 4 de quimiocina CXC en pacientes con esclerosis sistémica<sup>276</sup>. No obstante, ninguno de estos biomarcadores se ha introducido en la práctica clínica.

Por ello, el BNP y el NT-proBNP siguen siendo los únicos biomarcadores empleados habitualmente en los centros de HP porque se correlacionan con el estrés miocárdico y proporcionan información diagnóstica<sup>279</sup>. Estos biomarcadores no son específicos de la HP ya que pueden estar elevados en otras formas de enfermedad cardiaca y presentan una gran variabilidad. Los valores de corte propuestos previamente de BNP (< 50, 50-300 y > 300 ng/l) y NT-proBNP (< 300, 300-1400 y > 1400 ng/l) para el riesgo bajo, intermedio o alto, respectivamente, en el modelo de evaluación del riesgo basal y durante el seguimiento de la ESC/ERS tienen valor pronóstico para los resultados a largo plazo y se pueden emplear para predecir la respuesta al tratamiento<sup>266</sup>. Los valores de corte mejorados de BNP (< 50, 50-199, 200-800 y > 800 ng/l) y NT-pro-BNP (< 300, 300-649, 650-1100 y > 1100 ng/l) para el riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto, respectivamente, se han introducido recientemente como parte del modelo de estratificación del riesgo en cuatro niveles (véase la sección 6.2.7)<sup>280</sup>.

### 6.2.6. Resultados referidos por el paciente

La medida de los resultados referidos por el paciente (PROM) es un término para los aspectos de la salud «autorreferidos» por el paciente. Se refiere a la experiencia de vivir con HP y su impacto en los pacientes y sus cuidadores, abarcando cuestiones relacionadas con los síntomas, aspectos intelectuales, psicosociales,



espirituales y objetivos relativos a la enfermedad y su tratamiento. Pese a los avances terapéuticos que mejoran la supervivencia, los pacientes con HAP presentan una serie de síntomas inespecíficos pero debilitantes que afectan a su calidad de vida relacionada con la salud<sup>281,282</sup>.

Las medidas de los resultados referidos por el paciente siguen siendo una herramienta infrutilizada. Se debe emplear herramientas validadas en pacientes con HAP para evaluar individualmente la calidad de vida relacionada con la salud<sup>282,283</sup>. Se ha tenido que depender de cuestionarios genéricos que, aunque fueron estudiados en pacientes con HAP, carecen de sensibilidad para detectar cambios en la enfermedad<sup>284,285</sup>. Para abordar esta cuestión se han desarrollado y validado instrumentos para medir la calidad de vida relacionada con la salud específicos para la HP [p. ej., *Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR)*<sup>286</sup>, *emPHasis-10*<sup>282,287</sup>, *Living with Pulmonary Hypertension*<sup>288</sup> y *Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT)*]<sup>289</sup>. Mediante estos cuestionarios específicos de la enfermedad se evalúa el estado funcional, el deterioro clínico y el pronóstico de la HAP y son más sensibles a las diferencias del estado de riesgo que los cuestionarios genéricos<sup>290,291</sup>. Además, las escalas de calidad de vida relacionada con la salud proporcionan información pronóstica independiente<sup>287</sup>.

### 6.2.7. Evaluación pronóstica completa, evaluación del riesgo y objetivos del tratamiento

En la GPC ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la HP, la evaluación del riesgo se basaba en múltiples parámetros integrados en un modelo de tres niveles para clasificar a los pacientes con riesgo bajo, intermedio o alto de muerte. Originalmente, estos niveles se basaban en tasas estimadas de mortalidad al año de < 5%, 5-10% y > 10%, respectivamente<sup>25,26</sup>. Desde entonces, datos de registros muestran que las tasas observadas de mortalidad al año en los grupos de riesgo intermedio y alto pueden ser más altas de lo previsto (hasta el 20% en el grupo de riesgo intermedio y > 20% en el de riesgo alto). Consecuentemente, estas cifras se han actualizado en el modelo de riesgo revisado de tres niveles (tabla 16)<sup>292-294</sup>.

Varios modelos abreviados de la clasificación de riesgo de la ESC/ERS de 2015 se han introducido y validado independientemente usando los resultados del *Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry (SPAHR)*,<sup>292</sup> del *Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for PH (COMPERA)*<sup>293</sup> y del *French PH Registry (FPHR)*<sup>295</sup>. Además, se han desarrollado otras herramientas de estratificación del riesgo a partir del estudio US REVEAL, como el

calculador de riesgo REVEAL 2.0 y la versión abreviada REVEAL Lite<sup>249,296</sup>. En todos estos estudios la CF-OMS, la PM6M y la concentración de BNP/NT-proBNP resultaron ser las variables con el valor predictivo más alto.

La mayor limitación de la clasificación del riesgo en tres niveles de la ESC/ERS (2015) es que el 60-70% de los pacientes se clasifican en el grupo de riesgo intermedio<sup>292,293-295,297-303</sup>. Se ha intentado subclasificar el grupo de riesgo intermedio mediante una puntuación media modificada de la ecuación del estudio SPAHR (con valores de corte de 1,5-1,99 para el riesgo bajo-intermedio y 2,0-2,49 para el riesgo intermedio-alto), en la que el grupo de riesgo intermedio-alto se asoció con una peor supervivencia<sup>302</sup>. Se ha intentado, además, mejorar la estratificación del riesgo investigando el valor añadido de nuevos biomarcadores<sup>304</sup> o con la medición de la estructura y la función cardíacas mediante ecocardiografía y RMC<sup>231,305,306</sup>. En otras estrategias se ha incorporado la función renal<sup>307</sup> o se ha combinado la PM6M con el cociente TAPSE/PAPs<sup>96,97</sup>; no obstante, estas estrategias todavía tienen que ser validadas.

Recientemente, dos registros evaluaron un sistema de clasificación del riesgo en cuatro niveles basado en valores de corte mejorados para la CF-OMS, la PM6M y la concentración de NT-proBNP (tabla 18)<sup>280,308</sup>. En ellos se clasificó a los pacientes como teniendo un riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto o alto. En conjunto, los estudios incluyeron a más de 4.000 pacientes con HAP y mostraron que el modelo de cuatro niveles era, como mínimo, tan efectivo como el modelo de tres niveles para la predicción de la mortalidad. El modelo de cuatro niveles predijo la supervivencia en pacientes con HAPI, HAPH, HAPD e HAP asociada a ETC (incluido el subgrupo con esclerosis sistémica) y en pacientes con HP asociada a hipertensión portal. Las tasas observadas de mortalidad al año en el modelo de cuatro niveles fueron del 0-3%, 2-7%, 9-19% y > 20%, respectivamente. Comparado con el modelo de tres niveles, el modelo de cuatro niveles fue más sensible a los cambios entre el riesgo basal y el seguimiento, que se asociaron con cambios en el riesgo de mortalidad a largo plazo. La mayor ventaja del modelo de cuatro niveles frente al modelo de tres niveles es la discriminación en el grupo de riesgo intermedio que ayuda a tomar decisiones sobre el tratamiento (véase la sección 6.3.4). Por estas razones, el modelo de cuatro niveles se incluye en el algoritmo actualizado de tratamiento (véase la figura 9). No obstante, se mantiene el modelo de tres niveles de riesgo para la evaluación inicial que debe ser completa e incluir variables ecocardiográficas y hemodinámicas, para las que no se han establecido por el momento valores de corte en el modelo de riesgo de cuatro niveles.

**Tabla 18.** Variables empleadas para calcular el riesgo según el modelo simplificado en cuatro niveles

Determinantes del pronóstico	Riesgo bajo	Riesgo intermedio-bajo	Riesgo intermedio-alto	Riesgo alto
Puntos asignados	1	2	3	4
CF-OMS	I o II <sup>a</sup>	–	III	IV
PM6M, m	> 440	320-440	165-319	< 165
BNP o NT-proBNP <sup>a</sup> , ng/l	< 50 < 300	50-199 300-649	200-800 650-1100	> 800 > 1100

BNP: péptido natriurético de tipo B; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos.

El riesgo se calcula dividiendo la suma de todos los grados entre el número de variables, redondeando el resultado hasta el siguiente número entero.

<sup>a</sup>A la CF-OMS I y II se le asigna un punto ya que ambas se asocian con una buena supervivencia a largo plazo.

En varios estudios se identificó la CF-OMS, la PM6M y la concentración de BNP/ NT-proBNP como los predictores pronósticos más potentes<sup>293,295,296</sup>. En los métodos abreviados de evaluación del riesgo la falta de una variable es una limitación importante. El calculador de riesgo REVEAL Lite 2 proporciona una predicción precisa aunque no se disponga de una variable (CF-OMS, PM6M o BNP/NT-proBNP), pero pierde precisión cuando faltan dos de estas variables<sup>293,296</sup>. El modelo original de tres niveles de riesgo de los estudios SPAHR/COMPERA se desarrolló con al menos dos variables disponibles, mientras que el modelo de cuatro niveles se desarrolló y validó en pacientes en los que se disponía de las tres variables. Por lo tanto, se recomienda usar al menos estas tres variables para la estratificación del riesgo. No obstante, se podrían usar dos componentes cuando falte alguna variable, especialmente si se combina un criterio funcional (CF-OMS o PM6M) con la concentración de BNP o NT-proBNP<sup>296</sup>.

En su conjunto, los estudios disponibles respaldan una estrategia basada en el riesgo y el tratamiento dirigido por objetivos para los pacientes con HAP, en los que alcanzar y/o mantener un nivel de riesgo bajo es favorable y recomendable (cuarta pregunta narrativa; sección 6.1 del material adicional)<sup>298,300,303,309,310</sup>. Para la estratificación del riesgo durante el diagnóstico se recomienda el uso del modelo de tres niveles de riesgo, teniendo en cuenta el mayor número posible de factores (tabla 16), con un énfasis especial en el tipo de enfermedad, la CF-OMS, la PM6M, la concentración de BNP/NT-proBNP y los parámetros hemodinámicos.

**Recomendaciones - tabla 4.** Recomendaciones para evaluar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda evaluar la gravedad de la enfermedad de los pacientes con HAP a partir del panel de datos derivados de la evaluación clínica, prueba de esfuerzo, biomarcadores, ecocardiografía y evaluación hemodinámica <sup>212,213,216,249,292,293,295,296,302,307</sup>	I	B
Se recomienda alcanzar y mantener un perfil de riesgo bajo como objetivo del tratamiento médico óptimo de los pacientes con HAP <sup>210,212,213,216,298,300,303,309,310</sup>	I	B
Se recomienda emplear el modelo de tres niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto) para la estratificación del riesgo en el momento del diagnóstico, teniendo en cuenta todos los datos disponibles, incluida la evaluación hemodinámica <sup>292,293,295</sup>	I	B
Durante el seguimiento se recomienda el uso de un modelo de cuatro niveles para la estratificación del riesgo (bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto) basado en la CF-OMS, la PM6M y la concentración de BNP/NT-proBNP, teniendo en cuenta otras variables cuando sea preciso <sup>280,308</sup>	I	B
En algunas etiologías de la HAP y en pacientes con comorbilidades se debe considerar la optimización del tratamiento de manera individual, admitiendo que no siempre es posible un perfil de riesgo bajo <sup>293,294,299,311</sup>	IIa	B

BNP: péptido natriurético de tipo B; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; HAP: hipertensión arterial pulmonar; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Durante el seguimiento se recomienda el modelo de cuatro niveles (tabla 18) como herramienta básica para la estratificación del riesgo, pero se debe considerar variables adicionales cuando sea preciso, especialmente pruebas de imagen de corazón derecho y parámetros hemodinámicos. En todo momento se debe considerar los factores individuales, como la edad, el sexo, el tipo de enfermedad, las comorbilidades y la función renal.

### 6.3. Tratamiento

Según la definición hemodinámica revisada, la HAP se puede diagnosticar en pacientes con una PAPm > 20 mmHg y una RVP > 2 UW. Sin embargo, la eficacia de los fármacos aprobados para la HAP solo se ha demostrado en pacientes con una PAPm ≥ 25 mmHg y una RVP >3 UW (véase la tabla S1 del material adicional). No hay datos disponibles sobre la eficacia de los fármacos aprobados para la HAP en pacientes cuya PAPm es < 25 mmHg y cuya RVP es < 3 UW. Por lo tanto, la eficacia de los tratamientos farmacológicos aprobados para la HAP no se ha establecido en estos pacientes. Lo mismo ocurre en los pacientes con HP durante el ejercicio, quienes, por definición, no cumplen los criterios diagnósticos de la HAP. Los pacientes con riesgo alto de desarrollar HAP, por ejemplo, los pacientes con esclerosis sistémica o familiares de pacientes con HAPI, se deben derivar a un centro de HP para tomar decisiones terapéuticas en función de cada paciente.

#### 6.3.1. Medidas generales

El tratamiento de los pacientes con HAP requiere una estrategia integral y una atención multidisciplinaria. Aparte del tratamiento farmacológico de la HAP, otras medidas generales y la atención en situaciones especiales son componentes esenciales del tratamiento óptimo integral de los pacientes. En este contexto, las consecuencias sistémicas y la insuficiencia cardíaca derecha, que suelen contribuir a la carga de la enfermedad, se deben tratar adecuadamente<sup>119</sup>.

##### 6.3.1.1. Actividad física y rehabilitación supervisada

En la edición de 2015 se proponía aconsejar a los pacientes con HAP a mantenerse físicamente activos en la medida que lo permitía los síntomas<sup>25,26</sup>. Desde entonces, varios estudios han demostrado el impacto positivo del entrenamiento físico en la capacidad de ejercicio (PM6M) y la calidad de vida<sup>312-316</sup>. Un ECDA a gran escala realizado en once centros de diez países europeos, que incluyó a 116 pacientes con HAP/HPTEC tratados con fármacos para la HAP, mostró una mejoría significativa en la PM6M de 34.1 + 8.3 m, la calidad de vida, la CF-OMS y la VO<sub>2</sub> pico comparado con la atención estándar<sup>315</sup>. Puesto que la mayoría de los estudios incluyeron a pacientes que estaban estables durante el tratamiento médico, los pacientes con HAP deben recibir tratamiento farmacológico óptimo y tener un estado clínico estable antes de participar en un programa de rehabilitación supervisada. La implementación de programas de rehabilitación especializados para los pacientes con HP mejorará el acceso de los pacientes a este tipo de intervención<sup>317</sup>.

##### 6.3.1.2. Anticoagulación

Varias razones justifican que se considere la anticoagulación para los pacientes con HAP. Estudios histopatológicos de pacientes con HAP han mostrado trombosis *in situ* en vasos pulmonares. Los pacientes con cardiopatías congénitas

o aneurismas de las arterias pulmonares pueden desarrollar trombosis en las arterias pulmonares centrales. Se han detectado anomalías en el sistema de coagulación y fibrinólisis que indican un estado de procoagulación en pacientes con HAP<sup>318</sup>. No existen datos de estudios aleatorizados sobre la anticoagulación en pacientes con HAP y los resultados de registros son contradictorios. El análisis del registro más grande realizado hasta la fecha indica un beneficio potencial para la supervivencia asociado a la anticoagulación en pacientes con HAP<sup>319</sup>, pero este hallazgo no se ha confirmado en otros estudios<sup>320</sup>. En dos metanálisis recientes se llegó a la conclusión de que el uso de anticoagulantes puede mejorar la supervivencia de los pacientes con HAP<sup>321,322</sup>, pero ninguno de los estudios incluidos en el análisis tenía una metodología rigurosa. Pese a la falta de evidencia, los datos de registros obtenidos entre 2007 y 2016 muestran que la anticoagulación se usó en el 43% de los pacientes con HAP<sup>293</sup>. En la HAP asociada a esclerosis sistémica, los datos de registros y metanálisis indican de manera uniforme que la anticoagulación puede ser perjudicial<sup>320-322</sup>. En cuanto a las cardiopatías congénitas, tampoco se han realizado ECDAs sobre la anticoagulación. No hay consenso sobre el uso de anticoagulantes en pacientes con vías intravenosas permanentes para el tratamiento con análogos de la prostaciclina, que generalmente depende de la práctica del centro.

Debido a que la anticoagulación se asocia con un riesgo hemorrágico aumentado y dada la falta de datos firmes, no se han establecido recomendaciones generales a favor o en contra del uso de anticoagulantes en pacientes con HAP, por lo que la toma de decisiones se debe realizar en función de cada paciente.

### 6.3.1.3. Diuréticos

La insuficiencia cardíaca derecha se asocia con la retención sistémica de fluidos, flujo sanguíneo renal reducido y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Las presiones de llenado aumentadas del corazón derecho se transmiten a las venas renales aumentando la presión hidrostática intersticial y tubular en el riñón encapsulado, lo cual disminuye la tasa de filtrado glomerular neta y el aporte de oxígeno<sup>119</sup>.

Uno de los objetivos clave del tratamiento de los pacientes con HP es evitar la retención de fluidos. Una vez que estos pacientes desarrollan signos de insuficiencia cardíaca derecha y edema, se recomienda restringir la ingesta de fluidos y el uso de diuréticos. Las tres clases de diuréticos más importantes—diuréticos de asa, tiazidas y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides—se usan en monoterapia o combinados dependiendo de la necesidad clínica del paciente y de la función renal. Los pacientes que requieren tratamiento diurético deben vigilar regularmente su peso corporal y solicitar atención médica en caso de aumento de peso. La estrecha colaboración entre los pacientes, los centros de HP, especialmente el personal de enfermería, y los médicos de atención primaria desempeña un papel crucial. La función renal y los electrolitos séricos se deben monitorizar regularmente y se debe evitar la depleción de volumen intravascular ya que puede causar una disminución subsiguiente del gasto cardíaco y de la presión arterial sistémica. Los médicos deben tener en mente que la retención de fluidos y el edema no tienen que ser necesariamente una señal de insuficiencia cardíaca derecha, ya que también pueden ser efectos secundarios del tratamiento de la HAP<sup>323</sup>.

### 6.3.1.4. Oxígeno

Aunque la administración de oxígeno reduce la RVP y mejora la tolerancia al ejercicio de pacientes con HAP, no hay datos que indiquen que la terapia de oxígeno a largo plazo proporcione un beneficio prolongado durante el curso de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con HAP, excepto aquellos con cardiopatía congénita y cortocircuitos sistémico-pulmonares, tienen grados leves de hipoxemia arterial en reposo, a menos que tengan un foramen oval permeable. Hay datos que demuestran que la terapia nocturna con oxígeno no modifica la historia natural del síndrome de Eisenmenger avanzado<sup>324</sup>. Debido a la ausencia de datos firmes sobre el uso de oxígeno en pacientes con HAP, el tratamiento se guía por la evidencia derivada de pacientes con EPOC<sup>325</sup>; cuando la  $\text{PaO}_2$  es  $< 8$  kPa (60 mmHg; alternativamente  $\text{SaO}_2 < 92\%$ ) en al menos dos ocasiones, se recomienda a los pacientes tomar oxígeno para alcanzar una  $\text{PaO}_2 > 8$  kPa. La administración ambulatoria de oxígeno se puede considerar cuando haya evidencia de un beneficio sintomático y desaturación corregible durante el ejercicio<sup>326,327</sup>. La oxigenoterapia nocturna debe considerarse en caso de desaturación relacionada con el sueño<sup>328</sup>.

### 6.3.1.5. Fármacos cardiovasculares

No hay datos de estudios clínicos rigurosos sobre la utilidad y la seguridad de fármacos que son efectivos en la hipertensión sistémica o en la insuficiencia cardíaca izquierda, como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidores de la neprilisina/receptor de la angiotensina, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2, bloqueadores beta o ivabradina en pacientes con HAP. En este grupo de pacientes, estos fármacos pueden producir una caída de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca o de ambas potencialmente peligrosa. La eficacia de la digoxina o la digitoxina tampoco se ha documentado en la HAP, aunque estos fármacos podrían administrarse para reducir la frecuencia ventricular de los pacientes con HAP que desarrollan taquiarritmias auriculares.

### 6.3.1.6. Anemia y estado del hierro

El déficit de hierro es frecuente en pacientes con HAP y se define como una ferritina sérica  $< 100$   $\mu\text{g/l}$  o ferritina sérica de 100-299  $\mu\text{g/l}$  y una saturación de transferrina  $< 20\%$ <sup>329</sup>. Los mecanismos patológicos subyacentes son complejos<sup>330-333</sup>. En pacientes con HAP, el déficit de hierro se asocia con un deterioro de la función miocárdica, exacerbación de síntomas y un riesgo aumentado de mortalidad<sup>333,334</sup>. Con base en estos datos se recomienda la monitorización regular del estado del hierro (hierro sérico, ferritina, saturación de transferrina y receptores solubles de transferrina) en pacientes con HAP.

Para pacientes con anemia ferropénica grave ( $\text{Hb} < 7-8$  g/dl) se recomienda la administración de suplementos intravenosos<sup>335-337</sup>. Las formulaciones orales con sulfato ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), gluconato ferroso y fumarato ferroso frecuentemente se toleran mal y su eficacia puede ser menor en pacientes con HAP<sup>330,331</sup>. El maltol férrico es una nueva formulación oral de hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) y maltol. Un estudio pequeño sin enmascaramiento mostró una buena tolerancia y eficacia en pacientes con HP grave y anemia por déficit de hierro leve-moderada<sup>338</sup>. En cambio, en dos estudios aleatorizados pequeños con grupos cruzados, la administración de suplementos de hierro durante 12 semanas a pacientes con HAP sin

anemia no se asoció con un beneficio clínico significativo<sup>339</sup>. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados y con grupo de control que comparen suplementos de hierro orales e intravenosos para pacientes con HAP.

### 6.3.1.7. Vacunación

Como medida general, se recomienda la inmunización de pacientes con HAP al menos contra la gripe, neumonía neumocócica y SARS-CoV-2.

### 6.3.1.8. Apoyo psicosocial

Tener un diagnóstico de HP—a menudo después de una larga espera—y experimentar las limitaciones físicas asociadas tienen un impacto importante en aspectos psicológicos, emocionales y sociales de los pacientes y sus familias. Los síntomas de depresión y ansiedad, así como trastornos de adaptación, tienen una alta prevalencia en los pacientes con HAP. Esta patología tiene también consecuencias graves en el trabajo y los recursos económicos de los pacientes<sup>281,340-344</sup>.

La comunicación empática y esperanzadora es esencial en los médicos que atienden a pacientes con HAP. La concienciación y el conocimiento de la enfermedad y las opciones de tratamiento motiva a los pacientes a participar en la toma de decisiones. Las herramientas diagnósticas de cribado son un elemento clave para identificar a los pacientes que requieren apoyo psicosocial o psiquiátrico, incluida medicación psiquiátrica<sup>345</sup> o asistencia social. Los grupos de apoyo a los pacientes también desempeñan un papel importante y se debe aconsejar a los pacientes que participen en ellos. Dado que la HAP es una enfermedad que limita la vida, es preciso planificar con antelación otras medidas de atención, como la derivación del paciente a un servicio de cuidados paliativos cuando sea necesario<sup>346</sup>.

### 6.3.1.9. Adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento médico es fundamental para la eficacia del tratamiento en la HAP. En general, los factores que afectan a la adherencia están relacionados con el paciente (factores demográficos, deterioro cognitivo, polifarmacia, reacciones adversas/efectos secundarios, salud psicológica, conocimientos sobre salud, comprensión del tratamiento y comorbilidades), relacionados con los profesionales médicos (experiencia, concienciación sobre las guías de práctica clínica y enfoque multidisciplinario) y relacionados con el sistema de salud (entorno laboral, acceso a tratamientos y costes)<sup>347</sup>.

Estudios recientes indican que la adherencia al tratamiento farmacológico de los pacientes con HAP no es óptima<sup>348,349</sup>. Dada la complejidad del tratamiento de la HAP, los efectos secundarios potenciales y los riesgos asociados con la interrupción del tratamiento, es necesario que un miembro del equipo multidisciplinario supervise periódicamente la adherencia para identificar la falta de adherencia y cualquier modificación del régimen de tratamiento por decisión espontánea del paciente o por consejo de médicos sin experiencia en este campo. Con el fin de promover la adherencia, es importante que los pacientes participen en la toma de decisiones y reciban información sobre las opciones de tratamiento y sus fundamentos, expectativas, efectos secundarios y las consecuencias potenciales de la falta de adherencia.

Los pacientes deben saber que cualquier cambio en el tratamiento requiere la participación del centro de HP.

## 6.3.2. Situaciones especiales

### 6.3.2.1. Embarazo y anticoncepción

**6.3.2.1.1. Embarazo.** Históricamente, el embarazo de mujeres con HAP y otras formas de HP grave se ha asociado con tasas de mortalidad materna de hasta el 56% y de mortalidad neonatal del 13%<sup>350</sup>. Los avances en el tratamiento de la HAP y las nuevas estrategias de atención durante el embarazo y el periodo periparto han reducido la mortalidad materna, aunque sigue siendo alta (11-25%)<sup>351-355</sup>. Por estas razones, en la edición anterior de la guía se recomendaba que las pacientes con HAP evitaran el embarazo<sup>25,26</sup>. No obstante, se han publicado datos de embarazos con resultados favorables de mujeres con HP, incluidas las mujeres con HAPI que responden al tratamiento con calcioantagonistas, entre otras<sup>353,354,356,357</sup>. De todos modos, el embarazo se sigue asociando con riesgos imprevisibles y con la posible progresión acelerada de la HP<sup>358</sup>. El estado de las mujeres con HP se puede deteriorar en cualquier momento durante o después del embarazo. Por lo tanto, es responsabilidad del médico informar a las pacientes sobre el riesgo del embarazo, de forma que las mujeres y su familia puedan tomar decisiones informadas.

Para las pacientes en las que la enfermedad no está bien controlada, lo cual se refleja en un perfil de riesgo intermedio o alto y signos de disfunción ventricular derecha, el riesgo de eventos adversos es alto; en caso de embarazo, deben recibir asesoramiento sobre la interrupción del embarazo. Para pacientes con enfermedad bien controlada, un perfil de riesgo bajo y parámetros hemodinámicos en reposo normales o casi normales que desean quedarse embarazadas se recomienda el asesoramiento individual y la toma de decisiones compartidas. En estos casos se pueden explorar otras alternativas, como la adopción o la gestación subrogada. Se debe considerar el consejo genético antes de la concepción para las pacientes con HAPH.

Las mujeres con HP que se quedan embarazadas o desarrollan HAP de nuevo diagnóstico deben recibir tratamiento, siempre que sea posible, en centros que dispongan de un equipo multidisciplinario con experiencia en HP durante el embarazo. Si el embarazo continúa se debe ajustar el tratamiento de la HAP. Está recomendado interrumpir la administración de antagonistas de los receptores de la endotelina, riociguat y selexipag debido a su teratogenicidad potencial o desconocida<sup>359</sup>. Pese a la falta de evidencia, el uso de calcioantagonistas, inhibidores de la PDE5 y análogos de la prostaciclina (inhalados, intravenosos o subcutáneos) se considera seguro durante el embarazo<sup>356,360</sup>.

El embarazo en la HP es un tema muy delicado que requiere comunicación empática. Se debe proporcionar apoyo psicosocial cuando sea necesario.

**6.3.2.1.2. Anticoncepción.** Las mujeres en edad fértil que padecen HP deben recibir consejos claros sobre anticoncepción, teniendo en cuenta las necesidades individuales de la mujer, pero reconociendo que el fracaso de la anticoncepción tiene implicaciones importantes en la HP. Varias formas de anticoncepción, incluidos los anticonceptivos orales, si se usan correctamente son muy efectivas. En pacientes tratadas con bosentán se debe considerar detenidamente la reducción de la eficacia de los anticonceptivos hormonales<sup>361</sup>. El uso de implantes hormonales o dispositivos



intrauterinos son opciones alternativas que tienen tasas bajas de fracaso. Se puede considerar la cirugía de esterilización, pero está asociada con riesgos perioperatorios. La anticoncepción hormonal de emergencia es segura en la HP.

### 6.3.2.2. Procedimientos quirúrgicos

Los procedimientos quirúrgicos en pacientes con HP se asocian con un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca derecha y muerte. En un registro prospectivo multinacional que incluyó a 114 pacientes con HAP que se sometieron a cirugía no cardíaca ni obstétrica, la tasa perioperatoria de mortalidad fue del 2% en la cirugía electiva y del 15% en los procedimientos urgentes<sup>362</sup>. El riesgo de mortalidad se asoció con la gravedad de la HP. La decisión sobre la cirugía debe ser valorada por un equipo multidisciplinario que incluya a un especialista en HP y debe estar basada en la evaluación individual del riesgo:beneficio que tenga en cuenta varios factores, como la indicación, la urgencia, la gravedad de la HP y las preferencias del paciente. Se han desarrollado escalas de riesgo para predecir el riesgo de mortalidad perioperatoria, pero aun no se han validado adecuadamente<sup>363</sup>. No se pueden establecer recomendaciones generales sobre la cirugía ni sobre el modo preferido de anestesia. Se debe intentar optimizar el tratamiento preoperatorio de la HAP siempre que sea posible (véase la GPC ESC 2022 sobre la evaluación cardiovascular y la estrategia de tratamiento de los pacientes que se someten a cirugía no cardíaca)<sup>364</sup>.

### 6.3.2.3. Viajes y altitud

La hipoxia hipobárica puede inducir hipoxemia arterial, vasoconstricción hipóxica adicional y un aumento de la carga ventricular derecha en la HAP<sup>365,366</sup>. Las presiones de cabina en vuelo son equivalentes a altitudes de 2.438 m<sup>367</sup>, en las que la PaO<sub>2</sub> disminuye a una fracción de O<sub>2</sub> inspirado del 15,1% a nivel del mar<sup>365</sup>. No obstante, la evidencia indica que la hipoxia normobárica durante un periodo corto (menos de un día) generalmente se tolera bien por los pacientes estables con HAP<sup>365,368-372</sup>. Se aconseja la administración de oxígeno durante el vuelo para los pacientes que usan oxígeno a nivel del mar y para aquellos con una PaO<sub>2</sub> < 8 kPa (60 mmHg) o una SaO<sub>2</sub> < 92%<sup>25,26,325,369,372</sup>. Un flujo de oxígeno de 2 l/min aumentará la presión de oxígeno inspirado hasta valores observados a nivel del mar y los pacientes que toman oxígeno a nivel del mar deben aumentar el flujo de oxígeno<sup>25,26,373</sup>.

Debido a que los efectos de la exposición a hipoxia moderada o a largo plazo (horas-días) en la HAP no se han investigado en profundidad<sup>374,375</sup>, los pacientes deben evitar altitudes superiores a 1.500 m sin oxígeno suplementario<sup>25,26,369</sup>. No obstante, un estudio mostró que los pacientes con HAP que no están hipoxémicos a nivel del mar toleraron razonablemente bien desplazamientos de un día a altitudes de 2.500 m<sup>376</sup>. Los pacientes deben viajar con información escrita sobre su enfermedad, incluida la lista de medicamentos, llevar dosis extra de su medicación e informarse de los centros de HP cercanos a su destino de viaje<sup>25,26</sup>.

**Recomendaciones - tabla 5.** Recomendaciones sobre medidas generales y situaciones especiales

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Medidas generales</b>		
Se recomienda el entrenamiento físico supervisado para los pacientes con HAP que reciben tratamiento médico <sup>314,315,317</sup>	I	A
Se recomienda el apoyo psicosocial para pacientes con HAP	I	C
Se recomienda la inmunización de los pacientes con HAP contra SARS-CoV-2, gripe y neumonía neumocócica	I	C
Se recomienda el tratamiento diurético para los pacientes con HAP y signos de insuficiencia cardíaca derecha y retención de fluidos	I	C
Se recomienda la terapia con oxígeno a largo plazo para los pacientes con HAP cuya presión arterial de oxígeno es < 8 kPa (60 mmHg) <sup>c</sup>	I	C
En presencia de anemia por déficit de hierro, se recomienda la corrección del estado del hierro de los pacientes con HAP	I	C
En ausencia de anemia, puede considerarse la repleción de hierro para los pacientes con HAP y déficit de hierro	IIb	C
La anticoagulación generalmente no se recomienda para pacientes con HAP pero puede considerarse en función de cada paciente	IIb	C
El uso de IECA, ARA-II, INRA, inhibidores del SGLT-2, bloqueadores beta o ivabradina no está recomendado para pacientes con HAP salvo que sea necesario por la presencia de comorbilidades (presión arterial alta, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca izquierda o arritmias)	III	C
<b>Situaciones especiales</b>		
La administración de oxígeno durante el vuelo está recomendada para pacientes que usan oxígeno suplementario o cuya presión arterial de oxígeno es < 8 kPa (60 mmHg) a nivel del mar	I	C
Para intervenciones que requieren anestesia se recomienda la consulta multidisciplinaria con un centro de HP para evaluar el riesgo y el beneficio	IIa	C

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Medida en al menos dos ocasiones.



**Recomendaciones - tabla 6.** Recomendaciones sobre mujeres en edad fértil

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda que las mujeres en edad fértil con HAP reciban asesoramiento en el momento del diagnóstico sobre los riesgos e incertidumbres del embarazo; esto incluye la recomendación de evitar el embarazo y la derivación a apoyo psicosocial si fuera necesario	I	C
Se recomienda proporcionar consejos claros sobre anticoncepción a las mujeres en edad fértil con HAP, teniendo en cuenta las necesidades individuales de la mujer, pero reconociendo que el fracaso de la anticoncepción tiene implicaciones importantes en la HAP	I	C
Se recomienda que las mujeres con HAP que quieren tener hijos o se quedan embarazadas reciban consejo inmediatamente en un centro de HP con experiencia para facilitar el consejo genético y la toma de decisiones compartidas, además de proporcionar apoyo psicosocial a las pacientes y sus familias si fuera necesario	I	C
Para mujeres con HAP que interrumpen su embarazo se recomienda que el procedimiento se realice en un centro de HP y se proporcione apoyo psicosocial a las pacientes y sus familias	I	C
Para mujeres con HAP que desean tener hijos, se puede considerar la adopción y la gestación subrogada con consejo genético antes de la concepción, siempre que sea posible	IIb	C
Debido a que en modelos preclínicos se han reportado efectos teratogénicos potenciales de los antagonistas de los receptores de la endotelina y riociguat, estos fármacos no están recomendados durante el embarazo <sup>359,377</sup>	III	B

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 6.3.3. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

#### 6.3.3.1. Calcioantagonistas

Los pacientes con HAP que responden favorablemente a la prueba de vasorreactividad aguda (figura 8) pueden responder también favorablemente al tratamiento con calcioantagonistas<sup>129,146</sup>. Menos del 10% de los pacientes con HAPI, HAPH o HAPD son respondedores, mientras que una respuesta vasodilatadora aguda no predice la respuesta favorable a largo plazo al tratamiento con calcioantagonistas de los pacientes con otras formas de HAP<sup>129,146,378</sup>. Los calcioantagonistas que se han usado predominantemente en la HAP son nifedipino, diltiazem y amlodipino<sup>129,146</sup>. El uso de amlodipino y felodipino está aumentando en la práctica clínica debido a su larga vida media y buena tolerancia. Las dosis diarias que han demostrado ser efectivas en la HAP son relativamente altas y se deben alcanzar progresivamente (tabla 19). Los eventos adversos más frecuentes son la hipotensión sistémica y el edema periférico.

En pacientes que cumplen los criterios de una respuesta vasodilatadora aguda positiva y reciben tratamiento con calcioantagonistas se debe vigilar estrechamente la eficacia y la seguridad del

tratamiento, con una reevaluación completa a los 3-6 meses de la terapia, incluido el cateterismo cardiaco derecho. Así mismo, se debe repetir la prueba de vasorreactividad aguda para detectar una respuesta vasodilatadora persistente que respalde posibles aumentos de la dosis de calcioantagonistas. Los pacientes con una respuesta crónica satisfactoria que reciben tratamiento con calcioantagonistas presentan CF-OMS I/II y una mejoría hemodinámica marcada (idealmente, PAPm < 30 mmHg y RVP < 4 UW). Cuando la respuesta no es satisfactoria, se debe instaurar tratamiento adicional para la HAP. En algunos casos es necesario administrar una combinación de calcioantagonistas y fármacos aprobados para la HAP debido a que el intento de retirar los calcioantagonistas produce un deterioro clínico. Los pacientes que no se someten a una prueba de vasorreactividad o que tienen una respuesta negativa no deben iniciar el tratamiento con calcioantagonistas ya que se pueden producir efectos secundarios potencialmente graves (p. ej., hipotensión grave, síncope e insuficiencia cardiaca derecha), salvo que se prescriban a dosis estándar para otras indicaciones<sup>379</sup>.

**Recomendaciones - tabla 7.** Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que son respondedores a la prueba de vasorreactividad aguda	I	C
Se recomienda el seguimiento estrecho con reevaluación completa (incluido CCD) después 3-4 meses de tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas de pacientes con HAPI, HAPH o HAPD	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas en pacientes con HAPI, HAPH o HAPD en CF-OMS I o II y una mejoría hemodinámica marcada (PAPm < 30 mmHg y RVP < 4 UW)	I	C
Se recomienda iniciar el tratamiento de la HAP en pacientes que siguen en CF-OMS III o IV o para aquellos que no tienen una mejoría hemodinámica marcada tras el tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas	I	C
En pacientes con una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad pero con una respuesta insuficiente al tratamiento con calcioantagonistas a largo plazo, que requieran tratamiento adicional para la HAP, se debe considerar mantener el tratamiento con calcioantagonistas	IIa	C
Los calcioantagonistas no están recomendados para pacientes que no se han sometido a una prueba de vasorreactividad o con resultados negativos, salvo que se prescriban por otras indicaciones (p. ej. el fenómeno de Raynaud)	III	C

HAPD: hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; PAPm: presión arterial pulmonar media; HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; CCD: cateterismo cardiaco derecho; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; UW: unidades Wood.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

**Tabla 19.** Dosis de la medicación para la hipertensión arterial pulmonar en pacientes adultos

	Dosis inicial	Dosis objetivo
<b>Calcioantagonistas</b>		
Amlodipino	5 mg una vez al día	15-30 mg <sup>a</sup>
Diltiazem	60 mg dos veces al día <sup>b</sup>	120-360 mg dos veces al día <sup>b</sup>
Felodipino	5 mg una vez al día	15-30 una vez al día <sup>a</sup>
Nifedipino	10 mg tres veces al día	20-60 mg dos o tres veces al día
<b>Antagonistas de los receptores de la endotelina (administración oral)</b>		
Ambrisentán	5 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Bosentán	62,5 mg dos veces al día	125 mg dos veces al día
Macitentan	10 mg una vez al día	10 mg una vez al día
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (administración oral)</b>		
Sildenafil	20 mg tres veces al día	20 mg tres veces al día <sup>c</sup>
Tadalafilo	20 o 40 mg una vez al día	40 mg una vez al día
<b>Análogos de la prostaciclina (administración oral)</b>		
Beraprost sódico	20 µg tres veces al día	Máxima dosis tolerada hasta 40 µg tres veces al día
Beraprost de liberación lenta	60 µg dos veces al día	Máxima dosis tolerada hasta 180 µg dos veces al día
Treprostinil	0,25 mg o 0,125 mg dos veces al día	Máxima dosis tolerada
<b>Agonistas de los receptores de la prostaciclina (administración oral)</b>		
Selexipag	200 µg dos veces al día	Máxima dosis tolerada hasta 1600 µg dos veces al día
<b>Estimuladores de guanilato ciclasa soluble (administración oral)</b>		
Riociguat <sup>d</sup>	1 mg tres veces al día	2,5 mg tres veces al día
<b>Análogos de la prostaciclina (inhales)</b>		
Iloprost <sup>e</sup>	2,5 µg 6-9 veces al día	5,0 µg 6-9 veces al día
Treprostinil <sup>e</sup>	18 µg 4 veces al día	54-72 µg 4 veces al día
<b>Análogos de la prostaciclina (administración i.v. o s.c.)</b>		
Epoprostenol i.v.	2 ng/kg/min	Determinada por la tolerancia y la eficacia; el rango típico de dosis al año es de 16-30 ng/kg/min, con gran variabilidad individual
Treprostinil s.c. o i.v.	1,25 ng/kg/min	Determinada por la tolerancia y la eficacia; el rango típico de dosis al año es de 25-60 ng/kg/min, con gran variabilidad individual

i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo.

Las dosis son las que se emplean normalmente en la práctica clínica. Esto no excluye el uso de otras dosis alternativas.

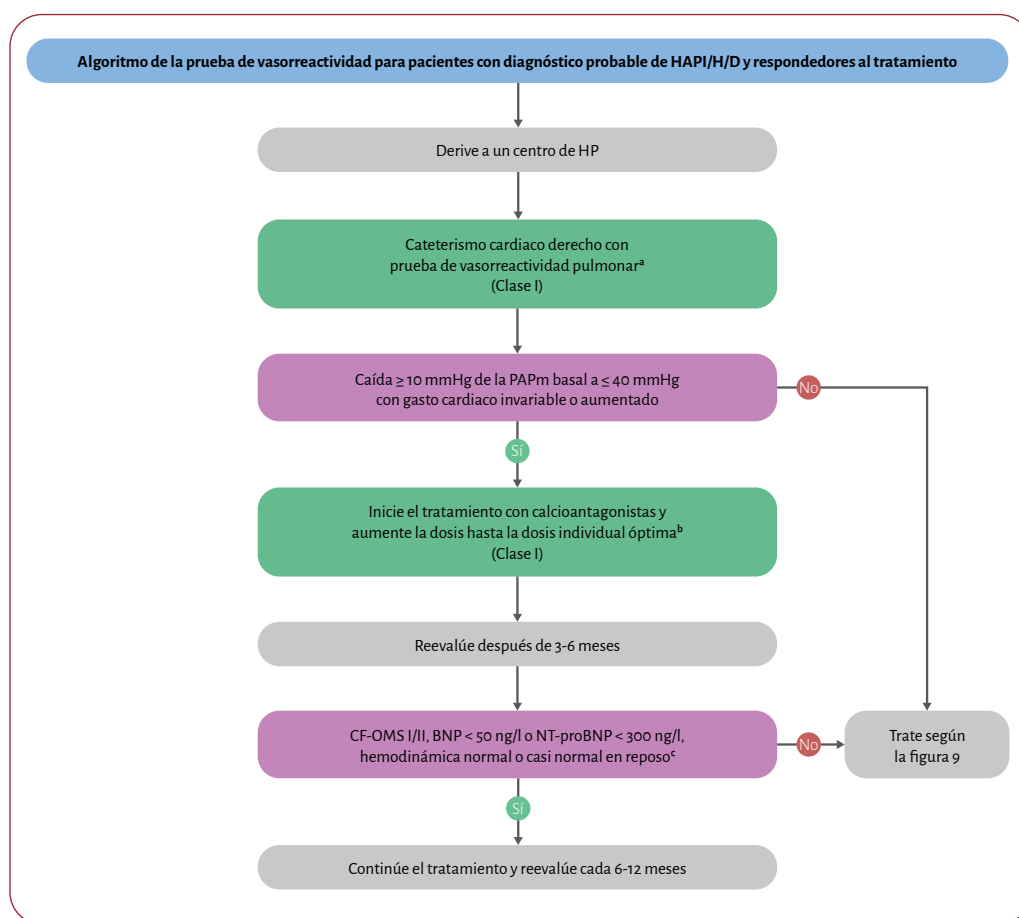
<sup>a</sup>La dosis diaria de amlodipino y felodipino se puede administrar en una única dosis o dividida en dos dosis.

<sup>b</sup>Existen diferentes formulaciones de liberación de diltiazem; algunas se deben administrar una o tres veces al día.

<sup>c</sup>El sildenafil está aprobado con una dosis de 20 mg tres veces al día pero las dosis empleadas en la práctica clínica varían ampliamente y en ocasiones son más altas.

<sup>d</sup>En pacientes con riesgo de hipotensión sistémica, el riociguat se debe iniciar con dosis de 0,5 mg tres veces al día.

<sup>e</sup>Estas dosis son para nebulizadores y pueden ser diferentes para otras formulaciones u otros dispositivos de inhalación.



**Figura 8.** Pruebas de vasorreactividad en pacientes con diagnóstico probable de hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas. BNP: péptido natriurético de tipo B; HAPI/H/D: hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas; PAPm: presión arterial pulmonar media; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; UW: unidades Wood. <sup>a</sup>Se recomienda el óxido nítrico y el iloprost inhalados; se puede emplear epoprostenol intravenoso cuando los anteriores no estén disponibles. <sup>b</sup>Véase el texto para más detalles. <sup>c</sup>PAPm ≤ 30 mmHg y RVP ≤ 4 UW.

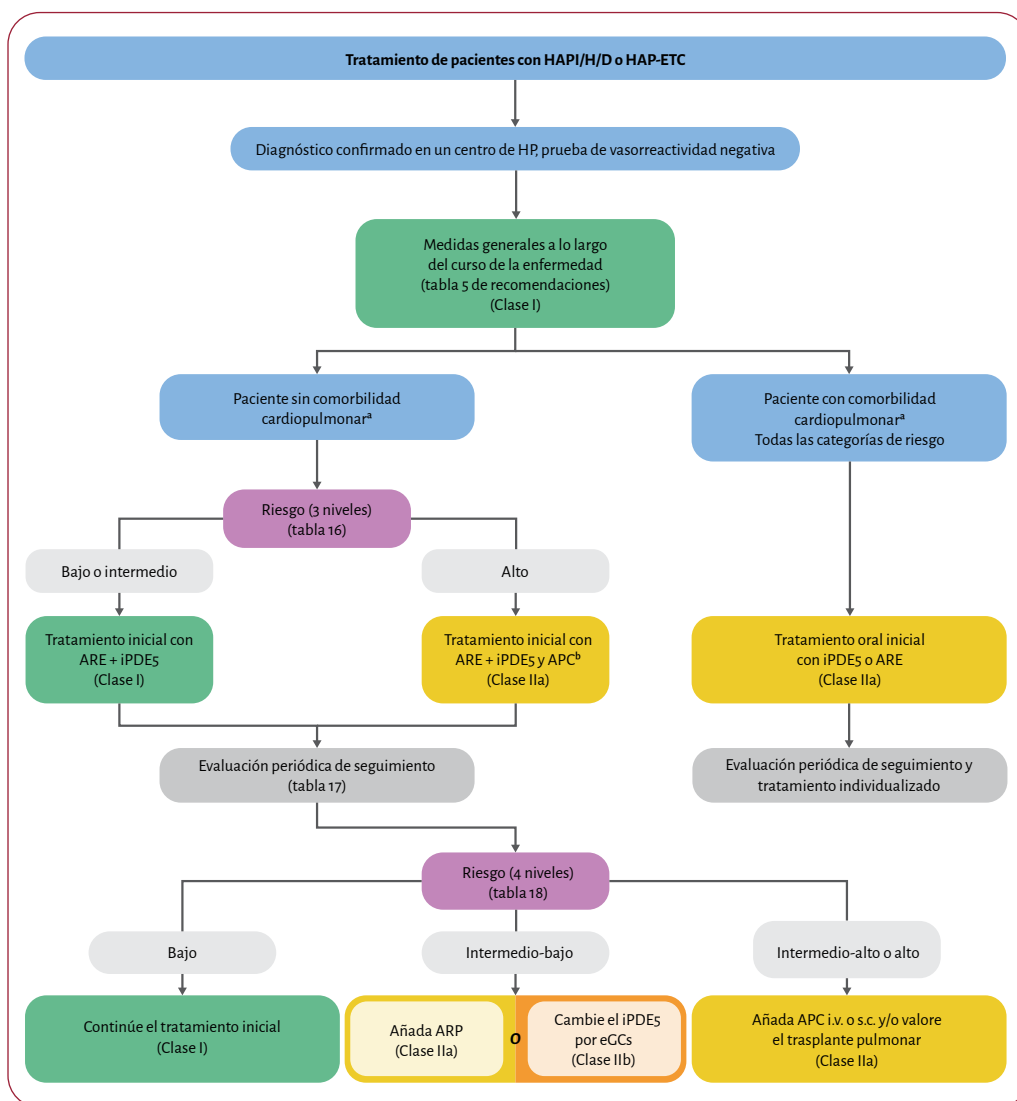
### 6.3.3.2. Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE)

La endotelina-1 promueve la vasoconstricción y la proliferación al unirse a los receptores de las endotelinas A y B en las células de músculo liso de los vasos arteriales pulmonares (figura 7)<sup>380</sup>. Los receptores de la endotelina B se expresan fundamentalmente en las células endoteliales pulmonares, y promueven vasodilatación por la producción acelerada de prostaciclina y óxido nítrico y el aclaramiento de la endotelina-1<sup>380</sup>. No obstante, el bloqueo selectivo de los receptores de la endotelina A o el bloqueo no selectivo de los receptores de las endotelinas A y B han mostrado una eficacia similar en la HAP<sup>380</sup>. Los antagonistas de los receptores de la endotelina tienen efectos teratogénicos y no deben emplearse durante el embarazo<sup>381</sup>.

**6.3.3.2.1. Ambrisentán.** El ambrisentán es un ARE oral que bloquea preferentemente los receptores de la endotelina A. Las dosis aprobadas para adultos son 5 mg y 10 mg una vez al día. En pacientes con HAP ha demostrado su eficacia en los síntomas, la

capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico<sup>382</sup>. Se ha reportado un aumento de la incidencia del edema periférico con el uso de ambrisentán, mientras que no se observó un aumento de la incidencia de alteraciones de la función hepática.

**6.3.3.2.2. Bosentán.** El bosentán es un ARE dual oral que mejora la capacidad de ejercicio, la CF-OMS, los parámetros hemodinámicos y retrasa el empeoramiento clínico en pacientes con HAP<sup>383</sup>. La dosis objetivo aprobada para adultos es de 125 mg dos veces al día. El aumento de transaminasas hepáticas dependiente de la dosis puede ocurrir en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados (reversible tras la reducción o la interrupción de la dosis)<sup>384</sup>. Por lo tanto, se debe evaluar mensualmente la función hepática de los pacientes tratados con bosentán<sup>384</sup>. Debido a interacciones farmacocinéticas, el bosentán puede afectar a la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales y reducir los niveles séricos de warfarina, sildenafil y tadalafilo<sup>361,385-387</sup>.



**Figura 9.** Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o a enfermedad del tejido conectivo. APC: análogo de la prostaciclina; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; ARP: agonistas de los receptores de la prostaciclina; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; eGCs: estimuladores de guanilato ciclasa soluble; HAP-ETC: hipertensión arterial asociada a enfermedad del tejido conectivo; HAPI/H/D: hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas; HP: hipertensión pulmonar; i.v.: intravenoso; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; s.c.: subcutáneo. <sup>a</sup>Las comorbilidades cardiopulmonares son entidades asociadas a un riesgo aumentado de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, entre ellas se incluye obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad coronaria; las comorbilidades cardiopulmonares pueden incluir signos de enfermedad pulmonar parenquimatosa leve y a menudo se asocian con una DLCO baja (< 45% del valor previsto). <sup>b</sup>Epoprostenol i.v. o treprostinil i.v./s.c.

6.3.3.2.3. *Macitentan*. El macitentan es un ARE dual oral que ha mostrado un aumento de la capacidad de ejercicio y una reducción de la variable compuesta de deterioro clínico en pacientes con HAP<sup>67</sup>. Aunque no se ha asociado con toxicidad hepática, el 4,3% de los pacientes tratados con 10 mg de macitentan presentaron una reducción de la Hb a  $\leq 8$  g/dl<sup>67</sup>.

6.3.3.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y estimuladores de la guanilato ciclasa

La estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) por el óxido nítrico resulta en la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que es un segundo mensajero intracelular (figura 7). Esta vía está controlada por un ciclo de retroalimentación negativo que degrada el GMPc a través de diferentes fosfodiesterasas,

entre las cuales el subtipo 5 (PDE5) que tiene una expresión abundante en la vasculatura pulmonar<sup>388</sup>. Los inhibidores de la PDE5 y los estimuladores de la GCs no se deben combinar entre ellos ni con nitratos ya que pueden ocasionar hipotensión sistémica<sup>389</sup>.

6.3.3.3.1. *Sildenafil*. El sildenafil es un inhibidor de la PDE5 potente, selectivo y activo por vía oral. Varios ECDA de pacientes con HAP tratados con sildenafil (con o sin tratamiento base) confirmaron resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas y parámetros hemodinámicos<sup>390-392</sup>. La dosis aprobada de sildenafil es de 20 mg tres veces al día. La mayoría de los efectos secundarios del sildenafil son leves o moderados y se relacionan fundamentalmente con la vasodilatación (cefalea, rubor y epistaxis).

6.3.3.3.2. *Tadalafil*. El tadalafil es un inhibidor de la PDE5 que se administra una vez al día. Un ECDA que incluyó a 406 pacientes con HAP (el 53% con tratamiento base con bosentán), tratados con

dosis de tadalafilo de hasta 40 mg una vez al día, mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, los síntomas, parámetros hemodinámicos y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico<sup>393</sup>. El perfil de efectos secundarios es similar al de sildenafil.

**6.3.3.3.3. Riociguat.** Mientras que los inhibidores de la PDE5 potencian la vía del NO-GMPc ralentizando la degradación del GMPc, los estimuladores de la GCs potencian la producción del GMPc al estimular directamente la enzima, tanto en presencia como ausencia de óxido nítrico endógeno<sup>394</sup>. Un ECDA de 443 pacientes con HAP (44% y 6% con tratamiento base con ARE o análogos de la prostaciclina, respectivamente), tratados con dosis de hasta 2,5 mg tres veces al día, mostró resultados favorables en la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos, CF-OMS y el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico<sup>395</sup>. El perfil de efectos secundarios fue similar al de los inhibidores de la PDE5.

#### 6.3.3.4. Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina

La regulación de las vías metabólicas de la prostaciclina (figura 7) está alterada en los pacientes con HAP y se refleja en la reducción de la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares y de los metabolitos urinarios de la prostaciclina<sup>396</sup>. Los análogos de la prostaciclina y los agonistas de los receptores de la prostaciclina inducen una vasodilatación potente, inhiben la agregación plaquetaria y también tienen efectos citoprotectores y antiproliferativos<sup>397</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes observados con estos compuestos se relacionan con la vasodilatación sistémica e incluyen cefalea, rubor, dolor de mandíbula y diarrea.

**6.3.3.4.1. Epoprostenol.** El epoprostenol tiene una vida media corta (3-5 min) y requiere administración continua mediante bomba de infusión y catéter permanente. Está disponible una formulación que mantiene la estabilidad térmica hasta 48 h<sup>398</sup>. Su eficacia se ha demostrado en tres ECDA sin enmascaramiento que incluyeron a pacientes con HAPI (CF-OMS III y IV)<sup>399,400</sup> e HAP asociada con esclerosis sistémica<sup>401</sup>. El epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y la mortalidad<sup>399</sup>. Se ha demostrado también la eficacia a largo plazo en la HAPI<sup>212,245</sup> y en otras entidades asociadas con la HAP<sup>402-404</sup>. Las complicaciones graves relacionadas con el sistema de administración incluyen el mal funcionamiento de la bomba, infecciones en la zona de acceso, obstrucción del catéter y sepsis. Se han propuesto recomendaciones para prevenir infecciones de la vía venosa central permanente<sup>405,406</sup>.

**6.3.3.4.2. Iloprost.** El iloprost es un análogo de la prostaciclina aprobado para la administración por inhalación. El iloprost inhalado se ha evaluado en un ECDA que comparó la inhalación repetida de iloprost (6-9 veces) frente a placebo en pacientes con HAP o HPTec que no habían recibido tratamiento previamente<sup>407</sup>. El estudio mostró un aumento de la capacidad de ejercicio y una mejoría de los síntomas, RVP y eventos clínicos en el grupo asignado a iloprost comparado con el grupo de placebo.

**6.3.3.4.3. Treprostinil.** El treprostinil está disponible para la administración s.c., i.v., inhalada y oral. El treprostinil s.c. mejoró la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y síntomas en la HAP<sup>408</sup>. El dolor en la zona de infusión fue el efecto adverso más frecuente, que llevó a la interrupción del tratamiento en el 8% de los casos<sup>408</sup>. Debido a su estabilidad química, el treprostinil i.v. se puede administrar mediante bombas implantables que mejoran la facilidad de uso y pueden disminuir la incidencia de infecciones en la vía<sup>409,410</sup>.

El treprostinil inhalado mejoró la PM6M, la concentración de NT-proBNP y la calidad de vida de pacientes con HAP y tratamiento base con bosentán o sildenafil<sup>411</sup>. El uso de treprostinil inhalado no está aprobado en Europa.

El treprostinil oral se evaluó en dos ECDA que incluyeron a pacientes con HAP y tratamiento base con bosentán y/o sildenafil. En ambos estudios el criterio de valoración (PM6M) no alcanzó significación estadística<sup>412,413</sup>. Otro estudio que incluyó a pacientes con HAP no tratados previamente mostró una mejoría de la PM6M<sup>414</sup>. Un estudio basado en eventos que incluyó a 690 pacientes con HAP demostró que el treprostinil oral redujo el riesgo de complicaciones por empeoramiento clínico de pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la endotelina o inhibidores de la PDE5 en monoterapia<sup>415</sup>. El uso de treprostinil oral no está aprobado en Europa.

**6.3.3.4.4. Beraprost.** El beraprost es un análogo de la prostaciclina químicamente estable y activo por vía oral. Dos ECDA mostraron una mejoría modesta a corto plazo de la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP<sup>416,417</sup>; no obstante, no se observó una mejoría de parámetros hemodinámicos ni beneficios a largo plazo. El uso de beraprost no está aprobado en Europa.

**6.3.3.4.5. Selexipag.** El selexipag es un agonista selectivo de la prostaciclina disponible por vía oral, químicamente diferente de la prostaciclina y con características farmacológicas diferentes. En un ECDA piloto que incluyó a pacientes con HAP (con tratamiento estable con ARE y/o inhibidores de la PDE5), el selexipag redujo la RVP tras 17 semanas<sup>418</sup>. Un estudio de fase 3 basado en eventos que incluyó a 1.156 pacientes<sup>419</sup> mostró que el selexipag solo o combinado con monoterapia o terapia doble con un ARE y/o un inhibidor de la PDE5 redujo el riesgo relativo de la variable compuesta de eventos de morbilidad/mortalidad en un 40%. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, diarrea, náusea y dolor mandibular.

#### 6.3.4. Estrategias de tratamiento para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria, asociada a drogas o a enfermedad del tejido conectivo

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad rara que pone en riesgo la vida y que debe tratarse, siempre que sea posible, en centros de HP con la colaboración estrecha de los médicos de familia.

Esta sección describe el tratamiento farmacológico y se centra en pacientes no vasorreactivos con HAPI, HAPH o HAPD y en pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (HAP-ETC). La información sobre las dosis de la medicación para la HAP se recoge en la tabla 19. Para otras formas de HAP, es necesario modificar las estrategias de tratamiento (véase la sección 7). La estrategia para los pacientes vasorreactivos con HAPI, HAPH o HAPD se describe en la sección 6.3.3.1.

Aparte del tratamiento farmacológico dirigido por objetivos, la atención integral de los pacientes con HAP incluye medidas generales, entre ellas, la administración de oxígeno suplementario, diuréticos para optimizar el estado de volumen, el apoyo psicosocial y programas de entrenamiento físico (véase la sección 6.3.1)<sup>315</sup>. Antes de tomar decisiones sobre el tratamiento, los pacientes y sus familiares cercanos deben recibir información adecuada sobre los riesgos y los beneficios de las opciones de tratamiento de manera que puedan tomar la decisión informada final y compartida con el equipo médico. Las decisiones



sobre el tratamiento de los pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC deben estratificarse según la presencia o la ausencia de comorbilidades cardiopulmonares (sección 6.3.4.3) y según la gravedad de la enfermedad evaluada mediante la estratificación del riesgo (sección 6.2.7).

6.3.4.1. Decisión inicial de tratamiento para pacientes sin comorbilidad cardiopulmonar

El tratamiento inicial de los pacientes con HAP debe estar basado en una evaluación completa de múltiples parámetros que tenga en cuenta el tipo y la gravedad de la enfermedad, comorbilidades, acceso a terapias, aspectos económicos y preferencias de los pacientes.

Las siguientes consideraciones se refieren fundamentalmente a pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC sin comorbilidades cardiopulmonares, ya que los pacientes con comorbilidades están infrarrepresentados en los ensayos clínicos dedicados a las estrategias de tratamiento y la terapia combinada de los pacientes con HAP. Las consideraciones sobre el tratamiento de los pacientes con HAP y comorbilidades cardiopulmonares se resumen en la sección 6.3.4.3.

Para pacientes que presentan un riesgo bajo o intermedio se recomienda el tratamiento inicial combinado con un ARE y un iPDE5. El estudio AMBITION comparó el tratamiento inicial combinado con ambrisentán (dosis objetivo de 10 mg una vez al día) y tadalafilo (dosis objetivo de 40 mg una vez al día) frente a la monoterapia con uno de los dos fármacos<sup>166</sup>. Este estudio incluyó predominantemente a pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC. La variable principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta el primer evento clínico (compuesta de muerte, hospitalización por empeoramiento de la HAP, progresión de la enfermedad o la respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo). El *hazard ratio* (HR) para la variable principal en el grupo de tratamiento combinado frente al grupo conjunto de monoterapia fue 0,50 (IC95%, 0,35-0,72; P < 0,001) y se observaron mejorías significativas en la PM6M y la concentración de NT-proBNP con el tratamiento combinado inicial. Al final del estudio, el 10% de los pacientes asignados a tratamiento combinado había fallecido, comparado con el 14% de los pacientes asignados a monoterapia inicial (HR = 0,67; IC95%, 0,42-1,08)<sup>420</sup>.

En el estudio TRITON, pacientes con HAP no tratados previamente fueron asignados a tratamiento doble inicial con macitentan y tadalafilo o tratamiento triple inicial con macitentan (10 mg una vez al día), tadalafilo (dosis objetivo de 40 mg una vez al día) y selexipag (hasta 1600 µg una vez al día)<sup>421</sup>. El estudio incluyó predominantemente a pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC. En la semana 26, la RVP se redujo en un 52% y un 54% con el tratamiento doble o triple, respectivamente, y la PM6M aumentó en 55 m y 56 m, respectivamente. La media geométrica del cociente de las concentraciones de NT-proBNP entre la fase inicial y la semana 26 fue 0,25 y 0,26, respectivamente. Por lo tanto, el estudio TRITON no mostró un beneficio del tratamiento triple frente al tratamiento doble, pero confirmó que se pueden obtener mejorías relevantes en los parámetros hemodinámicos y la capacidad de ejercicio con el tratamiento inicial combinado con un ARE y un inhibidor de la PDE5. Son necesarios estudios que determinen si el tratamiento triple oral tiene un impacto en los resultados a largo plazo.

Con base en evidencia generada por estos y otros estudios<sup>303,422-424</sup>, se recomienda el tratamiento doble con un ARE y un inhibidor de la PDE5 para los pacientes con nuevo diagnóstico y riesgo bajo o intermedio. El tratamiento triple inicial no está recomendado dada la falta de datos que respalden esta estrategia. Para pacientes que presentan riesgo alto, se debe considerar el tratamiento triple inicial que incluya un análogo intravenoso o subcutáneo de la prostaciclina<sup>426,427</sup>. Aunque hay que reconocer que la evidencia sobre esta estrategia se limita a series de casos, existe consenso en que esta estrategia tiene la probabilidad más alta de éxito, especialmente si se consideran los datos de un registro realizado en Francia que mostró que el tratamiento triple inicial, incluido un análogo intravenoso o subcutáneo de la prostaciclina, se asoció con una mayor supervivencia a largo plazo que la monoterapia o el tratamiento doble<sup>428</sup>. El tratamiento triple inicial también se debe considerar para pacientes con riesgo intermedio que presentan un deterioro hemodinámico grave (p. ej., PAD ≥ 20 mmHg, índice cardiaco < 2,0 l/min/m<sup>2</sup>, iVL < 31 ml/m<sup>2</sup> y/o RVP ≥ 12 UW).<sup>238,426</sup>

Las recomendaciones sobre el tratamiento doble oral inicial se basan en la pregunta PICO I (sección 6.2 del material adicional). Aunque la fuerza de la evidencia es baja, el tratamiento doble oral inicial con un ARE y un inhibidor de la PDE5 alcanza objetivos importantes en cuanto a la mejoría de los síntomas (clase funcional), la capacidad de ejercicio, biomarcadores cardiacos y la reducción de las hospitalizaciones.

**Recomendaciones - tabla 8.** Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes no vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas que no tienen comorbilidad cardiopulmonar<sup>a</sup>

**Recomendaciones - tabla 8A**

Recomendaciones	Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
<b>Recomendaciones sobre el tratamiento inicial</b>		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo alto de muerte se debe considerar el tratamiento combinado inicial con un iPDE5, un ARE y un análogo de la prostaciclina i.v./s.c. <sup>d</sup>	Ila	C
<b>Recomendaciones sobre las decisiones del tratamiento durante el seguimiento</b>		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo intermedio-bajo de muerte pese al tratamiento con un ARE/iPDE5 se debe considerar la adición de selexipag <sup>419</sup>	Ila	B
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo intermedio-alto o alto de muerte pese al tratamiento con un ARE/iPDE5, se debe considerar la adición de un análogo de la prostaciclina i.v./s.c. y la derivación del paciente a evaluación para trasplante pulmonar	Ila	C
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen un riesgo intermedio-bajo pese al tratamiento con ARE/iPDE5, se puede considerar sustituir el iPDE5 por riociguat <sup>429</sup>	Ilb	B

Recomendaciones - tabla 8B

Recomendaciones	GRADE		Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación		
<b>Recomendaciones sobre el tratamiento inicial</b>				
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen riesgo de muerte bajo o intermedio se recomienda el tratamiento combinado inicial con un iPDE5 y un ARE <sup>66</sup>	Baja	Condicional	I	B

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPD: hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; i.v.: intravenoso; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; iVL: índice volumen latido; PAD: presión auricular derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar; s.c.: subcutáneo; UW: unidades Wood.

<sup>a</sup>Las comorbilidades cardiopulmonares se encuentran predominantemente en pacientes de edad avanzada e incluyen factores de riesgo de IC-FEC como obesidad, diabetes, enfermedad coronaria, historia de hipertensión y/o DLCO baja.

<sup>b</sup>Clase de recomendación.

<sup>c</sup>Nivel de evidencia.

<sup>d</sup>Se puede considerar el tratamiento triple inicial que incluya análogos de la prostaciclina i.v./s.c. para pacientes con riesgo intermedio pero deterioro hemodinámico grave (p. ej., PAD ≥ 20 mmHg, índice cardiaco < 2,0 l/min/m<sup>2</sup>, iVL < 31 ml/m<sup>2</sup> y/o RVP ≥ 12 UW).

Recomendaciones - tabla 9. Recomendaciones sobre el inicio del tratamiento farmacológico oral combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas sin comorbilidad cardiopulmonar

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con ambrisentan y tadalafilo <sup>166,420,423</sup>	I	B
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentan y tadalafilo <sup>421,430</sup>	I	B
Se debe considerar el tratamiento combinado inicial con otros ARE e iPDE5 <sup>430</sup>	IIa	B
No se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentan, tadalafilo y selexipag <sup>421</sup>	III	B

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 6.3.4.2. Decisiones de tratamiento durante el seguimiento de pacientes sin comorbilidad cardiopulmonar

Los pacientes con HAP requieren un seguimiento regular que incluya la estratificación del riesgo y la evaluación del paciente según

la terapia que reciba. Los pacientes que alcanzan un nivel de riesgo bajo tienen una supervivencia superior a largo plazo que los pacientes con riesgo intermedio o alto<sup>292,295,296</sup>. Por lo tanto, alcanzar y mantener un perfil de riesgo bajo es un objetivo clave de la estrategia terapéutica de los pacientes con HAP.

Varios ensayos clínicos evaluaron la seguridad y la eficacia del tratamiento combinado secuencial en pacientes con HAP. El estudio SERAPHIN incluyó a 742 pacientes con HAP, predominantemente HAPI/HAPH/HAPD o HAP-ETC, de los que el 63,7% recibían medicación para la HAP en el momento de la inclusión, mayoritariamente sildenafil<sup>167</sup>. En el subgrupo de pacientes con tratamiento base para la HAP, el macitentan con dosis diarias de 10 mg redujo el riesgo de eventos de empeoramiento clínico, comparado con placebo (HR = 0,62; IC95%, 0,43-0,89)<sup>167</sup>.

El estudio GRIPHON evaluó la seguridad y la eficacia del selexipag<sup>419</sup> en 1.156 pacientes con HAP, también mayoritariamente HAPI/HAPH/HAPD o HAP-ETC, que no habían sido tratados previamente o que recibían tratamiento base con un ARE o un inhibidor de la PDE5, o la combinación de ambos. El selexipag con dosis de hasta 1600 µg dos veces al día se asoció con un riesgo reducido de eventos de empeoramiento clínico, independientemente de la medicación base. En pacientes tratados con la combinación de ARE e inhibidores de la PDE5 (n = 376), el riesgo de eventos de empeoramiento clínico fue más bajo con selexipag que con placebo (HR = 0,63; IC95%, 0,44-0,90)<sup>431</sup>.

Los efectos del tratamiento combinado en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con HAP no están claros. Un metanálisis realizado en 2016 demostró que el tratamiento combinado (inicial y secuencial) se asoció con una reducción significativa del riesgo de empeoramiento clínico [riesgo relativo (RR) = 0,65; IC95%, 0,58-0,72; P < 0,0001]<sup>432</sup>; no obstante, la mortalidad por cualquier causa no mejoró (RR = 0,86; IC95%, 0,72-1,03; P = 0,09) y un porcentaje sustancial de pacientes tuvieron eventos de empeoramiento clínico o fallecieron pese a recibir tratamiento combinado. Así mismo, datos de registros muestran que, aunque el uso del tratamiento combinado ha aumentado desde 2015, no se observa una mejoría clara en las tasas totales de supervivencia<sup>428,433,434</sup>. Estos datos fueron corroborados en un estudio que mostró que menos de la mitad de los pacientes tratados con la combinación de un ARE y un inhibidor de la PDE5 alcanzaron y mantuvieron un perfil de riesgo bajo<sup>422</sup>.

El cambio de un inhibidor de la PDE5 por riociguat también ha sido investigado como una estrategia de intensificación del tratamiento<sup>429,435</sup>. El estudio REPLACE, con diseño aleatorizado, grupo de control y sin enmascaramiento, incluyó a pacientes tratados con un inhibidor de la PDE5, que estaban en CF-OMS III y tenían una PM6M de 165-440 m<sup>429</sup>. El estudio incluyó predominantemente a pacientes con HAPI/HAPH/HAPD o HAP-ETC a los que se asignó aleatoriamente continuar el tratamiento con un inhibidor de la PDE5 o cambiar a riociguat con dosis de hasta 2,5 mg tres veces al día. El estudio alcanzó su criterio principal de valoración, denominado «mejoría clínica», que estaba compuesto de mejorías preespecificadas en la PM6M, la CF-OMS y las concentraciones de NT-proBNP en la semana 24. La mejoría clínica en la semana 24 se demostró en el 41% de los pacientes que cambiaron a riociguat y en el 20% de los pacientes que continuaron el tratamiento con un inhibidor de la PDE5 (OR = 2,78; IC95%, 1,53-5,06; P = 0,0007). Además, menos pacientes del grupo de riociguat tuvieron un evento de empeoramiento clínico (OR = 0,10; IC95%, 0,01-0,73; P = 0,0047).

Con base en la evidencia resumida antes, las recomendaciones sobre las decisiones de tratamiento durante el seguimiento son:

- (i) Para pacientes que alcanzan un estado de riesgo bajo con el tratamiento inicial de la HAP se recomienda continuar el tratamiento.
- (ii) Para pacientes que tienen riesgo intermedio-bajo pese a recibir tratamiento con un ARE/iPDE5, se debe considerar la adición de selexipag para reducir el riesgo de empeoramiento clínico. En estos casos también se puede considerar el cambio de un iPDE5 por riociguat.
- (iii) Para pacientes que tienen riesgo intermedio-alto o alto pese al tratamiento oral, se debe considerar la adición de epoprostenol i.v. o treprostínil i.v./s.c. y su derivación para evaluación de trasplante pulmonar<sup>309,436</sup>. Cuando no sea viable la adición de análogos de la prostaciclina i.v./s.c., se puede considerar la adición de selexipag o cambiar el iPDE5 por riociguat.

**Recomendaciones - tabla 10.** Recomendaciones sobre la secuencia de tratamiento farmacológico combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Recomendaciones sobre la secuencia de tratamiento combinado</b>		
Se recomienda que la intensificación del tratamiento esté basada en la evaluación del riesgo y en la estrategia general de tratamiento (figura 9)	I	C
<b>Evidencia generada por estudios con criterio de valoración principal compuesto de morbilidad/mortalidad</b>		
La adición de macitentan a un iPDE5 o análogos de la prostaciclina orales o inhalados está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad <sup>167,168,437</sup>	I	B
La adición de selexipag a un ARE <sup>c</sup> y/o iPDE5 está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad <sup>418,419</sup>	I	B
La adición de treprostínil oral a la monoterapia con un ARE o iPDE5/riociguat está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad <sup>412,413,415</sup>	I	B
La adición de bosentán a sildenafil no está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad <sup>419a</sup>	III	B
<b>Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fueron los cambios en la PM6M</b>		
La adición de sildenafil a epoprostenol está recomendada para mejorar la capacidad de ejercicio <sup>392,438</sup>	I	B
Se debe considerar la adición de treprostínil inhalado a la monoterapia con sildenafil o bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio <sup>411,439</sup>	IIa	B
Se debe considerar la adición de riociguat a bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio <sup>395,440</sup>	IIa	B
Se puede considerar la adición de tadalafil a bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio <sup>393</sup>	IIb	C
Se puede considerar la adición de iloprost inhalado a bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio <sup>441,442</sup>	IIb	B

Continúa

Se puede considerar la adición de ambrisentán a sildenafil para mejorar la capacidad de ejercicio <sup>443</sup>	IIb	C
Se puede considerar la adición de bosentán a sildenafil para mejorar la capacidad de ejercicio <sup>419,444</sup>	IIb	C
Se puede considerar la adición de sildenafil a bosentán para mejorar la capacidad de ejercicio <sup>444-446</sup>	IIb	C
Se puede considerar otras combinaciones secuenciales dobles o triples con el fin de mejorar la capacidad de ejercicio y/o aliviar los síntomas de HP	IIb	C
<b>Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fue la seguridad del tratamiento combinado</b>		
No se recomienda la combinación de riociguat con iPDE5 <sup>d,389</sup>	III	B

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; HP: hipertensión pulmonar; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Los ARE empleados en el estudio GRIPHON fueron bosentán y ambrisentán.

<sup>d</sup>El estudio PATENT PLUS investigó la combinación de sildenafil y riociguat; no obstante, la combinación de riociguat con cualquier iPDE5 está contraindicada.

### 6.3.4.3. Hipertensión arterial pulmonar con comorbilidad cardiopulmonar

En la última década los datos demográficos y las características de los pacientes con HAPI han cambiado, especialmente en países industrializados<sup>447</sup>. En varios registros contemporáneos, la edad media de los pacientes diagnosticados con HAPI es de alrededor de 60 años o más<sup>161,295,299,447,448</sup>. Las comorbilidades cardiopulmonares son muy frecuentes en pacientes mayores, lo cual dificulta la distinción entre el grupo 2 y el grupo 3 de HP. En los pacientes mayores diagnosticados con HAPI han emergido dos nuevos fenotipos de la enfermedad. Uno de ellos (llamado en lo sucesivo fenotipo de cardiopatía izquierda) consiste en pacientes mayores, predominantemente mujeres, con factores de riesgo de IC-FEC (p. ej., hipertensión, obesidad, diabetes o enfermedad coronaria) pero con HP precapilar más que poscapilar<sup>449,450</sup>; aproximadamente, el 30% de estos pacientes tienen historia de fibrilación auricular<sup>161</sup>. El otro fenotipo (llamado fenotipo cardiopulmonar) consiste en pacientes mayores, predominantemente varones, que tienen una DLCO baja (< 45% del valor previsto), a menudo están hipoxémicos, tienen una historia significativa de tabaquismo y factores de riesgo de cardiopatía izquierda<sup>77,78,161,451</sup>. En un análisis por grupos de los datos de 841 pacientes con nuevo diagnóstico de HAPI del registro COMPERA, el 12,6% tenía un fenotipo clásico que consistía en pacientes jóvenes, predominantemente mujeres, sin comorbilidades cardiopulmonares, mientras que el 35,8% presentaban el fenotipo de cardiopatía izquierda y el 51,6% tenía un fenotipo cardiopulmonar<sup>161</sup>.

No hay normas basadas en la evidencia para determinar el fenotipo de los pacientes. El estudio AMBITION se basó en la presencia de más de tres factores de riesgo de cardiopatía izquierda y otros criterios hemodinámicos para excluir pacientes del análisis primario<sup>166</sup>. No obstante, en el registro COMPERA,

análisis por grupos mencionado antes mostró que la presencia de un único factor de riesgo podría cambiar el fenotipo<sup>161</sup>. A la espera de datos, se debe considerar el perfil general para determinar el fenotipo de los pacientes.

Comparados con pacientes sin comorbilidades cardiopulmonares, los pacientes con comorbilidades cardiopulmonares responden peor a la medicación para la HAP, es más probable que abandonen la medicación por la falta de eficacia o intolerancia, es menos probable que alcancen un nivel de riesgo bajo y tienen un riesgo más alto de mortalidad. Mientras que la mortalidad ajustada por edad de los pacientes con fenotipo de cardiopatía izquierda parece similar a la de los pacientes con HAP clásica, los pacientes con fenotipo cardiopulmonar y una DLCO baja tienen un riesgo de mortalidad particularmente alto<sup>77,78,161,450,451</sup>.

Debido a que los pacientes con comorbilidades cardiopulmonares estuvieron infrarrepresentados o fueron excluidos de los estudios sobre la HAP, no se puede establecer recomendaciones de tratamiento basado en la evidencia para esta población de pacientes. Los datos de registros muestran que la mayor parte de los médicos emplean inhibidores de la PDE5 como tratamiento principal para estos pacientes. La combinación de ARE/iPDE5 se usa ocasionalmente, pero la tasa de interrupción del tratamiento farmacológico es más alta que en los pacientes con HAP clásica<sup>447,450</sup>. En un análisis de subgrupos del estudio AMBITION que evaluó la respuesta al tratamiento de la HAP de 105 pacientes excluidos de los grupos de análisis principal debido a su fenotipo de cardiopatía izquierda, estos pacientes tuvieron menos mejoría clínica y más probabilidad de interrupciones de la medicación por cuestiones de seguridad y tolerancia tanto con monoterapia como con el tratamiento combinado inicial, comparados con los pacientes del grupo principal de análisis<sup>449</sup>. Los datos del registro ASPIRE demostraron que los pacientes con HAPI y fenotipo cardiopulmonar tuvieron menos mejoría en la capacidad de ejercicio y en los PROM (*Patient-reported outcome measure*), comparados con los pacientes con HAPI clásica<sup>451</sup>.

En pacientes con fenotipo de cardiopatía izquierda, el tratamiento con ARE se asocia con un riesgo elevado de retención de fluidos<sup>449</sup>. Además, en pacientes con fenotipo cardiopulmonar, la medicación para la HAP puede causar una disminución de la saturación periférica de oxígeno<sup>452</sup>. No hay suficiente experiencia publicada sobre el uso de análogos de la prostaciclina o agonistas de los receptores de la prostaciclina en esta población de pacientes<sup>453</sup>.

Debido a la falta de evidencia firme sobre el tratamiento de pacientes mayores con HAP y comorbilidades cardiopulmonares, establecer recomendaciones sobre el tratamiento es un reto y se debe asesorar a los pacientes consecuentemente. Por esta misma razón, la estratificación del riesgo tiene una escasa utilidad para guiar las decisiones terapéuticas. La monoterapia inicial (véase la tabla S3 del material adicional) está recomendada para la mayoría de estos pacientes, siendo los inhibidores de la PDE5 los fármacos más empleados según datos de registros<sup>161</sup>. Las decisiones terapéuticas posteriores se deben tomar en función de cada paciente en colaboración con un centro de HP y de los médicos responsables.

El algoritmo de tratamiento para los pacientes con HAP se encuentra en la figura 9 y se describe en la sección correspondiente.

**Recomendaciones - tabla 11.** Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes no vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas y comorbilidad cardiopulmonar<sup>a</sup>

Recomendaciones	Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>
<b>Recomendaciones sobre el tratamiento inicial</b>		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD y comorbilidades cardiopulmonares se debe considerar la monoterapia inicial con un iPDE5 o un ARE	Ila	C
<b>Recomendaciones sobre las decisiones de tratamiento durante el seguimiento</b>		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD y comorbilidades cardiopulmonares que tienen riesgo de muerte intermedio o alto pese a recibir tratamiento con un iPDE5 o un ARE en monoterapia, se puede considerar la adición de otros fármacos para la HAP en función de cada paciente	Ilb	C

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPD: hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

<sup>a</sup>Las comorbilidades cardiopulmonares se encuentran predominantemente en pacientes mayores e incluyen factores de riesgo de IC-FEc, como obesidad, diabetes, enfermedad coronaria, historia de hipertensión y/o DLCO baja.

<sup>b</sup>Clase de recomendación.

<sup>c</sup>Nivel de evidencia.

### 6.3.5. Interacciones farmacológicas

Entre los fármacos para el tratamiento de la HAP se observan interacciones farmacocinéticas relevantes entre el bosentán y el sildenafil (concentración plasmática reducida de sildenafil)<sup>385</sup>, bosentán y anticonceptivos hormonales (eficacia anticonceptiva reducida)<sup>361</sup> y bosentán y los antagonistas de la vitamina K (puede requerir un ajuste de la dosis de AVK)<sup>386</sup>. Otras interacciones farmacocinéticas que pueden tener relevancia clínica se recogen en la tabla S4 del material adicional.

### 6.3.6. Terapia intervencionista

#### 6.3.6.1. Septostomía auricular con balón y derivación de Potts

La septostomía auricular con balón—con la creación de un cortocircuito interauricular<sup>454,455</sup>—y la derivación de Potts—con la creación de una anastomosis entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta descendente<sup>456-459</sup>—tienen como objetivo descomprimir el corazón derecho y aumentar el flujo sanguíneo sistémico, mejorando, por lo tanto, el transporte sistémico de oxígeno a pesar de la desaturación arterial de oxígeno. Debido a la complejidad de estos procedimientos y a que se asocian con un riesgo alto, incluida la alta mortalidad relacionada con el procedimiento, rara vez se realizan en pacientes con HAP y solo deben considerarse en centros con experiencia en estas técnicas.



### 6.3.6.2. Denervación de la arteria pulmonar

Los fundamentos de la denervación arterial pulmonar (DNAP) se basan en el aumento de la actividad simpática que caracteriza a la HAP y se asocia con un mal pronóstico<sup>460,461</sup>. Aunque no se conoce en profundidad su contribución al desarrollo de la HAP, este mecanismo se asocia con la vasoconstricción y el remodelado vascular a través de un barorreflejo mediado por receptores de distensión localizados en la bifurcación de las arterias pulmonares<sup>462,463</sup>. Se ha observado que la aplicación de radiofrecuencia en la arteria pulmonar mejora las variables hemodinámicas a corto y largo plazo<sup>464</sup>. De momento, no hay suficiente evidencia de estudios aleatorizados que demuestren el beneficio de la DNAP para los pacientes que reciben tratamiento médico óptimo. Un pequeño estudio multicéntrico investigó la viabilidad de la DNAP mediante un catéter intravascular de ultrasonidos en pacientes que recibían tratamiento farmacológico doble o triple para la HAP<sup>465</sup>; el procedimiento fue seguro y se asoció con una reducción de la RVP y aumentos en la PM6M y la actividad diaria. Aunque tiene un potencial prometedor, la DNAP debe considerarse por ahora como una técnica experimental.

### 6.3.7. Insuficiencia cardiaca derecha avanzada

#### 6.3.7.1. Tratamiento en la unidad de cuidados intensivos

Los pacientes con HP pueden requerir el ingreso en una unidad de cuidados intensivos para el tratamiento de la IC derecha, comorbilidades (incluida la cirugía mayor), o ambas. En estos pacientes, el riesgo de mortalidad es alto<sup>466,467</sup>, por ello, se debe contar con la colaboración de centros especializados siempre que sea posible. Además de los cuidados básicos de la UCI, se debe vigilar estrechamente la función del VD en estos pacientes. Los signos clínicos inespecíficos de la IC derecha con gasto cardiaco bajo incluyen la palidez con cianosis periférica, hipotensión, taquicardia, disminución de la diuresis y aumento de la concentración de lactato. Las pruebas no invasivas incluyen la determinación de biomarcadores (NT-proBNP y troponina) y ecocardiografía. La monitorización mínimamente invasiva consiste en la inserción de un catéter venoso central para medir la presión venosa central y la saturación venosa central de oxígeno, la cual refleja el gasto cardiaco. Se debe considerar el cateterismo cardiaco derecho u otras formas de evaluación hemodinámica avanzada para pacientes con IC derecha avanzada o en situaciones complejas<sup>468</sup>.

El tratamiento de la IC derecha debe dirigirse a los desencadenantes tratables, como la infección, arritmia, anemia y otras comorbilidades. El control de los fluidos y del balance hidrico es de máxima importancia en estos pacientes, que en su mayoría requieren un balance negativo de fluidos para reducir la precarga del VD y, de esta forma, mejorar la geometría y la función del VD<sup>468</sup>. Los pacientes con gasto cardiaco bajo podrían beneficiarse del tratamiento con inotrópicos; la dobutamina y la milrinona son los fármacos más usados en este contexto. Mantener la presión sistémica media en valores > 60 mmHg es un objetivo clave del tratamiento de la IC derecha y los pacientes con hipotensión persistente pueden requerir vasopresores como norepinefrina o vasopresina. Siempre que sea posible, se debe evitar la intubación y la ventilación mecánica invasiva en pacientes con insuficiencia avanzada del VD debido al alto riesgo de deterioro hemodinámico y muerte. La medicación para la HAP debe valorarse en función de cada paciente, teniendo en cuenta la enfermedad subyacente, las comorbilidades y la medicación base. Para pacientes con nuevo diagnóstico de HAP que presentan

gasto cardiaco bajo se debe considerar el tratamiento combinado que incluya análogos de la prostaciclina i.v./s.c<sup>426</sup>.

#### 6.3.7.2. Asistencia mecánica circulatoria

Los centros especializados disponen de varias formas de asistencia mecánica circulatoria para el tratamiento de la insuficiencia del VD, entre las que el oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) es el más utilizado. La asistencia mecánica circulatoria se ha convertido en una herramienta establecida para el tratamiento puente hasta el trasplante en pacientes con IC derecha irreversible, pero ocasionalmente se usa como puente hasta la recuperación en pacientes con causas tratables e insuficiencia del VD potencialmente reversible<sup>468</sup>. No se pueden establecer recomendaciones generales sobre el uso de la asistencia mecánica circulatoria y la decisión debe ser individualizada teniendo en cuenta los factores del paciente y los recursos locales<sup>469,470</sup>. Actualmente, no se dispone de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria ventricular derecha a largo plazo, análogos a los DAVI, para los pacientes con HP e IC derecha en fase terminal.

**Recomendaciones - tabla 12.** Recomendaciones sobre cuidados intensivos en la hipertensión arterial pulmonar

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Cuando se trate a pacientes con IC derecha en la UCI se recomienda la participación de médicos con experiencia, tratar las causas y emplear medidas de apoyo, incluidos inotrópicos y vasopresores, control de balance hidrico y fármacos para la HAP, según proceda	I	C
La asistencia mecánica circulatoria puede ser una opción para algunos pacientes como tratamiento puente hasta el trasplante o la recuperación y se debe considerar la derivación interhospitalaria cuando no se disponga de estos recursos en el centro	Ila	C

IC: insuficiencia cardiaca; HAP: hipertensión arterial pulmonar; UCI: unidad de cuidados intensivos.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

### 6.3.8. Trasplante pulmonar y trasplante cardiopulmonar

El trasplante pulmonar sigue siendo una opción importante de tratamiento para pacientes con HAP refractaria a tratamiento médico óptimo. Para pacientes con HAP se debe considerar precozmente la derivación a un centro de trasplante pulmonar (tabla 20) si:

**Tabla 20.** Criterios para el trasplante pulmonar e inclusión en lista de espera para pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Derivación del paciente
Pacientes potencialmente elegibles para los que el trasplante pulmonar puede ser una opción en caso de ineficacia del tratamiento
Riesgo intermedio-alto o alto de la ESC/ERS o una puntuación > 7 de la escala de riesgo REVEAL en pacientes que reciben tratamiento farmacológico óptimo para la HAP
Enfermedad progresiva u hospitalización reciente por empeoramiento de la HAP

Continúa



Pacientes que requieren tratamiento con prostaciclina i.v. o s.c.
Variantes de riesgo alto conocidas o sospechadas, como EVOP o HCP, esclerosis sistémica o aneurisma arterial pulmonar grande y progresivo
Signos de disfunción hepática o renal secundaria causada por HAP u otras complicaciones potencialmente mortales, como la hemoptisis recurrente
<b>Inclusión en lista de espera</b>
El paciente se ha sometido a evaluación completa y está preparado para el trasplante
Riesgo alto de la ESC/ERS o una puntuación > 10 de la escala de riesgo REVEAL en pacientes que reciben tratamiento farmacológico óptimo para la HAP, incluidos análogos de la prostaciclina i.v. o s.c.
Hipoxemia progresiva, especialmente en pacientes con EVOP o HCP
Disfunción hepática o renal progresiva pero no en fase terminal debida a la HAP o hemoptisis potencialmente mortal

ERS: *European Respiratory Society*; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomas capilar pulmonar; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo.

(1) no responden al tratamiento pese a recibir una terapia combinada óptima; (2) tienen un riesgo intermedio-alto o alto de muerte: mortalidad al año > 10% estimada mediante herramientas validadas para la estratificación del riesgo<sup>471</sup> (véase la sección 6.2.7), la cual excede la tasa actual de mortalidad tras el trasplante pulmonar<sup>472</sup>; (3) padecen una variante de la enfermedad que no responde al tratamiento médico, como la EVOP o la HCP.

Tanto el trasplante cardiopulmonar como el pulmonar bilateral se han llevado a cabo en la HAP. Actualmente, la mayoría de los pacientes se someten a trasplante pulmonar bilateral, mientras que el trasplante cardiopulmonar se reserva a los pacientes con enfermedades cardiacas no corregibles<sup>473</sup>. Con la introducción del sistema *Lung Allocation Score* (LAS), la mortalidad en la lista de espera ha disminuido y la probabilidad de recibir un órgano de un donante ha aumentado<sup>474</sup>. En algunos países se aplica un «LAS excepcional» para pacientes con HP grave. En otros países que no emplean el sistema LAS se han implementado programas de alta prioridad para estos pacientes<sup>475</sup>. El paciente y familiares cercanos deben participar plenamente en el proceso de evaluación del trasplante y recibir información sobre los riesgos y los beneficios, y la decisión final se debe tomar de manera compartida entre el paciente y el equipo médico (véase la sección 6.3.1.8). Los pacientes con HAP que superan el periodo posterior inmediato al trasplante tienen buenos resultados a largo plazo. Un estudio mostró que los pacientes con HAPI sometidos a trasplante primario que sobrevivieron un año, la mediana de supervivencia condicional fue de 10,0 años<sup>476</sup>.

**Recomendaciones - tabla 13.** Recomendaciones sobre trasplante pulmonar

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda que los pacientes potencialmente elegibles se deriven a un programa de evaluación de trasplante pulmonar si no responden a tratamiento combinado oral, indicado por un riesgo intermedio-alto o alto o por una puntuación > 7 de la escala REVEAL	I	C

Continúa

Se recomienda incluir en lista de espera para trasplante pulmonar a los pacientes con riesgo alto de muerte o con una puntuación de la escala REVEAL ≥ 10 pese a recibir tratamiento médico óptimo, incluidos análogos de la prostaciclina s.c. o i.v.	I	C
--	---	---

i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

6.3.9. *Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia*

En la figura 9 se encuentra un algoritmo de tratamiento para pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC. La evidencia que respalda este algoritmo se ha generado principalmente en pacientes con HAPI, HAPH, HAPD o HAP-ETC que no tienen comorbilidad cardiopulmonar. Los pacientes con HAP asociada a VIH, HP asociada a hipertensión portal o HAP asociada a cardiopatías congénitas no se han incluido o han estado infrarrepresentados en la mayoría de los estudios sobre la HAP. Las recomendaciones sobre el tratamiento de estos pacientes se encuentran en la sección 7.

6.3.10. *Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones de la hipertensión arterial pulmonar*

6.3.10.1. *Arritmias*

Los tipos de arritmia más frecuentes en la HAP son las arritmias supraventriculares, especialmente la fibrilación o el aleteo (*flutter*) auricular, mientras que la frecuencia de arritmias ventriculares y bradiarritmias es considerablemente más baja<sup>477-479</sup>. Cabe destacar que la edad es un factor de riesgo independiente de arritmias auriculares. En estudios prospectivos, la incidencia de arritmias auriculares fue del 3-25% durante un periodo de observación de 5 años en cohortes formadas fundamentalmente por pacientes con HAP<sup>479-481</sup>.

Debido a la falta de evidencia específica para la HAP, el tratamiento anticoagulante para pacientes con HAP y arritmias auriculares debe seguir las recomendaciones establecidas para pacientes con otras cardiopatías<sup>477</sup>.

Los pacientes con HAP son especialmente sensibles al estrés hemodinámico durante las arritmias auriculares debido a taquicardia y a la pérdida de sincronía auriculoventricular. Un objetivo importante del tratamiento es mantener a estos pacientes en ritmo sinusal. Las arritmias de nueva aparición a menudo llevan a un deterioro clínico y se asocian con una mortalidad aumentada<sup>481</sup>. Estudios observacionales han mostrado que se puede controlar el ritmo cardiaco mediante distintas estrategias, como la cardioversión farmacológica con fármacos antiarrítmicos, la cardioversión eléctrica y la ablación con catéter. Con el fin de alcanzar y mantener un ritmo sinusal estable se debe considerar la profilaxis con fármacos antiarrítmicos sin efectos inotrópicos negativos, como la amiodarona oral, aunque no se dispone de datos específicos sobre su eficacia. Se puede emplear dosis bajas de bloqueadores beta y/o digoxina en función de cada paciente.

La ablación con catéter es el método preferido para el tratamiento del *flutter* auricular y algunas taquicardias auriculares, aunque puede presentar mayor complejidad técnica en pacientes con HAP que en pacientes con cámaras cardiacas derechas estructuralmente normales<sup>482</sup>. Se desconoce con exactitud la seguridad

y la eficacia de las técnicas de ablación de la fibrilación auricular específicamente en la población con HAP y es posible que, debido a la remodelación de la aurícula derecha, los factores desencadenantes no relacionados con las venas pulmonares desempeñen un papel más importante que en los pacientes sin HAP<sup>483</sup>.

### 6.3.10.2. Hemoptisis

En todas las formas de HP se puede producir hemoptisis de leve a potencialmente mortal, pero es particularmente frecuente en la HAPH y la HAP asociada a cardiopatías congénitas. El sangrado pulmonar se origina a menudo en las arterias bronquiales hipertrofiadas<sup>484-486</sup>, por ello, la evaluación diagnóstica de los pacientes con HAP y hemoptisis debe incluir la exploración mediante TAC pulmonar con contraste en fase arterial. Incluso cuando no se pueda determinar el origen del sangrado, se recomienda la embolización de arterias bronquiales dilatadas en pacientes con hemoptisis moderada-grave o episodios recurrentes de hemoptisis leve. Se debe valorar el trasplante pulmonar para los pacientes con hemoptisis recurrente grave pese a recibir tratamiento médico óptimo.

### 6.3.10.3. Complicaciones mecánicas

Las complicaciones mecánicas de los pacientes con HAP se relacionan normalmente con la dilatación progresiva de la AP e incluyen aneurisma, rotura y disección de la AP y la compresión de diferentes estructuras torácicas, como el tronco coronario común izquierdo, venas pulmonares, bronquios principales y nervios laríngeos recurrentes<sup>487-492</sup>.

En un estudio, el aneurisma arterial pulmonar se asoció de manera independiente con un aumento del riesgo de muerte cardíaca súbita<sup>492</sup>. Los síntomas y signos no son específicos; en la mayoría de los casos, los pacientes están asintomáticos y estas complicaciones se descubren de manera incidental. Los aneurismas arteriales pulmonares se detectan frecuentemente durante el ecocardiograma y la mejor técnica para su visualización es la TAC con contraste o la resonancia magnética. Las opciones de tratamiento para el aneurisma o la disección de la AP no están claramente definidas. El trasplante pulmonar debe valorarse en función de cada paciente<sup>490,493</sup>.

Para los pacientes con síndrome de compresión del tronco coronario común izquierdo, el implante percutáneo de *stents* es un tratamiento efectivo y seguro<sup>62</sup>. Para los pacientes con compresión asintomática del tronco coronario común izquierdo o sin compromiso grave de su anatomía, la evaluación con ultrasonidos intravasculares o con guía de presión puede ayudar a evitar intervenciones innecesarias<sup>494</sup>.

### 6.3.11. Cuidados terminales y cuestiones éticas

El curso clínico de la HAP se puede caracterizar por el deterioro progresivo con episodios ocasionales de descompensación aguda. Es difícil predecir la esperanza de vida de los pacientes ya que la muerte puede producirse lentamente, por insuficiencia cardíaca derecha progresiva, o de forma súbita.

En la HAP, la atención centrada en el paciente es esencial. Se debe proporcionar información sobre la gravedad y el pronóstico de la enfermedad en el momento del diagnóstico inicial, sin olvidar que la comunicación con los pacientes debe ser empática y esperanzadora, como se describe en la sección 6.3.1.8. En el mo-

mento oportuno, la comunicación abierta y sensible permite planificar y conocer con antelación los temores, las preocupaciones y los deseos de los pacientes que, en última instancia, contribuyen a tomar decisiones finales, informadas y compartidas con el equipo médico sobre el tratamiento.

Los pacientes que se acercan al final de su vida requieren que un equipo multidisciplinario evalúe frecuentemente sus necesidades. En las fases avanzadas de la HAP grave, es conveniente reconocer que la reanimación cardiopulmonar tiene malos resultados, lo cual puede posibilitar una orden de no reanimar; esto facilita que los pacientes se encuentren en su lugar de cuidado preferido al final de su vida. Se debe prestar atención a los síntomas de angustia y dolor y prescribir los fármacos apropiados al tiempo que se retira la medicación innecesaria, incluida la medicación para la HAP. Así mismo, es esencial el apoyo psicológico, social y espiritual. Se debe consultar a especialistas en cuidados paliativos acerca de los pacientes cuyas necesidades excedan a la experiencia del equipo de HP<sup>346</sup>.

### 6.3.12. Nuevos fármacos en fase avanzada de desarrollo (estudios clínicos de fase 3)

La HAP sigue siendo una enfermedad incurable con una alta tasa de mortalidad pese al uso de tratamientos farmacológicos cuyo objetivo fundamental está centrado en el desequilibrio de factores vasoactivos. Los dos fármacos nuevos que están en fase 3 de desarrollo clínico son el ralinepag y el sotatercept. El ralinepag es un agonista oral de los receptores de la prostaciclina que en un ECDA de fase 2, que incluyó a 61 pacientes con HAP, mejoró la RVP comparado con placebo a las 22 semanas de tratamiento<sup>495</sup>. El sotatercept—una nueva proteína de fusión compuesta por el dominio extracelular del receptor tipo IIA de la activina humana unido al dominio Fc de la IgG1 humana—actúa como un ligando trampa para los miembros de la superfamilia TGF- $\beta$ , restaurando el equilibrio de las vías de promoción e inhibición de crecimiento celular<sup>496</sup>. En un ECDA de fase 2 que incluyó a 106 pacientes con HAP, el tratamiento con sotatercept subcutáneo durante 24 semanas redujo la RVP en los pacientes que recibían tratamiento base para la HAP<sup>496</sup> y se observaron también mejorías en la PM6M y la concentración de NT-proBNP<sup>496</sup>.

## 7. SUBGRUPOS ESPECÍFICOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

### 7.1. Hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas y toxinas

Varios fármacos y toxinas se asocian con el desarrollo de HAP o EVOP/HCP. Históricamente, algunos inhibidores del apetito y el aceite de colza tóxico fueron los ejemplos más prominentes, mientras que hoy en día las metanfetaminas, interferones y algunos inhibidores de la tirosinasa son las causas más frecuentes (tabla 7). La HAP es una complicación rara en los pacientes expuestos a estos fármacos y muchos de estos fármacos también se han relacionado con otras complicaciones pulmonares, como la enfermedad pulmonar parenquimatosa y derrames pleurales, que pueden ocurrir de forma simultánea.

La HAP asociada a metanfetaminas se ha reportado principalmente en Estados Unidos, donde algunos centros encontraron que el 20-29% de los casos de HAP supuestamente idiopática estaban

relacionados con el uso de metanfetaminas<sup>497,498</sup>. Comparados con los pacientes con HAPI, los pacientes con HAP causada por metanfetaminas tuvieron un deterioro hemodinámico más grave y un riesgo de mortalidad más alto<sup>498</sup>. Los interferones alfa y beta también se asociaron con el desarrollo de HAP<sup>499</sup>, al igual que algunos inhibidores de la tirosinasa, especialmente dasatinib, pero también bosutinib y ponatinib<sup>40,500</sup>.

Siempre se debe sospechar de HAP inducida por fármacos o toxinas en los pacientes que presentan disnea de esfuerzo u otros signos de alarma sin una causa clara. La estrategia diagnóstica es similar a la empleada en otras formas de HP y el diagnóstico normalmente se establece por la exclusión de otras formas de HP en los pacientes expuestos a fármacos asociados al desarrollo de HAP.

El tratamiento de la HAPD sigue los mismos principios básicos que en otras formas de HAP y cabe destacar que se ha reportado la reversión parcial o completa de la HAP tras la interrupción del agente causante, al menos en el caso de los interferones y el dasatinib<sup>499,500</sup>. Por ello, el tratamiento multidisciplinario debe incluir la interrupción del supuesto agente causante una vez que se establezca el diagnóstico de HAP (véase la GPC ESC 2022 sobre cardio-oncología)<sup>501</sup>. En pacientes con HP leve y un perfil de riesgo bajo, la interrupción del agente causante podría ser suficiente y se recomienda vigilar a estos pacientes durante 3-4 meses antes de valorar el tratamiento para la HAP. Se debe instaurar el tratamiento de la HAP para los pacientes que no normalizan los parámetros hemodinámicos tras la suspensión del agente causante o que presentan HAP más avanzada en el momento del diagnóstico. Al contrario que en otras formas de HAP, la desescalada del tratamiento es a menudo posible durante el curso de la enfermedad<sup>500</sup>. Los médicos deben tener en cuenta que la HAPD puede presentar características de EVOP/HCP, particularmente en pacientes tratados con agentes alquilantes, como mitomicina C o ciclofosfáida. Además, la concienciación de los profesionales de la salud es esencial para identificar casos de HAPD y reportar los efectos adversos de productos farmacéuticos.

**Recomendaciones - tabla 14.** Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas o toxinas

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda hacer un diagnóstico de HAP asociada a fármacos o toxinas en pacientes que han tenido una exposición relevante y en los que se han descartado otras causas de HP	I	C
En pacientes con sospecha de HAP asociada a fármacos o toxinas se recomienda interrumpir inmediatamente el agente causante siempre que sea posible	I	C
Se debe considerar instaurar inmediatamente el tratamiento de la HAP para pacientes con riesgo intermedio-alto o alto en el momento del diagnóstico	Ila	C
Se debe reevaluar a los pacientes con HAP de riesgo bajo a los 3-4 meses de la interrupción del supuesto fármaco o toxina causante y se puede considerar el tratamiento de la HAP si no se han normalizado los parámetros hemodinámicos	Ilb	C

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 7.2. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo

La HAP es una complicación vascular pulmonar muy conocida de la esclerosis sistémica<sup>173,502-504</sup>, del lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>505-507</sup>, de la enfermedad mixta del tejido conectivo<sup>506</sup> y, en menor grado, de la dermatomiositis<sup>508</sup> y del síndrome de Sjögren<sup>509</sup>. En cambio, la relación entre la artritis reumatoide y la HAP no está bien establecida<sup>510</sup>. La HAP asociada a ETC es el segundo tipo de HAP más prevalente en países occidentales después de la HAPI<sup>511</sup>. La esclerosis sistémica, especialmente en su variante limitada, es la causa más importante de HAP asociada a ETC en Europa y Estados Unidos (el lupus eritematoso es más común en Asia)<sup>173,502,506</sup>. La prevalencia de la HP precapilar en grandes cohortes de pacientes con esclerosis sistémica es del 5-19%<sup>173,502</sup>. En estos pacientes, la HP puede ocurrir conjuntamente con enfermedad pulmonar intersticial (EPI)<sup>504,512</sup> o como resultado de la HAP<sup>173,502-504,506</sup>, en ocasiones con características de afectación capilar o venosa<sup>504,513</sup>. Además, en la HP asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2) la disfunción miocárdica puede estar causada por esclerosis sistémica<sup>504,514</sup>. Los pacientes con lupus eritematoso pueden presentar HAP, cardiopatía izquierda, EPI y HPTEC (frecuentemente en el contexto del síndrome antifosfolipídico). Por lo tanto, es esencial determinar el mecanismo operante en cada paciente, puesto que dicho mecanismo determina el tratamiento en el contexto de una enfermedad multifacética.

Un análisis por grupos de datos de pacientes con esclerosis sistémica mostró que la HP precapilar se puede caracterizar en grupos distintos que tienen pronósticos diferentes<sup>503</sup>. Un grupo caracterizado por la presencia de EPI extensa y otro caracterizado por deterioro hemodinámico significativo conllevaron un pronóstico desalentador, mientras que otros dos grupos con ausencia de EPI o EPI leve, con HAP de riesgo bajo-moderado, tenían un pronóstico relativamente favorable<sup>503</sup>.

### 7.2.1. Epidemiología y diagnóstico

Hay un fuerte predominio de las mujeres en la HAP-ETC (proporción mujeres/varones 4:1) y la edad media en el momento del diagnóstico suele ser > 50 años, especialmente en la esclerosis sistémica<sup>173,502-511,513,515,516</sup>. En el contexto de las ETC, los pacientes pueden presentar entidades concomitantes, como la EPI, y tienen una supervivencia más corta comparados con los pacientes con HAPI<sup>503</sup>. El riesgo no ajustado de muerte para la HAP asociada a esclerosis sistémica comparado con la HAPI es de 2,9 y los predictores de resultados son prácticamente iguales para ambas entidades<sup>516,517</sup>. Los síntomas y la presentación clínica también son similares a los de la HAPI y en algunos pacientes con diagnóstico de HAPI se puede detectar ETC asociada mediante la exploración clínica meticulosa y pruebas inmunológicas de cribado. La TAC torácica está recomendada para evaluar la presencia de EPI asociada o EVOP/HCP<sup>504,513,515</sup>. Una reducción aislada de la DLCO es una alteración frecuente en la HAP asociada a ETC<sup>173,502-504</sup>.

El ecocardiograma en reposo combinado con otras pruebas está recomendado para el cribado de pacientes con esclerosis sistémica asintomática, seguido de seguimiento anual. El cribado y la detección precoz se tratan en la sección 5.3.1. En otras ETC no está recomendado el cribado de la HP si no hay

síntomas sugestivos, mientras que el ecocardiograma está recomendado en presencia de síntomas. Al igual que en otras formas de HAP, se recomienda el cateterismo cardiaco derecho en todos los casos de sospecha de HAP asociada a ETC para confirmar el diagnóstico, determinar la gravedad y descartar la presencia de cardiopatía izquierda<sup>504</sup>.

### 7.2.2. Tratamiento

Se debe prescribir fármacos para la HAP en la HAP asociada a ETC siguiendo el algoritmo de tratamiento de la HAPI (figura 9). La mayoría de los estudios más importantes para la aprobación del tratamiento farmacológico de la HAP han incluido a pacientes con HAP asociada a ETC<sup>518</sup>. Algunos aspectos del tratamiento de la HAP asociada a ETC pueden variar dependiendo de la ETC asociada<sup>506</sup>. El tratamiento inmunosupresor que combina glucocorticoides y ciclofosfamida puede producir una mejoría clínica en pacientes con HAP asociada a lupus eritematoso o a ETC mixta<sup>506</sup>, pero no se recomienda en la HAP asociada a esclerosis sistémica<sup>519</sup>. Los pacientes con esclerosis sistémica y otras ETC pueden sufrir EPI y/o IC-FEC, que hay que tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento de la HAP<sup>504,515</sup>. En la esclerosis sistémica, la relación entre el riesgo y el beneficio a largo plazo de la anticoagulación oral no es favorable debido a un aumento del riesgo de sangrado, mientras que los AVK se recomiendan para la HAP asociada a ETC con predisposición trombofílica (p. ej., en el síndrome antifosfolípido)<sup>319</sup>.

El análisis de subgrupos de pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica incluidos en estudios clínicos que investigaron la monoterapia o la terapia combinada con ARE, iPDE5, estimuladores de GCs, agonistas de los receptores de la prostaciclina, epoprostenol y análogos de la prostaciclina, mostró efectos positivos del tratamiento comparado con placebo<sup>301,401,519,520</sup>. En algunos de estos estudios, la magnitud de la respuesta en el subgrupo de HAP asociada a ETC fue inferior a la respuesta en la HAPI<sup>519,520</sup>. El tratamiento continuo con epoprostenol intravenoso mejoró la capacidad de ejercicio, los síntomas y los parámetros hemodinámicos en un ECDA que tuvo una duración de tres meses e incluyó a pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica<sup>401</sup>. No obstante, un análisis retrospectivo mostró que el efecto del epoprostenol intravenoso sobre la supervivencia fue mejor en los pacientes con HAPI, comparados con pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica<sup>521</sup>. En la elección del tratamiento para la HAP en el contexto de la esclerosis sistémica y sus manifestaciones sistémicas se debe tener en cuenta otros daños vasculares, como las úlceras dactilares<sup>522</sup>.

La enfermedad del tejido conectivo no se debe considerar *a priori* una contraindicación para el trasplante pulmonar<sup>523</sup>. Esta cuestión ha sido objeto de extensa investigación que recomienda un enfoque multidisciplinario y la optimización del tratamiento de la esclerosis sistémica antes, durante y después de la cirugía<sup>523</sup>. Las indicaciones y contraindicaciones para el trasplante deben adaptarse a las características específicas de las enfermedades del tejido conectivo, con especial atención a los trastornos gástricos (enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedad intestinal), cardiacos, renales y cutáneos<sup>523</sup>.

**Recomendaciones - tabla 15.** Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para pacientes con HAP asociada a ETC se recomienda el tratamiento de la entidad según las guías actuales de práctica clínica <sup>166,167,419,524</sup>	I	A
Para pacientes con HAP asociada a ETC se recomienda seguir el mismo algoritmo de tratamiento empleado para pacientes con HAPI	I	C

ETC: enfermedad del tejido conectivo; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 7.3. Hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana

El uso de terapias antirretrovirales (TAR) de gran actividad y los avances en el tratamiento de las infecciones oportunistas han contribuido a mejorar la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH<sup>525,526</sup>. Consecuentemente, el espectro de complicaciones ha girado hacia otras enfermedades a largo plazo, entre ellas la HAP. Los hallazgos clínicos e histopatológicos en la HAP asociada con la infección por VIH comparten numerosas similitudes con la HAPI<sup>527</sup>. Con la disponibilidad de TAR de alta actividad administradas en combinación con tratamientos para la HAP, el pronóstico de la HAP asociada al VIH ha mejorado notablemente en los últimos años<sup>526,528</sup>. Adicionalmente, la incidencia de la HAP asociada al VIH ha disminuido en paralelo con el aumento de la disponibilidad de las TAR de alta actividad<sup>528</sup>. Considerados en conjunto, estos efectos en la supervivencia y la incidencia han dado como resultado una prevalencia estable de la HAP en pacientes infectados por el VIH en las últimas décadas. Un estudio de población realizado en Francia ha indicado que la prevalencia de la HAP en individuos infectados por el VIH fue del 0,46%, una cifra muy cercana a la prevalencia observada antes del uso de los tratamientos con TAR de alta actividad<sup>177</sup>.

La patogenia de la HAP asociada al VIH sigue siendo incierta. No hay evidencia de que el VIH desempeñe un papel en la patogenia de la HAP y, aunque está presente en células inflamatorias en los pulmones, el virus no se ha encontrado en lesiones vasculares pulmonares de pacientes con HAP asociada al VIH<sup>529</sup>. Esto sugiere que una acción indirecta de la infección viral sobre factores de inflamación y crecimiento podría actuar como factor desencadenante en pacientes con predisposición.

### 7.3.1. Diagnóstico

La HAP asociada al VIH tiene una presentación clínica similar a la HAPI. Antes del uso de TAR de alta actividad, la mayoría de los pacientes se encontraban en CF-OMS III o IV en el momento del diagnóstico. Hoy en día, los pacientes se diagnostican con síntomas y parámetros hemodinámicos de menor gravedad. Los pacientes



pueden presentar otros factores de riesgo de HAP, como la enfermedad hepática (hepatitis viral crónica B o C) o con exposición a fármacos y toxinas. Los pacientes con HAP asociada al VIH suelen ser varones consumidores de drogas intravenosas<sup>403,526</sup>. No existe una correlación entre la gravedad de la HAP y la fase de infección por VIH o el grado de inmunodeficiencia<sup>403,530</sup>. Dada su baja prevalencia, no se debe realizar el cribado de la HAP en pacientes asintomáticos infectados por el VIH. No obstante, la ecocardiografía está indicada para pacientes que presentan disnea sin una causa clara para detectar complicaciones cardiovasculares asociadas al VIH, como miocarditis, miocardiopatía o HAP. El cateterismo cardiaco derecho es imprescindible para confirmar el diagnóstico de HAP asociada al VIH y descartar la presencia de cardiopatía izquierda<sup>527</sup>.

La HAP es un factor independiente de muerte para los pacientes infectados por el VIH. En la década de 1990, antes de la disponibilidad de las TAR de alta actividad, los pacientes con HAP asociada al VIH tenían un pronóstico desfavorable, con tasas de supervivencia a los 3 años < 50%<sup>403</sup>. La supervivencia total ha mejorado y los pacientes con HAP asociada al VIH tienen mejor pronóstico que la mayoría de los pacientes con otras formas de HAP<sup>526</sup>.

### 7.3.2. Tratamiento

Las recomendaciones actuales sobre el tratamiento de la HAP asociada al VIH se basan fundamentalmente en los datos sobre la HAP<sup>25,26</sup>.

El tratamiento de la HAP asociada al VIH con las TAR de alta actividad ha mejorado el estado funcional y la supervivencia en algunos estudios retrospectivos<sup>525,526,531</sup>. Por lo tanto, se recomienda el uso de las TAR de alta actividad para la HAP asociada al VIH, independientemente de la carga viral y del recuento de células CD4+.

La anticoagulación no está recomendada debido al aumento del riesgo hemorrágico y las interacciones farmacológicas<sup>319,527</sup>. Los pacientes con HAP asociada al VIH normalmente no responden a la prueba de vasorreactividad aguda y, por lo tanto, no deben recibir tratamiento con calcioantagonistas<sup>378</sup>.

El estudio BREATHE-4 con diseño prospectivo y sin enmascaramiento mostró que el bosentán mejoró significativamente la CF-OMS, la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y los parámetros hemodinámicos después de 16 semanas de tratamiento de pacientes con HAP asociada al VIH<sup>532</sup>. En series retrospectivas a largo plazo, el tratamiento con bosentán se asoció con la normalización hemodinámica en 10/59 pacientes<sup>533</sup>. El bosentán interactúa potencialmente con fármacos antirretrovirales por lo que es necesaria una vigilancia estrecha cuando se combina con TAR de alta actividad. Los ECDA que investigaron el uso de ambrisentán y macitentan incluyeron un escaso número de pacientes con HAP asociada al VIH, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas a partir de los datos recabados.

Los efectos positivos del sildenafil y el tadalafil en pacientes con HAP asociada al VIH se han establecido con base en estudios de casos<sup>534,535</sup>. Se han reportado interacciones entre inhibidores de la PDE5 y los inhibidores de la proteasa, que resultaron en aumentos de la concentración de inhibidores de la PDE5; la administración de estos fármacos se debe iniciar a dosis bajas y con la monitorización de efectos secundarios potenciales, entre ellos la hipotensión<sup>536,537</sup>. No hay datos sobre el uso del estimulador de la GCs, riociguat, en la HAP asociada al VIH.

El tratamiento con epoprostenol intravenoso tuvo efectos positivos en la CF-OMS, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodi-

námicos y la supervivencia en algunos pacientes con HAP asociada al VIH<sup>403,538</sup>. Hay pocos datos sobre el uso de treprostnil intravenoso o subcutáneo o el iloprost inhalado en la HAP asociada al VIH<sup>539,540</sup>.

No hay datos de estudios clínicos sobre el uso del tratamiento combinado para la HAP asociada al VIH. Dada la falta de evidencia y los problemas de seguridad potenciales cuando se administran fármacos para la HAP combinados con fármacos antirretrovirales, se recomienda la monoterapia inicial con medicación para la HAP, seguida de tratamiento combinado según la evaluación individual de los pacientes que no alcanzan un perfil de riesgo bajo.

**Recomendaciones - tabla 16.** Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para pacientes con HAP asociada a la infección por el VIH se recomienda el tratamiento antirretroviral según las guías actuales de práctica clínica <sup>541,542</sup>	I	A
Para pacientes con HAP asociada a la infección por el VIH se debe considerar la monoterapia inicial seguida de tratamiento combinado secuencial, siempre que sea necesario, teniendo en cuenta las comorbilidades y las interacciones farmacológicas	Ila	C

HAP: hipertensión arterial pulmonar; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 7.4. Hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal

La HAP asociada a hipertensión portal, conocida como hipertensión portopulmonar (HPPo), se desarrolla en el 2-6% de los pacientes con hipertensión portal, con o sin enfermedad hepática. En registros de HAP, la HPPo representa el 5-15% de los pacientes<sup>543-545</sup>. Raras veces, algunos pacientes con HPPo presentan derivaciones portosistémicas en ausencia de hipertensión portal (derivaciones cavoportales extrahepáticas congénitas)<sup>546</sup>. No obstante, la HPPo es distinta al síndrome hepatopulmonar (SHP), que se caracteriza por la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares e hipoxemia. Hay que señalar que ambas entidades pueden ocurrir secuencial o simultáneamente en pacientes con hipertensión portal<sup>547</sup>.

### 7.4.1. Diagnóstico

El diagnóstico de la HPPo se basa en la presencia de HP precapilar que no tiene otra causa clara en pacientes con hipertensión portal o una derivación portosistémica. La estrategia diagnóstica es similar a la de otros pacientes con sospecha o nuevo diagnóstico de HP. La ecocardiografía transtorácica suele ser la primera prueba diagnóstica no invasiva para pacientes con sospecha de HP y también se recomienda como herramienta de cribado para pacientes evaluados para trasplante hepático. Dado que los pacientes con enfermedad hepática suelen tener un gasto cardiaco elevado, la VRT tiende a sobreestimar la PAP en estos pacientes. Por ello, el cateterismo cardiaco derecho es esencial para confirmar el diagnóstico de HP y diferenciar la HAP (con RVP elevada) de la HP no clasificada (con una RVP normal).



### 7.4.2. Tratamiento

Los pacientes con HP no clasificada (PAPm > 20 mmHg, gasto cardiaco elevado y RVP ≤ 2,0 UW) deben tener un seguimiento regular pero no deben recibir tratamiento con fármacos aprobados para la HAP.

Para pacientes con un diagnóstico establecido de HPPo, el tratamiento debe seguir los mismos principios básicos que se aplican a otros pacientes con HAP, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad subyacente, la indicación de trasplante hepático y los efectos potenciales de la medicación para la HAP en el intercambio de gases, que podría deteriorarse con el uso de vasodilatadores en pacientes con HPPo<sup>548,549</sup>. Todos los fármacos aprobados para la HAP se pueden usar para tratar a los pacientes con HPPo, pero sin olvidar que estos pacientes han sido excluidos generalmente de los estudios realizados para la aprobación de fármacos. No obstante, varias series de casos respaldan el uso de la medicación aprobada para la HAP en pacientes con HPPo. La serie más amplia publicada hasta ahora incluyó a 574 pacientes con HPPo tratados con varios fármacos para la HAP, fundamentalmente ARE o iPDE5, solos o combinados<sup>545</sup>. La mayoría de los pacientes (56,8%) estaban en clase A de Child-Pugh en el momento del diagnóstico de HAP. En el primer seguimiento, que tuvo lugar a los 4,5 meses desde el inicio de tratamiento, se observaron mejorías en los parámetros hemodinámicos, la CF-OMS, la PM6M y las concentraciones de BNP/NT-proBNP; la supervivencia a los 5 años fue del 51%. En pacientes con enfermedad hepática leve, las causas principales de muerte fueron la progresión de la HAP y la enfermedad maligna, mientras que las complicaciones de la enfermedad hepática fueron las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con enfermedad hepática avanzada. La supervivencia a los 5 años de los pacientes sometidos a trasplante hepático (n = 63) fue del 81%.

El estudio PORTICO, el único ECDA dedicado al tratamiento de la HPPo, asignó de forma aleatoria a 85 pacientes a tratamiento con macitentan (n = 43) durante 12 semanas o a placebo (n = 42)<sup>168</sup>. El estudio alcanzó su variable primaria de valoración, demostrando una reducción significativa de la RVP comparada con el valor basal (cociente de la media geométrica = 0,65; IC95%, 0,59-0,72; P < 0,0001). Sin embargo, no se observaron diferencias entre los dos grupos del estudio en las medidas de las variables secundarias, incluida la CF-OMS, la PM6M y la concentración de NT-proBNP.

#### 7.4.2.1. Trasplante hepático

La HPPo no es *per se* una indicación para el trasplante hepático. La HPPo supone un elevado riesgo para los pacientes que se someten a un trasplante hepático cuando está indicado por la gravedad de la enfermedad hepática. En una serie histórica de pacientes de la Mayo Clinic, la HAP grave con una PAPm ≥ 50 mmHg se asoció con una tasa de mortalidad perioperatoria del 100%. En pacientes con una PAPm de 35-50 mmHg y una RVP > 3,0 UW, la mortalidad fue del 50%<sup>550</sup>. Para pacientes con HAP candidatos a trasplante hepático, el tratamiento médico basado en objetivos mejora los parámetros hemodinámicos y establece la elegibilidad para el trasplante<sup>545,551-554</sup>. No obstante, los criterios hemodinámicos para el éxito del trasplante de hígado no se han establecido claramente. La *International Liver Transplant Society* propuso objetivos hemodinámicos con valores de PAPm < 35 mmHg y RVP < 5 UW, o PAPm ≥ 35 mmHg y PVR < 3 UW para pacientes que reciben tratamiento para la HAP, pero reconoce que estos criterios requieren valida-

ción adicional<sup>175</sup>. Una PAPm ≥ 45 mmHg se considera una contraindicación absoluta para el trasplante hepático<sup>175</sup>.

Para pacientes que superan con éxito un trasplante hepático, la desescalada o la interrupción del tratamiento para la HAP suele ser viable, pero esto se debe realizar de manera individualizada<sup>551,554</sup>.

**Recomendaciones - tabla 17.** Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda la ecocardiografía para pacientes con enfermedad hepática o hipertensión portal con signos o síntomas indicativos de HP o como herramienta de cribado para pacientes evaluados para trasplante hepático o derivación portosistémica transyugular	I	C
Se recomienda que los pacientes con HAP asociada a hipertensión portal se deriven a centros con experiencia en ambas entidades	I	C
Para pacientes con HAP asociada a hipertensión portal se debe considerar la monoterapia inicial, seguida de tratamiento combinado secuencial si fuera necesario, teniendo en cuenta la enfermedad hepática subyacente y la indicación de trasplante hepático	Ila	C
Se debe considerar el trasplante hepático de manera individualizada para pacientes con HAP asociada a hipertensión portal, siempre que la RVP sea normal o casi normal bajo tratamiento de la HAP	Ila	C
Los fármacos aprobados para la HAP no están recomendados para los pacientes con hipertensión portal e HP no clasificada (p. ej., PAPm elevada, gasto cardiaco alto y una RVP normal)	III	C

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 7.5. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas del adulto

La presencia de HP en adultos con cardiopatías congénitas (CC) tiene un impacto negativo en el curso natural de las CC y empeora el estado clínico y los resultados globales<sup>555</sup>. La HAP asociada a CC del adulto está incluida en el grupo 1 de la clasificación clínica de la HP (tabla 6) que comprende una población muy heterogénea de pacientes. Se debe descartar la HP poscapilar en adultos con CC (p. ej., disfunción sistólica o diastólica, sistémica, disfunción ventricular combinada con lesiones por cortocircuitos o CC complejas, y la disfunción valvular auriculoventricular sistémica) para determinar el tratamiento. En la tabla 21 se encuentra una clasificación clínica específica para caracterizar más adecuadamente la HAP asociada a CC del adulto. Algunas CC complejas se asocian con anomalías congénitas del árbol vascular pulmonar que lleva a la HP segmentaria. En la HP segmentaria, uno o más segmentos pulmonares, pero no todos, están hipertensos y cada área hipertensiva puede tener HP de diferente gravedad, mientras que en otras regiones de la vasculatura pulmonar puede haber hipoplasia. La atresia pulmonar con comunicación interventricular y colaterales sistemicopulmonares es la entidad más frecuente, pero otras CC complejas también pueden producir HP segmentaria.

**Tabla 21.** Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas

<p>1. Síndrome de Eisenmenger Incluye defectos grandes intracardiacos y extracardiacos que comienzan como cortocircuitos sistémico-pulmonares y progresan a RVP elevada grave y reversión (pulmonar-sistémica) o bidireccional de los cortocircuitos. La cianosis, la eritrocitosis secundaria y la afectación multiorgánica suelen estar presentes. El cierre de los defectos está contraindicado.</p> <p>2. HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares prevalentes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corregible<sup>a</sup></li> <li>• No-correctible</li> </ul> <p>Incluye defectos moderados-grandes. La RVP está leve o moderadamente elevada y el cortocircuito sistémico-pulmonar sigue siendo prevalente, mientras que la cianosis en reposo no es un rasgo típico.</p> <p>3. HAP con defectos pequeños o coincidentes<sup>b</sup> RVP marcadamente elevada en presencia de defectos cardiacos considerados hemodinámicamente no significativos (a menudo defectos del septo ventricular &lt; 1 cm y defectos del septo auricular &lt; 2 cm del diámetro efectivo medido mediante ecocardiografía), que por sí mismos no implican la elevación de la RVP. El cuadro clínico es muy similar al de la HAPI. El cierre de los defectos está contraindicado.</p> <p>4. HAP tras la corrección del defecto La cardiopatía congénita se ha corregido, pero la HAP persiste inmediatamente después de la corrección o recurre/se desarrolla meses o años después de la corrección en ausencia de lesiones hemodinámicas posquirúrgicas significativas.</p>
--

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; RVP: resistencia vascular pulmonar.

<sup>a</sup>Con cirugía o procedimiento percutáneo intravascular; véase también las recomendaciones de la tabla 18 para el cierre de cortocircuitos.

<sup>b</sup>Los tamaños se refieren a pacientes adultos. No obstante, incluso en adultos, el diámetro por sí mismo es insuficiente para definir la relevancia hemodinámica del defecto, por lo que se debe considerar también el gradiente de presión, el tamaño y la dirección del cortocircuito y el cociente entre el flujo pulmonar y sistémico.

Aproximadamente el 3-7% de los pacientes con CC del adulto eventualmente desarrollarán HAP; se encuentra más frecuentemente en mujeres, y su incidencia depende de la anomalía subyacente y aumenta con la edad y la edad en la que se realiza el cierre del defecto<sup>556</sup>. La prevalencia estimada de la HAP en pacientes tras la corrección de un defecto cardíaco simple es del 3%<sup>557</sup>. Se espera que los avances diagnósticos y terapéuticos en cardiología pediátrica cambien la epidemiología de la HAP asociada a CC del adulto, dando como resultado un menor número de pacientes con CC simple del adulto y más pacientes con lesiones complejas y/o defectos cerrados que desarrollan HAP en la edad adulta<sup>558</sup>.

La presentación clínica del síndrome de Eisenmenger y la HAP avanzada asociada a CC del adulto se caracteriza por los efectos multiorgánicos de la hipoxemia crónica, que incluye la cianosis y cambios hematológicos, como eritrocitosis secundaria y trombocitopenia; los síntomas principales son la disnea, la fatiga y el síncope. Pacientes con el síndrome de Eisenmenger también pueden presentar hemoptisis, dolor torácico, accidentes cerebrovasculares, abscesos cerebrales, alteraciones de la coagulación y muerte súbita. Los pacientes con CC del adulto y síndrome de Down tienen mayor riesgo de desarrollo del síndrome de Eisenmenger.

### 7.5.1. Diagnóstico y evaluación del riesgo

El proceso diagnóstico de la HAP asociada a la CC del adulto debe estar basado en la presencia de síntomas e incluye la historia médica, la exploración física, las pruebas de función pulmonar, análisis de gases arteriales, pruebas de imagen (especialmente ecocardiografía) y pruebas de esfuerzo y de laboratorio. Hay que señalar que los criterios ecocardiográficos estándar para la detección de la HP podrían no ser aplicables en las CC complejas del adulto<sup>559</sup>. El cateterismo cardíaco derecho con oximetrías compartimentales (“step-wise”) es necesario para calcular la relación entre el flujo pulmonar y el sistémico (Qp/Qs) y confirmar el diagnóstico de HAP y guiar las intervenciones terapéuticas. Debe evitarse el uso de la termodilución en presencia de cortocircuitos intracardiacos y el método directo de Fick es el que ofrece más precisión. La RVP puede estar sobreestimada debido a la eritrocitosis<sup>560</sup>. La interpretación de los parámetros hemodinámicos invasivos (véase la sección 5.1.12) debe realizarse en el contexto de la evaluación de múltiples parámetros de la capacidad de ejercicio, pruebas de laboratorio e imagen.

Los predictores de resultados desfavorables en la HAP asociada a CC del adulto son la CF-OMS III-IV, la intolerancia al ejercicio medida por la PM6M o la VO<sub>2</sub> pico, historia de hospitalización por insuficiencia cardíaca derecha, biomarcadores (NT-proBNP > 500 pg/ml, proteína C reactiva > 10 mg/ml, creatina sérica elevada y concentración baja de albúmina), déficit de hierro e índices ecocardiográficos de disfunción del VD<sup>559,561</sup>. Comparados con los pacientes con HAPI, los pacientes con síndrome de Eisenmenger pueden tener un curso clínico relativamente estable a largo plazo. El ventrículo derecho se descarga a través del cortocircuito de derecha a izquierda, manteniendo el gasto cardíaco a costa de hipoxemia y cianosis. No obstante, debido al sesgo de inmortalidad, el pronóstico del síndrome de Eisenmenger no es tan favorable como se pensaba previamente<sup>562</sup>.

Como en otras formas de la HAP, la evaluación del riesgo es importante para guiar la terapia y se han descrito factores de riesgo específicos en el síndrome de Eisenmenger. Un estudio multicéntrico a gran escala mostró que la mortalidad en adultos con el síndrome de Eisenmenger se predijo por la presencia de cortocircuito pretricuspidé, edad avanzada, saturación de oxígeno baja en reposo, ausencia de ritmo sinusal y la presencia de derrame pericárdico<sup>563</sup>.

### 7.5.2. Tratamiento

Los resultados de la HAP asociada a CC del adulto han mejorado desde la introducción de nuevos tratamientos para la HAP, los avances en el tratamiento quirúrgico y perioperatorio y las estrategias multidisciplinarias basadas en el trabajo en equipo en centros de HP. Este grupo de pacientes debe recibir la atención médica de profesionales especializados. La educación de los pacientes, las modificaciones conductuales y el apoyo social y psicológico son aspectos importantes de la atención.

El cierre del cortocircuito (quirúrgico o intervencionista) solo se debe considerar para pacientes con cortocircuito sistémico-pulmonar prevalente sin un aumento significativo de la RVP. En la GPC ESC 2020 sobre el tratamiento de CC del adulto se han propuesto criterios para el cierre del defecto basado en el cociente Qp/Qs y la RVP (basal y/o después del tratamiento de la HAP basado en objetivos)<sup>101</sup>. Las decisiones sobre el cierre del defecto no deben estar basadas únicamente en parámetros

hemodinámicos, sino que deben seguir un enfoque que tenga en cuenta múltiples parámetros. Por ejemplo, el cierre del cortocircuito no está indicado en caso de desaturación durante la PM6M o la PECP, ni cuando la presencia de eritrocitosis sugiera la reversión dinámica del circuito. No hay evidencia sobre el beneficio a largo plazo del enfoque «tratar y reparar» en pacientes con HAP asociada a CC del adulto con cortocircuitos sistémico-pulmonares prevalentes, por lo que son necesarios estudios prospectivos<sup>564</sup>. El cierre del defecto está contraindicado en todos los pacientes con síndrome de Eisenmenger y podría afectar negativamente a los pacientes con defectos pequeños o coincidentes que se comportan de manera similar a la HAP<sup>565</sup>. Tampoco se dispone de datos de estudios prospectivos sobre la utilidad de la prueba de vasorreactividad, la prueba de cierre con balón o la biopsia pulmonar para evaluar la operabilidad y la normalización de la RVP después del cierre<sup>566</sup>.

Los pacientes con HAP asociada a CC del adulto pueden presentar deterioro clínico en distintas circunstancias, como arritmias, durante la cirugía no cardíaca con anestesia general, deshidratación o sangrado, tromboembolia e infecciones pulmonares. Los procedimientos quirúrgicos deben restringirse a aquellos que se consideren esenciales y deben realizarse en centros especializados con anestesiólogos experimentados en CC del adulto y la HAP. Se debe sospechar de endocarditis en pacientes con sepsis, mientras que se debe descartar la presencia de abscesos cerebrales en pacientes con síntomas neurológicos o cefaleas nuevas, especialmente en aquellos pacientes con saturaciones de oxígeno bajas y anatomía compleja. Se recomienda evitar el ejercicio intenso, pero las actividades físicas leves y moderadas parecen ser beneficiosas<sup>567</sup>. Los pacientes deben recibir las vacunas recomendadas y profilaxis para la endocarditis en presencia de cianosis. Aunque las pacientes embarazadas con cortocircuitos de izquierda a derecha y HAP estable y bien controlada han tolerado adecuadamente la gestación bajo atención especializada, el embarazo se sigue asociando con tasas altas de mortalidad materna y complicaciones fetales en el síndrome de Eisenmenger, por lo que se debe desaconsejar en este contexto<sup>568,569</sup>; por estas razones, la anticoncepción efectiva es muy recomendable. Para estas pacientes se ha recomendado el implante de anticonceptivos reversibles de duración prolongada o dispositivos intrauterinos a base de levonorgestrel<sup>570</sup>.

La eritrocitosis secundaria es beneficiosa para el transporte y aporte de oxígeno adecuados y, siempre que sea posible, debe evitarse la flebotomía sistemática. Los síntomas de hiperviscosidad en presencia de un hematocrito > 65% debe tratarse con hidratación adecuada. Debe corregirse el déficit de hierro. Cuando se administren suplementos intravenosos de hierro se debe prestar especial cuidado a evitar émbolos de aire durante la administración<sup>571</sup>. El tratamiento con oxígeno suplementario no ha demostrado tener un impacto en la supervivencia.

Se puede considerar el tratamiento anticoagulante oral con AVK para pacientes con aneurismas grandes en la arteria pulmonar y trombos, arritmias auriculares o eventos tromboembólicos previos, pero con riesgo hemorrágico bajo. En pacientes con niveles muy altos de Hb (> 20 mg/dl), las determinaciones estándar del INR son menos precisas y se deben emplear tubos de recolección ajustados con citrato. En cuanto al uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACO), una base de datos nacional alemana de pacientes con cardiopatías congénitas del adulto (que incluyó a

106 pacientes con síndrome de Eisenmenger tratados con NACO) mostró que los NACO se asociaron a un mayor riesgo hemorrágico a largo plazo, eventos cardiovasculares adversos graves y mortalidad comparados con los AVK, lo cual indica que la instauración del tratamiento con NACO debe reservarse a centros con experiencia en CC del adulto, después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos potenciales<sup>572,573</sup>.

Se dispone de pocos datos sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en pacientes con HAP asociada a CC del adulto, comparado con otros subgrupos del grupo 1 de HP. El bosentán mejoró la PM6M y disminuyó la RVP en pacientes con síndrome de Eisenmenger y CF-OMS III<sup>574</sup>. En pacientes con lesiones más complejas la respuesta a los tratamientos para la HAP fue menor que en pacientes con lesiones simples. Un ECDA que investigó la eficacia del macitentan no observó un efecto en la PM6M en una cohorte mixta de pacientes con síndrome de Eisenmenger (la PM6M mejoró en ambos brazos del estudio), aunque se observaron disminuciones de las concentraciones de NT-proBNP y de la RVP en el grupo asignado a macitentan<sup>575</sup>.

Otras investigaciones sobre el uso de otros ARE e iPDE5 mostraron resultados funcionales y hemodinámicos favorables en el síndrome de Eisenmenger<sup>576</sup>. En un estudio piloto monocéntrico pequeño, la adición de iloprost nebulizado al tratamiento oral de base para la HAP no mejoró la PM6M de los pacientes con síndrome de Eisenmenger<sup>577</sup>. En caso de persistencia de los síntomas o deterioro clínico en el síndrome de Eisenmenger, se recomienda una estrategia secuencial de tratamiento centrado en los síntomas, comenzando con un ERA oral (o un iPDE5) seguido de la intensificación del tratamiento. Si los síntomas no mejoran adecuadamente con tratamientos orales, se debe considerar proactivamente las opciones de tratamiento intravenoso o subcutáneo<sup>578</sup>. Existe un riesgo teórico de embolia paradójica en los cortocircuitos de derecha a izquierda por la presencia de un catéter central venoso, por lo que se puede valorar la infusión de análogos de la prostaciclina subcutáneos.

El efecto de los tratamientos para la HAP en pacientes con cortocircuitos sistémico-pulmonares está menos establecido. Los pacientes con defectos pequeños o coincidentes deben recibir medicación para la HAP<sup>557</sup>. Este es también el caso para los pacientes con HAP tras la corrección del defecto, quienes tienen una mortalidad aumentada comparados con los pacientes con síndrome de Eisenmenger<sup>579</sup>. Estos pacientes fueron incluidos en ECDA relevantes sobre terapias para la HAP y deben someterse a una evaluación completa del riesgo (tabla 16)<sup>580</sup>. El efecto de los tratamientos para la HAP en pacientes con HP segmentaria sigue siendo una cuestión de debate<sup>101,581</sup>. Aunque en algunas series se reportaron resultados prometedores, en otros casos los tratamientos no se toleraron<sup>581</sup>. Igualmente, el uso de fármacos para la HAP en la circulación de Fontan ha arrojado resultados contradictorios y se esperan resultados de estudios adicionales<sup>582-584</sup>.

El trasplante cardiopulmonar o el trasplante pulmonar con cirugía cardíaca es una opción para algunos pacientes muy seleccionados que no responden al tratamiento médico; no obstante, esta opción está limitada por la disponibilidad de órganos y la complejidad de la lesión. La mortalidad es alta durante el primer año después de la cirugía, especialmente después del trasplante cardiopulmonar, pero a partir de ahí se mantiene relativamente baja<sup>585</sup>.

**Recomendaciones - tabla 18.** Recomendaciones sobre el cierre del cortocircuito en pacientes con una ratio de flujo pulmonar-sistémico > 1,5:1 basado en el cálculo de la resistencia vascular pulmonar

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para pacientes con CIA, CIV o DAP y una RVP < 3 UW, se recomienda el cierre del defecto	I	C
Para pacientes con CIA, CIV o DAP y una RVP de 3-5 UW, se debe considerar el cierre del defecto	Ila	C
Para pacientes con CIA y una RVP > 5 UW que se reduce a < 5 UW por el tratamiento de la HAP, se puede considerar el cierre del defecto	Iib	C
Para pacientes con CIV o DAP y una RVP > 5 UW, se puede considerar el cierre del defecto tras la evaluación meticulosa en un centro especializado	Iib	C
Para pacientes con CIA y una RVP > 5 UW pese al tratamiento de la HAP, no se recomienda el cierre del defecto	III	C

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arteriosus permeable; HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood.

Las decisiones sobre el cierre del defecto no deben estar basadas únicamente en parámetros hemodinámicos, sino que deben seguir un enfoque que tenga en cuenta múltiples parámetros (véase la sección 7.5.2).

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

**Recomendaciones - tabla 19.** Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas del adulto

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Evaluación del riesgo</b>		
La evaluación del riesgo se recomienda para pacientes con HAP persistente después del cierre del defecto	I	C
Se debe considerar la evaluación del riesgo de los pacientes con síndrome de Eisenmenger	Ila	C
<b>Tratamiento</b>		
Se recomienda el tratamiento con bosentán para pacientes sintomáticos con síndrome de Eisenmenger para mejorar la capacidad de ejercicio <sup>574</sup>	I	B
Para pacientes con síndrome de Eisenmenger se debe considerar el uso de la terapia suplementaria de oxígeno en los casos en los que esta aumenta de manera constante la saturación arterial de oxígeno y reduce los síntomas	Ila	C
Se debe considerar el uso de suplementos de hierro para pacientes con déficit de hierro	Ila	C
Para pacientes con CC del adulto, incluido el síndrome de Eisenmenger, se debe considerar el uso de otros ARE, iPDE5, riociguat, análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina	Ila	C
Para pacientes con HAP tras la corrección de la CC del adulto, se debe considerar el tratamiento combinado oral inicial con fármacos aprobados para la HAP para pacientes con riesgo bajo o intermedio, mientras que se debe considerar el tratamiento combinado inicial que incluya análogos de la prostaciclina i.v. o s.c. para pacientes con riesgo alto	Ila	C <sup>c</sup>

Continúa

Para pacientes con CC del adulto, incluido el síndrome de Eisenmenger, se debe considerar el tratamiento combinado secuencial si los pacientes no cumplen los objetivos del tratamiento	Ila	C
En ausencia de hemoptisis significativa, se puede considerar el tratamiento anticoagulante oral para pacientes con síndrome de Eisenmenger y trombosis arterial pulmonar	Iib	C
No se recomienda el embarazo a las pacientes con síndrome de Eisenmenger	III	C
Para pacientes con síndrome de Eisenmenger no se recomienda la flebotomía sistemática para reducir el hematocrito elevado	III	C

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; CC: cardiopatías congénitas; HAP: hipertensión arterial pulmonar; i.v.: intravenoso; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; s.c.: subcutáneo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>El nivel de evidencia difiere de la GPC ESC 2020 sobre el tratamiento de las cardiopatías congénitas del adulto debido a que el número de pacientes con CC del adulto incluidos en el estudio AMBITION fue muy bajo.

## 7.6. Hipertensión arterial pulmonar asociada a esquistosomiasis

La esquistosomiasis es una de las enfermedades infecciosas crónicas más comunes en todo el mundo, que afecta a alrededor de 200 millones de personas<sup>586,587</sup>. La HAP asociada a esquistosomiasis está presente en el 5% de los pacientes con la forma hepatoesplénica de la enfermedad<sup>586</sup>. Es, por tanto, una causa importante de HAP, especialmente en algunas regiones de América del Sur, África y Asia. Comparados con pacientes con HAPI, los pacientes con HAP asociada a esquistosomiasis tienen un gasto cardíaco más alto y una RVP más baja, además de una supervivencia mejor<sup>587</sup>. Los datos de registros indican que la supervivencia en la HAP asociada a esquistosomiasis ha mejorado en los últimos años con el uso de fármacos para la HAP<sup>588</sup>.

## 7.7. Hipertensión arterial pulmonar con signos de afectación venosa o capilar

Los factores de riesgo comunes, el sustrato genético idéntico y la presentación clínica similar de la HCP y la EVOP requieren que se consideren como una única entidad dentro del grupo 1 del espectro de la HP (HAP con signos de afectación venosa o capilar)<sup>1,425,589</sup>. En la EVOP/HCP, las lesiones post-capilares que afectan a las venas septales y vénulas preseptales consisten en el remodelado fibroso disperso de la íntima que pueden ocluir totalmente la luz del vaso<sup>1,425,589,590</sup>. Estos cambios se asocian a menudo con la HCP caracterizada por ectasia y proliferación capilar, con la duplicación o triplicación de las capas capilares alveolares septales que se pueden distribuir de manera focal en el intersticio alveolar<sup>425,590</sup>.

La proporción de pacientes con HAPI que cumplen los criterios de EVOP/HCP es de alrededor del 10%, lo cual resulta en una estimación más baja de la incidencia y prevalencia de la EVOP/HCP de < 1 caso/milión<sup>425</sup>. Al contrario de la HAPI, hay un predominio de varones con EVOP/HCP y su pronóstico es peor<sup>425,589,591</sup>. La EVOP/HCP ocurre típicamente en hijos jóvenes de padres no afectados, y en ocasiones consanguíneos, lo cual indica que la enfermedad se segrega como rasgo recesivo<sup>158,425,591</sup>.



Las mutaciones bialélicas del gen *EIF2AK4* causan EVOP/HCP hereditaria<sup>158</sup>. Además, la EVOP/HCP puede complicar el curso de enfermedades asociadas, como la esclerosis sistémica<sup>425</sup> o producirse por la exposición a desencadenantes ambientales, como agentes alquilantes (ciclofosfamida, mitomicina C)<sup>34</sup> y disolventes (tricloroetileno)<sup>38</sup>.

### 7.7.1. Diagnóstico

La mayoría de los pacientes refieren disnea inespecífica durante el esfuerzo y fatiga<sup>590</sup>. La exploración física puede revelar acropaquia y crepitanes bibasales en la auscultación pulmonar<sup>590</sup>. La HAP y la EVOP/HCP comparten el mismo perfil hemodinámico que la HP precapilar<sup>590,591</sup>. La presión de enclavamiento pulmonar (PEP) no está elevada ya que los cambios en la vasculatura pulmonar se producen en pequeñas vénulas y capilares, mientras que la presión de llenado de la aurícula izquierda permanece normal<sup>590,591</sup>. El diagnóstico de EVOP/HCP se basa en los resultados de pruebas que indican afectación venosa poscapilar, edema pulmonar intersticial crónico y proliferación capilar<sup>1,590,591</sup>. Entre las pruebas a realizar se incluye la prueba de función pulmonar (DLCO reducida, frecuentemente < 50% del valor teórico), intercambio de gases arteriales (hipoxemia) y TAC torácica sin contraste (líneas septales subpleurales engrosadas, opacidades en vidrio esmerilado de distribución centrolobular y linfadenopatía en el mediastino)<sup>1,425,589,591,592</sup>. Cabe destacar que estos pacientes tienen riesgo de edema pulmonar inducido por fármacos con el tratamiento para la HAP, un hallazgo indicativo de EVOP/HCP<sup>425,591</sup>. La detección de mutaciones bialélicas del gen *EIF2AK4* es suficiente para confirmar el diagnóstico de EVOP/HCP hereditaria<sup>158,591,592</sup>. La biopsia pulmonar es arriesgada en la HP y no se recomienda para el diagnóstico de la EVOP/HCP<sup>1,425</sup>.

### 7.7.2. Tratamiento

No existe un tratamiento médico establecido para la EVOP/HCP<sup>425</sup>. Comparada con la HAPI, la EVOP/HCP tiene un mal pronóstico y una respuesta limitada al tratamiento para la HAP, con el riesgo asociado de edema pulmonar causado por la obstrucción de venas pulmonares<sup>425,591</sup>. No obstante, se han reportado mejorías clínicas incompletas o transitorias en pacientes individuales con EVOP/HCP tratados con fármacos para la HAP, aunque estos fármacos deben emplearse con mucha precaución en este contexto<sup>425,591</sup>. El tratamiento diurético, la oxigenoterapia y el aumento gradual lento de fármacos para la HAP se pueden usar en función de cada paciente<sup>425</sup>. Por todo ello, el tratamiento de la EVOP/HCP solo debe realizarse en centros con amplia experiencia en la HP y los pacientes deben ser informados de los riesgos<sup>425</sup>. Algunos informes incidentales indican que los tratamientos inmunomoduladores pueden tener un efecto beneficioso potencial, pero esta estrategia requiere investigación adicional<sup>593</sup>. La única terapia curativa para la EVOP/HCP es el trasplante pulmonar y los pacientes candidatos a trasplante deben ser referidos a un centro de trasplante para proceder a su evaluación tan pronto se confirme el diagnóstico<sup>425,591</sup>. El examen patológico de los pulmones explantados confirmará el diagnóstico<sup>590</sup>.

**Recomendaciones - tabla 20.** Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar con signos de afectación venosa o capilar

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para diagnosticar la HAP con signos de afectación venosa y/o capilar (EVOP/HCP) se recomienda combinar hallazgos clínicos y radiológicos, determinar el intercambio de gases arteriales y realizar pruebas de función pulmonar y pruebas genéticas <sup>591</sup>	I	A
Se recomienda identificar mutaciones bialélicas del gen <i>EIF2AK4</i> para confirmar el diagnóstico de EVOP/HCP hereditaria <sup>158,591</sup>	I	A
Se recomienda referir a los pacientes con EVOP/HCP candidatos a trasplante a un centro de trasplantes para su evaluación tan pronto se confirme el diagnóstico	I	C
Para pacientes con EVOP/HCP se puede considerar el uso de fármacos aprobados para la HAP manteniendo una vigilancia estrecha de los síntomas clínicos y el intercambio de gases	IIb	C
La biopsia pulmonar no está recomendada para confirmar el diagnóstico de EVOP/HCP	III	C

EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 7.8. Hipertensión pulmonar pediátrica

La HP puede presentarse a cualquier edad, incluidos los niños de cualquier edad. La HP en la infancia comparte numerosas características comunes con la HP en la edad adulta, aunque también hay diferencias importantes con respecto a la epidemiología, la etiología, la base genética, la estrategia diagnóstica y terapéutica ajustada a la edad y la monitorización de la enfermedad. Otro rasgo conceptual y distintivo muy importante de la HP pediátrica es el daño al desarrollo de la circulación pulmonar en las fases fetal, neonatal y pediátrica.

### 7.8.1. Epidemiología y clasificación

La tasa anual de incidencia de la HP pediátrica es de 64 casos/millón de niños<sup>594</sup>. La distribución de las distintas etiologías de la HP en la infancia varía con respecto a la HP en adultos<sup>594-596</sup>. La HAP es el tipo más frecuente de HP en niños, que en la mayoría de los casos (82%) son neonatos con HAP transitoria (hipertensión pulmonar persistente del neonato o cortocircuitos cardíacos reparables). En el resto de los niños con HAP, los tipos más comunes son la HAPI, la HAPD o la HAP asociada a cardiopatía congénita (CC) irreversible. Las incidencias publicadas de la HAPI/HAPD y HAP asociada a CC no transitoria son 0,7 y 2,2/millón de niños, respectivamente, con una prevalencia de 4,4 y 15,6/ millón de niños, respectivamente<sup>594</sup>. Otras entidades asociadas con la HAP (tabla 6) también están presentes en niños, pero son raras.

Una proporción significativa de niños (34-49%) con HP no transitoria son neonatos y niños de corta edad con HP asociada a enfermedades respiratorias, especialmente enfermedades del desarrollo pulmonar, entre ellas, la displasia broncopulmonar, la hernia diafragmática congénita y anomalías congénitas de la

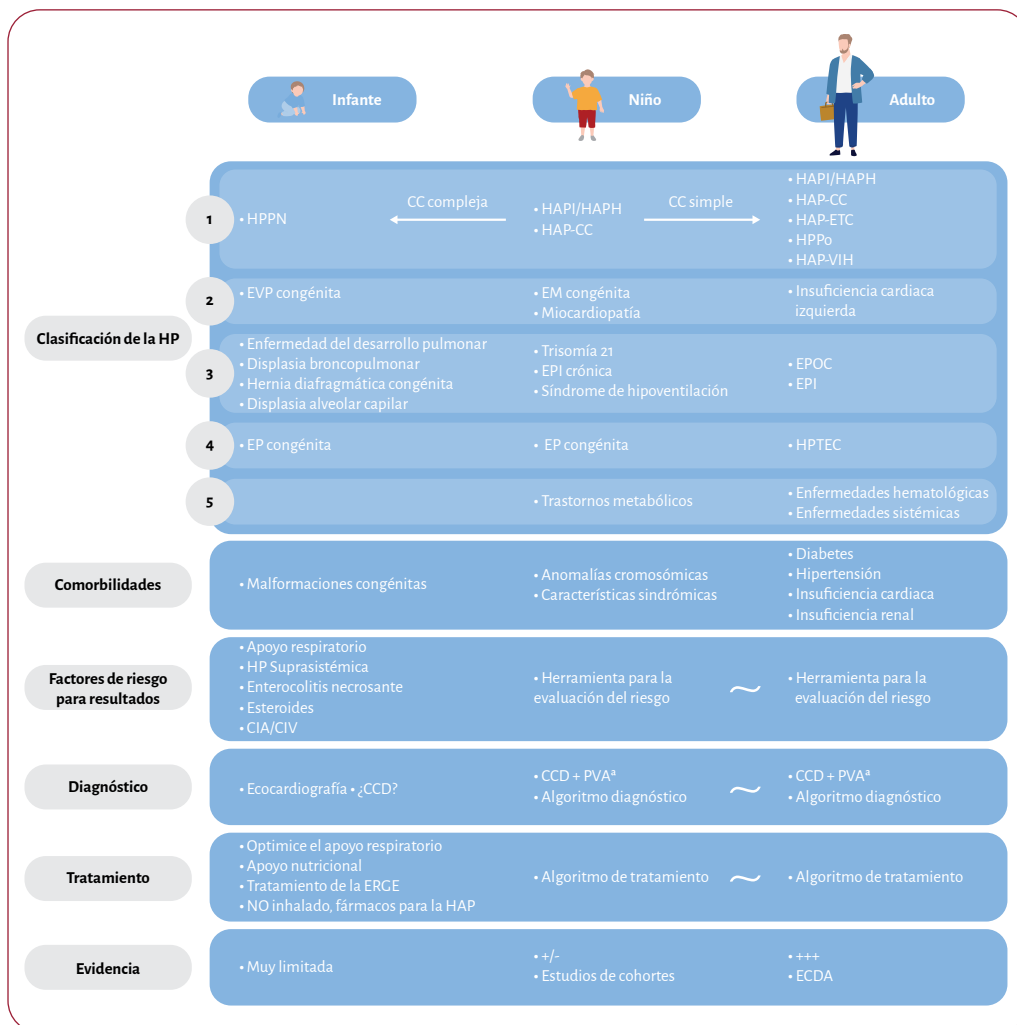


vasculatura pulmonar<sup>594-598</sup>. Estos niños forman un grupo prominente y distintivo en la HP pediátrica y actualmente se clasifica en el grupo 3 de HP asociada a enfermedad del desarrollo pulmonar (tablas 6 y S7). Una proporción significativa y cada vez mayor de pacientes pediátricos con HP asociada a enfermedades respiratorias está formada por niños prematuros con displasia broncopulmonar (DBP). Además, los trastornos genéticos del desarrollo pulmonar reconocidos recientemente—entre ellos, la displasia alveolar capilar, trastornos pulmonares relacionados con la mutación del gen *TBX4* y anomalías del surfactante pulmonar—se clasifican actualmente en esta categoría (figura 10)<sup>599</sup>.

Otra característica distintiva de la HP en niños es la alta carga de trastornos genéticos. La HP pediátrica se asocia a menudo con anomalías cromosómicas, genéticas y sindrómicas (11-52%). Al igual que

en adultos, las mutaciones genéticas implicadas en la patogénesis de la HAPH se encuentran en el 20-30% de casos esporádicos, en los que la HAPH pediátrica parece caracterizarse por las variantes *TBX4* y *ACVRL1*<sup>600,601</sup>. Así mismo, el 17% de los niños con HAP tienen otros trastornos asociados con la HAP, como la trisomía 21. Por último, el 23% de los niños con HAP tienen variaciones en el número de copias que previamente no se asociaban con la HP<sup>600,602,603</sup>.

Dada la frecuente asociación de la HAP pediátrica con anomalías cromosómicas, genéticas y sindrómicas (para las que los mecanismos básicos generalmente son inciertos), se puede considerar la indicación de pruebas genéticas con el fin de definir la etiología y las comorbilidades, estratificar el riesgo e identificar a familiares con riesgo; sin embargo, este estudio debe realizarse después de recibir consejo genético de un experto para el niño y la familia (véase la sección 5.1.13).



**Figura 10.** Hipertensión pulmonar neonatal y pediátrica frente a la hipertensión pulmonar en el adulto. CC: cardiopatía congénita; CCD: cateterismo cardíaco derecho; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; CIV: comunicación interventricular; ECDA: ensayo clínico con distribución aleatoria; EM: estenosis mitral; EP: estenosis arterial pulmonar; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EPOC: enfermedad pulmonar oclusiva crónica; ERGE: enfermedad de reflujo gastroesofágico; EVP: estenosis de las venas pulmonares; HAP-CC: hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas; HAP-ETC: hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo; HAP-VIH: hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; HPPN: hipertensión pulmonar persistente del neonato; HPPo: hipertensión pulmonar asociada a hipertensión portal; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NO: óxido nítrico; PVA: prueba de vasoreactividad aguda. <sup>a</sup>Para pacientes con HAP idiopática, hereditaria o asociada a drogas y toxinas. La etiología, fisiopatología, evaluación del riesgo y tratamiento de la HP en neonatos e infantes se diferencia significativamente de la HP en niños más mayores o adultos; la HP en este grupo de edad tiene más similitudes con la HP en adultos.

La clasificación clínica de la HP (tabla 6) se aplica también a la HP pediátrica. Con el fin de mejorar su aplicación en edades infantiles se ha adaptado para incluir la HP asociada a varias enfermedades cardíacas y pulmonares congénitas o enfermedades específicas de la infancia (tablas S5-S8 del material adicional)<sup>599</sup>.

### 7.8.2. Diagnóstico y evaluación del riesgo

Históricamente, la definición de la HP en niños mayores de 3 meses ha sido similar a la de adultos. Actualmente se ha redefinido a una PAPm > 20 mmHg tanto en adultos como en niños. Se desconoce el impacto de una PAPm de 21-24 mmHg en los resultados de los niños. No obstante, por una cuestión de coherencia y para facilitar la transición entre la atención pediátrica y la adulta, se recomienda seguir la definición actualizada de la HP también en niños. Actualmente, no existen recomendaciones sobre el tratamiento para este grupo de niños (PAPm 21-24 mmHg).

Relativamente al nuevo criterio que introduce una RVP > 2 UW para identificar la HP precapilar en adultos, la definición de la HAP en niños ya incluía con anterioridad la RVP. En niños, los flujos sanguíneos sistémicos y pulmonares se indexaban tradicionalmente asumiendo que cambiaban proporcionalmente con el tamaño corporal, mientras que el gradiente de presión transpulmonar no cambiaba. Dado que el flujo sanguíneo es el denominador en la ecuación por la que se calcula la RVP, cobra importancia la necesidad de indexar la RVP en niños y el criterio de un índice de resistencia vascular pulmonar (iRVP)  $\geq 3$  UW·m<sup>2</sup> en la definición de la HAP en niños permanece inalterado<sup>599</sup>.

Debido a que la etiología de la HP pediátrica es muy diversa, es esencial seguir una estrategia diagnóstica metódica y completa para establecer un diagnóstico preciso y un plan adecuado de tratamiento. Al igual que en adultos, la HAPI se diagnostica «por exclusión». Se recomienda seguir una estrategia diagnóstica similar a los adultos, pero adaptada a la HP pediátrica<sup>599</sup>. En niños prematuros con displasia broncopulmonar se debe realizar el cribado de HP, ya que la HP es prevalente en esta población y afecta gravemente a su evolución<sup>604</sup>.

Al igual que en adultos, el cateterismo cardíaco derecho es la prueba idónea para confirmar el diagnóstico y la naturaleza de la HP en la población pediátrica, además de proporcionar datos importantes para la estratificación del riesgo<sup>604a,605</sup>. Para niños con HAPI/HAPH se recomienda realizar una prueba de vasorreactividad aguda con el objetivo de identificar a los pacientes candidatos a tratamiento con calcioantagonistas. Los criterios sobre la respuesta positiva aguda que se emplean en adultos permitieron identificar también a los pacientes pediátricos que se beneficiarían del tratamiento con calcioantagonistas; sin embargo, estos criterios no permiten definir la reversibilidad de la HAP ni la operabilidad en niños con CC. Dado que el cateterismo derecho en niños con HP se puede asociar con complicaciones graves (en el 1-3% de los casos, especialmente en niños de corta edad o en niños con un estado clínico más deteriorado), se debe sopesar los riesgos y los beneficios de manera individualizada<sup>605</sup>. El cateterismo cardíaco en niños con HAP debe realizarse exclusivamente en centros de HP con experiencia pediátrica. No se han definido claramente las indicaciones para la repetición del cateterismo cardíaco en niños con HP. El tratamiento de los niños con HAP se basa en la estratificación del riesgo<sup>599</sup>. Los predictores de resultados desfavorables en la HAP pediátrica o en la edad adulta son similares, entre ellos se incluye la evidencia clínica de insuficiencia cardíaca derecha,

progresión de los síntomas, CF-OMS III-IV, algunos parámetros ecocardiográficos (p. ej., TAPSE) y concentraciones séricas elevadas de NT-proBNP. Un resultado de la PM6M < 350 m se ha asociado también con peores resultados en la HP pediátrica, pero su valor en niños de corta edad está menos establecido. Otros factores de predicción identificados en la HAP pediátrica son el retraso del crecimiento y variables hemodinámicas, como una PAD > 10 mmHg, un cociente de presión arterial media pulmonar-sistémica > 0,75 y una iRVP > 20 UW·m<sup>2</sup><sup>602,606,607</sup>. En registros observacionales pediátricos se han validado métodos de evaluación del riesgo pediátrico basados en estos parámetros<sup>599,604a</sup>.

### 7.8.3. Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento debe ser mejorar la supervivencia y facilitar las actividades normales sin limitaciones en la infancia. Cuando no se realiza un cateterismo cardíaco, los algoritmos de tratamiento recomendados para la HP pediátrica se extrapolan de los empleados en adultos, pero mejorados con datos de estudios observacionales sobre niños con HAP<sup>599</sup>.

Con base en estudios observacionales de cohortes, los algoritmos de tratamiento diseñados para adultos se pueden emplear también para niños (incluida la superioridad del tratamiento combinado frente a la monoterapia)<sup>608</sup>. Todos los fármacos investigados para el tratamiento de niños con HAP, aprobados o no formalmente por la Agencia Europea de Medicamentos, se encuentran en la tabla 22.

El algoritmo de tratamiento pediátrico derivado del algoritmo para adultos se basa en la estratificación del riesgo e incluye medidas generales, tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas para los pacientes que responden a la prueba de vasorreactividad aguda (con vigilancia estrecha ya que el tratamiento puede ser ineficaz a largo plazo), tratamiento combinado oral o inhalado para niños con riesgo bajo y tratamiento combinado con análogos i.v. o s.c. de la prostaciclina para niños con riesgo alto<sup>599</sup>.

En caso de una respuesta insuficiente al tratamiento farmacológico, o cuando no se disponga de los fármacos requeridos, se puede considerar la derivación de Potts (anastomosis quirúrgica o intervencionista entre la arterial pulmonar izquierda y la aorta descendente), el tratamiento con septostomía auricular con balón o el trasplante pulmonar para niños con HP grave (véanse las secciones 6.3.6.1 y 6.3.8)<sup>599</sup>. La experiencia clínica reportada sobre la derivación de Potts se limita a poco más de 100 pacientes, predominantemente niños, que tuvieron una tasa de mortalidad del 12-25% y un beneficio clínico mantenido en un subgrupo de niños con seguimiento a largo plazo<sup>456-459</sup>.

La monitorización del efecto del tratamiento y del curso de la enfermedad es de suma importancia para el tratamiento de los pacientes con HAP (niños y adultos). Para niños con HAP, las escalas clínicas de riesgo que incluyen la CF-OMS, TAPSE y la concentración sérica de NT-proBNP pueden ayudar a establecer el tratamiento basado en objetivos<sup>604a,609</sup>.

Se han propuesto algoritmos de tratamiento contemporáneos para niños con hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN), pero están fuera del alcance de esta guía<sup>610</sup>.

Las recomendaciones expuestas antes deben aplicarse a niños con HAP, mientras que el grupo específico de niños con enfermedad vascular pulmonar neonatal, clasificada generalmente como HP asociada a enfermedad pulmonar del desarrollo y con etiología heterogénea, requiere una estrategia terapéutica distinta e individualizada (figura 10).

Tabla 22. Uso de terapias para la hipertensión arterial pulmonar en niños

Fármaco	Datos de estudios pediátricos	Aprobados por la Agencia Europea del Medicamento para uso en niños con HAP	Ref.
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (oral)</b>			
Sildenafil	ECDA, extensión sin enmascaramiento: tolerancia, eficacia	Sí, para niños $\geq 1$ año de edad Dosis recomendadas: < 20 kg: 30 mg/día en 3 dosis; $\geq 20$ kg: 60 mg/día en 3 dosis Evitar la administración de dosis más altas en niños (> 3 mg/kg/día)	613,614
Tadalafil	ECDA, sin enmascaramiento: seguridad, tolerancia, farmacocinética	No Dosis sugeridas: 0,5-1 mg/kg/día en una dosis Máx.: 40 mg/día Evaluada solamente en niños > 3 años	615,616
<b>Antagonistas de los receptores de la endotelina (oral)</b>			
Bosentán	Estudios sin enmascaramiento ni grupo de control: seguridad, tolerancia, farmacocinética, eficacia	Sí, para niños $\geq 1$ año de edad Formulación pediátrica Dosis recomendadas: 4 mg/kg/día en 2 dosis Máx.: 250 mg/día	617-620
Ambrisentán	Estudios sin enmascaramiento ni grupo de control: seguridad, tolerancia, farmacocinética	Sí, para niños > 8 años Dosis recomendadas: 2,5-10 mg/día en una dosis	621,622
Macitentán	Datos insuficientes en niños. Estudio sin enmascaramiento en desarrollo: eficacia, seguridad, farmacocinética en niños de 2-18 años	No	
<b>Análogos de la prostaciclina (i.v./s.c.)</b>			
Epoprostenol (i.v.)	Estudios de cohortes, retrospectivos	No Dosis sugeridas: Dosis inicial: 1-2 ng/kg/min, se desconoce la dosis máxima Para niños, la dosis estable suele ser de 40-80 ng/kg/min Puede ser necesario incrementar la dosis	623-626
Treprostinil (i.v./s.c.)	Estudios de cohortes, retrospectivos	No Dosis sugeridas: Dosis inicial: 2 ng/kg/min, se desconoce la dosis máxima Para niños, la dosis estable suele ser de 50-100 ng/kg/min Puede ser necesario incrementar la dosis	624,626,627
<b>Otros</b>			
Iloprost (inhalaado)	Datos insuficientes en niños. Series de casos pequeñas, retrospectivo	No	
Selexipag (oral)	Datos insuficientes en niños. ECDA en desarrollo con tratamiento secuencial: seguridad, tolerancia, farmacocinética en niños de 2-18 años	No	
Riociguat (oral)	Datos insuficientes en niños. Estudios sin enmascaramiento en desarrollo: seguridad, tolerancia, farmacocinética en niños de 6-18 años	No	

ECDA: estudio clínico con distribución aleatoria; HAP: hipertensión arterial pulmonar; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo.

En niños prematuros con displasia broncopulmonar (DBP) e HP, se debe tratar principalmente la enfermedad pulmonar subyacente. A menudo, estos niños reciben tratamiento adicional con fármacos para la HAP, como sildenafil y bosentán; no obstante, su uso no está aprobado por la EMA para niños con HP del grupo 3 y enfermedades pulmonares del desarrollo (displasia broncopulmonar, hernia diafragmática congénita). En esta población, no están claros los efectos en los resultados y no hay datos suficientes para establecer recomendaciones firmes sobre el tratamiento. Estos niños deben recibir atención terapéutica de equipos multidisciplinarios que incluyan cardiólogos, neonatólogos, neumólogos y nutricionistas. En estos niños la HP puede desaparecer si se resuelve la enfermedad pulmonar, aunque se han reportado secuelas pulmonares a largo plazo<sup>611,612</sup>.

**Recomendaciones - tabla 21.** Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar pediátrica

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Niños</b>		
Se recomienda realizar un diagnóstico completo, incluidos CCD y prueba de vasorreactividad aguda, y tratar a los pacientes pediátricos en centros de HP con experiencia específica en la HP pediátrica	I	C
Para niños con HP se recomienda una estrategia integral para confirmar el diagnóstico y la etiología específica (similar a los adultos pero adaptada a la edad)	I	C
Se recomienda el CCD para confirmar el diagnóstico de HP, preferiblemente antes de iniciarse el tratamiento para la HAP	I	C
Para niños con HAPI/HAPH se recomienda la prueba de vasorreactividad aguda con el objetivo de identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con calcioantagonistas	I	C
Se recomienda definir una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad aguda similar en adultos y niños como una reducción de la PAPm $\geq 10$ mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm $\leq 40$ mmHg, con un gasto cardiaco aumentado o sin cambios	I	C
Para niños con HAP se recomienda una estrategia terapéutica basada en la estratificación del riesgo y en la respuesta al tratamiento, extrapolada de la que se aplica a los adultos pero adaptada a la edad	I	C
Se recomienda monitorizar la respuesta al tratamiento de los niños con HAP mediante la evaluación seriada de datos clínicos, ecocardiográficos, marcadores bioquímicos y tolerancia al ejercicio	I	C
Alcanzar y mantener un perfil de riesgo bajo se debe considerar como una respuesta adecuada al tratamiento de los niños con HAP	Ila	C
<b>Neonatos y niños de corta edad</b>		
Se recomienda el cribado de la HP en niños con displasia broncopulmonar <sup>628,629</sup>	I	B

Continúa

Para neonatos y niños de corta edad con riesgo o displasia broncopulmonar y HP confirmada, se recomienda tratar la enfermedad pulmonar—incluida la hipoxia, aspiración y enfermedad estructural de vías aéreas—y optimizar el apoyo respiratorio antes de iniciar el tratamiento de la HAP <sup>630</sup>	I	B
Para neonatos y niños de corta edad, se debe considerar una estrategia diagnóstica y terapéutica distinta de la empleada en niños de más edad o en adultos dada la frecuente asociación de la HP con enfermedades del desarrollo parenquimatoso y vascular pulmonar	Ila	C

CCD: cateterismo cardiaco derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

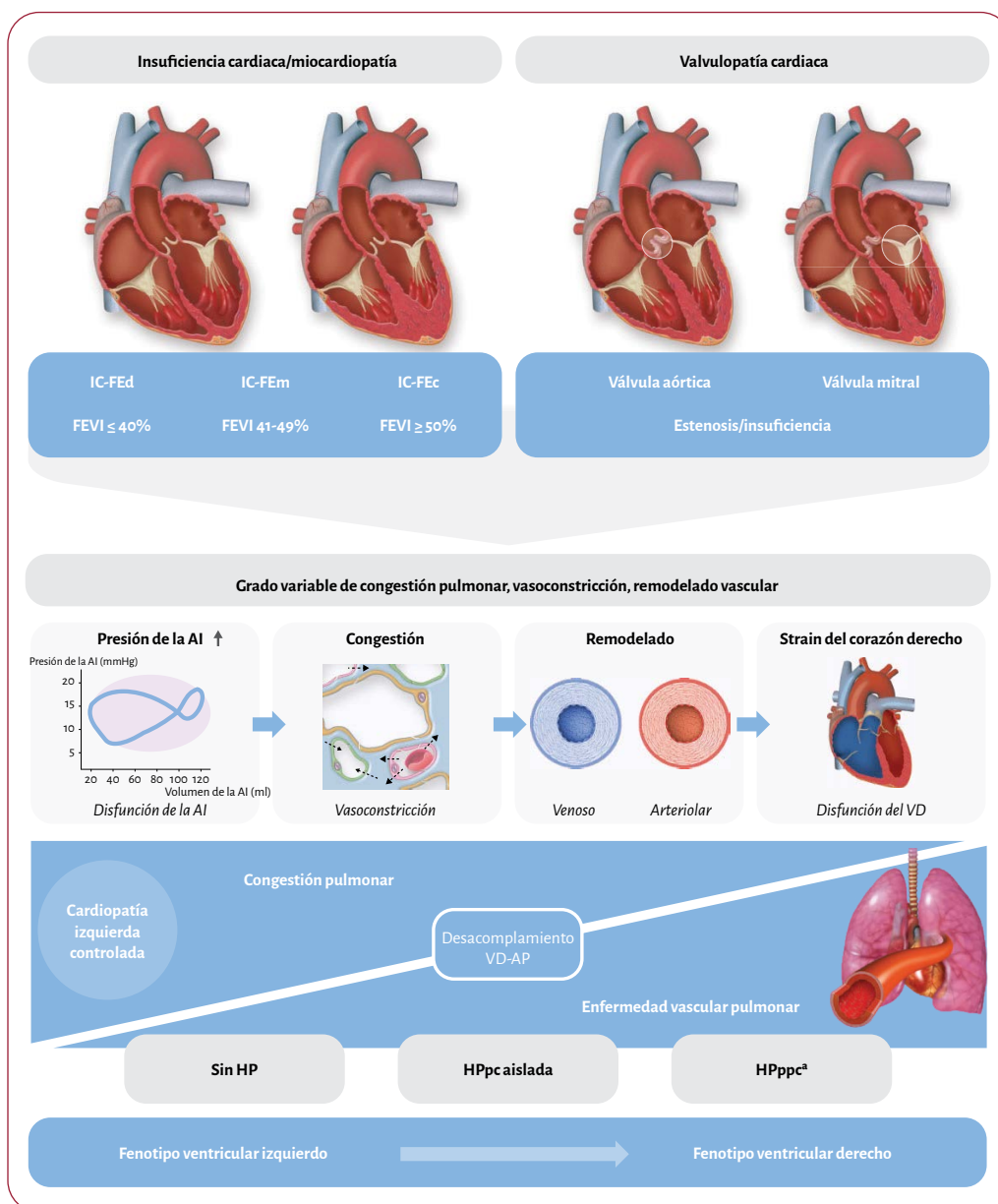
## 8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA (GRUPO 2)

### 8.1. Definición, pronóstico y fisiopatología

Entre los pacientes con cardiopatía izquierda, la HP y la disfunción del VD suelen ser frecuentes y se asocian con una mortalidad alta<sup>47</sup>. En este grupo se incluyen pacientes con IC y fracción de eyección disminuida, en rango medio o conservada (IC-FED, IC-FEm, IC-FEc), valvulopatías izquierdas y enfermedades cardiovasculares congénitas o adquiridas que llevan a HP poscapilar (HPpc)<sup>13,631-635</sup>. Probablemente, la HP asociada a cardiopatía izquierda representa la forma más prevalente de la HP, siendo responsable del 65-80% de los casos<sup>47</sup>.

Al igual que en otras formas de HP, la HP asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2 de HP) se define por una PAPm  $> 20$  mmHg y una PEP  $> 15$  mmHg. Dentro de esta entidad hemodinámica de la HPpc, la HPpc aislada se define como una RVP  $\leq 2$  UW y la HP precapilar y poscapilar combinadas (HPppc) por una RVP  $> 2$  UW (tabla 5). El gradiente de presión diastólica, calculado como la diferencia entre la PAP diastólica y la PEP, no se sigue empleando para distinguir la HPpc aislada de la HPppc debido a que los datos sobre su pronóstico en la cardiopatía izquierda son conflictivos<sup>142</sup>.

En todo el espectro de la cardiopatía izquierda, el aumento de la PAP y la RVP se asocian con un aumento de la carga de la enfermedad y con un peor pronóstico<sup>13,631,633,635</sup>. En un estudio a gran escala de cohortes de pacientes—predominantemente con HP poscapilar—una RVP  $\geq 2,2$  UW se asoció con resultados adversos y se consideró anormal<sup>13</sup>. Incluso en el subgrupo de pacientes con cardiopatía izquierda e HPppc, el riesgo de mortalidad aumenta con la elevación progresiva de la RVP. En pacientes con IC-FED y aquellos con IC-FEc o valvulopatía cardiaca, una RVP  $> 5$  UW proporciona información pronóstica adicional y se considera clínicamente relevante<sup>142,450,631-639</sup>. La RVP elevada también se asocia con una disminución de la supervivencia en algunos contextos, como en pacientes sometidos a intervenciones para la corrección de valvulopatías<sup>634</sup>, trasplante cardiaco<sup>142,633</sup> o implante de DAVI<sup>142,637</sup>. Con base en los datos disponibles, una RVP  $> 5$  UW indica la presencia de un componente precapilar grave que requiere la derivación del paciente a un centro de HP para recibir atención especializada.



**Figura 11.** Fisiopatología de la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2). AI: aurícula izquierda; AP: arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPPca: hipertensión pulmonar poscapilar aislada; HPPpc: hipertensión pulmonar precapilar y poscapilar combinadas; IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FEd: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida; IC-FEm: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio; VD: ventrículo derecho. <sup>a</sup>La HPPpc combinadas se define como HP y RVP > 2 UW; una RVP > 5UW podría considerarse como un componente precapilar grave.

La prevalencia de la HP en pacientes con cardiopatía izquierda es difícil de determinar y depende del método diagnóstico (ecocardiografía o evaluación hemodinámica invasiva), los valores de corte empleados para definir la HP y las poblaciones estudiadas. Estudios observacionales sugieren una prevalencia estimada de la HP del 40-72% en pacientes con IC-FEd y del 36-83% en aquellos con IC-FEc<sup>48,639-643</sup>. Cuando se usa la RVP para definir un componente precapilar en los pacientes con insuficiencia cardíaca e HP poscapilar, en torno al 20-30% de los casos se categorizan como pacientes con HPPpc<sup>47,644,645</sup>. En pacientes con valvulopatías, estudios ecocardiográficos han demostrado la presencia de HP en hasta el 65% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática<sup>646-651</sup>, mientras que la práctica totalidad de los pacientes con estenosis mitral grave desarrollan HP<sup>652</sup>, la

cual se encuentra también en la mayoría de los pacientes con insuficiencia mitral degenerativa o funcional significativas. En la fisiopatología de la HP asociada a cardiopatía izquierda se combinan varios mecanismos (figura 11): (1) un aumento pasivo inicial de las presiones de llenado del VI y retransmisión retrógrada a la circulación pulmonar; (2) disfunción endotelial de la arteria pulmonar (incluida la vasoconstricción); (3) remodelado vascular, que puede ocurrir tanto en las vénulas como en las arteriolas; (4) dilatación/difusión del VD e insuficiencia tricuspídea funcional<sup>653-656</sup>; y (5) alteración del acoplamiento del VD y la arteria pulmonar<sup>655-657</sup>. El perfil hemodinámico de la HPPpc frente a la HPPca aislada y RVP elevada refleja anomalías en la vasculatura pulmonar que contribuyen al aumento de la poscarga del VD. La disfunción resultante del VD es frecuente y se asocia con un



peor pronóstico en pacientes con HP asociada a cardiopatía izquierda. En la IC-FEC, en la que la disfunción del VD puede ocurrir por distintos mecanismos (figura S1), se ha observado el deterioro del VD, pero no de la función sistólica del VI, con el transcurso del tiempo y, tanto la disfunción del VD prevalente como la incidental son predictores de mortalidad<sup>658</sup>.

El desarrollo de HP en pacientes con cardiopatía izquierda puede producirse también por otras causas, como la HPTEC o la HAP. Además, las comorbilidades respiratorias, como la EPOC y la apnea del sueño, son frecuentes en pacientes con cardiopatía izquierda, pueden contribuir al desarrollo de HP y tienen un impacto en el pronóstico. Los pacientes con IC-FEC e HP asociada a IC-FEC<sup>75,76</sup> pueden tener una DLCO baja, que también es un predictor independiente de los resultados<sup>75</sup>.

## 8.2. Diagnóstico

En pacientes con cardiopatía izquierda, los síntomas (como la disnea de esfuerzo) y los signos físicos de HP (como edema periférico) suelen solaparse con los de la cardiopatía subyacente y generalmente son inespecíficos. No obstante, aunque la congestión pulmonar o el derrame pleural indican que la causa subyacente de la HP es la cardiopatía izquierda, otras manifestaciones puede sugerir la presencia de HP significativa (véase la sección 5.1.1).

Las pruebas diagnósticas de rutina, como la determinación de BNP/NT-proBNP, el ECG y el ecocardiograma, pueden mostrar signos de cardiopatía izquierda subyacente, pero también pueden indicar la presencia de HP. Mientras que las concentraciones de BNP/NT-proBNP no permiten discriminar la insuficiencia cardiaca izquierda de la derecha, los hallazgos electrocardiográficos, como la desviación del eje a la derecha o el *strain* del VD, pueden indicar la presencia de HP en pacientes con cardiopatía izquierda. La ecocardiografía permite diagnosticar la IC-FED y la IC-FEC, identificar entidades cardiacas específicas—como entidades con patrón de llenado restrictivo—y diagnosticar adicionalmente valvulopatías cardiacas; además, puede detectar la PAPs elevada y otras características de la HP (área de la aurícula derecha, dilatación de la arteria pulmonar, cociente VD/VI, índice de excentricidad del VI, VD que forma el ápex), para establecer la probabilidad ecocardiográfica de HP (véase la sección 5.1.5). Una escala ecocardiográfica compuesta y progresiva puede diferenciar la HP precapilar de la HP poscapilar y predecir la enfermedad vascular pulmonar en pacientes con cardiopatía izquierda<sup>659,660</sup>. Se puede obtener información adicional mediante otras pruebas, como la determinación de biomarcadores, marcadores de disfunción del VD derivados de pruebas de imagen y variables derivadas de la PECP<sup>142</sup>.

Dada la complejidad y la variabilidad de los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares en pacientes con cardiopatía izquierda, la distinción entre HP poscapilar y precapilar y el diagnóstico de la HP asociada a cardiopatía izquierda frente a

otras formas de HP pueden ser complejos. Ante la sospecha de HP asociada a cardiopatía izquierda, la evaluación diagnóstica debe incluir: (1) el diagnóstico y el control de la cardiopatía izquierda subyacente; (2) la evaluación de la HP y el fenotipo del paciente; y (3) la evaluación hemodinámica invasiva, cuando esté indicada.

### 8.2.1. Diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía izquierda subyacente

Los pacientes con sospecha de HP asociada a cardiopatía izquierda tendrán un diagnóstico de cardiopatía izquierda, como IC-FED, IC-FEM, IC-FEC, valvulopatía y/o cardiopatía congénita. La diferenciación entre la HP asociada a IC-FEC y otras formas de HP (p. ej., HAP, HPTEC) puede ser compleja, especialmente debido al aumento de la carga de las comorbilidades cardiovasculares en las poblaciones con HAP en la vida real<sup>142,450,661</sup>. En este contexto, las escalas validadas para diagnosticar la IC-FEC (HFA-PEFF, H2FPEF)<sup>16,662,663</sup> pueden ayudar a detectar su presencia como entidad subyacente a la HP, además, se debe determinar la presencia o la ausencia de factores de riesgo de HAP o HPTEC. Los pacientes con signos de *strain* predominante del VD y/o HP deben someterse a pruebas adicionales. Se debe evaluar o reevaluar a los pacientes cuando estén completamente compensados y en un estado clínico estable.

### 8.2.2. Evaluación de la hipertensión pulmonar y fenotipo del paciente

Los pacientes con cardiopatía izquierda y sospecha de HP deben ser evaluados siguiendo la estrategia diagnóstica de la HP (véase la sección 5). Para ello, se debe identificar las características clínicas y seguir un enfoque multimodal con pruebas diagnósticas no invasivas como la ecocardiografía, ECG y concentraciones de BNP/NT-proBNP. En presencia de HP leve y cardiopatía izquierda predominante, no es necesario realizar pruebas adicionales. En caso contrario, se debe descartar la HPTEC y la enfermedad pulmonar significativa mediante gammagrafía de ventilación/perfusión y pruebas de función pulmonar, y se puede considerar el uso de RMC en algunos casos. Para establecer el fenotipo del paciente, la combinación de ciertas variables puede ayudar a determinar la probabilidad de cardiopatía izquierda, especialmente la IC-FEC, frente a otras causas (tabla 23). La HP asociada a cardiopatía izquierda es probable en presencia de enfermedad cardiaca conocida, múltiples comorbilidades o factores de riesgo cardiovasculares, fibrilación auricular en el momento del diagnóstico y hallazgos específicos en pruebas de imagen (hipertrofia del VI, aumento del tamaño de la AI y *strain* reducido de la AI). Aunque se ha propuesto la ecocardiografía de estrés para desenmascarar la IC-FEC, en este contexto no permite diagnosticar o clasificar la HP. La combinación de hallazgos clínicos y el fenotipo es necesaria para decidir sobre la necesidad de una evaluación invasiva.

**Tabla 23.** Fenotipo del paciente y posibilidad de que la hipertensión pulmonar esté causada por cardiopatía izquierda

Característica	HP-Cardiopatía izquierda improbable	Probabilidad intermedia	HP- Cardiopatía izquierda probable
Edad	< 60 años	60-70 años	> 70 años
Obesidad, hipertensión, dislipemia, intolerancia a la glucosa/diabetes	Sin factores	1-2 factores	> 2 factores
Presencia de cardiopatía izquierda conocida	No	Sí	Sí
Intervención cardíaca previa	No	No	Sí
Fibrilación auricular	No	Paroxística	Permanente/persistente
Cardiopatía izquierda estructural	No	No	Presente
ECG	Normal o signos de <i>strain</i> del VD	HVI leve	BRI o HVI
Ecocardiografía	Sin dilatación de la AI E/E' < 13	Sin dilatación de la AI Flujo mitral de grado < 2	Dilatación de la AI (iVAI > 34 ml/m <sup>2</sup> ) HVI Flujo mitral de grado > 2
PECP	Pendiente VE/VCO <sub>2</sub> elevada Sin VOE	Pendiente VE/VCO <sub>2</sub> elevada VOE	Pendiente VE/VCO <sub>2</sub> ligeramente elevada VOE
RMC	Sin anomalías en corazón izquierdo		HVI Dilatación de la AI ( <i>strain</i> o AI/AD > 1)

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; BRI: bloqueo de rama izquierda; E/e': cociente entre la velocidad de flujo mitral de entrada y la velocidad diastólica del anillo mitral; ECG: electrocardiograma; HP: hipertensión pulmonar; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; iVAI: índice de volumen de la aurícula izquierda; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; RMC: resonancia magnética cardíaca; VE/VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VOE: ventilación oscilatoria durante el ejercicio.

Asignación de la probabilidad de cardiopatía izquierda como una causa de HP: esta evaluación puede ayudar a identificar a los pacientes que requieren un proceso diagnóstico completo, incluida la evaluación hemodinámica invasiva (véase la figura 11 y la figura S2).

### 8.2.3. Evaluación hemodinámica invasiva

La decisión de realizar un cateterismo cardíaco para evaluar de manera invasiva los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares depende de si la probabilidad ecocardiográfica de HP es intermedia o alta y debe estar basada en la necesidad de obtener información relevante para el pronóstico o el tratamiento. Para pacientes con una probabilidad alta de que la cardiopatía izquierda sea la causa principal de HP, o con cardiopatía izquierda subyacente confirmada e HP leve (tabla 23), no se suele indicar la evaluación invasiva para la HP. Las indicaciones de cateterismo cardíaco derecho en la cardiopatía izquierda incluyen: (1) sospecha de HAP o HPTEC; (2) sospecha de HPppc, con un componente precapilar grave, en la que la información adicional puede ayudar a establecer el fenotipo y a tomar decisiones sobre el tratamiento (figura S2); y (3) insuficiencia cardíaca avanzada y evaluación para trasplante cardíaco. Mientras que varios parámetros hemodinámicos (PAPm, RVP, distensibilidad arterial pulmonar, gradiente de presión transpulmonar y gradiente transpulmonar diastólico) se asocian con los resultados en la HP asociada a cardiopatía izquierda<sup>142,632,635</sup>, los datos más robustos y coherentes de los que se dispone se basan en la RVP. La evaluación invasiva debe realizarse en centros con experiencia, cuando el tratamiento de la cardiopatía izquierda subyacente se haya optimizado y los pacientes se encuentren en un estado clínico estable. Con respecto a las variaciones respiratorias de las presiones intraaórticas, todas las lecturas de presión deben realizarse al final de la espiración.

Durante el cateterismo cardíaco derecho puede ser útil tomar mediciones adicionales para diferenciar la HAP de la IC-

FEC<sup>18,23,664-669</sup> y para desenmascarar la cardiopatía izquierda en pacientes con una probabilidad alta de HP asociada a cardiopatía izquierda y una PEP normal en reposo<sup>670-673</sup>, en situaciones especiales se puede considerar la prueba de esfuerzo y la sobrecarga de fluidos (véase la sección 5.1.12). Las entidades asociadas a distensibilidad diastólica reducida del VI o con valvulopatías cardíacas pueden asociarse a un rápido aumento de la PEP cuando se somete a un incremento del retorno venoso sistémico<sup>674</sup>. Aunque sigue habiendo controversia sobre el límite superior de lo normal<sup>142,143,665,667</sup>, se ha propuesto un valor de corte de la PEP > 18 mmHg para identificar a la IC-FEC como la causa subyacente de la HP, pese a un valor basal normal<sup>143</sup>. Si bien, esto podría ayudar a clasificar la HP, las consecuencias terapéuticas de esta prueba no se han determinado por ahora.

Dado que resulta muy complejo diferenciar la HP grave asociada a IC-FEC y la HAPI con comorbilidades cardíacas, los pacientes con un diagnóstico incierto, particularmente aquellos con un componente precapilar predominante (p. ej., con una RVP > 5 UW), se deben derivar a un centro de HP para que reciban una terapia individualizada.

### 8.3. Tratamiento

La estrategia terapéutica inicial de la HP asociada a cardiopatía izquierda es la optimización de la cardiopatía subyacente. No obstante, la secuencia fisiopatológica que abarca desde la cardiopatía izquierda a través de la circulación pulmonar al *strain* crónico del corazón derecho (en reposo o durante el ejercicio) está presente en numerosos pacientes<sup>47</sup>. Dado que el deterioro de la función

del VD con el paso del tiempo se asocia con resultados desfavorables en la IC-FEC<sup>658</sup>, preservar la función del VD se debe considerar como un objetivo importante del tratamiento. Los diuréticos siguen siendo el elemento fundamental del tratamiento farmacológico en presencia de retención de fluidos causada por HP asociada a cardiopatía izquierda.

La evidencia sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en pacientes con HP del grupo 2 sigue siendo escasa y conflictiva. Algunos fármacos pueden tener efectos variables e incluso perjudiciales en estos pacientes por lo que no están indicados para la HP asociada a cardiopatía izquierda. Las estrategias de tratamiento para la HP con distintas etiologías cardíacas izquierdas se describen a continuación.

### 8.3.1. Hipertensión arterial pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca izquierda

#### 8.3.1.1. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida

Los pacientes con IC-FER o IC-FEM requieren tratamiento basado en las guías de práctica clínica, incluido el tratamiento farmacológico y el intervencionista<sup>27</sup>. En pacientes con IC-FED, el implante de un DAVI puede reducir significativamente o incluso normalizar la PAPm<sup>675</sup>, aunque esto no se logra en todos los pacientes<sup>676</sup>, y se ha observado que el aumento del gradiente transpulmonar diastólico es un factor pronóstico negativo tras el implante de un DAVI<sup>677</sup>. Con respecto a la medicación para la HAP, el bosentán se evaluó en un ECDA de pacientes con HP asociada a IC-FED<sup>678</sup>, en el que el tratamiento no fue eficaz y se asoció con un aumento de eventos adversos, comparado con placebo, relacionados predominantemente con la retención de fluidos. Pequeños estudios indican que el sildenafil puede mejorar los parámetros hemodinámicos y la capacidad de ejercicio en la HP e IC-FED<sup>679-681</sup>, pero son necesarios más estudios para confirmar este hallazgo.

#### 8.3.1.2. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

En pacientes con IC-FEC se debe controlar la presión arterial, la carga de volumen y los factores de riesgo, lo cual podría reducir las presiones de llenado y la PAP<sup>27</sup>. Recientemente, un inhibidor del SGLT-2, la empagliflozina, mejoró los resultados en pacientes con FEVI del 40-60%<sup>682</sup>. Los antagonistas de los receptores de la endotelina no demostraron ser eficaces en esta población, tanto el bosentán<sup>683</sup> y el macitentan<sup>684</sup> ya que, además, se asociaron con más efectos adversos (retención de fluidos), comparados con placebo, en pacientes con HP asociada a IC-FEC e HPppc asociada a insuficiencia cardíaca con FEVI > 35%, respectivamente. Dos pequeños estudios aleatorizados investigaron el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en pacientes con IC-FEC e HP con distintas características hemodinámicas. En pacientes con un perfil de HPpc aislada predominante, el sildenafil frente a placebo no tuvo ningún efecto sobre la PAPm (criterio principal de valoración) ni en otros parámetros hemodinámicos o clínicos<sup>685</sup>. En pacientes con un perfil de HPppc predominante, el sildenafil mejoró los parámetros hemodinámicos, la función del VD y la calidad de vida a los 6 y 12 meses, comparado con placebo<sup>686</sup>. Además, análisis retrospectivos y datos de registros muestran una mejoría de la capacidad de

ejercicio con el tratamiento con iPDE5 en pacientes con HPppc asociada a IC-FECy con un componente precapilar grave (fundamentalmente una RVP > 5 UW)<sup>450,687</sup>.

#### 8.3.1.3. Dispositivos de derivación interauricular

Datos recientes sugieren que algunas intervenciones específicas, como el uso de dispositivos de derivación interauricular para descargar el corazón izquierdo, podrían estar indicadas para casos seleccionados de IC-FEC. Si bien, esta intervención se asoció con una mejoría de la función vascular pulmonar en el corto plazo<sup>688</sup>, se desconoce el efecto a largo plazo sobre la circulación pulmonar. Recientemente, el estudio REDUCE LAP-HF II no logró demostrar una reducción de los eventos causados por insuficiencia cardíaca tras el implante de un dispositivo de derivación interauricular en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI  $\geq$  40%<sup>689</sup>, con peores resultados en presencia de enfermedad vascular pulmonar<sup>690</sup>. Además, el aumento mantenido del flujo sanguíneo en la arteria pulmonar es preocupante ya que puede desencadenar el remodelado vascular en pacientes con HP preexistente.

#### 8.3.1.4. Monitorización remota de la presión arterial pulmonar en la insuficiencia cardíaca

La importancia de la descongestión en pacientes con insuficiencia cardíaca se hace evidente con el uso de sensores de presión implantables que monitorizan de manera remota la PAP como medición subrogada de la presión de llenado del corazón izquierdo. El ajuste del tratamiento de la insuficiencia cardíaca basado en la presión arterial pulmonar redujo significativamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejoró los resultados en pacientes con IC-FEC o IC-FED<sup>691-694</sup>, siendo el ajuste del tratamiento diurético la consecuencia terapéutica más prominente. No se han establecido otras estrategias para optimizar el tratamiento basadas en el fenotipo hemodinámico de la HP asociada a cardiopatía izquierda. En la IC-FED, el uso de nuevos tratamientos farmacológicos, como los INRA y los inhibidores del SGLT-2, redujeron la PAP estimada con monitorización remota y el uso de diuréticos<sup>695-698</sup>, lo cual podría proporcionar oportunidades para mejorar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca guiado por la PAP.

### 8.3.2. Hipertensión arterial pulmonar asociada a valvulopatías

Frecuentemente la HP ocurre como consecuencia de una valvulopatía cardíaca. Si bien, las intervenciones quirúrgicas o intervencionistas para la reparación valvular mejoran la hemodinámica pulmonar al reducir la PEP y la PAP y mejorar el volumen latido<sup>699</sup>, la HP persistente tras la corrección de la valvulopatía es frecuente y se asocia con resultados adversos<sup>634,700</sup>.

#### 8.3.2.1. Valvulopatía mitral

Tanto la estenosis como la insuficiencia mitral son causas de HP poscapilar. La insuficiencia mitral funcional (secundaria) ocurre tanto en la IC-FED como en la IC-FEC y contribuye de manera importante a la HP asociada a cardiopatía izquierda. La reducción de la insuficiencia mitral siguiendo las recomendaciones de la

GPC ESC/EACTS 2021 sobre el tratamiento de valvulopatías cardíacas<sup>28</sup> desempeña un papel crucial para mejorar los parámetros hemodinámicos de los pacientes con IC-FEd ya que reduce la PAPm y la PEP y mejora el índice cardíaco<sup>699</sup>. No obstante, datos de registros demuestran que incluso una PAPs moderadamente elevada tiene un impacto negativo en los resultados tras los procedimientos intervencionistas<sup>700</sup>.

### 8.3.2.2. Estenosis aórtica

En pacientes con estenosis aórtica sometidos a reparación valvular aórtica quirúrgica o intervencionista, la HP preprocedimiento se asocia con un riesgo más alto de eventos adversos intrahospitalarios y resultados adversos a largo plazo<sup>646-651</sup>. Aunque la mejoría de la HP tras el procedimiento se correlaciona con el alivio de los síntomas y con resultados favorables, a menudo persiste la HP, que, incluso en grado moderado, se asocia con una tasa más alta de mortalidad por cualquier causa<sup>646-651</sup>.

Hay que destacar que el tratamiento farmacológico de la HP tras la reparación valvular puede ser perjudicial. Un estudio aleatorizado que incluyó a 231 pacientes sometidos a corrección quirúrgica de la valvulopatía e HP persistente mostró que el uso de sildenafil comparado con placebo se asoció con peores resultados<sup>701</sup>; no obstante, este estudio no diferenció los distintos tipos de HP (HP precapilar, poscapilar aislada y precapilar-poscapilar combinadas).

### 8.3.2.3. Insuficiencia tricuspídea

La insuficiencia tricuspídea grave con sobrecarga de volumen, aumento de la carga de trabajo del VD y remodelado adverso causa insuficiencia derecha sintomática y reduce la supervivencia<sup>702,703</sup>. Mientras que la insuficiencia tricuspídea primaria es una entidad relativamente rara, la insuficiencia tricuspídea funcional puede desarrollarse como consecuencia de la dilatación anular en presencia de HP y cardiopatía izquierda. Recientemente se han introducido las intervenciones transcáteter de la válvula tricuspídea, cuyo objetivo

es reducir la insuficiencia tricuspídea y la sobrecarga de volumen del VD. Hay que señalar que se debe valorar con mucha precaución la corrección de la insuficiencia tricuspídea de los pacientes con HAP o HP asociada cardiopatía izquierda (no valvular) con RVP significativamente elevada y/o disfunción del VD ya que es un procedimiento arriesgado<sup>704</sup>. En estos pacientes el acoplamiento del VD y la arteria pulmonar es un predictor independiente de mortalidad por cualquier causa<sup>705</sup>. La selección de los pacientes es crucial y es necesario realizar un proceso diagnóstico completo que integre técnicas de imagen y la evaluación hemodinámica invasiva antes de la reparación de la válvula tricuspídea, ya que la ecocardiografía infraestima la PAPs en presencia de insuficiencia tricuspídea grave.

### 8.3.3. Recomendaciones sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en la hipertensión pulmonar asociada a insuficiencia cardíaca izquierda

Las recomendaciones sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en pacientes con HP asociada a cardiopatía izquierda se han establecido con base en la quinta pregunta narrativa clave (véase la sección 8.3 del material adicional).

Las recomendaciones sobre el uso de iPDE5 en pacientes con HPppc asociada a IC-FEc se basan en la pregunta PICO II (véase la sección 8.4 del material adicional). El tratamiento con iPDE5 se investigó en dos ECDA que incluyeron a pacientes con IC-FEc e HP, pero ningún estudio ha reclutado específicamente a pacientes con IC-FEc e HPppc. No se pueden descartar efectos nocivos, aunque los datos disponibles de estudios clínicos, series de casos y registros indican que la administración de iPDE5 puede ser segura en pacientes con HPppc asociada a IC-FEc. Consecuentemente, no se puede establecer una recomendación general a favor o en contra del uso de iPDE5 para pacientes con IC-FEd e HPppc. Sin embargo, es importante establecer una recomendación en contra del uso de estos fármacos para pacientes con IC-FEc e HP poscapilar aislada por su relevancia clínica.

**Recomendaciones - tabla 22.** Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda

**Recomendaciones - tabla 22A**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Para pacientes con cardiopatía izquierda se recomienda optimizar el tratamiento de la entidad subyacente antes de considerar la evaluación de la HP <sup>27,28</sup>	I	A
El CCD está recomendado para pacientes con cardiopatía izquierda y sospecha de HP, siempre que sea útil para tomar decisiones sobre el tratamiento	I	C
El CCD está recomendado antes de la reparación valvular quirúrgica o intervencionista en pacientes con insuficiencia tricuspídea grave, con o sin cardiopatía izquierda	I	C
Para pacientes con cardiopatía izquierda y sospecha de HP con características de un componente precapilar grave y/o marcadores de disfunción del VD, se recomienda la derivación a un centro de HP para que se realice un proceso diagnóstico completo <sup>29,47,142</sup>	I	C
Para pacientes con cardiopatía izquierda e HPppc, con un componente precapilar grave (p. ej., una RVP > 5 UW), se recomienda una estrategia terapéutica individualizada	I	C
Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes con HP y múltiples factores de riesgo de cardiopatía izquierda, que tienen una PEP normal en reposo pero una respuesta anormal al ejercicio o a la sobrecarga de fluidos y reciben tratamiento con fármacos para la HAP	I	C
Para pacientes con diagnóstico de HP en el CCD, una PEP de 13-15 mmHg y características de IC-FEc, se puede considerar la realización de pruebas adicionales con ejercicio o sobrecarga de fluidos para desenmascarar la HP poscapilar <sup>33,143</sup>	IIb	C
Los fármacos aprobados para la HAP no están recomendados para la HP asociada a cardiopatía izquierda <sup>c 631,678,683,684,701,706</sup>	III	A

Continúa



Recomendaciones - tabla 22B

Recomendaciones	GRADE		Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación		
No se puede establecer recomendaciones ni favor ni en contra del uso de iPDE5 para pacientes con IC-FEc e HP poscapilar y precapilar combinadas	Baja	Ninguna	–	–
No se recomienda el uso de iPDE5 para pacientes con IC-FEc e HP poscapilar aislada	Baja	Condicional	III	C

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; CCD: cateterismo cardiaco derecho; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPppc: hipertensión pulmonar precapilar y poscapilar combinadas; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FEd: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood; VD: ventrículo derecho.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Se han observado problemas de seguridad con el uso de ARE en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC-FEc e IC-FEd, con o sin HP) y con el uso de sildenafil en pacientes con HP persistente tras la corrección de la valvulopatía.

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

La HP se encuentra frecuentemente en pacientes con EPOC y/o enfisema, enfermedad pulmonar intersticial, la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) y síndromes de hipoventilación<sup>52,165,707,708</sup>. La HP no es frecuente en la apnea obstructiva del sueño a no ser que coexistan otras entidades, como la EPOC o la hipoventilación diurna<sup>709</sup>. A grandes altitudes (> 2.500 m), se estima que la HP inducida por hipoxia afecta al > 5% de la población y su desarrollo se relaciona con factores geográficos y genéticos<sup>710</sup>.

Un estudio de cribado de la HP realizado con una cohorte de más de 100 pacientes con linfangioleiomiomatosis confirmó que la HP suele ser leve en este contexto: de seis pacientes (5,7%) con HP precapilar, ninguno tenía una PAPm > 30 mmHg y la HP se asoció con resultados alterados de la prueba de función pulmonar, lo cual indica que el aumento de la PAPm está relacionado con enfermedad parenquimatosa<sup>711</sup>. Por lo tanto, la HP en la linfangioleiomiomatosis se clasifica actualmente en el grupo 3 de HP<sup>1</sup>.

En pacientes con enfermedad pulmonar, la HP se categoriza como no grave o grave, dependiendo de los hallazgos hemodinámicos (figura 12). En la edición de la guía publicada en 2015, la HP grave se definía por una PAPm > 35 mmHg o una PAPm ≥ 25 mmHg con un índice cardiaco < 2,5 l/min/m<sup>2,25,26</sup>. Dos estudios recientes demostraron que una RVP > 5 UW es un umbral más preciso para predecir un pronóstico desfavorable en pacientes con HP asociada con EPOC y con enfermedad pulmonar intersticial (EPI)<sup>712,713</sup>. Con base en estos datos, la guía actual usa la RVP para diferenciar la HP no grave (RVP ≤ 5 UW) de la HP grave (RVP > 5 UW). Mientras que la HP no grave es común en la EPOC y la EPI avanzadas definidas por criterios espirométricos, la HP grave no es frecuente, encontrándose en 1-5% en los casos de EPOC y < 10% en pacientes con EPI avanzada; en cuanto al síndrome de hipoventilación por obesidad, los datos son insuficientes<sup>714,715</sup>. La HP no grave en la enfermedad pulmonar tiene un impacto negativo en los síntomas y la supervivencia y se asocia con un aumento de las hospitalizaciones<sup>715-717</sup>. Los pacientes con enfermedad pulmonar e HP grave tienen peores resultados que los pacientes con HP no grave, y esta distinción proporciona evidencia clínicamente relevante<sup>51,712,713,718,719</sup>. Cabe señalar que el desarrollo de HP grave es, en gran medida, independiente de la espirometría, pero a menudo se acompaña de hipoxemia, PaCO<sub>2</sub> baja y de una reducción significativa de la DLCO<sup>51,714,718,719</sup>.

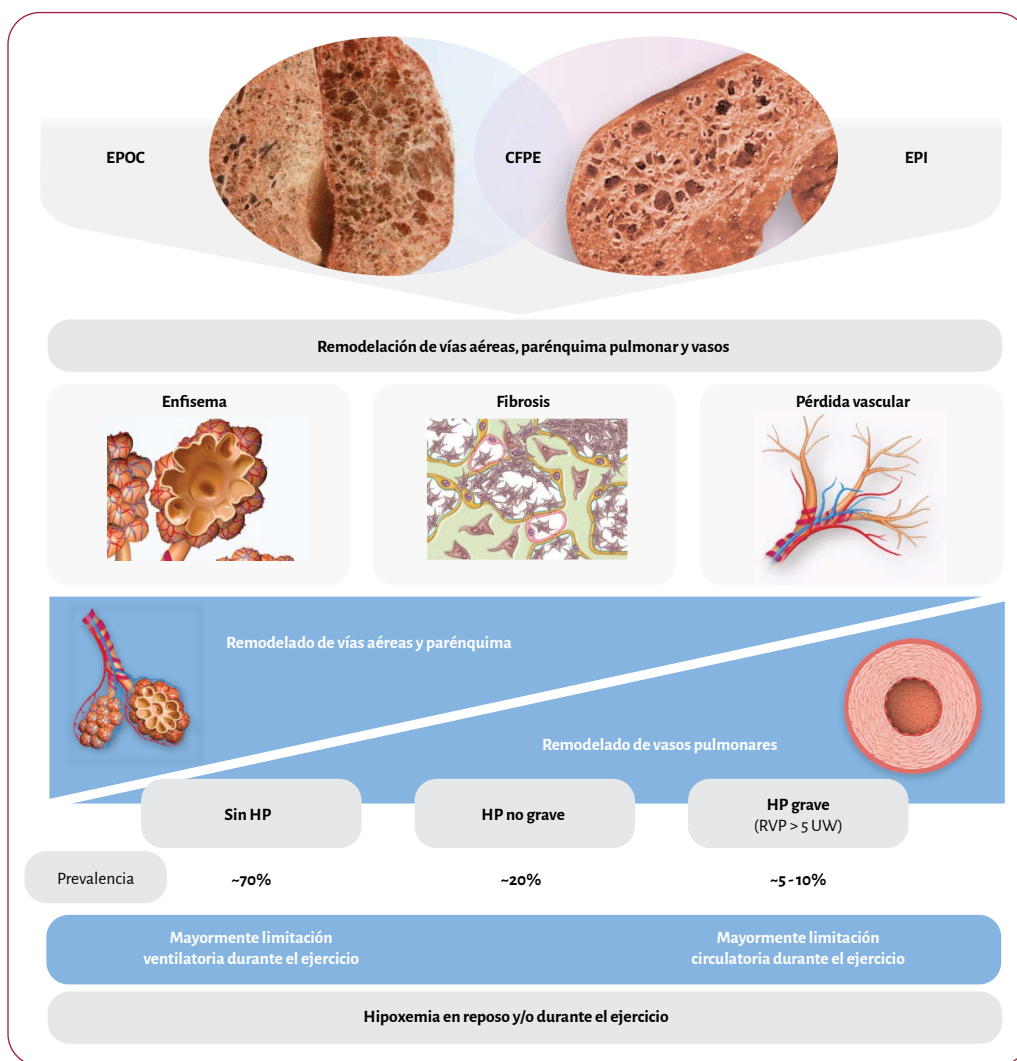
La HP en pacientes con enfermedad pulmonar puede producirse por distintas causas, entre ellas la HPTEC o la HAP no diagnosticadas<sup>714,720</sup>. Las comorbilidades cardiacas también son frecuentes en pacientes con enfermedad pulmonar y pueden contribuir a la HP. Se han propuesto distintos fenotipos en pacientes con enfermedad pulmonar, como el fenotipo vascular pulmonar<sup>51,720</sup>. El fenotipo vascular pulmonar se caracteriza por una espirometría mejor conservada, DLCO baja, hipoxemia y distintos grados de afectación parenquimatosa en pruebas de imagen pulmonar y limitación circulatoria durante el ejercicio<sup>51,714,718-722</sup>. Estudios recientes muestran que las características clínicas, el curso de la enfermedad, la respuesta al tratamiento<sup>451,718,719</sup> y los correlatos histológicos<sup>723,724</sup> de los pacientes con HP grave y enfermedad pulmonar leve son diferentes a los de los pacientes con HAP, incluido un pronóstico más desfavorable.

### 9.1. Diagnóstico

En pacientes con enfermedad pulmonar, los síntomas de HP, especialmente la disnea de esfuerzo, se solapan con la enfermedad subyacente. Los hallazgos físicos también son inespecíficos, por ejemplo: el edema de tobillos es común durante episodios de insuficiencia ventilatoria en la EPOC, en los que la activación del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona puede causar la retención de fluidos, generalmente con la función del VD conservada.

Las pruebas no invasivas—como el ECG que muestra la desviación del eje a la derecha o *strain* del VD, concentraciones elevadas de BNP/NT-proBNP, PECP o ciertas características en pruebas de imagen transversal—pueden sugerir un diagnóstico de HP en pacientes con enfermedad pulmonar<sup>725,726</sup>. La ecocardiografía sigue siendo la técnica diagnóstica no invasiva más empleada para evaluar la HP; no obstante, la precisión de la ecocardiografía en pacientes con enfermedades respiratorias avanzadas es baja; en algunos estudios, la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) no se pudo estimar en más del 50% de los pacientes y se observó una tendencia a sobreestimar la PAP y a clasificar erróneamente a los pacientes con HP<sup>86,87,727</sup>. Datos más recientes indican que el uso de una escala ecocardiográfica compuesta y progresiva permite identificar a los pacientes con HP grave, con o sin la estimación de la VRT, mediante otras variables ecocardiográficas, como el área de la aurícula derecha, el cociente VD:VI y el índice de excentricidad del VI<sup>728</sup>. Cuando





**Figura 12.** Fisiopatología de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar (grupo 3). CFPE: combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EPOC: enfermedad pulmonar oclusiva crónica; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood. Se muestran las enfermedades pulmonares subyacentes (**panel superior**); alteraciones patológicas pulmonares contribuyentes de vías aéreas, parénquima y vasos (**panel medio**); y la relación entre el remodelado de vías aéreas/parénquima y el remodelado vascular al grado de HP y sus consecuencias en la limitación durante el ejercicio (ventilatoria frente a circulatoria; **panel inferior**).

hay sospecha de HP, la combinación de la ecocardiografía con la TAC con contraste puede ser útil para la evaluación diagnóstica y la clasificación de la enfermedad<sup>108,729-731</sup>. La dilatación de la arteria pulmonar, la hipertrofia del tracto de salida del VD y el aumento del cociente VD:VI pueden indicar un diagnóstico de HP<sup>108</sup>. Preferiblemente, la evaluación debe realizarse o repetirse cuando el paciente esté clínicamente estable, ya que las exacerbaciones pueden aumentar significativamente la PAP.

Ante la sospecha de HP en pacientes con enfermedad pulmonar, los componentes clave de la evaluación diagnóstica deben integrar los siguientes aspectos: (1) la presencia o ausencia de factores de riesgo de HAP, HPTEC o cardiopatía izquierda; (2) características clínicas, incluida la trayectoria de la enfermedad (p. ej., deterioro rápido reciente frente a cambios graduales a lo largo del tiempo y la necesidad de oxígeno); (3) pruebas de función pulmonar, incluida la DLCO y análisis de gases arteriales; (4) determinación de las concentraciones de NT-proBNP, ECG y ecocardiografía; y (5) pruebas de imagen transversal mediante TAC con contraste, SPECT o gammagrafía V/Q, y en algunos

casos RMC<sup>732</sup>, para determinar la indicación de cateterismo cardíaco derecho. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede ser útil para evaluar la limitación ventilatoria o cardíaca de los pacientes con enfermedad pulmonar<sup>121,733</sup>, aunque los datos sobre su utilidad clínica para la identificación de pacientes con HP y enfermedad pulmonar son escasos.

Las indicaciones de cateterismo derecho en la enfermedad pulmonar incluyen la evaluación de tratamientos quirúrgicos (pacientes seleccionados para trasplante cardíaco o cirugía de reducción de volumen pulmonar), la sospecha de HAP o HPTEC y cuando la información que se obtenga permita establecer el fenotipo de la enfermedad y valorar intervenciones terapéuticas (figura S3)<sup>712,718,734</sup>. El cateterismo derecho debe realizarse preferiblemente en centros de HP pacientes estén estables y se haya optimizado el tratamiento de la enfermedad subyacente. Se debe prestar especial atención a la medición de la presión debido al impacto de los cambios de las presiones intratorácicas en los parámetros hemodinámicos pulmonares durante el ciclo respiratorio (véase la sección 5.1.12)<sup>735</sup>.

## 9.2. Tratamiento

La estrategia terapéutica para el grupo 3 de HP comienza con la optimización del tratamiento de la enfermedad subyacente, incluido oxígeno suplementario y ventilación no invasiva cuando estén indicados, y la inclusión de los pacientes en programas de rehabilitación pulmonar<sup>736</sup>. Los datos sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en pacientes del grupo 3 de HP son insuficientes y contradictorios; estos fármacos pueden tener efectos variables y en ocasiones perjudiciales sobre los parámetros hemodinámicos, la capacidad de ejercicio, el intercambio de gases y los resultados en este grupo de pacientes<sup>181,737-740</sup>.

### 9.2.1. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfisema

Los estudios que investigaron el uso de fármacos aprobados para HAP en pacientes con HP asociada a EPOC o enfisema obtuvieron resultados contradictorios, aparte de estar limitados por el pequeño tamaño de la muestra, su corta duración y una caracterización hemodinámica de la HP insuficiente<sup>739,741,742</sup>. En un ECDA de 16 semanas que incluyó a 28 pacientes con EPOC e HP grave confirmada mediante cateterismo derecho, el tratamiento con sildenafil mejoró significativamente la RVP y la calidad de vida<sup>743</sup>. Datos de registros muestran que cerca del 30% de los pacientes con EPOC e HP grave, tratados predominantemente con iPDE5, mejoraron la CF-OMS, la PM6M y la RVP, comparados con los valores basales, y los pacientes que respondieron al tratamiento mejoraron la supervivencia libre de trasplante<sup>51,718</sup>. No obstante, dada la falta de estudios aleatorizados grandes, la evidencia actual no es suficiente para respaldar el uso general de la medicación aprobada para la HAP en pacientes con EPOC e HP. Los pacientes con EPOC y sospecha o HP grave confirmada se deben derivar a los centros de HP para recibir una atención individualizada.

### 9.2.2. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial

Numerosos estudios de fase 2 o 3 investigaron el uso de ARE para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y todos obtuvieron resultados negativos<sup>740,744,745</sup>. Del mismo modo, los estudios de fase 3 sobre el uso de sildenafil, un iPDE5, para pacientes con EPI también arrojaron resultados negativos<sup>746,747</sup>. Los datos de ECDA sobre su uso en pacientes con HP asociada a EPI son insuficientes y muchos de los estudios que evaluaron esta indicación<sup>748,749</sup> tuvieron las mismas limitaciones que los estudios antes mencionados sobre la HP asociada a EPOC. Además, se observaron signos de alarma relativos a la seguridad de los tratamientos: el ambrisentán se asoció con un riesgo aumentado de empeoramiento clínico de los pacientes con EPI con o sin HP<sup>740,750</sup> y el riociguat se asoció con un aumento del riesgo de eventos de empeoramiento clínico, incluido un exceso potencial de la mortalidad, en pacientes con HP asociada a neumonía intersticial idiopática<sup>181</sup>.

En cambio, se han obtenido resultados prometedores con el uso de treprostín inhalado. Un ECDA de fase 3 (INCREASE) examinó el uso de treprostín inhalado con dosis de 72 µg cuatro veces al día en 326 pacientes con HP asociada a EPI<sup>734,751</sup>. El diagnóstico de HP se confirmó mediante cateterismo derecho duran-

te el año previo a la inclusión en el estudio. En la semana 16, la PM6M mejoró en 31 m con treprostín inhalado, comparado con placebo. También se observaron mejorías en las concentraciones de NT-proBNP y en los eventos de empeoramiento clínico, estos últimos derivados de un porcentaje menor de pacientes con una reducción > 15% de la PM6M del valor basal.

Dado el importante impacto de la HP, aunque sea HP leve, en los pacientes con enfermedad pulmonar, los pacientes elegibles deben ser derivados a evaluación para trasplante pulmonar. Para pacientes con EPI e HP, se puede considerar el uso de treprostín inhalado basado en el estudio INCREASE, pero son necesarios más datos, especialmente sobre los resultados a largo plazo. No se recomienda el uso sistemático de fármacos aprobados para la HAP en pacientes con EPI e HP no grave. Para pacientes con HP grave y/o disfunción grave del VD, o cuando hay dudas sobre el tratamiento de la HP, se recomienda derivar a los pacientes a un centro de HP para que se realice una evaluación meticulosa, se facilite la inclusión en estudios aleatorizados y se considere los tratamientos de la HAP en función de cada paciente (figura S3). Datos de registros muestran que algunos pacientes del grupo 3 de HP reciben tratamiento con medicación para la HAP, predominantemente iPDE5<sup>718,752,753</sup>, pero no está claro si estos pacientes se benefician de estos tratamientos y en qué medida.

### 9.2.3. Recomendaciones sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar

Las recomendaciones sobre el uso de fármacos aprobados para la HAP en pacientes con HP asociada a EPOC y EPI se han establecido con base en las preguntas narrativas clave 6 y 7 (secciones 9.1 y 9.2 del material adicional, respectivamente).

Las recomendaciones sobre el uso de iPDE5 en pacientes con HP grave asociada a EPI se basan en la pregunta PICO III (sección 9.3 del material adicional). No hay datos directos de ECDA sobre la seguridad, la tolerancia y la eficacia de los iPDE5 para pacientes con HP asociada a EPI. Los datos indirectos referidos en las guías de práctica clínica no permiten extraer conclusiones firmes. Dada la falta de evidencia robusta, el Grupo de Trabajo no ha podido proporcionar recomendaciones a favor o en contra del uso de iPDE5 en pacientes con EPI e HP grave y recomienda derivar a estos pacientes a centros de HP para tomar decisiones individualizadas sobre el diagnóstico y el tratamiento.

## 10. HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (GRUPO 4)

Todos los pacientes cuyos síntomas se puedan atribuir a obstrucciones fibróticas dentro de la arteria pulmonar producidas por eventos tromboembólicos se clasifican como pacientes con EPTEC, con o sin HP; la HPTEC sigue siendo el término preferido para clasificar a los pacientes con HP, como se define en la sección 3.1 (tabla 5)<sup>54</sup>. La enfermedad pulmonar tromboembólica crónica describe a los pacientes sintomáticos con defectos de perfusión no coincidentes en la gammagrafía V/Q y signos de coágulos fibróticos organizados crónicos en TC pulmonar o ASD, como estenosis en forma de anillo, membrana o bandas y oclusiones totales crónicas (lesiones en forma de muñón romo o con adelgazamiento pro-

gresivo), después de 3 meses de anticoagulación terapéutica. En este contexto, la HP no es solamente una consecuencia de la obstrucción de la arteria pulmonar por coágulos fibróticos organizados sino también puede estar relacionada con microvasculopatía. En los pacientes sin HP en reposo, la disnea puede estar causada por HP durante el ejercicio (véase la definición en la sección 3.1 y

la tabla 5) y/o por el aumento de espacio muerto ventilatorio<sup>54</sup>. Es de suma importancia descartar la limitación ventilatoria, la falta de forma física y el síndrome de hiperventilación por ansiedad mediante PECP y cardiopatía izquierda o valvulopatía mediante ecocardiografía a la hora de tomar decisiones terapéuticas para pacientes con EPTEC sin HP.

**Recomendaciones - tabla 23.** Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia

**Recomendaciones – tabla 23A**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
En caso de sospecha de HP en pacientes con enfermedad pulmonar, se recomienda realizar un ecocardiograma <sup>c</sup> e interpretar los resultados de manera conjunta con el análisis de gases arteriales, pruebas de función pulmonar que incluya la DLCO y pruebas de imagen mediante TC	I	C
Para pacientes con enfermedad pulmonar y sospecha de HP se recomienda optimizar el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente (cuando esté indicado), la hipoxemia, los trastornos respiratorios del sueño y/o la hipoventilación alveolar	I	C
Se debe derivar a un centro de HP a los pacientes con enfermedad pulmonar y sospecha de HP grave, o cuando existan dudas sobre el tratamiento de la HP <sup>d</sup>	I	C
Se recomienda una estrategia terapéutica individualizada para los pacientes con enfermedad pulmonar e HP grave	I	C
Se recomienda derivar a los pacientes elegibles con enfermedad pulmonar e HP para la evaluación del trasplante pulmonar	I	C
Para pacientes con enfermedad pulmonar y sospecha de HP se recomienda el CCD si se espera que los resultados ayuden a tomar decisiones sobre el tratamiento	I	C
Se puede considerar la administración de treprostinil inhalado en pacientes con HP asociada a EPI <sup>734</sup>	IIb	B
No se recomienda el uso de ambrisentán en pacientes con HP asociada a fibrosis pulmonar idiopática <sup>740</sup>	III	B
No se recomienda el uso de riociguat en pacientes con HP asociada a neumonía intersticial idiopática <sup>181</sup>	III	B
No se recomienda el uso de fármacos para la HAP en pacientes con enfermedad pulmonar e HP no grave <sup>e</sup>	III	C

**Recomendaciones – tabla 23B**

Recomendaciones	GRADE		Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación		
Se puede considerar el uso de iPDE5 para pacientes con HP grave asociada a EPI (decisión individualizada en centros de HP)	Muy baja	Condiciona	IIb	C
No se recomienda el uso de iPDE5 para pacientes con EPI e HP no grave	Muy baja	Condiciona	III	C

CCD: cateterismo cardiaco derecho; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; TC: tomografía computarizada.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>La evaluación debe realizarse preferiblemente cuando el paciente esté clínicamente estable, ya que las exacerbaciones pueden aumentar significativamente la presión arterial pulmonar.

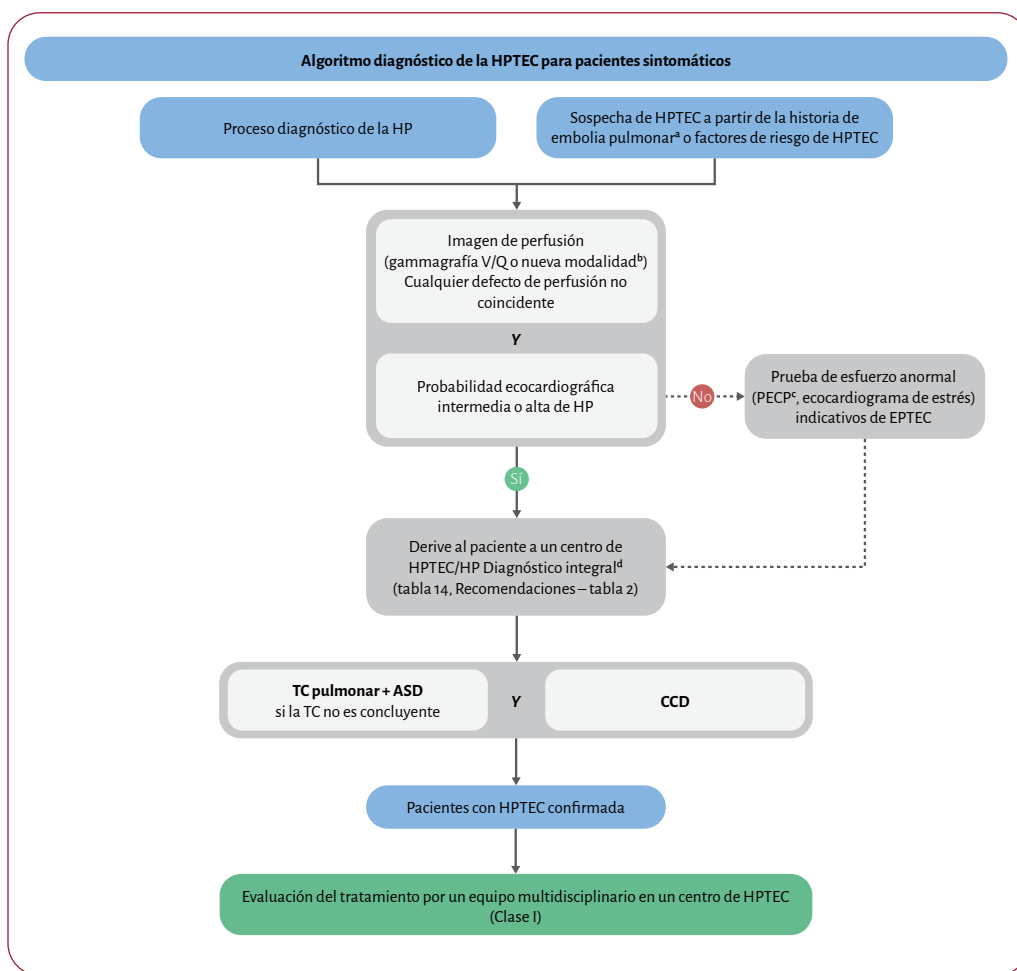
<sup>d</sup>Esta recomendación no se aplica a pacientes con enfermedad pulmonar en fase terminal, a los que no se les considera candidatos a trasplante pulmonar.

<sup>e</sup>No incluye el treprostinil inhalado, cuyo uso se puede considerar para pacientes con HP asociada a EPI, independientemente de la gravedad de la HP.

### 10.1. Diagnóstico

La HPTEC es una causa frecuente e importante de HP, que requiere una estrategia terapéutica específica. Por lo tanto, la posibilidad de HPTEC debe valorarse con detenimiento en todos los pacientes con HP (figura 13). En el contexto de la embolia pulmonar aguda, se debe considerar la presencia de HPTEC en los siguientes casos: (1) si signos radiológicos (detallados en la sección 5.1.7) indican la presencia de HPTEC en la TC pulmonar realizada para diagnosticar embolia pulmonar<sup>112</sup> y/o la PAPs estimada es > 60 mmHg<sup>112</sup> en el ecocardiograma;

(2) cuando persisten la disnea y las limitaciones funcionales durante el curso clínico posterior a la embolia pulmonar<sup>754</sup>; y (3) en pacientes asintomáticos con factores de riesgo de HPTEC o una puntuación alta en la escala de predicción de la HPTEC<sup>755</sup>. Distintas entidades clínicas, como el implante de dispositivos intravasculares permanentes (marcapasos, vías centrales a largo plazo, derivaciones ventriculoauriculares), enfermedades inflamatorias intestinales, trombocitemia esencial, policitemia vera, esplenectomía, síndrome antifosfolipídico, dosis altas de tratamiento con hormonas tiroideas y enfermedades malignas, son factores de riesgo de HPTEC<sup>54,103,756</sup>.



**Figura 13.** Estrategia diagnóstica en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. ASD: angiografía por sustracción digital; CCD: cateterismo cardíaco derecho; EPTEC: enfermedad pulmonar tromboembólica crónica; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PETCO<sub>2</sub>: presión parcial de CO<sub>2</sub> al final de la espiración; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TCED: tomografía computarizada de energía dual; V/Q: ventilación/perfusión; VE/VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno. <sup>a</sup>Sospecha de HPTEC a partir de la historia de embolia pulmonar, incluida la elevación de la PAPs en el ecocardiograma y signos sugestivos de HPTEC en TC pulmonar realizada en el momento de la embolia pulmonar aguda (sección 5.1.7). <sup>b</sup>Varias técnicas alternativas de imagen de perfusión—como el mapeo por sustracción de yodo, TCED y RM de perfusión—se están investigando actualmente. <sup>c</sup>El patrón típico incluye PETCO<sub>2</sub> baja, VE/VCO<sub>2</sub> alto, pulso de oxígeno bajo y pico de VO<sub>2</sub> bajo (sección 5.1.11). <sup>d</sup>Diagnóstico completo después de 3 meses de anticoagulación terapéutica o antes en caso de inestabilidad o deterioro rápido del paciente. Preferiblemente, la TC pulmonar, la ASD y el CCD se realizan en centros de HPTEC, pero en ocasiones se realizan en centros de HP, dependiendo del país y de la organización sanitaria.

En el diagnóstico diferencial de la EPTEC se debe tener en cuenta otras causas alternativas de la obstrucción arterial pulmonar (incluida en el grupo 4 de la clasificación de la HP) como: sarcoma arterial pulmonar, otros tumores malignos (p. ej., carcinoma renal, carcinoma uterino, tumor testicular de células germinales), tumores no malignos (p. ej., leiomioma uterino), arteritis sin ETC, estenosis arteriales pulmonares congénitas o adquiridas, parásitos (hidatidosis) y embolia por cuerpo extraño<sup>757</sup>. Estas entidades se pueden explorar mediante pruebas de imagen adicionales, como la tomografía por emisión de positrones (PET), que puede proporcionar información adicional cuando se sospecha la presencia de sarcoma de la arteria pulmonar<sup>758</sup>.

La gammagrafía de ventilación/perfusión<sup>207</sup> sigue siendo la herramienta más efectiva para descartar la EPTEC. Otras técnicas alternativas de imagen de perfusión—como el mapeo por sustracción de yodo, TCED y perfusión por RM—ofrecen teóricamente numerosas ventajas frente a la gammagrafía V/Q pero son técnicamente más complejas y costosas, su disponibilidad es limitada y actualmente carecen de validación en estudios multicéntricos.

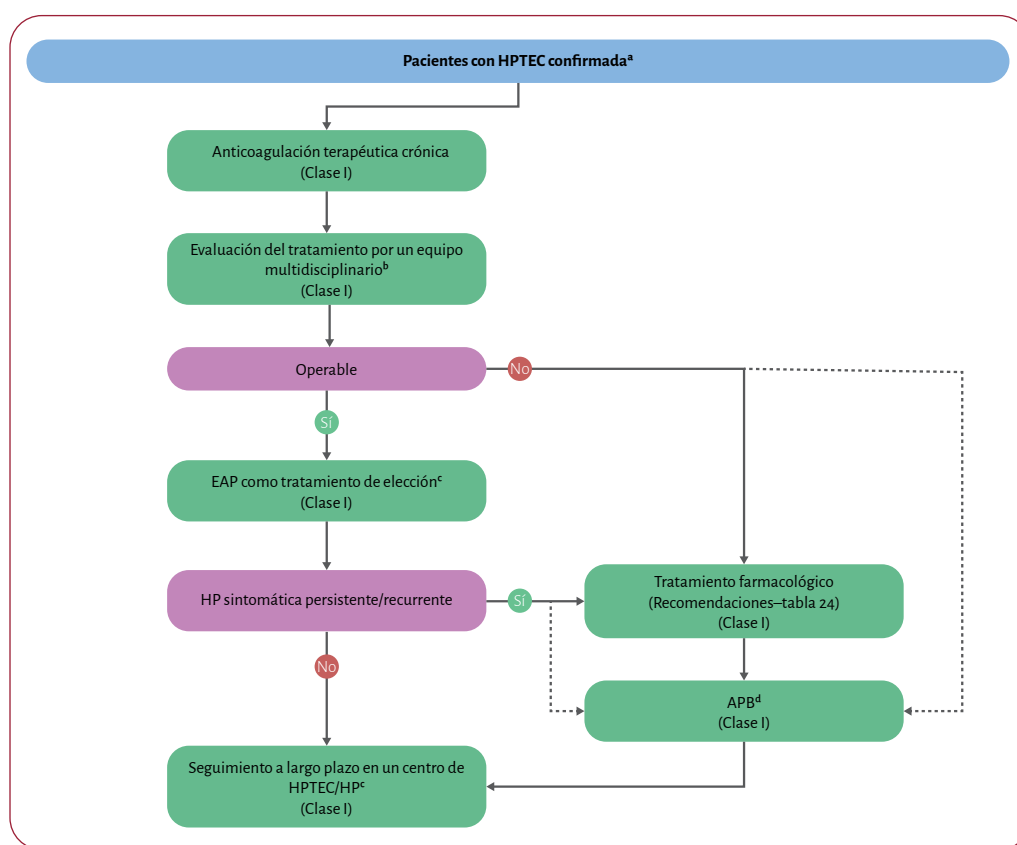
La angiografía pulmonar mediante TC con reconstrucción bidimensional es una técnica ampliamente utilizada para diagnosticar la EPTEC y evaluar la operabilidad, si bien, una TC pulmonar negativa, aunque sea de alta calidad, no excluye la EPTEC ya que las

lesiones distales pueden pasar desapercibidas. La angiografía por sustracción digital se sigue empleando para valorar las opciones de tratamiento cuando la TC pulmonar no es concluyente. La angiografía selectiva, la TC de haz cónico y la TC con detección del área permiten una visualización más precisa de la vasculatura subsegmentaria y son útiles para guiar los procedimientos de angioplastia pulmonar con balón. Los beneficios de las nuevas tecnologías requieren ser validados en estudios prospectivos antes de que se recomiende su uso en la práctica clínica; actualmente se está desarrollando un estudio multicéntrico europeo a gran escala<sup>759</sup>.

## 10.2. Tratamiento

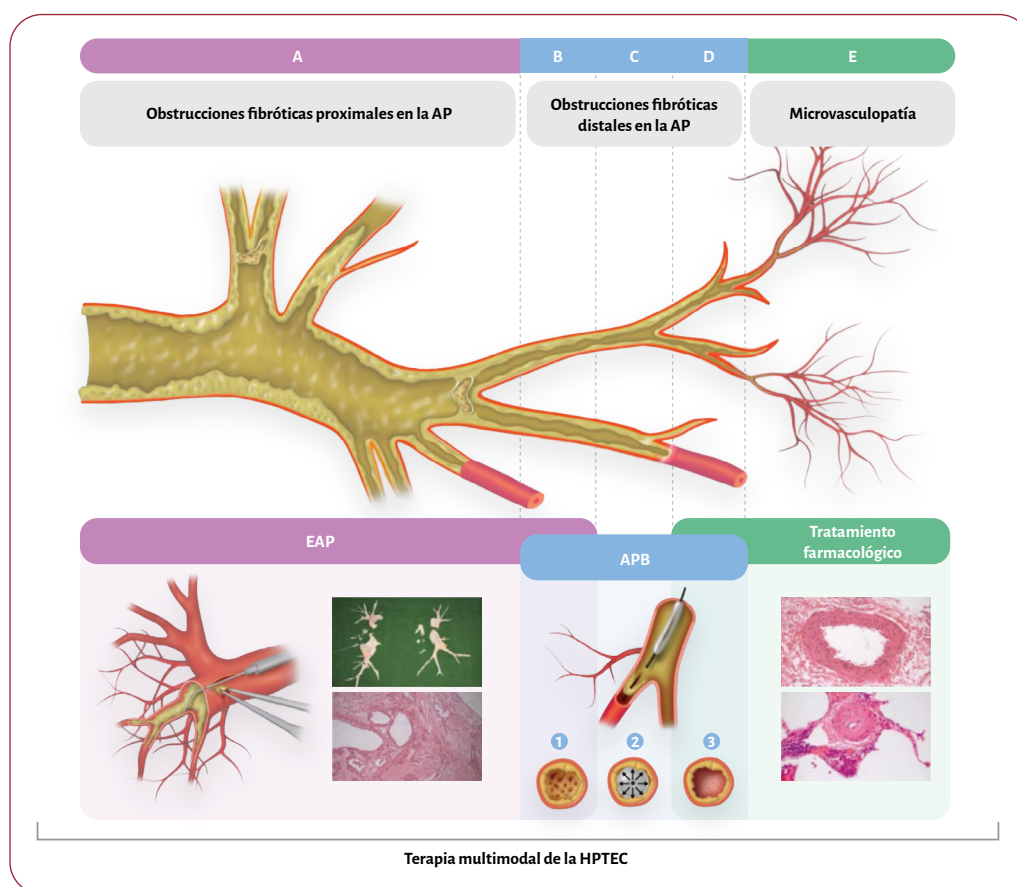
El algoritmo de tratamiento para la HPTEC incluye un enfoque multimodal que combine la endarterectomía pulmonar (EAP), la APB y los tratamientos médicos cuyo objetivo son las lesiones anatómicas mixtas: proximales, distales y microvasculopatía, respectivamente (figuras 14 y 15).

Las medidas generales recomendadas para la HAP también se aplican a la HPTEC, entre ellas el entrenamiento físico supervisado, que es efectivo y seguro para los pacientes con HPTEC inoperable<sup>760</sup>, y de forma temprana tras la EAP<sup>61</sup>.



**Figura 14.** Estrategia de tratamiento para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. APB: angioplastia pulmonar con balón; EAP: endarterectomía pulmonar; EPTEC: enfermedad pulmonar tromboembólica crónica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood. <sup>a</sup>Algunos pacientes sintomáticos con EPTEC sin HP también se pueden tratar con EAP y APB. <sup>b</sup>La reunión del equipo multidisciplinario puede ser virtual. <sup>c</sup>La evaluación del tratamiento puede variar en función del nivel de experiencia en EAP y APB. <sup>d</sup>Para pacientes inoperables con una RVP > 4 UW, se debe considerar el tratamiento farmacológico antes de la APB; no hay datos suficientes sobre la APB como tratamiento de primera línea.





**Figura 15.** Solapamiento de tratamientos o terapias multimodales en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. AP: arteria pulmonar; APB: angioplastia pulmonar con balón; EAP: endarterectomía pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Paneles superiores: (A) Obstrucciones fibróticas proximales en la AP (diámetro del vaso 10-40 mm). (B) Obstrucción fibrótica distal segmentaria y subsegmentaria potencialmente operables mediante EAP y APB (diámetro del vaso 2-10 mm). (C) Obstrucciones fibróticas distales subsegmentarias que forman una lesión en membrana en una rama subsegmentaria de la AP tratable mediante APB (diámetro del vaso 0,5-5 mm). (D) Obstrucciones fibróticas distales subsegmentarias que forman una lesión en membrana y puede estar acompañada de microvasculopatía (diámetro del vaso < 0,5 mm). (E) Microvasculopatía (diámetro del vaso < 0,05 mm) tratada farmacológicamente. Paneles inferiores: (A) Panel inferior izquierdo: EAP; diámetro del vaso 0,2-3 cm. La PA derecha está abierta y el catéter de succión se introduce entre la pared arterial y el material fibrótico. Siguiendo el curso interior de la arteria hasta los niveles segmentarios y subsegmentarios, el material fibrótico se libera de la pared y se retira con fórceps. (A) Panel inferior derecho: espécimen de EAP con «colas» hacia las ramas subsegmentarias de la AP; sección transversal de lesión trombótica parcialmente organizada y permeabilizada de la AP principal disecada durante la EAP. (B, C, D) El catéter se introduce entre el material fibrótico (1), después se dilata el balón produciendo la rotura de la membrana (2). El material fibrótico está conectado a la pared del vaso (3). (E) AP muscular pequeña que muestra fibrosis excéntrica en la íntima con engrosamiento y proliferación—objetivo para tratamientos farmacológicos.

La anticoagulación terapéutica crónica está recomendada para pacientes con HPTEC, ya que la tromboembolia pulmonar recurrente acompañada de una resolución insuficiente de coágulos es la característica fisiopatológica más importante de esta enfermedad. No hay estudios aleatorizados sobre el uso de anticoagulantes en la HPTEC; pese a la falta de evidencia, los expertos recomiendan el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK), que son los anticoagulantes más empleados como tratamiento base para pacientes con HPTEC. Más recientemente, los anticoagulantes no dependientes de la vitamina K (NACO) se usan con más frecuencia como alternativa a los AVK, aunque tampoco se dispone de evidencia de estudios aleatorizados. Un estudio retrospectivo de series de casos en Reino Unido y un registro multicéntrico prospectivo (EXPERT) mostraron tasas de sangrado comparables entre el tratamiento con AVK o NACO en la HPTEC, pero las tasas de tromboembolia venosa recurrente fueron más altas en los pacientes tratados con NACO<sup>762,763</sup>. Para los

pacientes con síndrome antifosfolipídico (10% de la población con HPTEC) se recomienda la administración de AVK<sup>103,764,765</sup>. El cribado del síndrome antifosfolipídico debe realizarse en el momento del diagnóstico de HPTEC. Dada la falta de evidencia a favor o en contra de la anticoagulación prolongada para pacientes con HPTEC sin HP, el tratamiento anticoagulante a largo plazo debe estar basado en la toma de decisiones individualizadas. Cuando el riesgo de embolia pulmonar recurrente es intermedio o alto, está indicado el tratamiento anticoagulante siguiendo las recomendaciones de la GPC ESC/ERS 2019 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda (tabla 11)<sup>103</sup>.

### 10.2.1. Tratamiento quirúrgico

La EAP quirúrgica es el tratamiento de elección para pacientes con lesiones accesibles en las arterias pulmonares<sup>102</sup>. Dado que la

cirugía puede normalizar la hemodinámica pulmonar (reducción del 65% de la RVP)<sup>766</sup> y la capacidad funcional, es necesario que un equipo multidisciplinario de especialistas, que incluya un cirujano con experiencia en EAP (en el centro o colaborador) evalúe la operabilidad y tome decisiones sobre el tratamiento final<sup>102</sup>.

La operabilidad se basa en la experiencia del equipo quirúrgico, la accesibilidad de las lesiones en la arteria pulmonar, la correlación entre la gravedad de la HP y el grado de las obstrucciones de la arteria pulmonar y las comorbilidades<sup>767</sup>. La técnica quirúrgica es compleja, pero está bien estandarizada después de más de 30 años de experiencia. Consiste en una endarterectomía bilateral completa de las arterias pulmonares hasta los niveles segmentarios y subsegmentarios en fases de parada circulatoria con hipotermia profunda (figura 15)<sup>767,768</sup>. En centros de HPTEC, los resultados quirúrgicos son favorables, con tasas de mortalidad perioperatoria < 2,5% debidas al tratamiento optimizado de las complicaciones cardíacas y pulmonares y el uso establecido de ECMO<sup>768</sup>. Frecuentemente se observa HP posoperatoria (cerca del 25%)<sup>766</sup>, pero los resultados a largo plazo tras la EAP quirúrgica con excelentes en cuanto a la supervivencia (con una media del 90% a los 3 años) y a la calidad de vida<sup>769-771</sup>, incluso en pacientes con obstrucciones distales<sup>772</sup>. En cambio, los pacientes con enfermedad proximal operable que rechazan la cirugía tienen resultados desfavorables a largo plazo, con una supervivencia del 53% a los 5 años comparada con el 83% en los pacientes sometidos a EAP<sup>773</sup>. Consecuentemente, se debe ofrecer la EAP a todos los pacientes operables que tienen una relación riesgo:beneficio favorable, preferiblemente en una consulta personal entre el paciente y el cirujano<sup>102</sup>.

Para algunos pacientes sintomáticos con EPTEC sin HP, el tratamiento con EAP puede ser efectivo y lograr mejorías clínicas y hemodinámicas tanto en reposo como durante el ejercicio<sup>135,774</sup>. Estos pacientes requieren una evaluación multidisciplinaria meticolosa para sopesar los riesgos y los beneficios.

### 10.2.2. Tratamiento farmacológico

Para el tratamiento del componente microvascular de la HPTEC (figura 15) se han empleado fármacos fuera de uso aprobado basándose en estudios sin grupos de control y/o con la aprobación de agencias locales. Entretanto, se han desarrollado con éxito tres estudios aleatorizados. El primer estudio de fase 3 investigó la eficacia del riociguat para pacientes con HPTEC inoperable o pacientes con HP persistente/recurrente tras la EAP<sup>775</sup>. Tras 16 semanas de tratamiento, el riociguat mejoró la PM6M y redujo la RVP en un 31%, comparado con placebo, y su uso se ha aprobado para esta indicación. El treprostínil s.c. se investigó en un ECDA de fase 3 que mostró una mejoría de la PM6M en la semana 24 de tratamiento de pacientes con HPTEC inoperable o con HP persistente/recurrente tras EAP que recibieron dosis altas del fármaco, comparado con dosis bajas<sup>776</sup>; el uso de treprostínil s.c. se ha aprobado para esta indicación. En un estudio de fase 2 que solo incluyó a pacientes con HPTEC inoperable, el tratamiento con macitentan (10 mg) mejoró la RVP y la PM6M frente a placebo en la semana 16 y 24, respectivamente<sup>777</sup>. Actualmente se está desarrollando un ECDA de fase 3 para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con macitentan (75 mg) para pacientes con HPTEC inoperable o persistente/recurrente (NCT04271475).

Se han empleado otros fármacos—iPDE5 (como sildenafil) y ARE (como bosentán)—fuera de uso aprobado ya que su eficacia en la HPTEC no ha sido demostrada en ECDA ni en registros<sup>769,778,779</sup>. No obstante, el tratamiento oral combinado, incluidos iPDE5 y

ARE, es práctica común para pacientes con HPTEC y compromiso hemodinámico grave<sup>780</sup>.

### 10.2.3. Tratamiento intervencionista

La angioplastia pulmonar con balón (figura 15) se ha convertido en un tratamiento establecido para algunos pacientes con HPTEC inoperable o HP persistente/recurrente tras la EAP, ya que mejora la hemodinámica pulmonar (una disminución de la RVP del 49-66%), la función cardíaca derecha y la capacidad de ejercicio<sup>781-794</sup>. Los resultados a largo plazo son prometedores, pero la evidencia sigue siendo insuficiente<sup>795</sup>.

Son preferibles los procedimientos intervencionistas en etapas con un número limitado de dilataciones de segmentos de la arteria pulmonar en cada sesión<sup>102,788</sup>. El número de sesiones requeridas y los resultados hemodinámicos dependen de la experiencia del equipo<sup>781</sup>. Aunque la APB es efectiva, también se asocia con complicaciones graves que, en algunos casos, pueden ser mortales. Las complicaciones durante y después del procedimiento intervencionista incluyen el daño vascular producido por perforación con la guía y el daño pulmonar con hemoptisis y/o hipoxia<sup>102,781,796,797</sup>. Al igual que en otros procedimientos intervencionistas, la curva de aprendizaje es significativa y las tasas de complicaciones se reducen con el tiempo<sup>781</sup>, por lo que las intervenciones deben realizarse en centros de HPTEC con un alto volumen de casos. Dado que las complicaciones del tratamiento intervencionista pueden reducirse mediante el pretratamiento farmacológico, los pacientes con una RVP > 4 UW deben recibir tratamiento antes de la APB (figura 15)<sup>798</sup>.

Para algunos pacientes sintomáticos con EPTEC sin HP y con lesiones segmentarias/subsegmentarias el tratamiento con APB es efectivo ya que mejora parámetros clínicos y hemodinámicos en reposo y durante el ejercicio<sup>799</sup>.

Los datos preliminares sobre la denervación arterial pulmonar muestran una mejoría en la capacidad de ejercicio y en la hemodinámica pulmonar de pacientes con HP persistente tras la EAP<sup>800</sup>; se espera la confirmación de estos hallazgos

### 10.2.4. Tratamiento multimodal

El tratamiento multimodal, que incluye cirugía, medicación e intervencionismo, debe ofrecerse a algunos pacientes con HPTEC (figura 15)<sup>102</sup>.

La administración de tratamiento farmacológico preoperatorio para mejorar la hemodinámica pulmonar de los pacientes con RVP alta antes de la EAP es una práctica frecuente, aunque controvertida, ya que puede retrasar la derivación de los pacientes a cirugía en el momento adecuado, lo que conlleva el retraso del tratamiento definitivo<sup>801-803</sup>.

La HP persistente o recurrente tras la EAP ocurre en un porcentaje significativo de pacientes, que podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico o intervencionista (figura 15)<sup>804-806</sup>. Una PAPm  $\geq$  30 mmHg se asoció con el inicio de tratamientos farmacológicos tras la EAP y una PAPm  $\geq$  38 mmHg y una RVP  $\geq$  5 UW con una menor supervivencia a largo plazo<sup>806</sup>.

Algunos pacientes con HPTEC pueden presentar lesiones anatómicas mixtas, con lesiones accesibles quirúrgicamente en un pulmón y lesiones inoperables en el otro. Estos pacientes podrían beneficiarse de una estrategia combinada con APB (antes o al mismo tiempo que la cirugía) y EAP para reducir el riesgo quirúrgico y mejorar el resultado final<sup>807</sup>.

Las recomendaciones sobre la APB y el tratamiento farmacológico de los pacientes con HPTEC inoperable se han establecido con base en la pregunta narrativa 8 (sección 10.1 del material adicional).

La recomendación sobre el uso de tratamiento farmacológico antes de la terapia intervencionista en pacientes con HPTEC considerados inoperables pero candidatos a APB está basada en la pregunta PICO IV (sección 10.2 del material adicional). La evidencia proporcionada indica que el pretratamiento mejora la hemodinámica pulmonar y la seguridad del procedimiento, que también se confirma por la experiencia de los miembros del Grupo de Trabajo. No obstante, dada la falta de evidencia firme, esta recomendación es condicional.

### 10.2.5. Seguimiento

Independientemente del resultado de la EAP/APB, los pacientes deben tener un seguimiento periódico que incluya el cateterismo derecho a los 3-6 meses de la intervención para valorar la necesidad de tratamiento multimodal. Cuando el tratamiento ha sido eficaz, está indicado el seguimiento no invasivo, que incluya la ecocardiografía y la evaluación de la capacidad de ejercicio, ya que se ha reportado la HP recurrente (figura 14)<sup>806</sup>.

La evaluación del riesgo con la escala de la ESC/ERS o del estudio REVEAL se ha validado en pacientes con HPTEC tratados con fármacos<sup>300,808,809</sup>, pero se desconoce si su uso tiene alguna consecuencia terapéutica o si influye en los resultados.

No hay datos ni consenso sobre el objetivo terapéutico tras la EAP/APB o el tratamiento farmacológico en la HPTEC. Para la mayoría de los expertos sería aceptable alcanzar una clase funcional buena (CF-OMS I-II) y/o la normalización total o casi total de la hemodinámica pulmonar en reposo, confirmada en el cateterismo derecho a los 3-6 meses del procedimiento (EAP o última APB), y la mejoría de la calidad de vida.

### 10.3. Equipo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y experiencia requerida

Con el fin de optimizar los resultados de los pacientes, los centros de HPTEC deben cumplir los criterios de un centro de HP (sección 12) y disponer de un equipo multidisciplinario de HPTEC formado por un cirujano especializado en EAP, un especialista en APB, un especialista en HP y un radiólogo torácico, entrenados en centros con un alto volumen de procedimientos (EAC y/o APB). El equipo debe reunirse regularmente para revisar nuevos casos y el seguimiento posterior al tratamiento. Preferiblemente, los centros de HPTEC deben realizar procedimientos de EAP (> 50/año)<sup>810</sup> y APB (> 30 pacientes/año o > 100 procedimientos/año)<sup>781</sup>, ya que estas cifras se han asociado con mejores resultados. Los centros de HPTEC deben atender también a pacientes que reciben tratamiento farmacológico. Dependiendo de los requisitos locales, estas cifras se pueden adaptar a la población del país, intentando siempre que sea posible concentrar la atención y la experiencia en centros con alto volumen de casos.

**Recomendaciones - tabla 24.** Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica sin hipertensión pulmonar

**Recomendaciones-tabla 24A**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>HPTEC</b>		
La anticoagulación terapéutica crónica está recomendada para todos los pacientes con HPTEC <sup>762</sup>	I	C
Se recomienda el cribado del síndrome antifosfolipídico en pacientes con HPTEC	I	C
Para pacientes con HPTEC y síndrome antifosfolipídico se recomienda la anticoagulación con AVK <sup>103,764,765</sup>	I	C
Se recomienda que los pacientes con HPTEC se sometan a la evaluación de un equipo especializado para valorar la indicación de tratamiento multimodal <sup>54</sup>	I	C
La EAP es el tratamiento de elección para los pacientes con HPTEC y obstrucciones fibróticas en las arterias pulmonares accesibles mediante cirugía <sup>54,102</sup>	I	B
La APB está recomendada para pacientes que son técnicamente inoperables o tienen HP residual después de la EAP y obstrucciones distales tratables mediante APB <sup>54,102,783,784,789,793,798,811</sup>	I	B
El riociguat está recomendado para pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable o con HP persistente/recurrente después de la EAP <sup>775</sup>	I	B
El seguimiento a largo plazo está recomendado para pacientes sometidos a EAP/APB y también para los pacientes con HPTEC estable mediante tratamiento farmacológico <sup>782,805,806,812</sup>	I	C
Se debe considerar una estrategia terapéutica multimodal para los pacientes con HP persistente tras la EAP y para los pacientes con HPTEC inoperable <sup>804,805,812</sup>	IIa	C
Se puede considerar la administración de treprostinil s.c. para pacientes con CF-OMS III-IV que tienen HPTEC inoperable o HP persistente/recurrente tras la EAP <sup>776</sup>	IIb	B
Se puede considerar el uso fuera de aprobación de fármacos para la HAP para pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable <sup>55,777-779,801</sup>	IIb	B
Para pacientes con HPTEC inoperable, se puede considerar la administración de una combinación de estimuladores de la GCs/IPDE5, ARE <sup>777</sup> o análogos parenterales de la prostaciclina <sup>776</sup>	IIb	C

Continúa

Se puede considerar la APB para pacientes técnicamente operables con un porcentaje alto de enfermedad distal y un cociente desfavorable de riesgo:beneficio	Ilb	C
<b>EPTEC sin HP</b>		
En pacientes con ETEC sin HP, el tratamiento anticoagulante crónico se debe valorar en función de cada paciente	Ila	C
Se debe considerar la EAP o la APB para algunos pacientes sintomáticos con EPTEC sin HP	Ila	C

**Recomendaciones – tabla 24B**

Recomendaciones	GRADE		Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación		
Para pacientes con HPTEC candidatos a APB se debe considerar el tratamiento farmacológico antes de la intervención <sup>798</sup>	Muy baja	Condicional	Ila	B

APB: angioplastia pulmonar con balón; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; AVK: antagonistas de la vitamina K; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; EAP: endarterectomía pulmonar; EPTEC: enfermedad pulmonar tromboembólica crónica; GCs: guanilato ciclasa soluble; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; s.c.: subcutáneo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>El tratamiento anticoagulante a largo plazo está recomendado cuando el riesgo de embolia pulmonar recurrente es intermedio o alto<sup>103</sup> o cuando no hay historia de tromboembolia venosa.

**11. HIPERTENSIÓN PULMONAR CON MECANISMOS MULTIFACTORIALES Y/O INDEFINIDOS (GRUPO 5)**

La HP con mecanismos multifactoriales y/o indefinidos (tabla 24) incluye varias entidades que pueden complicarse por la presencia o el solapamiento de lesiones vasculares complejas.

**Tabla 24.** Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o indefinidos

Trastornos asociados con la hipertensión pulmonar	
1. Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica crónica heredada o adquirida <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia falciforme</li> <li>• Betatalasemia</li> <li>• Esferocitosis</li> <li>• Estomacitosis</li> <li>• Trastornos autoinmunes</li> </ul> Trastornos mieloproliferativos crónicos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mieloide crónica</li> <li>• Policitemia vera</li> <li>• Mielofibrosis idiopática</li> <li>• Trombocitopenia esencial</li> <li>• Otros</li> </ul>
2. Trastornos sistémicos	Sarcoidosis Histiocitosis de células de Langerhans Neurofibromatosis de tipo 1
3. Trastornos metabólicos	Enfermedad por depósito de glucógeno Enfermedad de Gaucher
4. Insuficiencia renal crónica con/sin hemodiálisis	
5. Microangiopatía trombótica pulmonar tumoral	
6. Mediastinitis fibrosante	

Pese a que se ha estudiado menos, el grupo 5 de HP constituye una parte significativa de la carga mundial de HP<sup>1</sup>. En este grupo se incluyen: trastornos hematológicos, como la anemia falciforme y las neoplasias mieloproliferativas crónicas; trastornos sistémicos, como la sarcoidosis; enfermedades metabólicas, como la enfermedad por depósito de glucógeno; y otras enfermedades, como la insuficiencia renal crónica, la microangiopatía trombótica tumoral pulmonar y la mediastinitis fibrosante. Una característica común de estas enfermedades es que los mecanismos de la HP no se conocen en profundidad y entre los factores que contribuyen solos o combinados a su desarrollo se incluyen: la vasoconstricción pulmonar hipóxica, el remodelado vascular pulmonar, la trombosis, la destrucción fibrótica y/o compresión extrínseca de la vasculatura pulmonar, vasculitis pulmonar, insuficiencia cardíaca por alto gasto e insuficiencia cardíaca izquierda. Estos pacientes requieren una evaluación meticulosa y un tratamiento dirigido a la enfermedad subyacente.

**11.1. Trastornos hematológicos**

En las hemoglobinopatías y las anemias hemolíticas crónicas, como la anemia falciforme, la HP ha emergido como una causa mayor de morbimortalidad. La prevalencia de HP confirmada mediante cateterismo derecho fue del 6-10% en estudios de pacientes con anemia falciforme estable<sup>93,94,813</sup>. Los pacientes con anemia falciforme e HP precapilar suelen ser homocigóticos para la hemoglobina S, mientras que algunos tienen talasemia S-βo (S-βo thal) o hemoglobina falciforme<sup>814</sup>. Las lesiones trombóticas son un componente fundamental de la HP relacionada con la anemia falciforme y ocurren más frecuentemente en los casos de hemoglobina falciforme<sup>814</sup>. Los pacientes con HP y anemia falciforme deben recibir atención médica de un equipo multidisciplinario especializado en ambas enfermedades ya que tratar la anemia es una parte esencial de la terapia<sup>814</sup>. No hay suficientes datos que respalden el uso de fármacos para la HAP en pacientes con HP asociada a anemia falciforme. En un estudio que incluyó a pacientes con anemia falciforme y una velocidad



de regurgitación tricuspídea (VRT)  $\geq 2,7$  m/s y una PM6M de 150-500 m, el sildenafil no tuvo ningún efecto en la PM6M, la VRT ni en la concentración de NT-proBNP, pero se asoció con un aumento de las hospitalizaciones por dolor<sup>815</sup>. Datos preliminares muestran un beneficio a corto y largo plazo de la exanguinotransfusión crónica para pacientes con HP asociada a anemia falciforme<sup>816</sup>. La anemia falciforme complicada por HP precapilar tiene un impacto importante en la supervivencia, con una tasa total de mortalidad del 2,0-5,3% en diferentes poblaciones estudiadas que tuvieron un seguimiento similar (26 y 18 meses, respectivamente)<sup>814,817</sup>. En pacientes con betatalesmia, la evaluación hemodinámica invasiva confirmó la presencia de HP precapilar en el 2,1% de los casos, mientras que el componente poscapilar se observó en el 0,3%<sup>818</sup>. Se espera un mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos para diseñar estrategias potenciales de tratamiento. En la esferocitosis, la esplenectomía es un factor de riesgo de HPTEC<sup>819</sup>.

Se han descrito múltiples causas de HP en pacientes con trastornos mieloproliferativos crónicos<sup>820</sup>. En la leucemia mieloide crónica, la esplenomegalia y la anemia pueden producir el síndrome hiperkinético. La hepatoesplenomegalia también puede causar HP asociada a hipertensión portal. Se han descrito casos de HAPD potencialmente reversible inducida por dasatinib, bosutinib y ponatinib. En la policitemia vera y la trombocitemia esencial hay un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica venosa e HPTEC; además, la presencia de un coágulo sanguíneo en las venas hepáticas puede producir el síndrome de Budd-Chiari y la subsiguiente HP asociada a hipertensión portal. La mielofibrosis idiopática o secundaria complicada por hematopoyesis extramedular pulmonar también puede contribuir a la disnea y la HP.

El grupo 5 de HP también se puede describir en otros trastornos hematológicos, como la inmunodeficiencia común variable, la enfermedad relacionada con IgG4, la enfermedad de Castleman y el síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, inmunoglobulina monoclonal y cambios cutáneos)<sup>821-823</sup>.

## 11.2. Trastornos sistémicos

La prevalencia de HP reportada en pacientes con sarcoidosis es del 6-20%<sup>824</sup>. Las causas son multifactoriales y entre ellas se encuentra la enfermedad pulmonar fibrosante, granulomatosis en arterias y/o venas pulmonares, mediastinitis fibrosante y/o compresión extrínseca de nódulos linfáticos, vasculitis pulmonar, HPTEC e HP asociada a hipertensión portal<sup>825</sup>. Se asocia con una morbilidad significativa y con un aumento de la mortalidad si se compara con la sarcoidosis sin HP<sup>825</sup>. En un registro, los parámetros fisiológicos (cociente entre el volumen espiratorio forzado en 1 s/CVF y la DLCO) y funcionales (PM6M) se relacionaron independientemente con los resultados<sup>58</sup>. En un estudio grande sobre la HP grave asociada a sarcoidosis, el tratamiento con fármacos para la HAP mejoró la hemodinámica pulmonar a corto plazo, sin una mejoría en PM6M<sup>59</sup>. Algunos estudios aleatorizados pequeños muestran la eficacia de los fármacos para la HAP en este grupo de pacientes, aunque requiere confirmación en estudios más grandes<sup>826</sup>. El tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores pueden mejorar los parámetros hemodinámicos en algunos pacientes con enfermedad granulomatosa. Hay que señalar que, cuando se sospecha de la presencia de compresión vascular pulmonar (mediastinitis fibrosante y/o compresión extrínseca por nódulos linfáticos), los resultados de la angiografía pulmonar y la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden aportar información adicional que justifique el uso de estrategias intravasculares y/o

antiinflamatorias. La supervivencia a largo plazo sigue siendo mala en la HP asociada a sarcoidosis, por lo que el trasplante pulmonar es una opción razonable para algunos casos graves.

En la histiocitosis de células de Langerhans, la disminución de la capacidad de ejercicio no parece estar causada por la limitación ventilatoria, sino que podría estar asociada con disfunción vascular pulmonar. En 29 pacientes con HP asociada a histiocitosis de células de Langerhans, la administración de fármacos para la HAP mejoró la hemodinámica pulmonar sin empeorar los niveles de oxígeno<sup>827</sup>.

La HP asociada a neurofibromatosis de tipo 1 es una complicación rara pero grave que se caracteriza por su mayor predominio en mujeres (ratio mujeres/varones, 3,9:1)<sup>828</sup>. En estos pacientes la vasculatura pulmonar está afectada y, pese al beneficio potencial a corto plazo del tratamiento con fármacos para la HAP, el pronóstico sigue siendo desfavorable y se debe considerar el trasplante pulmonar para algunos pacientes con enfermedad grave. En caso de disnea, se debe realizar el cribado de la enfermedad pulmonar intersticial mediante TC sin contraste y de la HP mediante ecocardiografía<sup>828</sup>.

## 11.3. Trastornos metabólicos

Las enfermedades por depósito de glucógeno se producen por alteraciones del metabolismo del glucógeno y en reportes de casos la HP se relacionó con la enfermedad por depósito de glucógeno de tipo 1 y 2<sup>829</sup>. El desarrollo de HP se ha descrito predominantemente en la enfermedad por depósito de glucógeno de tipo 1, que puede estar causada por el efecto vasoconstrictor de las aminas, como la serotonina. En algunos casos se han empleado fármacos para la HAP<sup>830</sup>.

Los pacientes con enfermedad de Gaucher no tratada pueden desarrollar HP a causa de una combinación de factores, como asplenia, obstrucción de la vasculatura por macrófagos anormales y remodelado vascular pulmonar. La terapia con reemplazo de enzimas puede mejorar la HP.

## 11.4. Insuficiencia renal crónica

Pese a que la HP se encuentra frecuentemente en la insuficiencia renal crónica y se observa antes y durante diferentes modalidades de diálisis, no se conoce en profundidad su patogénesis<sup>831</sup>. Un estudio aleatorizado reciente que incluyó a 3.504 pacientes con insuficiencia renal crónica mostró que la HP precapilar y poscapilar combinadas fue el fenotipo más común y, además, fue el fenotipo con la mortalidad más alta<sup>832</sup>. La HP poscapilar se ha descrito en el 65% de los pacientes sometidos a hemodiálisis y en el 71% de los pacientes sin reemplazo renal<sup>833</sup>.

## 11.5. Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar

La microangiopatía trombótica tumoral pulmonar describe las microembolias de células tumorales con remodelado fibrótico oclusivo en la íntima de pequeñas arterias pulmonares, venas pulmonares y vasos linfáticos. Es una causa rara de HP que se produce por múltiples mecanismos y probablemente no se diagnostica adecuadamente como se demuestra en hallazgos de autopsias<sup>834</sup>. Esta entidad se asocia con carcinomas, notablemente con carcinoma gástrico. La oclusión vascular progresiva conduce finalmente a la HP, que suele ser grave, súbita y de progresión rápida y se acompaña de hipoxemia progresiva. La TC torácica puede mostrar opacidades en vidrio esmerilado y marcas en el septo (enmascaradas como EVOP).



## 11.6. Mediastinitis fibrosante

La mediastinitis fibrosante está causada por la proliferación de tejido fibrótico en el mediastino, que tapiza las vísceras mediastínicas y comprime las estructuras broncovasculares mediastínicas<sup>835</sup>. La HP precapilar o poscapilar puede complicar el curso de la mediastinitis fibrosante debido a la compresión extrínseca de las arterias y/o venas pulmonares. La mediastinitis fibrosante puede ser idiopática o estar causada por irradiación, infección (tuberculosis, histoplasmosis) y enfermedades sistémicas, como la sarcoidosis y la enfermedad relacionada con la IgG4, una enfermedad fibrótica e inflamatoria caracterizada por títulos séricos elevados de IgG4 con infiltración de células plasmáticas de IgG4+ y fibrosis avanzada en tejidos afectados<sup>821</sup>. El tratamiento debe estar dirigido a la enfermedad subyacente. No se han descrito mejorías clínicas con el uso de fármacos para la HAP. Se han propuesto procedimientos quirúrgicos y endovasculares para desobstruir o derivar las compresiones arteriales y/o venosas.

Dado que no se ha demostrado la eficacia del uso de fármacos para la HAP en el grupo 5 de HP, el tratamiento de la enfermedad subyacente sigue siendo el tratamiento estándar<sup>836</sup>. Es importante destacar que el componente venoso pulmonar presente en algunas formas de HP asociada a mecanismos multifactoriales o indefinidos (tabla 24) podría empeorar con el uso de fármacos para la HAP y, por lo tanto, su uso fuera de aprobación se debe valorar con mucha precaución. Actualmente, varios ECDA están reclutando a pacientes con fenotipos bien definidos de subgrupos de HP asociada a mecanismos multifactoriales o indefinidos, como la HP asociada a sarcoidosis.

## 12. DEFINICIÓN DE UN CENTRO DE REFERENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Aunque la HP es una enfermedad relativamente frecuente, sus formas más graves, especialmente la HAP y la HPTEC, requieren una atención médica altamente especializada. Dado que, en general, los centros médicos con equipos multidisciplinares y alto volumen de pacientes suelen ofrecer la atención de mayor calidad, lo cual se traduce en mejores resultados clínicos, el establecimiento de centros especializados de HP es clínica y económicamente muy deseable y está respaldado por organizaciones de pacientes y sociedades científicas. El objetivo de un centro de HP es: recibir a nuevos pacientes; evaluar e investigar la causa de la HP; establecer adecuadamente el fenotipo y la estrategia de tratamiento farmacológico, intervencionista y quirúrgico; colaborar estrechamente con otros profesionales de la salud con el fin de proporcionar los mejores resultados para los pacientes; implementar auditorías (informes de casos e indicadores de calidad); y participar en investigación clínica y traslacional y programas de educación. La figura 16 describe la definición y los requisitos de un centro de HP, entre ellos: la estructura multidisciplinaria, el número de casos, los procedimientos, los niveles de personal, las habilidades y los recursos necesarios. Los criterios sobre los centros de HP pediátrica e HPTEC se describen en las secciones 7.8.3 y 10.3, respectivamente).

### 12.1. Recursos y experiencia requeridos para un centro de referencia de hipertensión pulmonar

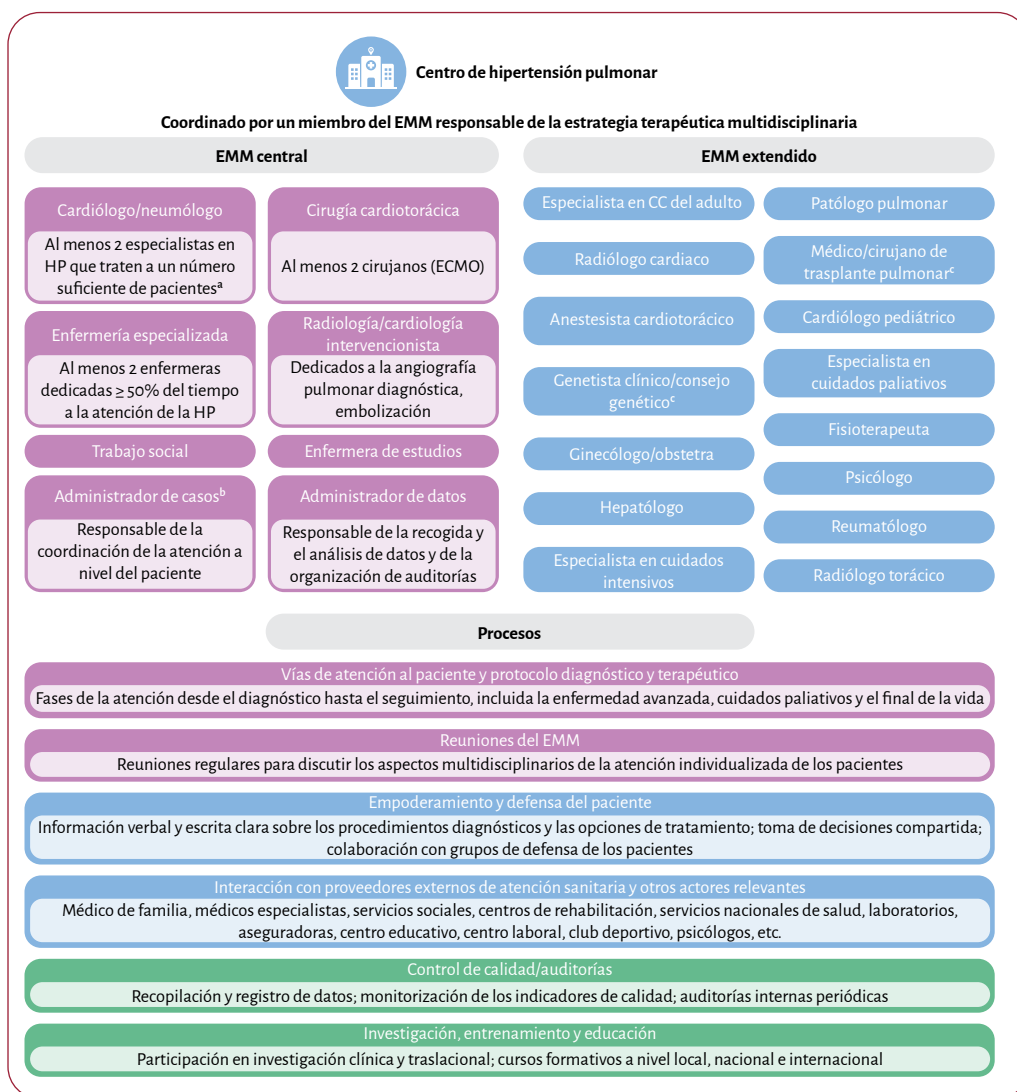
Los centros de HP deben atender a un número suficiente de pacientes en terapia crónica y nuevos pacientes derivados de otros centros para merecer esta categoría. Según los requerimientos de capacitación de la GPC ESC/ER 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la

HP y la Red Europea de Referencia de enfermedades respiratorias raras (ERN-LUNG), el número ideal de pacientes atendidos en un centro de adultos cada año no debe ser inferior a 200, de los cuales al menos la mitad tienen un diagnóstico final de HAP; un centro de HP debe hacer el seguimiento de al menos 50 pacientes con HAP o HPTEC y recibir al menos dos nuevos pacientes al mes con HAP o HPTEC documentadas<sup>25,26,837-839</sup>. Estas cifras pueden adaptarse a las características específicas de los países (escasa población, área geográfica extensa) siempre que se establezca una colaboración estrecha con centros con alto volumen de casos. Actualmente, el uso de plataformas virtuales seguras (como el sistema ERN para la atención clínica de pacientes) facilita la colaboración entre centros<sup>840</sup>.

El entrenamiento requerido a los profesionales sanitarios incluye las competencias básicas descritas en el documento *ERS Pulmonary Vascular Diseases Continuing Professional Development*<sup>841</sup> que se construyen mediante actividades profesionales acreditadas como se describe en el *ESC Core Curriculum*<sup>842</sup>. Un centro de HP debe disponer de los siguientes recursos diagnósticos, clínicos y de laboratorio: una planta hospitalaria dotada de personal con experiencia en HP; un servicio ambulatorio especializado; una unidad de cuidados intensivos e intermedios; atención de urgencias 24/7; una unidad de radiología intervencionista; exploraciones diagnósticas que incluyan ecocardiografía, TC, medicina nuclear, RM, pruebas de esfuerzo y pruebas de función pulmonar; laboratorio de cateterismos; acceso a consejo y pruebas genéticas; y acceso rápido y fácil a cirugía cardiotorácica y vascular. Deben realizar un número suficiente de procedimientos diagnósticos que garantice su experiencia (requisitos de la ERN-LUNG)<sup>837</sup>. De forma similar a las «unidades de insuficiencia cardíaca avanzada»<sup>843</sup>, los centros de HP ofrecen todas las opciones de tratamiento para la HAP disponibles en su país (incluidos los análogos i.v./s.c. de la prostaciclina) e implementan protocolos para la derivación temprana a centros de HPTEC, trasplante pulmonar y rehabilitación. Dada la importancia de evaluar y disponer de nuevos fármacos y técnicas, los centros de HP deben participar en programas de investigación clínica colaborativa.

Las reuniones regulares del equipo multidisciplinario, en las que participen los miembros del equipo responsable y otros especialistas según proceda (equipo multidisciplinario extendido; figura 16), son necesarias para establecer y adaptar las vías de atención en función de cada paciente. La administración de casos (coordinación de la atención a nivel del paciente) debe ocuparse de ofrecer apoyo administrativo, social y asistencial. El acceso telefónico, mediante correo electrónico u otros medios de acceso remoto con el centro de HP son una parte fundamental de la atención. Se deben implementar estrategias y emplear herramientas diseñadas para los pacientes con el fin de mejorar los conocimientos sobre la salud y la toma de decisiones compartidas. Se debe planificar adecuadamente la transición de un centro pediátrico a un centro de HP de adultos para evitar un periodo de vacío asistencial. La participación de asociaciones nacionales e internacionales de pacientes puede servir de ayuda para diseñar programas de atención centrados en el paciente y difundir el conocimiento médico entre los pacientes y sus cuidadores.

Los centros de HP deben registrar los datos de los pacientes en registros locales, nacionales o internacionales y tener la capacidad de elaboración de informes sobre indicadores de procesos (adherencia a las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas de las GPC, incluido el trasplante pulmonar) e indicadores de resultados, como la CF-OMS, la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos, calidad de vida, complicaciones y supervivencia. Además, deben realizar auditorías periódicas para evaluar la calidad de la atención proporcionada.



**Figura 16.** Diagrama esquemático de un centro de referencia de hipertensión pulmonar. CC: cardiopatías congénitas; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; EMM: equipo médico multidisciplinar; HP: hipertensión pulmonar. <sup>a</sup>El número de pacientes tratados debe adaptarse a las características del país. <sup>b</sup>El administrador del caso puede ser una enfermera especializada, un trabajador social, un fisioterapeuta o personal administrativo en función de la organización del centro. <sup>c</sup>Pueden estar localizados en centros asociados. Adaptada de Biganzoli et al.<sup>846</sup>

**Recomendaciones - tabla 25.** Recomendaciones sobre los centros de referencia de hipertensión pulmonar

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda que los centros de HP proporcionen la asistencia de un equipo multidisciplinario (cardiólogos, neumólogos, reumatólogos, enfermería especializada, radiólogos, apoyo psicológico y social y equipos de guardia con experiencia adecuada)	I	C
Se recomienda que los centros de HP tengan conexión directa y protocolos de derivación rápida a otros servicios (como consejo genético, EAP/APB, trasplante pulmonar y cardiopatías congénitas del adulto)	I	C
Se recomienda que los centros de HP mantengan un registro de pacientes	I	C

Se recomienda que los centros de HP colaboren con asociaciones de pacientes	I	C
Se debe considerar la acreditación de los centros de HP (p. ej., <a href="https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en">https://ec.europa.eu/health/ern/assessment_en</a> )	IIa	C
Se debe considerar la participación de los centros de HP en investigación clínica colaborativa	IIa	C
Los centros de HP deben realizar el seguimiento de un número suficiente de pacientes para mantener el nivel de experiencia (al menos 50 pacientes con HAP o HPTEC y recibir cada mes al menos dos nuevos pacientes con HAP o HPTEC documentadas), y considerar establecer colaboraciones con centros con un alto volumen de casos	IIa	C

APB: angioplastia pulmonar con balón; EAP: endarterectomía pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

Continúa

## 12.2. European Reference Network

En 2017, la Comisión Europea puso en marcha la Red Europea de Referencia (ERN) para enfermedades raras, en la que se incluye la ERN-LUNG sobre enfermedades pulmonares con una red dedicada a la HP. La ERN está formada por redes centradas en el paciente en las que centros de referencia establecen recomendaciones sobre el estándar de atención óptimo en países de la Unión Europea. La red europea de HP cuenta con más de 20 centros titulares que contribuyen cada año con alrededor de 1.500 pacientes nuevos con HAP o HPTEC<sup>844</sup>. En la red también participan centros de apoyo del Reino Unido y socios afiliados (que no tienen que cumplir necesariamente con los criterios mínimos de competencia establecidos por la ERN-LUNG de HP). La ERN-LUNG controla y monitoriza la adherencia al estándar de atención en estos centros.

## 12.3. Asociaciones de pacientes y empoderamiento del paciente

Los centros de HP deben informar a los pacientes sobre las asociaciones de pacientes y promover que participen en estos grupos. Las asociaciones de pacientes son un recurso valioso para la asistencia de los pacientes, ya que proporcionan educación y apoyo emocional y pueden tener efectos positivos en la adaptación, la confianza y las perspectivas de los pacientes<sup>845</sup>. Los centros de HP deben colaborar con asociaciones de pacientes en iniciativas para empoderar a los pacientes y mejorar su experiencia, abordando cuestiones como los conocimientos sobre la salud, habilidades digitales, estilo de vida saludable, salud mental y autocuidado. La atención sanitaria se puede proporcionar de manera más efectiva y eficaz cuando los pacientes participan plenamente en el proceso.

## 13. MENSAJES CLAVE

- (1) Se ha actualizado la definición hemodinámica de la HP como una PAPm > 20 mmHg. La definición de la HAP también implica una RVP > 2 UW y una PEP ≤ 15 mmHg. Estos valores de corte reflejan mejor los límites de los rangos normales, pero aun no se han trasladado a nuevas recomendaciones terapéuticas ya que se desconoce la eficacia del tratamiento de la HAP para pacientes con enfermedad vascular pulmonar y una PAPm de 21-24 mmHg y/o una RVP de 2-3 UW.
- (2) Se ha simplificado el algoritmo diagnóstico para la HP siguiendo una estrategia de tres pasos: desde que el médico de primera línea sospecha de la enfermedad, la detección mediante ecocardiografía y la confirmación en el cateterismo derecho en un centro de HP. Se han identificado signos de alarma asociados a peores resultados que justifican la derivación inmediata de los pacientes a centros de HP para su diagnóstico y tratamiento.
- (3) Con base en los resultados de estudios de cohortes se han propuesto estrategias de cribado de la HAP para pacientes con esclerosis sistémica y para aquellos con riesgo de HAPH. Su implementación podría reducir el tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de la HAP.
- (4) La detección mejorada de los signos de HPTEC en la ecocardiografía y la TC realizadas durante episodios de embolia pulmonar aguda, combinada con el seguimiento sistemático de estos pacientes, como indica la GPC ESC/ERS 2019 sobre em-

- bolia pulmonar aguda, debería ayudar a resolver el problema del infra-diagnóstico de la HPTEC.
- (5) Se ha mejorado el modelo en tres niveles de evaluación del riesgo de HAP después de su validación en varios registros. Se han añadido criterios ecocardiográficos y de RM a la tabla de la ESC/ERS, mejorando la evaluación no invasiva en el diagnóstico.
  - (6) Para el seguimiento se ha propuesto un modelo de estratificación del riesgo en cuatro niveles, dividiendo el grupo de riesgo intermedio en riesgo intermedio-bajo y riesgo intermedio-alto.
  - (7) Se ha simplificado el algoritmo de tratamiento para la HAP, que se centra ahora en la evaluación del riesgo, las comorbilidades cardiopulmonares y los objetivos del tratamiento. Actualmente, el tratamiento combinado inicial y, si fuera necesario, su intensificación durante el seguimiento es el estándar de tratamiento.
  - (8) El Grupo de Trabajo ha intentado reducir la brecha entre la atención pediátrica y la adulta, con estrategias terapéuticas y de seguimiento basadas en la estratificación del riesgo y la respuesta al tratamiento extrapoladas de la población adulta y adaptadas a la edad.
  - (9) Se han actualizado las recomendaciones relativas al sexo en pacientes con HAP, incluido el embarazo, en las que la información y las decisiones compartidas son componentes clave.
  - (10) A partir de la publicación de nueva evidencia se han actualizado las recomendaciones sobre rehabilitación y programas de ejercicio físico.
  - (11) Por primera vez se ha establecido una recomendación sobre el tratamiento farmacológico para el grupo 3 de HP basada en los resultados positivos de un solo ECDA sobre pacientes con enfermedad pulmonar intersticial.
  - (12) Se ha introducido el concepto de EPTEC con o sin HP, lo cual permite seguir investigando la historia natural y el tratamiento de esta patología en ausencia de HP.
  - (13) Se ha modificado el algoritmo de tratamiento para la HPTEC, incluyendo la terapia multimodal con cirugía, fármacos para la HP y APB.

## 14. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

### 14.1. Hipertensión arterial pulmonar (grupo 1)

- Es preciso determinar la eficacia y la seguridad de los fármacos para la HAP en los pacientes del grupo 1 con una PAPm 21-24 mmHg, una RVP 2-3 UW y HP durante el ejercicio.
- Es necesario investigar el papel de los fármacos para la HAP en distintos subgrupos, incluida la HP asociada a esquistosomiasis.
- La estratificación del riesgo en la HAP requiere ser validada prospectivamente en ECDA basados en objetivos y mejorada para pacientes con HAP y comorbilidades.
- En pacientes con comorbilidades cardio-pulmonares significativas se observan frecuentemente nuevos fenotipos de HAP que deben ser objeto de investigación.
- Es preciso investigar la importancia de los fenotipos de HAP y la relevancia de las comorbilidades en los objetivos y los efectos de los tratamientos.
- Es necesario evaluar el impacto de las terapias para la HAP y las estrategias de tratamiento en la supervivencia.

- Son necesarios estudios aleatorizados sobre nuevos fármacos para la HAP con distintos mecanismos de acción y el impacto de la combinación de estos medicamentos en los resultados.
- Es necesaria más investigación sobre el papel de técnicas de imagen del VD (ecocardiografía, RMC) para el diagnóstico y la estratificación del riesgo en la HAP. Los valores de corte propuestos para la estratificación del riesgo tienen que ser validados adecuadamente en estudios multicéntricos.
- Es preciso investigar el papel de las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) en el diagnóstico temprano de la HAP en poblaciones con riesgo de desarrollo de esta patología y para predecir el pronóstico en combinación con datos clínicos y hemodinámicos.
- Es necesario investigar el papel de la ecocardiografía de esfuerzo y el cateterismo cardiaco derecho de esfuerzo en pacientes con riesgo de desarrollo de HAP, que tienen una PECP anormal pero un ecocardiograma normal en reposo.
- El uso de la asistencia mecánica circulatoria, especialmente en la HP reversible o en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha avanzada y alguna opción de tratamiento (como el trasplante pulmonar), requiere más investigación.
- Las diferencias en la historia natural y la respuesta al tratamiento entre adultos y niños requieren investigación adicional.
- Son necesarios estudios sobre los efectos de la denervación arterial pulmonar en la HAP y en otros grupos de HP.
- Es necesario seguir investigando en qué medida el volumen de casos, la organización y la experiencia de los centros de HP afectan a los resultados de los tratamientos.

#### 14.2. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda (grupo 2)

- Son necesarios más ECDAs sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes del grupo 2 de HP.
- Es necesaria investigación adicional para facilitar el diagnóstico no invasivo de la HP asociada a IC-FEC y diferenciarla de la HAP.
- El papel de las pruebas con sobrecarga de fluidos y las pruebas de esfuerzo para detectar la insuficiencia cardiaca izquierda requiere más investigación.
- Son necesarios y se están desarrollando nuevos estudios sobre el tratamiento con iPDE5 para pacientes con IC-FEC y HP precapilar y poscapilar combinadas.
- Los efectos de nuevos fármacos para la insuficiencia cardiaca (INRA, inhibidores del SGLT-2) en la HP por el remodelado inverso del VI requiere más investigación.

#### 14.3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia (grupo 3)

- Son necesarios ECDAs sobre el tratamiento de los pacientes con HP del grupo 3.

- Mejorar la determinación de fenotipos será crucial para el desarrollo de nuevos estudios de investigación.
- La relevancia clínica y las implicaciones terapéuticas de la HP grave en las enfermedades pulmonares requiere más investigación.
- Son necesarios datos sobre los efectos a largo plazo del tratamiento con treprostinil inhalado (y otros fármacos para la HAP) en pacientes con HP asociada a enfermedades pulmonares.
- Es necesario un mayor conocimiento sobre el impacto de los entornos hipobáricos e hipóxicos en más de 150 millones de personas que viven a más de 2.500 m de altitud y son necesarios estudios que investiguen estrategias terapéuticas potenciales para la HP.

#### 14.4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4)

- Es preciso mejorar la diferenciación entre la embolia pulmonar aguda o crónica mediante pruebas de imagen (angiografía por TC).
- En pacientes con sospecha de HPTEC es preciso validar el papel diagnóstico de la TC de energía dual o el mapeo por sustracción de yodo frente a la gammagrafía de perfusión/ventilación.
- Es preciso establecer el efecto del tratamiento farmacológico en los resultados de los pacientes con HPTEC.
- Es necesario determinar los objetivos del tratamiento de los pacientes con HPTEC ya que no está claro si la normalización de la PAPm y la RVP se traduce en mejores resultados.
- Es necesario aclarar el papel de la APB frente a la EAP: ¿Qué tratamiento para qué paciente? ¿Son equivalentes para el tratamiento de la enfermedad segmentaria o subsegmentaria?
- En la HPTEC inoperable o la HP persistente o recurrente tras la EAP, es preciso evaluar el papel potencial del tratamiento combinado con fármacos para la HP.
- Es necesario investigar formalmente el papel de los tratamientos farmacológicos como puente a tratamientos intervencionistas o quirúrgicos.
- Son necesarios estudios aleatorizados con grupo de control para diferenciar los efectos de la EAP y la rehabilitación temprana durante el seguimiento.
- No se ha establecido el efecto de la EAP, la APB y el tratamiento farmacológico en los pacientes con EPTEC sin HP.

#### 14.5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o indefinidos (grupo 5)

- Es necesaria más investigación que proporcione evidencia sobre el tratamiento del grupo 5 de HP, como la HP asociada a anemia falciforme o a sarcoidosis.

## 15. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>Recomendaciones sobre el cateterismo cardíaco derecho y pruebas de vasorreactividad</b>		
<b>Cateterismo cardíaco derecho</b>		
Se recomienda el CCD para confirmar el diagnóstico de HP (especialmente HAP o HPTEC) y respaldar las decisiones sobre el tratamiento	I	B
Para pacientes con sospecha o HP confirmada se recomienda que el CCD se realice en centros con experiencia	I	C
Se recomienda que el CCD incluya una serie completa de parámetros hemodinámicos y se realice siguiendo protocolos estandarizados	I	C
<b>Pruebas de vasorreactividad</b>		
Se recomienda las pruebas de vasorreactividad para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD para identificar a aquellos pacientes que se pueden tratar con dosis altas de calcioantagonistas	I	B
Se recomienda que las pruebas de vasorreactividad se realicen en centros de HP	I	C
Una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad se define como una reducción de la PAPm $\geq 10$ mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm $\leq 40$ mmHg con un gasto cardíaco igual o aumentado <sup>c</sup>	I	C
Se recomienda el uso de óxido nítrico inhalado, iloprost inhalado o epoprostenol i.v. para las pruebas de vasorreactividad	I	C
No se recomienda la prueba de vasorreactividad para identificar candidatos al tratamiento con calcioantagonistas en pacientes con HAP distinta de HAPI, HAPH e HAPD ni para los grupos de HP 2,3,4 y 5	III	C
<b>Recomendaciones sobre la estrategia diagnóstica</b>		
<b>Ecocardiografía</b>		
El ecocardiograma está recomendado como la prueba diagnóstica no invasiva de primera línea cuando hay sospecha de HP	I	B
Se recomienda asignar una probabilidad ecocardiográfica de HP con base en una VRT anormal y la presencia de otros signos ecocardiográficos indicativos de HP (véase la tabla 10)	I	B
Se recomienda mantener el umbral actual de VRT ( $> 2,8$ m/s) para la probabilidad ecocardiográfica de HP según la definición hemodinámica actualizada	I	C
<b>Pruebas de imagen</b>		
La gammagrafía de ventilación/perfusión o perfusión pulmonar está recomendada para pacientes con HP por causas desconocidas para evaluar la presencia de HPTEC	I	C
La angio-TC pulmonar está recomendada durante el proceso diagnóstico de los pacientes con sospecha de HPTEC	I	C
Se recomienda para todos los pacientes con HAP análisis de bioquímica, hemograma, inmunología, serología de VIH y función tiroidea con el fin de identificar entidades asociadas	I	C
Se recomienda la ecografía abdominal para el cribado de la hipertensión portal	I	C
<b>Otras pruebas diagnósticas</b>		
Las pruebas de función pulmonar con DLCO están recomendadas para la evaluación inicial de los pacientes con HP	I	C
La biopsia pulmonar abierta o torascópica no está recomendada para los pacientes con HAP	III	C
<b>Recomendaciones sobre el cribado y la detección mejorada de la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</b>		
<b>Esclerosis sistémica</b>		
Para pacientes con esclerosis sistémica se recomienda una evaluación anual del riesgo de HAP	I	B
Para pacientes adultos con esclerosis sistémica de más de 3 años de duración, una CVF $\geq 40\%$ y una DLCO $< 60\%$ , se recomienda emplear el algoritmo DETECT para identificar a los pacientes asintomáticos con HAP	I	B
Para pacientes con esclerosis sistémica y disnea de causa desconocida tras la evaluación no invasiva se recomienda el CCD para descartar la HAP	I	C
<b>HPTEC/EPTEC</b>		
Para pacientes con disnea persistente o de nueva aparición tras embolia pulmonar se recomiendan pruebas diagnósticas adicionales para la detección de HPTEC/EPTEC	I	C
Para pacientes sintomáticos con defectos de perfusión pulmonar no coincidentes después de 3 meses de tratamiento anticoagulante para embolia pulmonar aguda, se recomienda la derivación de los pacientes a un centro de HP/HPTEC tras valorar los resultados del ecocardiograma, títulos de BNP/NT-proBNP y/o PECP	I	C



Otros		
Se recomienda aconsejar sobre el riesgo de HAP y el cribado anual en individuos portadores de mutaciones causantes de HAP y familiares de primer grado de pacientes con HAPH	I	B
Para pacientes referidos a trasplante de hígado se recomienda el ecocardiograma como prueba de cribado de la HP	I	C
Recomendaciones para evaluar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar		
Se recomienda evaluar la gravedad de la enfermedad de los pacientes con HAP a partir del panel de datos derivados de la evaluación clínica, prueba de esfuerzo, biomarcadores, ecocardiografía y evaluación hemodinámica	I	B
Se recomienda alcanzar y mantener un perfil de riesgo bajo como objetivo del tratamiento médico óptimo de los pacientes con HAP	I	B
Se recomienda emplear el modelo de tres niveles de riesgo (bajo, intermedio y alto) para la estratificación del riesgo en el momento del diagnóstico, teniendo en cuenta todos los datos disponibles, incluida la evaluación hemodinámica	I	B
Durante el seguimiento se recomienda el uso de un modelo de cuatro niveles para la estratificación del riesgo (bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto) basado en la CF-OMS, la PM6M y la concentración de BNP/NT-proBNP, teniendo en cuenta otras variables cuando sea preciso	I	B
Recomendaciones sobre medidas generales y situaciones especiales		
Medidas generales		
Se recomienda el entrenamiento físico supervisado para los pacientes con HAP que reciben tratamiento médico	I	A
Se recomienda el apoyo psicosocial para pacientes con HAP	I	C
Se recomienda la inmunización de los pacientes con HAP contra SARS-CoV-2, gripe y neumonía neumocócica	I	C
Se recomienda el tratamiento diurético para pacientes con HAP y signos de insuficiencia cardíaca derecha y retención de fluidos	I	C
Se recomienda la terapia con oxígeno a largo plazo para los pacientes con HAP cuya presión arterial de oxígeno es < 8 kPa (60 mmHg) <sup>d</sup>	I	C
En presencia de anemia por déficit de hierro, se recomienda la corrección del estado del hierro de los pacientes con HAP	I	C
El uso de IECA, ARA-II, INRA, inhibidores del SGLT-2, bloqueadores beta o ivabradina no está recomendado para pacientes con HAP salvo que sea necesario por la presencia de comorbilidades (presión arterial alta, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca izquierda o arritmias)	III	C
Situaciones especiales		
La administración de oxígeno durante el vuelo está recomendada para pacientes que usan oxígeno suplementario o cuya presión arterial de oxígeno es < 8 kPa (60 mmHg) a nivel del mar	I	C
Recomendaciones sobre mujeres en edad fértil		
Se recomienda que las mujeres en edad fértil con HAP reciban asesoramiento en el momento del diagnóstico sobre los riesgos e incertidumbres del embarazo; esto incluye la recomendación de evitar el embarazo y la derivación a apoyo psicosocial si fuera necesario	I	C
Se recomienda proporcionar consejos claros sobre anticoncepción a las mujeres en edad fértil con HAP, teniendo en cuenta las necesidades individuales de la mujer, pero reconociendo que el fracaso de la anticoncepción tiene implicaciones importantes en la HAP	I	C
Se recomienda que las mujeres con HAP que quieren tener hijos o se quedan embarazadas reciban consejo inmediatamente en un centro de HP con experiencia para facilitar el consejo genético y la toma de decisiones compartidas, además de proporcionar apoyo psicosocial a las pacientes y sus familias si fuera necesario	I	C
Para mujeres con HAP que interrumpen su embarazo se recomienda que el procedimiento se realice en un centro de HP y se proporcione apoyo psicosocial a las pacientes y sus familias	I	C
Debido a que en modelos preclínicos se han reportado efectos teratogénicos potenciales de los antagonistas de los receptores de la endotelina y riociguat, estos fármacos no están recomendados durante el embarazo	III	B
Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas		
Se recomienda el tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que son respondedores a la prueba de vasorreactividad aguda	I	C
Se recomienda el seguimiento estrecho con reevaluación completa (incluido CCD) después 3-4 meses de tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas de pacientes con HAPI, HAPH o HAPD	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas en pacientes con HAPI, HAPH o HAPD en CF-OMS I o II y una mejoría hemodinámica marcada (PAPm < 30 mmHg y RVP < 4 UW)	I	C
Se recomienda iniciar el tratamiento de la HAP en pacientes que siguen en CF-OMS III o IV o para aquellos que no tienen una mejoría hemodinámica marcada tras el tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas	I	C
Los calcioantagonistas no están recomendados para pacientes que no se han sometido a una prueba de vasorreactividad o con resultados negativos, salvo que se prescriban por otras indicaciones (p. ej. el fenómeno de Raynaud)	III	C

<b>Recomendaciones sobre el tratamiento oral inicial combinado de pacientes no vasorreactivos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas que no tienen comorbilidad cardiopulmonar<sup>e</sup></b>		
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con ambrisentán y tadalafilo	I	B
Se recomienda el tratamiento combinado inicial con macitentán y tadalafilo	I	B
El tratamiento combinado inicial con macitentán, tadalafilo y selexipag no está recomendado	III	B
<b>Recomendaciones sobre la secuencia de tratamiento farmacológico combinado para pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociada a drogas</b>		
<b>Recomendación general sobre la secuencia de tratamiento combinado</b>		
Se recomienda que la intensificación del tratamiento se base en la evaluación del riesgo y en la estrategia general de tratamiento (véase el algoritmo de tratamiento)	I	C
<b>Evidencia generada por estudios con criterio de valoración principal compuesto de morbilidad/mortalidad</b>		
La adición de macitentán a un iPDE5 o análogos de la prostaciclina orales o inhalados está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad	I	B
La adición de selexipag a un ARE <sup>f</sup> y/o iPDE5 está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad	I	B
La adición de treprostinil oral a la monoterapia con un ARE o iPDE5/riociguat está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad	I	B
La adición de bosentán a sildenafil no está recomendada para reducir el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad	III	B
<b>Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fueron los cambios en la PM6M</b>		
La adición de sildenafil a epoprostenol está recomendada para mejorar la capacidad de ejercicio	I	B
<b>Evidencia generada por estudios cuyo criterio principal de valoración fue la seguridad del tratamiento combinado</b>		
No se recomienda la combinación de riociguat con iPDE5 <sup>g</sup>	III	B
<b>Recomendaciones sobre cuidados intensivos en la hipertensión arterial pulmonar</b>		
Cuando se trate a pacientes con IC derecha en la UCI se recomienda la participación de médicos con experiencia, tratar las causas y emplear medidas de apoyo, incluidos inotrópicos y vasopresores, control de fluidos y fármacos para la HAP, según proceda	I	C
<b>Recomendaciones sobre trasplante pulmonar</b>		
Se recomienda que los pacientes potencialmente elegibles se deriven a un programa de evaluación de trasplante pulmonar si no responden a tratamiento combinado oral, indicado por un riesgo intermedio-alto o alto o por una puntuación > 7 de la escala REVEAL	I	C
Se recomienda incluir en lista de espera para trasplante pulmonar a los pacientes con riesgo alto de muerte o con una puntuación de la escala REVEAL $\geq 10$ pese a recibir tratamiento médico óptimo, incluidos análogos de la prostaciclina s.c. o i.v.	I	C
<b>Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas o toxinas</b>		
Se recomienda hacer un diagnóstico de HAP asociada a fármacos o toxinas en pacientes que han tenido una exposición relevante y en los que se han descartado otras causas de HP	I	C
En pacientes con sospecha de HAP asociada a fármacos o toxinas se recomienda interrumpir inmediatamente el agente causante siempre que sea posible	I	C
<b>Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo</b>		
Para pacientes con HAP asociada a ETC se recomienda el tratamiento de la entidad según las guías actuales de práctica clínica	I	A
Para pacientes con HAP asociada a ETC se recomienda seguir el mismo algoritmo de tratamiento empleado para pacientes con HAPI	I	C
<b>Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana</b>		
Para pacientes con HAP asociada a la infección por el VIH se recomienda el tratamiento antirretroviral según las guías actuales de práctica clínica	I	A
<b>Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal</b>		
Se recomienda la ecocardiografía para pacientes con enfermedad hepática o hipertensión portal con signos o síntomas indicativos de HP o como herramienta de cribado para pacientes evaluados para trasplante hepático o derivación portosistémica transyugular	I	C
Se recomienda que los pacientes con HAP asociada a hipertensión portal se deriven a centros con experiencia en ambas entidades	I	C
Los fármacos aprobados para la HAP no están recomendados para los pacientes con hipertensión portal e HP no clasificada (p. ej., PAPm elevada, gasto cardíaco alto y una RVP normal)	III	C

Recomendaciones sobre el cierre del cortocircuito en pacientes con una ratio de flujo pulmonar-sistémico > 1,5:1 basado en el cálculo de la resistencia vascular pulmonar		
Para pacientes con CIA, CIV o DAP y una RVP < 3 UW, se recomienda el cierre del defecto	I	C
Para pacientes con CIA y una RVP > 5 UW pese al tratamiento de la HAP no se recomienda el cierre del defecto	III	C
Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas del adulto		
Evaluación del riesgo		
Se recomienda la evaluación del riesgo para pacientes con HAP persistente después del cierre del defecto	I	C
Tratamiento		
Se recomienda el tratamiento con bosentán para pacientes sintomáticos con síndrome de Eisenmenger para mejorar la capacidad de ejercicio	I	B
No se recomienda el embarazo a las pacientes con síndrome de Eisenmenger	III	C
Para pacientes con síndrome de Eisenmenger no se recomienda la flebotomía sistemática para reducir el hematocrito elevado	III	C
Recomendaciones sobre la hipertensión arterial pulmonar con signos de afectación venosa o capilar		
Para diagnosticar la HAP con signos de afectación venosa y/o capilar (EVOP/HCP) se recomienda detectar hallazgos clínicos y radiológicos, determinar el intercambio de gases arteriales y realizar pruebas de función pulmonar y pruebas genéticas	I	A
Se recomienda identificar mutaciones bialélicas del gen <i>EIF2AK4</i> para confirmar el diagnóstico de EVOP/HCP hereditaria	I	A
Se recomienda referir a los pacientes con EVOP/HCP candidatos a trasplante a un centro de trasplantes para su evaluación tan pronto se confirme el diagnóstico	I	C
La biopsia pulmonar no está recomendada para confirmar el diagnóstico de EVOP/HCP	III	C
Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar pediátrica		
Niños		
Se recomienda realizar un diagnóstico completo, incluidos CCD y prueba de vasorreactividad aguda, y tratar a los pacientes pediátricos en centros de HP con experiencia específica en la HP pediátrica	I	C
Para niños con HP se recomienda una estrategia integral para confirmar el diagnóstico y la etiología específica (similar a los adultos pero adaptada a la edad)	I	C
Se recomienda el CCD para confirmar el diagnóstico de HP, preferiblemente antes de iniciarse el tratamiento para la HAP	I	C
Para niños con HAPI/HAPH se recomienda la prueba de vasorreactividad aguda con el objetivo de identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con calcioantagonistas	I	C
Se recomienda definir una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad aguda similar en adultos y niños como una reducción de la PAPm $\geq 10$ mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm $\leq 40$ mmHg, con un gasto cardiaco igual o aumentado	I	C
Para niños con HAP se recomienda una estrategia terapéutica basada en la estratificación del riesgo y en la respuesta al tratamiento, extrapolada de la que se aplica a los adultos pero adaptada a la edad	I	C
Se recomienda monitorizar la respuesta al tratamiento de los niños con HAP mediante la evaluación seriada de datos clínicos, ecocardiográficos, marcadores bioquímicos y tolerancia al ejercicio	I	C
Neonatos y niños de corta edad		
Se recomienda el cribado de la HP en niños con displasia broncopulmonar	I	B
Para neonatos y niños de corta edad con riesgo o displasia broncopulmonar y HP confirmada, se recomienda tratar la enfermedad pulmonar—incluida la hipoxia, aspiración y enfermedad estructural de vías aéreas—y optimizar el apoyo respiratorio antes de iniciar el tratamiento de la HAP	I	B
Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda		
Para pacientes con cardiopatía izquierda se recomienda optimizar el tratamiento de la entidad subyacente antes de considerar la evaluación de la HP	I	A
El CCD está recomendado para pacientes con cardiopatía izquierda y sospecha de HP, siempre que sea útil para tomar decisiones sobre el tratamiento	I	C
El CCD está recomendado antes de la reparación valvular quirúrgica o intervencionista en pacientes con insuficiencia tricuspídea grave, con o sin cardiopatía izquierda	I	C
Para pacientes con cardiopatía izquierda y sospecha de HP con características de un componente precapilar grave y/o marcadores de disfunción del VD, se recomienda la derivación a un centro de HP para realizar un proceso diagnóstico completo	I	C

Para pacientes con cardiopatía izquierda e HPppc, con un componente precapilar grave (p. ej., una RVP > 5 UW), se recomienda una estrategia terapéutica individualizada	I	C
Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes con HP y múltiples factores de riesgo de cardiopatía izquierda, que tienen una PEP normal en reposo pero una respuesta anormal al ejercicio o a la sobrecarga de fluidos y reciben tratamiento con fármacos para la HAP	I	C
Los fármacos aprobados para la HAP no están recomendados para la HP asociada a cardiopatía izquierda <sup>b</sup>	III	A
<b>Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxia</b>		
En caso de sospecha de HP en pacientes con enfermedad pulmonar, se recomienda realizar un ecocardiograma <sup>i</sup> e interpretar los resultados de manera conjunta con el análisis de gases arteriales, pruebas de función pulmonar que incluya la DLCO y pruebas de imagen mediante TC	I	C
Para pacientes con enfermedad pulmonar y sospecha de HP se recomienda optimizar el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente (cuando esté indicado), la hipoxemia, los trastornos respiratorios del sueño y/o la hipoventilación alveolar	I	C
Se debe derivar a un centro de HP a los pacientes con enfermedad pulmonar y sospecha de HP grave, o cuando existan dudas sobre el tratamiento de la HP <sup>j</sup>	I	C
Se recomienda una estrategia terapéutica individualizada para los pacientes con enfermedad pulmonar e HP grave	I	C
Se recomienda derivar a los pacientes elegibles con enfermedad pulmonar e HP para la evaluación de trasplante pulmonar	I	C
Para pacientes con enfermedad pulmonar y sospecha de HP se recomienda el CCD si se espera que los resultados ayuden a tomar decisiones sobre el tratamiento	I	C
No se recomienda el uso de ambrisentán en pacientes con HP asociada a fibrosis pulmonar idiopática	III	B
No se recomienda el uso de riociguat en pacientes con HP asociada a neumonía intersticial idiopática	III	B
No se recomienda el uso de fármacos para la HAP en pacientes con enfermedad pulmonar e HP no grave <sup>k</sup>	III	C
<b>Recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica sin hipertensión pulmonar</b>		
<b>HPTEC</b>		
La anticoagulación terapéutica crónica está recomendada para todos los pacientes con HPTEC	I	C
Se recomienda el cribado del síndrome antifosfolipídico en pacientes con HPTEC	I	C
Para pacientes con HPTEC y síndrome antifosfolipídico se recomienda la anticoagulación con AVK	I	C
Se recomienda que los pacientes con HPTEC se sometan a la evaluación de un equipo especializado para valorar la indicación de tratamiento multimodal	I	C
La EAP es el tratamiento de elección para los pacientes con HPTEC y obstrucciones fibróticas en las arterias pulmonares accesibles mediante cirugía	I	B
La APB está recomendada para pacientes que son técnicamente inoperables o tienen HP residual después de la EAP y obstrucciones distales tratables mediante APB	I	B
El riociguat está recomendado para pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable o con HP persistente/recurrente después de la EAP	I	B
El seguimiento a largo plazo está recomendado para pacientes sometidos a EAP/APB y también para los pacientes con HPTEC en tratamiento farmacológico	I	C
<b>Recomendaciones sobre los centros de referencia de hipertensión pulmonar</b>		
Se recomienda que los centros de HP proporcionen la asistencia de un equipo multidisciplinario (cardiólogos, neumólogos, reumatólogos, enfermería especializada, radiólogos, apoyo psicológico y social y equipos de guardia con experiencia adecuada)	I	C
Se recomienda que los centros de HP tengan conexión directa y protocolos de derivación rápida a otros servicios (como consejo genético, EAP/APB, trasplante pulmonar y cardiopatías congénitas del adulto)	I	C
Se recomienda que los centros de HP mantengan un registro de pacientes	I	C
Se recomienda que los centros de HP colaboren con asociaciones de pacientes	I	C

APB: angioplastia pulmonar con balón; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; AVK: antagonistas de la vitamina K; BNP: péptido natriurético de tipo B; CCD: cateterismo cardiaco derecho; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; CVF: capacidad vital forzada; DAP: *ductus arteriosus* permeable; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; EAP: endarterectomía pulmonar; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EPOC: enfermedad pulmonar oclusiva crónica; EPTEC: enfermedad pulmonar tromboembólica crónica; ETC: enfermedad del tejido conectivo; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAPD: hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPppc: hipertensión pulmonar precapilar y poscapilar combinadas; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; i.v.: intravenoso; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; NT-proBNP: fracción N-terminal del pro péptido natriurético tipo B; PAPm: presión arterial pulmonar media; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PEP:

presión de enclavamiento pulmonar; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RVP: resistencia vascular pulmonar; s.c.: subcutáneo; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TC: tomografía computarizada; UCI: unidad de cuidados intensivos; UW: unidades Wood; VD: ventrículo derecho; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>La prueba también debe realizarse a pacientes con una PAPm basal  $\leq 40$  mmHg, para los que se aplican los mismos criterios de respuesta.

<sup>d</sup>Medida en al menos dos ocasiones.

<sup>e</sup>Las comorbilidades cardiopulmonares se encuentran predominantemente en pacientes de edad avanzada e incluyen factores de riesgo de IC-FEc como obesidad, diabetes, enfermedad coronaria, historia de hipertensión y/o DLCO baja.

<sup>f</sup>Los ARE empleados en el estudio GRIPHON fueron bosentán y ambrisentán.

<sup>g</sup>El estudio PATENT PLUS investigó la combinación de sildenafil y riociguat; no obstante, la combinación de riociguat con cualquier iPDE5 está contraindicada.

<sup>h</sup>Se han observado problemas de seguridad con el uso de ARE en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC-FEc e IC-FEd, con o sin HP) y con el uso de sildenafil en pacientes con HP persistente tras la corrección de la valvulopatía.

<sup>i</sup>La evaluación debe realizarse preferiblemente cuando el paciente esté clínicamente estable, ya que las exacerbaciones pueden aumentar significativamente la presión arterial pulmonar.

<sup>j</sup>Esta recomendación no se aplica a pacientes con enfermedad pulmonar en fase terminal, a los que no se les considera candidatos a trasplante pulmonar.

<sup>k</sup>No incluye el treprostinil inhalado, cuyo uso se puede considerar para pacientes con HP asociada a EPI, independientemente de la gravedad de la HP.

### Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no desarrollados con el sistema GRADE

Recomendaciones	GRADE		Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación		
Para pacientes con HAPI, HAPH o HAPD que tienen riesgo de muerte bajo o intermedio se recomienda el tratamiento combinado inicial con un iPDE5 y un ARE	Baja	Condiciona	I	B
No se recomienda el uso de inhibidores de la PDE5 para pacientes con IC-FEc e HP poscapilar aislada	Baja	Condiciona	III	C
No se recomienda el uso de iPDE5 para pacientes con EPI e HP no grave	Muy baja	Condiciona	III	C

ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*; HAPD: hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas; HAPH: hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HP: hipertensión pulmonar; IC-FEc: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; PDE5: fosfodiesterasa tipo 5.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 16. INDICADORES DE CALIDAD

Los indicadores de calidad sirven para evaluar la calidad de la atención asistencial, que incluye los procesos, la estructura y los resultados<sup>847</sup>. También pueden servir como mecanismos para promover la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica mediante la puesta en marcha de mecanismos de garantía de calidad y evaluaciones comparativas de los proveedores de atención sanitaria<sup>848,849</sup>. Por ello, el papel que desempeñan estos indicadores para mejorar la calidad está ganando reconocimiento por las autoridades sanitarias, organizaciones profesionales, administradores y la población en general<sup>847</sup>.

La ESC es consciente de la necesidad de medir y reportar la calidad y los resultados cardiovasculares, por lo que ha establecido métodos para la cuantificación de la atención y los resultados de las enfermedades cardiovasculares<sup>847</sup>. Hasta la fecha, la ESC ha desarrollado paquetes de indicadores de calidad para una serie de enfermedades cardiovasculares<sup>850-852</sup> que se incluyen en las respectivas guías de práctica clínica<sup>27,477,853,854</sup>. Además, la ESC tiene el objetivo de integrar los indicadores de calidad en registros clínicos, como el *EurObservational Research Programme* y el *European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials* (EuroHeart)<sup>855</sup> con el fin de proporcionar datos de la práctica clínica real sobre los modelos de atención y los resultados de las enfermedades cardiovasculares en Europa.

De forma paralela a la redacción de esta guía se puso en marcha un proceso para desarrollar indicadores de calidad para pacientes con HP siguiendo la metodología de la ESC y con la colaboración de expertos en este campo y la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la ESC. Estos indicadores de calidad se podrán emplear para evaluar la calidad de la atención que reciben los pacientes con HP y capturar aspectos importantes de la atención prestada. Los indicadores de calidad, sus especificaciones y el proceso de desarrollo se publicarán en un documento separado.

## 17. MATERIAL ADICIONAL

El anexo de material adicional está disponible en la página *web* de *European Heart Journal*, que incluye las preguntas narrativas clave (1-8) y las preguntas PICO (I-IV).

## 18. DECLARACIÓN SOBRE GENERACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

No se han generado nuevos datos ni análisis que respalden esta investigación.



## 19. FILIACIONES DE LOS AUTORES Y MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO

Marc Humbert\*, Faculty of Medicine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Francia, Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, Francia, INSERM UMR\_S 999, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, Francia; Gabor Kovacs, University Clinic of Internal Medicine, Division of Pulmonology, Medical University of Graz, Graz, Austria, Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research, Graz, Austria; Marius M. Hoeper, Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hanover, Alemania, Biomedical Research in End-stage and Obstructive Lung Disease (BREATH), miembro del German Centre of Lung Research (DZL), Hanover, Alemania; Roberto Badagliacca, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e Chirurgia dei Trapianti d'Organo, Policlinico Umberto I, Roma, Italia; Rolf M.F. Berger, Center for Congenital Heart Diseases, Beatrix Children's Hospital, Dept of Paediatric Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Países Bajos; Margarita Brida, Department of Sports and Rehabilitation Medicine, Medical Faculty University of Rijeka, Rijeka, Croacia, Adult Congenital Heart Centre and National Centre for Pulmonary Hypertension, Royal Brompton & Harefield Hospitals, Guys & St Thomas's NHS Trust, Londres, Reino Unido; Jørn Carlsen, Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca, Department of Clinical Medicine; Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; Andrew J.S. Coats, Faculty of Medicine, University of Warwick, Coventry, Reino Unido, Faculty of Medicine, Monash University Melbourne, Australia; Pilar Escribano-Subias, Pulmonary Hypertension Unit, Cardiology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, CIBER-CV (Centro de Investigaciones Biomédicas En Red de enfermedades CardioVasculares), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España; Pisana Ferrari (Italia), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, Francia, AIPI, Associazione Italiana Ipertensione Polmonare, Boloña, Italia; Diogenes S. Ferreira, Alergia e Imunologia, Hospital de Clinicas, Universidade Federal do Parana, Curitiba, Brasil; Hossein Ardeschir Ghofrani, Department of Internal Medicine, University Hospital Giessen, Justus-Liebig University, Giessen, Alemania, Department of Pneumology, Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim, Alemania, Department of Medicine, Imperial College London, Londres, Reino Unido; George Giannakoulas, Cardiology Department, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA University Hospital, Salónica, Grecia; David G. Kiely, Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease, University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido, Sheffield Pulmonary Vascular Disease Unit, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Reino Unido, Insigneo Institute, University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido; Eckhard Mayer, Thoracic Surgery, Kerckhoff Clinic, Bad Nauheim, Alemania; Gergely Meszaros (Hungría), ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, Francia, European Lung Foundation (ELF), Sheffield, Reino Unido; Blin Nagavci, Institute for Evidence in Medicine, Faculty of Medicine and Medical Center, University of Freiburg, Friburgo, Alemania; Karen M. Olsson, Clinic of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, miembro del German Center

of Lung Research (DZL), Hannover, Alemania; Joanna Pepke-Zaba, Pulmonary Vascular Diseases Unit, Royal Papworth Hospital, Cambridge, Reino Unido; Jennifer K. Quint, NHLI, Imperial College London, Londres, Reino Unido; Göran Rådegran, Department of Cardiology, Clinical Sciences Lund, Faculty of Medicine, Lund, Suecia, The Haemodynamic Lab, The Section for Heart Failure and Valvular Disease, VO. Heart and Lung Medicine, Skåne University Hospital, Lund, Suecia; Gerald Simonneau, Faculté Médecine, Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Francia, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, Hopital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, Francia; Olivier Sitbon, Faculty of Medicine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Francia, Service de Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoires, Centre de Référence de l'Hypertension Pulmonaire, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, Francia, INSERM UMR\_S 999, Hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, Francia; Thomy Tonia, Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Berna, Suiza; Mark Toshner, Heart Lung Research Institute, Dept of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido, Royal Papworth NHS Trust; Jean-Luc Vachiery, Department of Cardiology, Pulmonary Vascular Diseases and Heart Failure Clinic, HUB Hôpital Erasme, Bruselas, Bélgica; y Anton Vonk Noordegraaf, Pulmonology, Amsterdam UMC, Amsterdam, Países Bajos.

\* Marc Humbert está financiado por el programa *Investissement d'Avenir* gestionado por la *French National Research Agency* bajo el contrato ANR-18-RHUS-0006 (DESTINATION 2024).

## 20. ANEXO

### Grupo para la elaboración de documentos científicos de la ESC/ERS

Incluye a los revisores del documento y las sociedades de cardiología nacionales que forman la ESC.

**Revisores del documento:** Markus Schwerzmann (coordinador de revisión de la ESC) (Suiza), Anh-Tuan Dinh-Xuan (coordinador de revisión de la ERS) (Francia), Andy Bush (Reino Unido), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Eloisa Arbustini (Italia), Riccardo Asteggiano (Italia), Joan-Albert Barberà (España), Maurice Beghetti (Suiza), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Robin Condliffe (Reino Unido), Frances de Man (Países Bajos), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Sean Gaine (Irlanda), Nazzareno Galié (Italia), Wendy Gin-Sing (Reino Unido), John Granton (Canadá), Ekkehard Grünig (Alemania), Paul M. Hassoun (EE.UU.), Merel Hellemons (Países Bajos), Tiny Jaarsma (Suecia), Barbro Kjellström (Suecia), Frederikus A. Klok (Países Bajos), Aleksandra Konradi (Federación Rusa), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Irene Lang (Austria), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (República Checa), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Alexander G. Mathioudakis (Reino Unido), Richard Mindham (Reino Unido), Shahin Moledina (Reino Unido), Robert Naeije (Bélgica), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Horst Olschewski (Austria), Isabelle Opitz (Suiza), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Abilio Reis (Portugal), Arsen D. Ristić (Serbia), Nicolas Roche (Francia), Rita Rodrigues (Portugal), Christine Selton-Suty (Francia), Rogerio Souza (Brasil), Andrew J. Swift (Reino Unido), Rhian M. Touyz (Canadá/Reino Unido), Silvia Ulrich (Suiza), Martin R. Wilkins (Reino Unido) y Stephen John Wort (Reino Unido).

### Sociedades nacionales de la ESC que participaron activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC/ERS 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar

**Alemania:** German Cardiac Society, Mareike Lankeit; **Argelia:** Algerian Society of Cardiology, Messaad Krim; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Irene Lang; **Azerbaiyán:** Azerbaijan Society of Cardiology, Oktay Musayev; **Bielorrusia:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Bosnia-Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Chequia:** Czech Society of Cardiology, Pavel Jansa; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Ioannis Michaloliakos; **Croacia:** Croatian Cardiac Society, Maja Cikes; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Søren Mellekjær; **Egipto:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmed Hassan; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Gregor Poglajen; **España:** Spanish Society of Cardiology, María Lázaro Salvador; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Ly Anton; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Oksana Vasiltseva; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Markku Pentikäinen; **Francia:** French Society of Cardiology, Nicolas Meneveau; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Mikheil Tserava; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Athanasios Manginas; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Istvan Hizoh; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Vincent Maher; **Israel:** Israel Heart Society, Rafael Hirsch; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Nazzareno Galié; **Kazajstán:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Murat A. Mukarov; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Sooronbaev Talant; **Kosovo (República de):** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Líbano:** Lebanese Society of Cardiology, Ghassan Kiwan; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Lina Gumbienė; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Andrei Codreanu; **Macedonia del Norte:** North Macedonian Society of Cardiology, Elizabeta Srbinska Kostovska; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Arne Kristian Andreassen; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Josef Micallef; **Marruecos:** Moroccan Society of Cardiology, Said Chraibi; **Moldavia (República de):** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Marco C. Post; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyrna; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Rui Plácido; **Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte:** British Cardiovascular Society, J. Gerry Coghlan; **República Árabe Siria:** Syrian Cardiovascular Association, Mhd Yassin Bani Marjeh; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Arsen D. Ristić; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Stefan Söderberg; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Silvia Ulrich; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Fatma Ouarda; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Bulent Mutlu; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; y **Uzbekistán:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

**Comité de la ESC para la elaboración de guías de práctica clínica (GPC):** Colin Baigent (coordinador) (Reino Unido), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Sotiris Antoniou (Reino Unido), Elena Arbelo (España), Riccardo Asteggiano (Italia), Andreas Baumbach (Reino Unido), Michael A. Borger (Alemania), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Jean-Philippe

Collet (Francia), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Chris P. Gale (Reino Unido), Sigrun Halvorsen (Noruega), Bernard Jung (Francia), Tiny Jaarsma (Suecia), Aleksandra Konradi (Federación Rusa), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (República Checa), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Richard Mindham (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Marta Sitges (España) y Rhian M. Touyz (Canadá/ Reino Unido).

**Expertos independientes en metodología de investigación:** Rebecca L. Morgan (EE.UU.) y Kapeena Sivakumaran (Canadá).

## 21. BIBLIOGRAFÍA

1. 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;53:1801913.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383–394.
3. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;353:i2089.
4. Nagavci B, Tonia T, Roche N, Genton C, Vaccaro V, Humbert M, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines: methodological guidance. *ERJ Open Res* 2022;8:0655–2021.
5. Schünemann HB, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group; 2013.
6. Miravittles M, Tonia T, Rigau D, Roche N, Genton C, Vaccaro V, et al. New era for European Respiratory Society clinical practice guidelines: joining efficiency and high methodological standards. *Eur Respir J* 2018;51:1800221.
7. 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.
8. 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.
9. Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, et al. The influence of age on hemodynamic parameters during rest and exercise in healthy individuals. *JACC Heart Fail* 2017;5:337–346.
10. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking program. *Circulation* 2016;133:1240–1248.
11. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:509–516.
12. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. Mild pulmonary hypertension is associated with

- increased mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009729.
13. Maron BA, Brittain EL, Hess E, Waldo SW, Baron AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:873–884.
  14. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, Marra A, Blank N, Egenlauf B, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020;79:370–378.
  15. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
  16. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;40:3297–3317.
  17. Zeder K, Banfi C, Steinrisser-Allex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, et al. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise - a systematic review. *Eur Respir J* 2022;2:103181.
  18. Ho JE, Zern EK, Lau ES, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:17–26.
  19. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, Hasler ED, Jordan S, Huber LC, et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2016;48:1658–1667.
  20. Hasler ED, Muller-Mottet S, Furian M, Saxer S, Huber LC, Maggiorini M, et al. Pressure-flow during exercise catheterization predicts survival in pulmonary hypertension. *Chest* 2016;150:57–67.
  21. Lewis GD, Murphy RM, Shah RV, Pappagianopoulos PP, Malhotra R, Bloch KD, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circ Heart Fail* 2011;4: 276–285.
  22. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Exercise pulmonary resistances predict long-term survival in systemic sclerosis. *Chest* 2021;159:781–790.
  23. Eisman AS, Shah RV, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, et al. Pulmonary capillary wedge pressure patterns during exercise predict exercise capacity and incident heart failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004750.
  24. Bentley RF, Barker M, Esfandiari S, Wright SP, Valle FH, Granton JT, et al. Normal and abnormal relationships of pulmonary artery to wedge pressure during exercise. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016339.
  25. Galìè N, Humbert M, Vachieri 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;46:903–975.
  26. Galìè N, Humbert M, Vachieri 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;37:67–119.
  27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
  28. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561–632.
  29. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4:306–322.
  30. NHS Digital. National Audit of Pulmonary Hypertension 10th Annual Report, Great Britain, 2018-19. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-pulmonary-hypertension-audit/2019#> (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
  31. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;11:2045894020977300.
  32. Lau EMT, Giannoulataou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:603–614.
  33. Montani D, Girerd B, Jais X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *The Eur Respir J* 2020;58:2004229.
  34. Certain MC, Chaumais MC, Jais X, Savale L, Seferian A, Parent F, et al. Characteristics and long-term outcomes of pulmonary venoocclusive disease induced by mitomycin C. *Chest* 2021;159:1197–1207.
  35. Cornet L, Khouri C, Roustit M, Guignabert C, Chaumais MC, Humbert M, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Eur Respir J* 2019;53:1802472.
  36. McGee M, Whitehead N, Martin J, Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol* 2018;56:801–809.
  37. McGregor PC, Boosalis V, Aragam J. Carfilzomib-induced pulmonary hypertension with associated right ventricular dysfunction: A case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2021;9:2050313X21994031.
  38. Montani D, Lau EM, Descatha A, Jais X, Savale L, Andujar P, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015;46:1721–1731.
  39. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;40: 1164–1172.
  40. Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, Guignabert C, Savale L, Jais X, et al. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Eur Respir J* 2020; 56:2000279.
  41. Philen RM, Posada M. Toxic oil syndrome and eosinophilia-myalgia syndrome: May 8–10, 1991, World Health



- Organization meeting report. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:104–124.
42. Hertzman PA, Clauw DJ, Kaufman LD, Varga J, Silver RM, Thacker HL, et al. The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. *Ann Intern Med* 1995;122:851–855.
  43. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, Rich S, Rubin LJ, Strom BL, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006;152:521–526.
  44. Chen SC, Dastamani A, Pintus D, Yau D, Aftab S, Bath L, et al. Diazoxide-induced pulmonary hypertension in hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Recommendations from a multicentre study in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:770–775.
  45. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS. Development of pulmonary hypertension during treatment with diazoxide: a case series and literature review. *Pediatr Cardiol* 2017;38:1247–1250.
  46. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743–800.
  47. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachieri JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37: 942–954.
  48. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1119–1126.
  49. Tichelbacker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Stern D, Wissmuller M, Adam M, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. *Herz* 2019;44:491–501.
  50. Weber L, Rickli H, Haager PK, Joerg L, Weilenmann D, Brenner R, et al. Haemodynamic mechanisms and long-term prognostic impact of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. *Eur J Heart Fail* 2019;21:172–181.
  51. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41: 1292–1301.
  52. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53:1801914.
  53. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. *Eur Respir J* 2019;53:1900985.
  54. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020;57: 2002828.
  55. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schäfers H-J, Guth S, Wiedenroth CB, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 1–6 (2018) doi:10.1007/s00392-018-1215-5.
  56. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, Taboada D, Knightbridge E, Harlow L, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801787.
  57. Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 pulmonary hypertension: the orphan's orphan disease. *Cardiol Clin* 2016;34:443–449.
  58. Shlobin OA, Kouranos V, Barnett SD, Alhamad EH, Culver DA, Barney J, et al. Physiological predictors of survival in patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results from an international registry. *Eur Respir J* 2020;55: 1901747.
  59. Boucly A, Cottin V, Nunes H, Jais X, Tazi A, Prevot G, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1700465.
  60. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
  61. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:373–379.
  62. Galiè N, Saia F, Palazzini M, Manes A, Russo V, Bacchi Reggiani ML, et al. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2808–2817.
  63. 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:e0168706.
  64. Bonderman D, Wexberg P, Martischinig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1096–1103.
  65. Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128:21–26.
  66. Henkens IR, Mouchaers KT, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Swenne CA, Maan AC, et al. Improved ECG detection of presence and severity of right ventricular pressure load validated with cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H2150–H2157.
  67. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:669–676.
  68. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoepfer MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021;57:2004455.
  69. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2017;12:61–73.
  70. Hoepfer 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: D42–D50.
  71. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1028–1035.
  72. Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57:473–476.
  73. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, et al. Abnormal lung function in

- adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation* 2013;127:882–890.
74. Hoeper MM, Dwivedi K, Pausch C, Lewis RA, Olsson KM, Huscher D, et al. Phenotyping of idiopathic pulmonary arterial hypertension: a registry analysis. *Lancet Respir Med* 2022. Jun 28:S2213-2600(22)00097-2. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00097-2. Epub ahead of print. PMID: 35777416
75. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, Fuge J, Welte T, Olsson KM. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:441–449.
76. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired pulmonary diffusion in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:490–498.
77. Olsson KM, Fuge J, Meyer K, Welte T, Hoeper MM. More on idiopathic pulmonary arterial hypertension with a low diffusing capacity. *Eur Respir J* 2017;50:1700354.
78. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575–1585.
79. Melot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. *Compr Physiol* 2011;1:593–619.
80. Harbaum L, Fuge J, Kamp JC, Hennigs JK, Simon M, Sinning C, et al. Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2020;318: 131–137.
81. 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;143:47–55.
82. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
83. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.
84. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301–1310.
85. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2011;17:56–64.
86. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735–740.
87. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Cirgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615–621
88. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, Argiento P, Blasi E, Di Vilio A, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J*. 2022;2102548. doi:10.1183/13993003.02548-2021. Epub ahead of print.
89. Jankowich M, Maron BA, Choudhary G. Mildly elevated pulmonary artery systolic pressure on echocardiography: bridging the gap in current guidelines. *Lancet Respir Med* 2021;9:1185–1191.
90. Huston JH, Maron BA, French J, Huang S, Thayer T, Farber-Eger EH, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol* 2019;4:1112–1121.
91. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, Sommer N, Grimminger F, Seeger W, et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *E Clin Med* 2021;34:100822.
92. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Vanderpool R, Corraera A, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168:4058–4062.
93. 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.
94. 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.
95. Grunig E, Henn P, D'Andrea A, Claussen M, Ehlken N, Maier F, et al. Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:117–124.
96. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e009047.
97. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2018;266: 229–235.
98. Guazzi M, Dixon D, Labate V, Beussink-Nelson L, Bandera F, Cuttica MJ, et al. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1211–1221.
99. Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, Rogers F, Liu T, Prassana V, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:268–276.
100. Takahama H, McCully RB, Frantz RP, Kane GC. Unraveling the RV ejection Doppler envelope: insight into pulmonary artery hemodynamics and disease severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1268–1277.



101. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563–645.
102. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801915.
103. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Fauueno H, Bueno H, Geersing GJ, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
104. He J, Fang W, Lv B, He JG, Xiong CM, Liu ZH, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33:459–463.
105. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
106. Giordano J, Khung S, Duhamel A, Hossein-Foucher C, Bellevre D, Lamblin N, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017;27:1631–1639.
107. Seferian A, Helal B, Jais X, Girerd B, Price LC, Gunther S, et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40:75–83.
108. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2020; 30:4918–4929.
109. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126985.
110. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, Telfer A, Davies C, Hill C, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012;22:310–317.
111. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, Beenen LFM, Boon CJAM, Middeldorp S, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:731–738.
112. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598–605.
113. Tamura M, Yamada Y, Kawakami T, Kataoka M, Iwabuchi Y, Sugiura H, et al. Diagnostic accuracy of lung subtraction iodine mapping CT for the evaluation of pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation with perfusion SPECT/CT. *Int J Cardiol* 2017;243:538–543.
114. Masy M, Giordano J, Petyt G, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Kyheng M, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2018;28:5100–5110.
115. Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, et al. Comparison of C-arm computed tomography and digital subtraction angiography in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:53–63.
116. Hinrichs JB, Renne J, Hoeper MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-Arm CT for procedure guidance. *Eur Radiol* 2016;26:4064–4071.
117. Swift AJ, Lu H, Uthoff J, Garg P, Cogliano M, Taylor J, et al. A machine learning cardiac magnetic resonance approach to extract disease features and automate pulmonary arterial hypertension diagnosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22: 236–245.
118. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:2298.
119. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation* 2020;141:678–693.
120. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:429–435.
121. Boerrigter BC, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:1166–1174.
122. Caravita S, Faini A, Deboeck G, Bondue A, Naeije R, Parati G, et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:754–762.
123. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017;103:774–782.
124. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1–23.
125. Hoeper MM, Lee SH, Voswinkel 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;48:2546–2552.
126. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterisation. *Eur Respir J* 2013;42:1586–1594.
127. Opatowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Baron AE, Maddox TM, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol* 2017; 2:1090–1099.
128. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, Maron BA, Atkins J, Amoroso NS, et al. Role of pulmonary artery wedge pressure saturation

- during right heart catheterization: a prospective study. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007981.
129. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
130. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:176–182.
131. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003;24:356–365.
132. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, Xu XQ, Wang Y, Wu Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:1354–1360.
133. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J* 2017;50:1700578.
134. Claeys M, Claessen G, La Gerche A, Petit T, Belge C, Meyns B, et al. Impaired cardiac reserve and abnormal vascular load limit exercise capacity in chronic thromboembolic disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1444–1456.
135. Guth S, Wiedenroth CB, Rieth A, Richter MJ, Gruenig E, Ghofrani HA, et al. Exercise right heart catheterization before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2018;52:1800458.
136. Godinas L, Lau EM, Chemla D, Lador F, Savale L, Montani D, et al. Diagnostic concordance of different criteria for exercise pulmonary hypertension in subjects with normal resting pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2016;48:254–257.
137. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggarr R, Saggarr R, Vachieri JL, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:576–583.
138. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:e1–e132.
139. Esfandiari S, Wright SP, Goodman JM, Sasson Z, Mak S. Pulmonary artery wedge pressure relative to exercise work rate in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49:1297–1304.
140. Boerrigter BC, Waxman AB, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, Systrom DM. Measuring central pulmonary pressures during exercise in COPD: how to cope with respiratory effects. *Eur Respir J* 2014;43:1316–1325.
141. Andersen MJ, Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Dahl JS, et al. Hemodynamic response to rapid saline infusion compared with exercise in healthy participants aged 20–80 years. *J Cardiac Failure* 2019;25:902–910.
142. Vachieri JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019;53:1801897.
143. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Motoji Y, Corra A, Di Marco GM, et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest* 2017;151:119–126.
144. van de Bovenkamp AA, Wijkstra N, Oosterveer FPT, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ, van Rossum AC, et al. The value of passive leg raise during right heart catheterization in diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2022;15:e008935.
145. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. *Heart Fail Clin* 2018;14:467–477.
146. 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;327:76–81.
147. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40S–47S.
148. 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;53:1801899.
149. Graf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018;9:1416.
150. Zhu N, Swietlik EM, Welch CL, Pauculo MW, Hagen JJ, Zhou X, et al. Rare variant analysis of 4241 pulmonary arterial hypertension cases from an international consortium implicates FBLN2, PDGFD, and rare de novo variants in PAH. *Genome Med* 2021;13:80.
151. Song J, Eichstaedt CA, Viales RR, Benjamin N, Harutyunova S, Fischer C, et al. Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:2043–2052.
152. International PPHC, Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA III, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81–84.
153. Bohnen MS, Ma L, Zhu N, Qi H, McClenaghan C, Gonzaga-Jauregui C, et al. Loss-of-function ABCC8 mutations in pulmonary arterial hypertension. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e002087.
154. 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.
155. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, Randall R, Chowdhury HM, Snape KM, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011;32:1385–1389.
156. Garg A, Kircher M, Del Campo M, Amato RS, Agarwal AK, University of Washington Center for Mendelian Genomics. Whole exome sequencing identifies de novo heterozygous CAV1 mutations associated with a novel neonatal onset lipodystrophy syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A:1796–1806.
157. Kerstjens-Frederikse WS, Bongers EM, Roofthoof MT, Leter EM, Douwes JM, Van Dijk A, et al. TBX4 mutations (small patella syndrome) are associated with childhood-onset pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2013;50:500–506.

158. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;46:65–69.
159. Swietlik EM, Greene D, Zhu N, Megy K, Cogliano M, Rajaram S, et al. Bayesian inference associates rare KDR variants with specific phenotypes in pulmonary arterial hypertension. *Circ Genom Precis Med* 2020;14:e003155.
160. Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, et al. Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol* 2012;110:586–593.
161. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:1435–1444.
162. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Nona A, Mancone M, et al. Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance. *Cardiology* 2012;121:76–82.
163. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, Rota I, Montanelli G, De Santis M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2020;59: 1581–1586.
164. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579–1583.
165. Cottin V, Le Pavec J, Prevot C, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–111.
166. Galiè N, Barbera JA, Frost AE, Chofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834–844.
167. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–818.
168. Sitbon O, Bosch J, Cottrelle E, Csonka D, de Groote P, Hoeper MM, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:594–604.
169. Armstrong I, Billings C, Kiely DG, Yorke J, Harries C, Clayton S, et al. The patient experience of pulmonary hypertension: a large cross-sectional study of UK patients. *BMC Pulm Med* 2019;19:67.
170. Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S, et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. *Pulm Circ* 2013;3:89–94.
171. Ivarsson B, Johansson A, Kjellstrom B. The odyssey from symptom to diagnosis of pulmonary hypertension from the patients and spouses perspective. *J Prim Care Community Health* 2021;12:21501327211029241. doi: 10.1177/21501327211029241
172. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:K9–K20.
173. 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* 2014;73:1340–1349.
174. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jais X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2019;28: 190023.
175. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2016;100:1440–1452.
176. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, Valerio E, Mancuso A. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2013;19: 8252–8257.
177. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–113.
178. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.
179. Ende-Verhaar YM, Huisman MV, Klok FA. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017;151:1–7.
180. Kiely DG, Doyle O, Drage E, Jenner H, Salvatelli V, Daniels FA, et al. Utilising artificial intelligence to determine patients at risk of a rare disease: idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019890549.
181. Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med* 2019;7: 780–790.
182. Nagel C, Henn P, Ehlken N, D'Andrea A, Blank N, Bossone E, et al. Stress Doppler echocardiography for early detection of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther* 2015;17:165.
183. Semalulu T, Rudski L, Huynh T, Langleben D, Wang M, Canadian Scleroderma Research Group, et al. An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:1421–1427.
184. Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, Thevissen K, De Pauw M, Deschepper E, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J* 2017;49:1602275.
185. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018;51:1701197.
186. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–3800.
187. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522–3530.



188. Thakkar V, Stevens W, Prior D, Youssef P, Liew D, Gabbay E, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R193.
189. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:7.
190. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Nikpour M, Proudman S, et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther* 2017;19:42.
191. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med* 2016;16:134.
192. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, Guerra M, Paolino S, Melsens K, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review. *J Rheumatol* 2020;47:888–895.
193. Larkin EK, Newman JH, Austin ED, Hemnes AR, Wheeler L, Robbins IM, et al. Longitudinal analysis casts doubt on the presence of genetic anticipation in heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:892–896.
194. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003;37:401–409.
195. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:453–458.
196. Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl* 2013;19:602–610.
197. Golpe R, Perez-de-Llano LA, Castro-Anon O, Vazquez-Caruncho M, Gonzalez-Juanatey C, Veres-Racamonde A, et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med* 2010;104:1370–1376.
198. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–2264.
199. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1602522.
200. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018;51:1702505.
201. Valerio LM, Mavromanolis AC, Barco S, Abele C, Becker D, Bruch L, et al. FOCUS Investigators. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J* 2022;43: 3387–3398.
202. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129:192–197.
203. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8:1248–1255.
204. Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou heparin standard: evaluation dans l'Embolie Pulmonaire study. *J Nucl Med* 2000;41:1043–1048.
205. Nilsson LT, Andersson T, Larsen F, Lang IM, Liv P, Soderberg S. Dyspnea after pulmonary embolism: a nationwide population-based case-control study. *Pulm Circ* 2021;11:20458940211046831.
206. Boon G, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, El Bouazzaoui LH, Delcroix M, Dzikowska-Diduch O, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021;76:1002–1009.
207. Halmersen D, Provencher S, Hirsch AM, Van Dam A, Dennie C, de Perrot M, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2019;3:177–198.
208. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Epidemiology and risk factors. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:S201–S206.
209. Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfuss G, Huisman MV, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015;135:796–801.
210. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoan MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013;144:160–168.
211. 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;39:589–596.
212. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–788.
213. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172.
214. 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;36:549–555.
215. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244–249.
216. 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;39:589–596.
217. Amsallem M, Sweatt AJ, Aymami MC, Kuznetsova T, Selej M, Lu H, et al. Right heart end-systolic remodeling index strongly predicts outcomes in pulmonary arterial hypertension: comparison with validated models. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005771.
218. 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;39:1214–1219.
219. Badagliacca R, Papa S, Valli G, Pezzuto B, Poscia R, Manzi G, et al. Echocardiography combined with cardiopulmonary exercise testing for the prediction of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2016;150:1313–1322.
220. Badagliacca R, Papa S, Manzi G, Miotti C, Luongo F, Sciomer S, et al. Usefulness of adding echocardiography of the right heart to risk-assessment scores in prostanoid-treated pulmonary arterial hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2054–2056.
221. Ernande L, Cottin V, Leroux PY, Girerd N, Huez S, Mulliez A, et al. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:297–306.
222. 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;174:1034–1041.
223. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, Forfia PR, Gall H, Ghofrani A, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;56:2000513.
224. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299–1309.
225. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019;53:1801900.
226. Batal O, Dardari Z, Costabile C, Gorcsan J, Arena VC, Mathier MA. Prognostic value of pericardial effusion on serial echocardiograms in pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography* 2015;32:1471–1476.
227. Chen L, Larsen CM, Le RJ, Connolly HM, Pislaru SV, Murphy JG, et al. The prognostic significance of tricuspid valve regurgitation in pulmonary arterial hypertension. *Clin Respir J* 2018;12:1572–1580.
228. Fenstad ER, Le RJ, Sinak LJ, Maradit-Kremers H, Ammash NM, Ayalew AM, et al. Pericardial effusions in pulmonary arterial hypertension: characteristics, prognosis, and role of drainage. *Chest* 2013;144:1530–1538.
229. Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, Papa S, Reali M, Pesce F, et al. Prognostic relevance of right heart reverse remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2018;37:195–205.
230. Badano LP, Addetia K, Pontone G, Torlasco C, Lang RM, Parati G, et al. Advanced imaging of right ventricular anatomy and function. *Heart* 2020;106:1469–1476.
231. Lewis RA, Johns CS, Cogliano M, Capener D, Tubman E, Elliot CA, et al. Identification of cardiac magnetic resonance imaging thresholds for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:458–466.
232. Swift AJ, Capener D, Johns C, Hamilton N, Rothman A, Elliot C, et al. Magnetic resonance imaging in the prognostic evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:228–239.
233. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2511–2519.
234. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250–1257.
235. Alabed S, Shahin Y, Garg P, Alandejani F, Johns CS, Lewis RA, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:931–942.
236. Swift AJ, Wilson F, Cogliano M, Kendall L, Alandejani F, Alabed S, et al. Repeatability and sensitivity to change of non-invasive end points in PAH: the RESPIRE study. *Thorax* 2021;76:1032–1035.
237. van der Bruggen CE, Handoko ML, Bogaard HJ, Marcus JT, Oosterveer FPT, Meijboom LJ, et al. The value of hemodynamic measurements or cardiac MRI in the follow-up of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2021;159:1575–1585.
238. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, et al. Prognostic value of follow-up hemodynamic variables after initial management in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018;137:693–704.
239. van Wolferen SA, van de Veerdonk MC, Mauritz GJ, Jacobs W, Marcus JT, Marques KMJ, et al. Clinically significant change in stroke volume in pulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:1003–1009.
240. Huis In 't Veld AE, Van de Veerdonk MC, Spruijt O, Groeneveldt JA, Marcus JT, Westerhof N, et al. EXPRESS: preserving right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: single centre experience with a cardiac magnetic resonance imaging-guided treatment strategy. *Pulm Circ* 2019. doi:10.1177/2045894018824553. Epub ahead of print.
241. van de Veerdonk MC, Huis In T Veld AE, Marcus JT, Westerhof N, Heymans MW, Bogaard HJ, et al. Upfront combination therapy reduces right ventricular volumes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1700007.
242. van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, de Man FS, Boonstra A, Heymans MW, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2015;147:1063–1071.
243. 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;115:343–349.
244. 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;122:156–163.
245. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–1482.
246. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;27:114–120.
247. Sitbon O, Benza RL, Badesch DB, Barst RJ, Elliott CG, Gressin V, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:152–164.
248. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079–1087.
249. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019;156:323–337.
250. 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;141:354–362.
251. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1192–1201.
252. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol* 2018;107:460–470.
253. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transpl* 2015;34:362–368.
254. Heresi GA, Rao Y. Follow-up functional class and 6-minute walk distance identify long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Lung* 2020;198:933–938.
255. Souza R, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, et al. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: data from the randomized SERAPHIN trial. *PLoS One* 2018;13:e0193226.
256. Halliday SJ, Wang L, Yu C, Vickers BP, Newman JH, Fremont RD, et al. Six-minute walk distance in healthy young adults. *Respir Med* 2020;165:105933.
257. Khirfan G, Naal T, Abuhalmeh B, Newman J, Heresi GA, Dweik RA, et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2018;13:e0191869.
258. Lewis RA, Billings CG, Hurdman JA, Smith IA, Austin M, Armstrong IJ, et al. Maximal exercise testing using the incremental shuttle walking test can be used to risk-stratify patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18:34–43.
259. Laveneziana P, Di Paolo M, Palange P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. *Eur Respir Rev* 2021;30:200187.
260. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002;106:319–324.
261. Badagliacca R, Papa S, Poscia R, Valli G, Pezzuto B, Manzi G, et al. The added value of cardiopulmonary exercise testing in the follow-up of pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2019;38:306–314.
262. Deboeck C, Scoditti C, Huez S, Vachiery JL, Lamotte M, Sharples L, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:1410–1419.
263. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:1193–1198.
264. Badagliacca R, Rischard F, Giudice FL, Howard L, Papa S, Valli G, et al. Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022;41:780–790.
265. Bouzina H, Rådegran G. Low plasma stem cell factor combined with high transforming growth factor- identifies high-risk patients in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2018;4:00035-02018.
266. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galiè N, et al. Association of N-terminal pro brain natriuretic peptide and long-term outcome in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the phase III GRIPHON study. *Circulation* 2019;139:2440–2450.
267. 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;154:126–135.
268. Harbaum L, Chataorhe P, Wharton J, Jimenez B, Howard LSG, Gibbs JSR, et al. Reduced plasma levels of small HDL particles transporting fibrinolytic proteins in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2019;74:380–389.
269. Naal T, Abuhalmeh B, Khirfan G, Dweik RA, Tang WHW, Tonelli AR. Serum chloride levels track with survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2018;154:541–549.
270. Nikolic I, Yung LM, Yang P, Malhotra R, Paskin-Flerlage S, Dinter T, et al. Bone morphogenetic protein 9 is a mechanistic biomarker of portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:891–902.
271. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, Watson G, Girerd B, Howard LS, et al. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2017;5:717–726.
272. Wetzl V, Tiede SL, Faerber L, Weissmann N, Schermuly RT, Ghofrani HA, et al. Plasma MMP2/TIMP4 ratio at follow-up assessment predicts disease progression of idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Lung* 2017;195:489–496.
273. Arvidsson M, Ahmed A, Bouzina H, Rådegran G. Matrix metalloproteinase 7 in diagnosis and differentiation of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2019;9: 2045894019895414.
274. Kylhammar D, Hesselstrand R, Nielsen S, Scheele C, Rådegran G. Angiogenic and inflammatory biomarkers for screening and

- follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Rheumatol* 2018;47:319–324.
275. Saleby J, Bouzina H, Ahmed S, Lundgren J, Rådegran G. Plasma receptor tyrosine kinase RET in pulmonary arterial hypertension diagnosis and differentiation. *ERJ Open Res* 2019;5:00037–02019.
276. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2014;370:433–443.
277. Ferrer E, Dunmore BJ, Hassan D, Ormiston ML, Moore S, Deighton J, et al. A potential role for exosomal translationally controlled tumor protein export in vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018;59: 467–478.
278. Lavoie JR, Ormiston ML, Perez-Iratxeta C, Courtman DW, Jiang B, Ferrer E, et al. Proteomic analysis implicates translationally controlled tumor protein as a novel mediator of occlusive vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129:2125–2135.
279. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:503–512.
280. Hoepfer M, Pausch C, Olsson K, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined 4-strata risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022;60:2102311.
281. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev* 2015;24:621–629.
282. Yorke J, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Kiely DG, Harries C, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2014;43:1106–1113.
283. McGoon MD, Ferrari P, Armstrong I, Denis M, Howard LS, Lowe G, et al. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53: 1801919.
284. Twiss J, McKenna S, Ganderton L, Jenkins S, Ben-L'amri M, Gain K, et al. Psychometric performance of the CAMPHOR and SF-36 in pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med* 2013;13:45.
285. Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, Katz PP, Chang VW, Blanc PD. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:608–616.
286. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006;15:103–115.
287. Lewis RA, Armstrong I, Bergbaum C, Brewis MJ, Cannon J, Charalampopoulos A, et al. EmPHasis-10 health-related quality of life score predicts outcomes in patients with idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: results from a UK multicentre study. *Eur Respir J* 2021;57:2000124.
288. Bonner N, Abetz L, Meunier J, Sikirica M, Mathai SC. Development and validation of the living with pulmonary hypertension questionnaire in pulmonary arterial hypertension patients. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:161.
289. McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, Filusch A, Hunsche E, Schuler R, et al. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res* 2016;17:72.
290. McCabe C, Bennett M, Doughty N, MacKenzie Ross R, Sharples L, Pepke-Zaba J. Patient-reported outcomes assessed by the CAMPHOR questionnaire predict clinical deterioration in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013;144:522–530.
291. Min J, Badesch D, Chakinala M, Elwing J, Frantz R, Horn E, et al. Prediction of health-related quality of life and hospitalization in pulmonary arterial hypertension: the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203:761–764.
292. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Soderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:4175–4181.
293. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:1700740.
294. Hjalmarsson C, Kjellström B, Jansson K, Nisell M, Kylhammar D, Kavianipour M, et al. Early risk prediction in patients with idiopathic versus connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: call for a refined assessment. *ERJ Open Res* 2021;7:00854–02020.
295. 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;50:1700889.
296. 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: 337–346.
297. Bouzina H, Rådegran G, Butler O, Hesselstrand R, Hjalmarsson C, Holl K, et al. Longitudinal changes in risk status in pulmonary arterial hypertension. *ESC Heart Fail* 2021;8:680–690.
298. D'Alto M, Badagliacca R, Lo Giudice F, Argiento P, Casu G, Corda M, et al. Hemodynamics and risk assessment 2 years after the initiation of upfront ambrisentan–tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:1389–1397.
299. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, Rundqvist B, Multing J, Nisell MD, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;51:1702310.
300. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, Benza RL, Busse D, Meier C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1802004.
301. Kuwana M, Blair C, Takahashi T, Langley J, Coghlan JG. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) in the modified intention-to-treat population of the AMBITION study: post hoc analysis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:626–634.
302. Kylhammar D, Hjalmarsson C, Hesselstrand R, Jansson K, Kavianipour M, Kjellstrom B, et al. Predicting mortality during

- long-term follow-up in pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Res* 2021;7:00837-02020.
303. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, Benza RL, Di Scala L, Gaine S, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transpl* 2020;39:300-309.
304. Rhodes CJ, Wharton J, Swietlik EM, Harbaum L, Girerd B, Coghlan JC, et al. Using the plasma proteome for risk stratifying patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:1102-1111.
305. Benza RL, Lohmueller LC, Kraissangka J, Kanwar M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension patients: the long and short of it. *Adv Pulm Hypertens* 2018;16:125-135.
306. Yogeswaran A, Richter M, Sommer N, Ghofrani HA, Seeger W, Tello K, et al. Advanced risk stratification of intermediate risk group in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020961739.
307. Zelt JGE, Hossain A, Sun LY, Mehta S, Chandy G, Davies RA, et al. Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:675-685.
308. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined 4-strata risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 2022;59:2102419.
309. Olsson KM, Richter M, Kamp JC, Gall H, Heine A, Ghofrani HA, et al. Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:748-756.
310. Tonelli AR, Sahay S, Gordon KW, Edwards LD, Allmon AG, Broderick M, et al. Impact of inhaled treprostinil on risk stratification with noninvasive parameters: a post hoc analysis of the TRIUMPH and BEAT studies. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020977025.
311. Weatherald J, Boucly A, Launay D, Cottin V, Prévot G, Bourlier D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;52:1800678.
312. Chan L, Chin LMK, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:333-343.
313. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:669-675.
314. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37:35-44.
315. Grunig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021;42:2284-2295.
316. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoepfer MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482-1489.
317. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, Benjamin N, Blanco I, Bossone E, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1800332.
318. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:545-552.
319. 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;129:57-65.
320. 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;132:2403-2411.
321. Khan MS, Usman MS, Siddiqi TJ, Khan SU, Murad MH, Mookadam F, et al. Is anticoagulation beneficial in pulmonary arterial hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004757.
322. Wang P, Hu L, Yin Y, Yan D, Zheng H, Zhang J, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020;196:251-256.
323. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:K46-K53.
324. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1682-1687.
325. Weitzenblum E, Sautegau 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;131:493-498.
326. 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;54:1900276.
327. Ulrich S, Hasler ED, Saxer S, Furian M, Muller-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;38:1159-1168.
328. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021;57:2002258.
329. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1664-1672.



330. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:300–309.
331. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S, Westerhof N, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1386–1391.
332. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, van der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology* 2014;53:285–292.
333. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;32:2790–2799.
334. Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, Petzer V, Tymoszuk P, Haschka D, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS One* 2018;13:e0203396.
335. Ruiter G, Manders E, Happe CM, Schaliij I, Groepenhoff H, Howard LS, et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ* 2015;5:466–472.
336. Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, Ten Freyhaus H, Rudolph TK, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int J Cardiol* 2014;175:233–239.
337. Kramer T, Wissmuller M, Natsina K, Gerhardt F, Ten Freyhaus H, Dumitrescu D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021;12:1501–1512.
338. Olsson KM, Fuge J, Brod T, Kamp JC, Schmitto J, Kempf T, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020;56:2000616.
339. Howard LSGE, He J, Watson GMJ, Huang L, Wharton J, Luo Q, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover trials. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:981–988.
340. Larisch A, Neeb C, de Zwaan M, Pabst C, Tiede H, Chofrani A, et al. Mental distress and wish for psychosomatic treatment of patients with pulmonary hypertension. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014;64:384–389.
341. Olsson KM, Meltendorf T, Fuge J, Kamp JC, Park DH, Richter MJ, et al. Prevalence of mental disorders and impact on quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Front Psychiatry* 2021;31:667602.
342. Pfeuffer E, Krannich H, Halank M, Wilkens H, Kolb P, Jany B, et al. Anxiety, depression, and health-related QOL in patients diagnosed with PAH or CTEPH. *Lung* 2017;195:759–768.
343. Zhou X, Shi H, Yang Y, Zhang Z, Zhai Z, Wang C. Anxiety and depression in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a Chinese survey. *Exp Ther Med* 2020;19: 3124–3132.
344. Kingman M, Hinzmann B, Sweet O, Vachieri JL. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open* 2014;4: e004735.
345. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, Ehlken N, Nagel C, Fischer C, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Res* 2013;14:104.
346. 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;158:2568–2578.
347. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353: 487–497.
348. Kjellstrom B, Sandqvist A, Hjalmarsson C, Nisell M, Nasman P, Ivarsson B. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2020;6:00299-02020.
349. Shah NB, Mitchell RE, Proctor ST, Choi L, DeClercq J, Jolly JA, et al. High rates of medication adherence in patients with pulmonary arterial hypertension: an integrated specialty pharmacy approach. *PLoS One* 2019;14:e0217798.
350. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1650–1657.
351. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256–265.
352. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330–1336.
353. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881–885.
354. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, Mills GH, Wrench I, Gandhi SV, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG* 2010;117:565–574.
355. Luo J, Shi H, Xu L, Su W, Li J. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a retrospective study. *Medicine* 2020;99:e20285.
356. Kamp JC, von Kaisenberg C, Greve S, Winter L, Park DH, Fuge J, et al. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension: midterm outcomes of mothers and offspring. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:229–233.
357. Corbach N, Berlier C, Lichtblau M, Schwarz EI, Gautschi F, Groth A, et al. Favorable pregnancy outcomes in women with well-controlled pulmonary arterial hypertension. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:689764.
358. Bostock S, Sheares K, Cannon J, Taboada D, Pepke-Zaba J, Toshner M. The potential effects of pregnancy in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension responding to calcium channel blockade. *Eur Respir J* 2017;50:1701141.
359. de Raaf MA, Beekhuijzen M, Guignabert C, Vonk Noordegraaf A, Bogaard HJ. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reprod Toxicol* 2015;56:45–51.
360. Dunn L, Greer R, Flenady V, Kumar S. Sildenafil in pregnancy: a systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2017;41: 81–88.
361. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:113–118.



362. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302–1307.
363. Hassan HJ, Houston T, Balasubramanian A, Simpson CE, Damico RL, Mathai SC, et al. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2021;7:00257–02021.
364. Non-cardiac surgery: Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>.
365. Burns RM, Peacock AJ, Johnson MK, Church AC. Hypoxaemia in patients with pulmonary arterial hypertension during simulated air travel. *Respir Med* 2013;107: 298–304.
366. Kylhammar D, Rådegran G. The principal pathways involved in the in vivo modulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction, pulmonary arterial remodelling and pulmonary hypertension. *Acta Physiol* 2017;219:728–756.
367. Code of Federal Regulations. Chapter I, Subchapter C, Part 25, Subpart D, Subjgrp - Pressurization. Section 25.841 - Pressurized cabins. Washington, DC: US Government Printing Office; 2012.
368. Groth A, Saxer S, Bader PR, Lichtblau M, Furian M, Schneider SR, et al. Acute hemodynamic changes by breathing hypoxic and hyperoxic gas mixtures in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 270:262–267.
369. Roubinian N, Elliott CG, Barnett CF, Blanc PD, Chen J, De Marco T, et al. Effects of commercial air travel on patients with pulmonary hypertension air travel and pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:885–892.
370. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, et al. Effect of normobaric hypoxia on exercise performance in pulmonary hypertension: randomized trial. *Chest* 2021;159:757–771.
371. Seccombe LM, Chow V, Zhao W, Lau EMT, Rogers PG, Ng ACC, et al. Right heart function during simulated altitude in patients with pulmonary arterial hypertension. *Open Heart* 2017;4:e000532.
372. Thamm M, Voswinckel R, Tiede H, Lendeckel F, Grimminger F, Seeger W, et al. Air travel can be safe and well tolerated in patients with clinically stable pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2011;1:239–243.
373. Cramer D, Ward S, Geddes D. Assessment of oxygen supplementation during air travel. *Thorax* 1996;51:202–203.
374. Dubroff J, Melendres L, Lin Y, Beene DR, Ketai L. High geographic prevalence of pulmonary artery hypertension: associations with ethnicity, drug use, and altitude. *Pulm Circ* 2020;10:2045894019894534.
375. Fakhri S, Hannon K, Moulden K, Peterson R, Hountras P, Bull T, et al. Residence at moderately high altitude and its relationship with WHO Group 1 pulmonary arterial hypertension symptom severity and clinical characteristics: the Pulmonary Hypertension Association Registry. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020964342.
376. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, et al. Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomised crossover trial. *ERJ Open Res* 2021;7:00314–02021.
377. Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: a novel new drug for treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacotherapy* 2015;35:502–519.
378. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898–1907.
379. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:55A–62A.
380. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2013;218:199–227.
381. Xing J, Cao Y, Yu Y, Li H, Song Z, Yu H. In vitro micropatterned human pluripotent stem cell test (microP-hPST) for morphometric-based teratogen screening. *Sci Rep* 2017;7:8491.
382. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117:3010–3019.
383. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
384. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338–344.
385. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107–112.
386. Weber C, Banken L, Birnboeck H, Schulz R. Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999;39:847–854.
387. Wrishko RE, Dingemans J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008;48:610–618.
388. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5: 689–702.
389. Galiè N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1314–1322.
390. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148–2157.
391. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153.
392. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial

- hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521–530.
393. Galiè N, Brundage BH, Chofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119: 2894–2903.
394. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Chofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:567–576.
395. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369: 330–340.
396. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137.
397. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48: 890–896.
398. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014;167:210–217.
399. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
400. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–491.
401. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–434.
402. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999;30:641–648.
403. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1433–1439.
404. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858–1865.
405. Boucly A, O'Connell C, Savale L, O'Callaghan DS, Jais X, Montani D, et al. Tunnelled central venous line-associated infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostacyclin. *Presse Med* 2016;45:20–28.
406. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL, et al. 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.
407. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347: 322–329.
408. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
409. Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M, Shapiro SM, Tarver JH III, Zwicke DL, et al. Treprostinil administered to treat pulmonary arterial hypertension using a fully implantable programmable intravascular delivery system: results of the DellVery for PAH trial. *Chest* 2016;150:27–34.
410. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, Classen S, Gall H, Gerhardt Md F, et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1235–1244.
411. 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;55:1915–1922.
412. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, 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;144:952–958.
413. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142: 1383–1390.
414. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;127:624–633.
415. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, Pulido T, Sepulveda P, Wang KY, et al. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:707–717.
416. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119–2125.
417. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–1502.
418. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galiè N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–880.
419. 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;373:2522–2533.
420. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Peacock AJ, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016;4:894–901.

421. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grunig E, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1393–1403.
422. Badagliacca R, D'Alto M, Chio S, Argiento P, Bellomo V, Brunetti ND, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:484–492.
423. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1102–1110.
424. Kirtania L, Maiti R, Srinivasan A, Mishra A. Effect of combination therapy of endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase-5 inhibitor on clinical outcome and pulmonary haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2019;39:1031–1044.
425. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jais X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016;47:1518–1534.
426. Sitbon O, Jais 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; 43:1691–1697.
427. D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P, Romeo E, Farro A, Papa S, et al. Risk reduction and right heart reverse remodeling by upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2020;157:376–383.
428. Boucly A, Savale L, Jais X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, et al. Association between initial treatment strategy and long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:842–854.
429. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:573–584.
430. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, Clerson P, Gressin V, Perchenet L, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;56:2000673.
431. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:37–47.
432. Lajoie AC, Lauziere G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:291–305.
433. Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Staehler G, Huscher D, Pittrow D, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2022;59:2102024. doi:10.1183/13993003.02024-2021.
434. Zelt JGE, Sugarman J, Weatherald J, Partridge ACR, Liang JC, Swiston J, et al. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS Guideline Era. *Eur Respir J* 2022;59:2101552. doi: 10.1183/13993003.01552-2021.
435. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, Ghofrani HA, Klinger JR, Langleben D, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017;50:1602425.
436. Bartolome SD, Sood N, Shah TG, Styrvoky K, Torres F, Chin KM. Mortality in patients with pulmonary arterial hypertension treated with continuous prostanoids. *Chest* 2018;154:532–540.
437. Galiè N, Jansa P, Pulido T, Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. SERAPHIN haemodynamic substudy: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017;38:1147–1155.
438. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost A, et al. Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:689–697.
439. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1327–1333.
440. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J* 2015;45:1303–1313.
441. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:691–694.
442. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–1263.
443. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RJ, Shapiro S, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012;30:93–99.
444. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J* 2015;46:414–421.
445. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlsstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124–1131.
446. Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:239.
447. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013;168:871–880.
448. Khou V, Anderson JJ, Strange G, Corrigan C, Collins N, Celermajer DS, et al. Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. *Respirology* 2020;25:863–871.



449. McLaughlin VV, Vachieri JL, Oudiz RJ, Rosenkranz S, Galie N, Barbera JA, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1286–1295.
450. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:368–378.
451. Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, Charalampopoulos A, Elliot CA, Hamilton N, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2020;55:2000041.
452. Valentin S, Maurac A, Sitbon O, Beurnier A, Gomez E, Guillaumot A, et al. Outcomes of patients with decreased arterial oxyhaemoglobin saturation on pulmonary arterial hypertension drugs. *Eur Respir J* 2021;58:2004066.
453. Rosenkranz S, Channick R, Chin KM, Jenner B, Gaine S, Galie N, et al. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 2022;24:205–214.
454. 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;156:53–63.
455. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297–304.
456. Aggarwal M, Grady RM, Choudhry S, Anwar S, Eghtesady P, Singh GK. Potts shunt improves right ventricular function and coupling with pulmonary circulation in children with suprasystemic pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007964.
457. Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, Laux D, Levy M, Simonneau G, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:e105–e110.
458. Grady RM, Canter M, Shmalts A, Coleman R, Beghetti M, Berger RM, et al. Pulmonary-to-systemic arterial shunt in children with severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:468–477.
459. Rosenzweig EB, Ankola A, Krishnan U, Middlesworth W, Bacha E, Bacchetta M. A novel unidirectional-valved shunt approach for end-stage pulmonary arterial hypertension: early experience in adolescents and adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;161:1438–1446.e1432.
460. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1269–1275.
461. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachieri JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004;110:1308–1312.
462. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest* 1980;77:525–530.
463. Rothman A, Jonas M, Castel D, Tzafriri AR, Traxler H, Shav D, et al. Pulmonary artery denervation using catheter-based ultrasonic energy. *EuroIntervention* 2019;15:722–730.
464. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1092–1100.
465. Rothman AMK, Vachieri JL, Howard LS, Mikhail GW, Lang IM, Jonas M, et al. Intravascular ultrasound pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension (TROPHY1): multicenter, early feasibility study. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:989–999.
466. Sztymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1286–1293.
467. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:359–367.
468. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801906.
469. Kapur NK, Esposito ML, Bader Y, Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Mechanical circulatory support devices for acute right ventricular failure. *Circulation* 2017;136:314–326.
470. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e578–e622.
471. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Ghofrani HA, Fuge J, et al. Refined risk stratification in pulmonary arterial hypertension and timing of lung transplantation. *Eur Respir J* 2022. doi:10.1183/13993003.03087-2021. Epub ahead of print.
472. Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Murakozy G, Lang G, Hager H, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:178–185.
473. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1073–1086.
474. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:433–439.
475. Savale L, Le Pavec J, Mercier O, Mussot S, Jais X, Fabre D, et al. Impact of high-priority allocation on lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2017;104:404–411.
476. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2015;



- Focus Theme: Early Craft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1264–1277.
477. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
478. Wanamaker B, Cascino T, McLaughlin V, Oral H, Latchamsetty R, Siontis KC. Atrial arrhythmias in pulmonary hypertension: pathogenesis, prognosis and management. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018;7:43–48.
479. Andersen MO, Diederichsen SZ, Svendsen JH, Carlsen J. Assessment of cardiac arrhythmias using long-term continuous monitoring in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2021;334:110–115.
480. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoepfer MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:2300–2305.
481. Wen L, Sun ML, An P, Jiang X, Sun K, Zheng L, et al. Frequency of supraventricular arrhythmias in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2014;114:1420–1425.
482. Luesebrenk U, Fischer D, Gezgin F, Duncker D, Koenig T, Oswald H, et al. Ablation of typical right atrial flutter in patients with pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ* 2012;21:695–699.
483. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:374–382.
484. Ghigna MR, Guignabert C, Montani D, Girerd B, Jais X, Savale L, et al. BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2016;48:1668–1681.
485. Rasciti E, Sverzellati N, Silva M, Casadei A, Attina D, Palazzini M, et al. Bronchial artery embolization for the treatment of haemoptysis in pulmonary hypertension. *Radiol Med* 2017;122:257–264.
486. Yang S, Wang J, Kuang T, Gong J, Ma Z, Shen YH, et al. Efficacy and safety of bronchial artery embolization on hemoptysis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot prospective cohort study. *Crit Care Med* 2019;47:e182–e189.
487. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir Care* 2013;58:1246–1254.
488. Kreibich M, Siepe M, Kroll J, Hohn R, Grohmann J, Beyersdorf F. Aneurysms of the pulmonary artery. *Circulation* 2015;131:310–316.
489. Mak SM, Strickland N, Gopalan D. Complications of pulmonary hypertension: a pictorial review. *Br J Radiol* 2017;90:20160745.
490. Nuche J, Montero Cabezas JM, Alonso Charterina S, Escribano Subias P. Management of incidentally diagnosed pulmonary artery dissection in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56:210–212.
491. Russo V, Zompatori M, Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart* 2012;98:265–266.
492. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorzczak F, Burakowski J, et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:1406–1416.
493. Florczyk M, Wieteska M, Kurzyna M, Gosciniak P, Pepke-Zaba J, Biederman A, et al. Acute and chronic dissection of pulmonary artery: new challenges in pulmonary arterial hypertension? *Pulm Circ* 2018;8:2045893217749114.
494. Velazquez Martin M, Montero Cabezas JM, Huertas S, Nuche J, Albarran A, Delgado JF, et al. Clinical relevance of adding intravascular ultrasound to coronary angiography for the diagnosis of extrinsic left main coronary artery compression by a pulmonary artery aneurysm in pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;98:691–700.
495. Torres F, Farber H, Ristic A, McLaughlin V, Adams J, Zhang J, et al. Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2019;54:1901030.
496. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, Hoepfer MM, Preston IR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2021;384:1204–1215.
497. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006;130:1657–1663.
498. Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, Wilson DM, Segal JJ, Jordan M, et al. Features and outcomes of methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:788–800.
499. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014;44:1627–1634.
500. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, Jais X, Seferian A, Canuet M, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 2017;50:1700217.
501. Cardio-Oncology: Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. Guidelines on cardio-oncology. *Eur Heart J* 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
502. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290–2298.
503. Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Le Pavec J, Clerson P, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2018;13:e0197112.
504. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* 2017;26:170056.
505. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: results from the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest* 2018;153:143–151.
506. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a

- retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521–531.
507. Qian J, Li M, Zhang X, Wang Q, Zhao J, Tian Z, et al. Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *Eur Respir J* 2019;53:1800081.
508. Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, Benveniste O, Mariampillai K, Phillips-Houlbracq M, et al. Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies: data from the French pulmonary hypertension registry and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4911.
509. Wang J, Li M, Wang Q, Zhang X, Qian J, Zhao J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjogren's syndrome: a multicentre cohort study from China. *Eur Respir J* 2020;56:1902157.
510. Montani D, Henry J, O'Connell C, Jais X, Cottin V, Launay D, et al. Association between rheumatoid arthritis and pulmonary hypertension: data from the French Pulmonary Hypertension Registry. *Respiration* 2018;95:244–250.
511. 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;173:1023–1030.
512. Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, Souza R. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest* 2007;132:365–367.
513. Gunther S, Jais X, Maitre S, Berezne A, Dorfmueller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;64: 2995–3005.
514. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, Kolb TM, Damico RL, Mathai SC, et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018;137:2360–2370.
515. Chauvelot L, Gamondes D, Berthiller J, Nieves A, Renard S, Catella-Chatron J, et al. Hemodynamic response to treatment and outcomes in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease versus pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a study identifying prognostic factors in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2021;73: 295–304.
516. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1940–1946.
517. Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, Billings C, Charalampopoulos A, Elliot CA, et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, hemodynamic, and MRI characteristics and outcomes. *Chest* 2017;152:92–102.
518. Pan J, Lei L, Zhao C. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36: 1095–1102.
519. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:182–189.
520. Humbert M, Coghlan JG, Chofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017;76:422–426.
521. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344–350.
522. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, Paolino S, Sulli A, Smith V, et al. Effects of long-term treatment with bosentan and iloprost on nailfold absolute capillary number, fingertip blood perfusion, and clinical status in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2016; 43:2033–2041.
523. Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiere O, Douvry B, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:903–911.
524. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1602493.
525. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Fauarbarini G, et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92: 1164–1166.
526. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010;24:67–75.
527. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS* 2008;22:S55–S62.
528. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS (London, England)* 2008;22:S35–S40.
529. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998; 11:554–559.
530. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118:1133–1141.
531. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, Hasse B, Schiffer V, Wagels T, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1178–1185.
532. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1212–1217.
533. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jais X, Camara B, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:92–98.
534. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002;16:1568–1569.

535. Schumacher YO, Zdebek A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001;15:1747–1748.
536. Muirhead CJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermans D, Buss N. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50: 99–107.
537. Garraffo R, Lavrut T, Ferrando S, Durant J, Rouyrre N, MacGregor TR, et al. Effect of tipranavir/ritonavir combination on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;51:1071–1078.
538. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1846–1850.
539. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Meneses R, Lazaro Salvador M, Gomez Sanchez MA, Delgado Jimenez JF, et al. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:421–425.
540. Ghofrani HA, Friese C, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:321–326.
541. Bigna JJ, Sime PS, Koulla-Shiro S. HIV related pulmonary arterial hypertension: epidemiology in Africa, physiopathology, and role of antiretroviral treatment. *AIDS Res Ther* 2015;12:36.
542. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, Beguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med* 2020;21:617–624.
543. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;141:906–915.
544. Lazaro Salvador M, Quezada Loaiza CA, Rodriguez Padial L, Barbera JA, Lopez-Meseguer M, Lopez-Reyes R, et al. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era results from the REHAP registry. *Intern Med J* 2021;51:355–365.
545. Savale L, Guimas M, Ebstein N, Fertin M, Jevnikar M, Renard S, et al. Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *J Hepatol* 2020;73:130–139.
546. Baiges A, Turon F, Simon-Talero M, Tasayco S, Bueno J, Zekrini K, et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): an international observational study. *Hepatology* 2020;71:658–669.
547. Fussner LA, Iyer VN, Cartin-Ceba R, Lin G, Watt KD, Krowka MJ. Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl* 2015;21:1355–1364.
548. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:502–508.
549. Olsson KM, Meyer K, Berliner D, Hoeper MM. Development of hepatopulmonary syndrome during combination therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801880.
550. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443–450.
551. Cartin-Ceba R, Burger C, Swanson K, Vargas H, Aql B, Keaveny AP, et al. Clinical outcomes after liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2021;105:2283–2290.
552. Deroo R, Trepo E, Holvoet T, De Pauw M, Geerts A, Verhelst X, et al. Vasomodulators and liver transplantation for portopulmonary hypertension: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2020;72: 1701–1716.
553. Sadd CJ, Osman F, Li Z, Chybowsky A, Decker C, Henderson B, et al. Long-term outcomes and survival in moderate-severe portopulmonary hypertension after liver transplant. *Transplantation* 2021;105:346–353.
554. Savale L, Sattler C, Coilly A, Conti F, Renard S, Francoz C, et al. Long-term outcome in liver transplantation candidates with portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2017;65:1683–1692.
555. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al. Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. *Circulation* 2015;132: 2118–2125.
556. van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CL, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol* 2014;174:299–305.
557. Lammers AE, Bauer LJ, Diller GP, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Bauer UMM, et al. Pulmonary hypertension after shunt closure in patients with simple congenital heart defects. *Int J Cardiol* 2020;308:28–32.
558. Ntiloudi D, Zanos S, Gatzoulis MA, Karvounis H, Giannakoulas G. How to evaluate patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;17:11–18.
559. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, Clift P, Alonso-Gonzalez R, Bedair R, et al. Echocardiographic screening for pulmonary hypertension in congenital heart disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2778–2788.
560. Kempny A, Dimopoulos K, Fraisse A, Diller GP, Price LC, Rafiq I, et al. Blood viscosity and its relevance to the diagnosis and management of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2640–2642.
561. Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H, Lammers AE. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart* 2020;106:1638–1645.
562. Diller GP, Korten MA, Bauer UM, Miera O, Tutarel O, Kaemmerer H, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J* 2016;37:1449–1455.
563. Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H, Li W, Opatowsky AR, Landzberg MJ, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study. *Circulation* 2017;135:1432–1440.
564. Arvind B, Relan J, Kothari SS. “Treat and repair” strategy for shunt lesions: a critical review. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020917885.
565. Brida M, Nashat H, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension: closing the gap in congenital heart disease. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:422–428.
566. van der Feen DE, Bartelds B, de Boer RA, Berger RMF. Assessment of reversibility in pulmonary arterial hypertension and congenital heart disease. *Heart* 2019;105: 276–282.



567. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, Lichtblau M, Nagel C, Fischer C, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:375–381.
568. Hartopo AB, Anggrahini DW, Nurdiati DS, Emoto N, Dinarti LK. Severe pulmonary hypertension and reduced right ventricle systolic function associated with maternal mortality in pregnant uncorrected congenital heart diseases. *Pulm Circ* 2019; 9:2045894019884516.
569. Li Q, Dimopoulos K, Liu T, Xu Z, Liu Q, Li Y, et al. Peripartum outcomes in a large population of women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1067–1076.
570. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–3241.
571. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, Kempny A, Swan L, Price L, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018;267:79–83.
572. Bertoletti L, Mismetti V, Giannakoulas G. Use of anticoagulants in patients with pulmonary hypertension. *Hamostaseologie* 2020;40:348–355.
573. Freisinger E, Gerst J, Makowski L, Marschall U, Reinecke H, Baumgartner H, et al. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J* 2020;41:4168–4177.
574. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
575. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, Berger RM, Efficace M, Gesang S, et al. Evaluation of Macitentan in patients with Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2019;139:51–63.
576. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:1381–1385.
577. Nashat H, Kempny A, Harries C, Dormand N, Alonso-Gonzalez R, Price LC, et al. A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: A pilot study. *Int J Cardiol* 2020;299:131–135.
578. D'Alto M, Constantine A, Balint OH, Romeo E, Argiento P, Ablonczy L, et al. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *Eur Respir J* 2019;54:1901401.
579. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014;35: 716–724.
580. Savale L, Manes A. Pulmonary arterial hypertension populations of special interest: portopulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Heart J Suppl* 2019;21:K37–K45.
581. Dimopoulos K, Diller GP, Opatowsky AR, D'Alto M, Gu H, Giannakoulas G, et al. Definition and management of segmental pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008587.
582. Amedro P, Gavotto A, Abassi H, Picot MC, Matecki S, Malekzadeh-Milani S, et al. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in univentricular congenital heart disease: the SV-INHIBITION study design. *ESC Heart Fail* 2020;7:747–756.
583. Goldberg DJ, Zak V, Goldstein BH, Schumacher KR, Rhodes J, Penny DJ, et al. Results of the FUEL Trial. *Circulation* 2020;141:641–651.
584. Ridderbos FS, Hagdorn QAJ, Berger RMF. Pulmonary vasodilator therapy as treatment for patients with a Fontan circulation: the Emperor's new clothes? *Pulm Circ* 2018;8:2045894018811148.
585. Dimopoulos K, Muthiah K, Alonso-Gonzalez R, Banner NR, Wort SJ, Swan L, et al. Heart or heart-lung transplantation for patients with congenital heart disease in England. *Heart* 2019;105:596–602.
586. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, Dourado PM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119:1518–1523.
587. Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020;29:190089.
588. Fernandes CJC, Piloto B, Castro M, Gavilanes Oleas F, Alves JL Jr, Lopes Prada LF, et al. Survival of patients with schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2018;51:1800307.
589. Weatherald J, Dorfmueller P, Perros F, Chigna MR, Girerd B, Humbert M, et al. Pulmonary capillary haemangiomatosis: a distinct entity? *Eur Respir Rev* 2020;29:190168.
590. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53:1801887.
591. Montani D, Girerd B, Jais X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017;5:125–134.
592. Perez-Olivares C, Segura de la Cal T, Flox-Camacho A, Nuche J, Tenorio J, Martinez Menaca A, et al. The role of cardiopulmonary exercise test in identifying pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2021;57:2100115.
593. Bergbaum C, Samaranyake CB, Pitcher A, Weingart E, Semple T, Kokosi M, et al. A case series on the use of steroids and mycophenolate mofetil in idiopathic and heritable pulmonary veno-occlusive disease: is there a role for immunosuppression? *Eur Respir J* 2021;57:2004354.
594. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;124:1755–1764.
595. del Cerro Marin MJ, Sabate Rotes A, Rodriguez Ogando A, Mendoza Soto A, Quero Jimenez M, Gavilan Camacho JL, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood. Data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1421–1429.
596. Li L, Jick S, Breitenstein S, Hernandez G, Michel A, Vizcaya D. Pulmonary arterial hypertension in the USA: an epidemiological study in a large insured pediatric population. *Pulm Circ* 2017;7:126–136.



597. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–546.
598. Abman SH, Mullen MP, Sleeper LA, Austin ED, Rosenzweig EB, Kinsella JP, et al. Characterisation of paediatric pulmonary hypertensive vascular disease from the PPHNet Registry. *Eur Respir J* 2021;59:2003337.
599. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019;53:1801916.
600. Haarman MG, Kerstjens-Frederikse WS, Vissia-Kazemier TR, Breeman KTN, Timens W, Vos YJ, et al. The genetic epidemiology of pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* 2020;225:65–73.e65.
601. Levy M, Eyries M, Szezepanski I, Ladouceur M, Nadaud S, Bonnet D, et al. Genetic analyses in a cohort of children with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016;48: 1118–1126.
602. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary hypertension and vascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 2015;42:839–855.
603. van Loon RL, Roofthoof MT, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JL, Blom NA, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: complex presentation and diagnosis. *J Pediatr* 2009;155:176–182.e171.
604. Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EMW, Hillege HL, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2018;32:258–267.
- 604a. Haarman MG, Do JM, Ploegstra MJ, Roofthoof MTR, Vissia-Kazemier TR, Hillege HL, et al. The clinical value of proposed risk stratification tools in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1312–1315.
605. Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM, Ivy DD, Bonnet D, Weintraub RC, et al. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: insights from the Global TOPP Registry (tracking outcomes and practice in paediatric pulmonary hypertension). *Int J Cardiol* 2016;203: 325–330.
606. Ploegstra MJ, Zijlstra WMH, Douwes JM, Hillege HL, Berger RMF. Prognostic factors in pediatric pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;184:198–207.
607. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarie JC, Brand M, Rosenberg D, Barst RJ. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol* 2010;106:1332–1338.
608. Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB, Schokker S, Krishnan U, Roofthoof MTR, et al. Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2159–2169.
609. Ploegstra MJ, Douwes JM, Roofthoof MT, Zijlstra WM, Hillege HL, Berger RM. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;44:1616–1626.
610. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol* 2021;48:595–618.
611. Arjaans S, Haarman MG, Roofthoof MTR, Fries MWF, Kooi EMW, Bos AF, et al. Fate of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia beyond 36 weeks postmenstrual age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021;106: 45–50.
612. Coss KN, Beshish AG, Barton GP, Haraldsdottir K, Levin TS, Tetri LH, et al. Early pulmonary vascular disease in young adults born preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1549–1558.
613. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129:1914–1923.
614. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125:324–334.
615. Ivy D, Bonnet D, Berger R, Meyer G, Baygani S, Li B. Efficacy and safety of tadalafil in a pediatric population with pulmonary arterial hypertension: phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. *Pulm Circ* 2021;11:20458940211024955.
616. Small D, Ferguson-Sells L, Dahdah N, Bonnet D, Landry J, Li B. Pharmacokinetics and safety of tadalafil in a paediatric population with pulmonary arterial hypertension: a multiple ascending-dose study. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:2302–2309.
617. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372–382.
618. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraise A, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:948–955.
619. Berger RM, Haworth SG, Bonnet D, Dulac Y, Fraise A, Galie N, et al. FUTURE-2: results from an open-label, long-term safety and tolerability extension study using the pediatric FormUlation of bosenTan in pULmonary arterial hypeRtEnsiOn. *Int J Cardiol* 2016;202:52–58.
620. Berger RMF, Gehin M, Beghetti M, Ivy D, Kusic-Pajic A, Cornelisse P, et al. A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83: 1734–1744.
621. Ivy D, Beghetti M, Juaneda-Simian E, Miller D, Lukas M, Ioannou C, et al. A randomized study of safety and efficacy of two doses of ambrisentan to treat pulmonary arterial hypertension in pediatric patients aged 8 years up to 18 years. *J Pediatr* 2020;5:100055.
622. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W, Brady D, Calderbank M, Ivy DD. Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:27–34.
623. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197–1208.
624. Hopper RK, Wang Y, DeMatteo V, Santo A, Kawut SM, Elci OU, et al. Right ventricular function mirrors clinical improvement with use of prostacyclin analogues in pediatric pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018;8:2045894018759247.

625. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739–743.
626. Douwes JM, Zijlstra WM, Rosenzweig EB, Ploegstra MJ, Krishnan US, Haarman MG, et al. Parenteral prostanoids in pediatric pulmonary arterial hypertension: start early, dose high, combine. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:227–237.
627. Tella JB, Kulik TJ, McSweeney JE, Sleeper LA, Lu M, Mullen MP. Prostanoids in pediatric pulmonary hypertension: clinical response, time-to-effect, and dose-response. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020944858.
628. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2017;188:24–34.e21.
629. Vayalthrikkovil S, Vorhies E, Stritzke A, Bashir RA, Mohammad K, Kamaluddeen M, et al. Prospective study of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:171–178.
630. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2017;181:12–28.e11.
631. Bermejo J, Gonzalez-Mansilla A, Mombiola T, Fernandez AI, Martinez-Legazpi P, Yotti R, et al. Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: hemodynamic insights and long-term survival. *J Am Heart Assoc* 2021;10: e019949.
632. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, D'Araujo SC, Khaldi A, Zambon A, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;51:1702427.
633. Crawford TC, Leary PJ, Fraser CD III, Suarez-Pierre A, Magruder JT, Baumgartner WA, et al. Impact of the new pulmonary hypertension definition on heart transplant outcomes: expanding the hemodynamic risk profile. *Chest* 2020;157:151–161.
634. O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, Rat-Wirtzler J, Stortecky S, Heg D, et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002358.
635. Vanderpool RR, Saul M, Nourai M, Gladwin MT, Simon MA. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018;3:298–306.
636. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys BG, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993;126:896–904.
637. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:689–695.
638. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, Hill NS, Roberts KE. Pulmonary arterial capacitance is an important predictor of mortality in heart failure with a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3:467–474.
639. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:290–299.
640. Leung CC, Moondra 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;106:284–286.
641. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, Sweitzer NK, O'Meara E, Heitner JF, et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:104–115.
642. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–188.
643. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015;3:9–16.
644. Naeije R, Gerges M, Vachieri JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure. *Circ Heart Fail* 2017;10: e004082.
645. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1718–1734.
646. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, et al. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013;112:1635–1640.
647. Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ Jr. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1424–1430.
648. Lucon A, Oger E, Bedossa M, Boulmier D, Verhoye JP, Eltchaninoff H, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:240–247.
649. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, D'Aloia A, Ferrero V, Cervesato E, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2000;85:204–208.
650. Zuern CS, Eick C, Rizas K, Stoleriu C, Woernle B, Wildhirt S, et al. Prognostic value of mild-to-moderate pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol* 2012;101:81–88.
651. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816–822; discussion 822–813.

652. Chandrashekar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *Lancet* 2009;374:1271–1283.
653. Dreyfus GD, Martin RP, Chan KM, Dulguerov F, Alexandrescu C. Functional tricuspid regurgitation: a need to revise our understanding. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 2331–2336.
654. Muraru D, Parati G, Badano L. The importance and the challenges of predicting the progression of functional tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13: 1652–1654.
655. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP, Fetterly K, et al. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:542–550.
656. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;125:289–297.
657. Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1664–1671.
658. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019;40:689–697.
659. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, Melot C, D'Andrea A, et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:108–115.
660. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Pavelescu A, D'Andrea A, Di Marco GM, et al. A simple echocardiographic score for the diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. *J Cardiovasc Med* 2017;18:237–243.
661. Hoepfer MM, Lam CSP, Vachieri JL, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *Eur Heart J* 2017;38:2869–2873.
662. Churchill TW, Li SX, Curreri L, Zern EK, Lau ES, Liu EE, et al. Evaluation of 2 existing diagnostic scores for heart failure with preserved ejection fraction against a comprehensively phenotyped cohort. *Circulation* 2021;143:289–291.
663. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;138:861–870.
664. Andersen MJ, Ersboll M, Bro-Jeppesen J, Gustafsson F, Hassager C, Kober L, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2012;5:444–451.
665. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail* 2015;8:41–48.
666. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588–595.
667. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013;127:55–62.
668. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation* 2019;140:353–365.
669. Baratto C, Caravita S, Soranna D, Faini A, Dewachter C, Zambon A, et al. Current limitations of invasive exercise hemodynamics for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2021;14:e007555.
670. 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;42:1083–1091.
671. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grunig E, Saggar R, Lancellotti P, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013;128:1470–1479.
672. Maor E, Grossman Y, Balmor RG, Segel M, Fefer P, Ben-Zekry S, et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2015;17:151–158.
673. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014;7:116–122.
674. Borlaug BA. Invasive assessment of pulmonary hypertension: time for a more fluid approach? *Circ Heart Fail* 2014;7:2–4.
675. Selim AM, Wadhvani L, Burdorf A, Raichlin E, Lowes B, Zolty R. Left ventricular assist devices in pulmonary hypertension group 2 with significantly elevated pulmonary vascular resistance: a bridge to cure. *Heart Lung Circ* 2019;28:946–952.
676. Al-Kindi SG, Farhoud M, Zacharias M, Ginwalla MB, ElAmm CA, Benatti RD, et al. Left ventricular assist devices or inotropes for decreasing pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension listed for heart transplantation. *J Card Fail* 2017;23:209–215.
677. Imamura T, Chung B, Nguyen A, Rodgers D, Sayer G, Adatya S, et al. Decoupling between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary capillary wedge pressure as a prognostic factor after continuous flow ventricular assist device implantation. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003882.
678. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, Milo-Cotter O, Krakover R, Kobrin I, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension—a multi-center randomized study. *Cardiology* 2008;109:273–280.
679. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;116:1555–1562.
680. Dumitrescu D, Seck C, Mohle L, Erdmann E, Rosenkranz S. Therapeutic potential of sildenafil in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2012;154:205–206.
681. Wu X, Yang T, Zhou Q, Li S, Huang L. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;16:444–453.



- <sup>682</sup>. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461.
- <sup>683</sup>. Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, Weber T, Ammer M, Eichinger J, et al. Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-trial). *Heart Lung Circ* 2017;26:433–441.
- <sup>684</sup>. Vachieri JL, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutrya M, Lack G, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018;51: 1701886.
- <sup>685</sup>. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:2565–2573.
- <sup>686</sup>. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124:164–174.
- <sup>687</sup>. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, Orlova K, Ten Freyhaus H, Hellmich M, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2019;283:152–158.
- <sup>688</sup>. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ, Kaye DM, Gustafsson F, Hasenfubeta G, et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2539–2550.
- <sup>689</sup>. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, Cutlip DE, Debonnaire P, Fail PS, et al. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet* 2022;399:1130–1140.
- <sup>690</sup>. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, Bugger H, Burkhoff D, Bruch L, et al. Latent pulmonary vascular disease may alter the response to therapeutic atrial shunt device in heart failure. *Circulation* 2022;145:1592–1604.
- <sup>691</sup>. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453–461.
- <sup>692</sup>. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1891–1901.
- <sup>693</sup>. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, et al. Lower rates of heart failure and all-cause hospitalizations during pulmonary artery pressure-guided therapy for ambulatory heart failure: one-year outcomes from the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail* 2020;13:e006863.
- <sup>694</sup>. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;398:991–1001.
- <sup>695</sup>. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, et al. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF trial. *Circulation* 2021;143:1673–1686.
- <sup>696</sup>. Tran JS, Havakuk O, McLeod JM, Hwang J, Kwong HY, Shavelle D, et al. Acute pulmonary pressure change after transition to sacubitril/valsartan in patients with heart failure reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2021;8:1706–1710.
- <sup>697</sup>. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337–341.
- <sup>698</sup>. Wachter R, Fonseca AF, Balas B, Kap E, Engelhard J, Schlienger R, et al. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany. *Eur J Heart Fail* 2019;21:588–597.
- <sup>699</sup>. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, Biaggi P, Hurlimann D, Kretschmar O, et al. Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart* 2012;98:126–132.
- <sup>700</sup>. Tigges E, Blankenberg S, von Bardeleben RS, Zurn C, Bekeredjian R, Ouarrak T, et al. Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2018;20:585–594.
- <sup>701</sup>. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, Sanchez-Fernandez PL, Castano M, Segovia-Cubero J, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2018;39:1255–1264.
- <sup>702</sup>. Chorin E, Rozenbaum Z, Topilsky Y, Konigstein M, Ziv-Baran T, Richert E, et al. Tricuspid regurgitation and long-term clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:157–165.
- <sup>703</sup>. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letourneau T, Suri RM, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1185–1194.
- <sup>704</sup>. Lurz P, Orban M, Besler C, Braun D, Schlotter F, Noack T, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J* 2020;41:2785–2795.
- <sup>705</sup>. Brener MI, Lurz P, Hausleiter J, Rodes-Cabau J, Fam N, Kodali SK, et al. Right ventricular-pulmonary arterial coupling and afterload reserve in patients undergoing transcatheter tricuspid valve repair. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:448–461.
- <sup>706</sup>. Cao JY, Wales KM, Cordina R, Lau EMT, Celermajer DS. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;273:213–220.
- <sup>707</sup>. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219–224.
- <sup>708</sup>. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107: 1193–1198.
- <sup>709</sup>. Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE. Precapillary pulmonary hypertension and sleep disordered breathing: is there a link? *Respiration* 2017;93:65–77.
- <sup>710</sup>. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, et al. Consensus statement on chronic



- and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2005;6:147–157.
711. Freitas CSC, Baldi BC, Jardim C, Araujo MS, Sobral JB, Heiden GI, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioliomyomatosis: prevalence, severity and the role of carbon monoxide diffusion capacity as a screening method. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:74.
712. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021;58:2100944.
713. Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, Grunig E, Huscher D, Pittrow D, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021;58:2101483.
714. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Duclon A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–194.
715. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–752.
716. Medrek SK, Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Kak A, Pandit LM. Admission for COPD exacerbation is associated with the clinical diagnosis of pulmonary hypertension: results from a Retrospective Longitudinal Study of a Veteran Population. *COPD* 2017;14:484–489.
717. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158–164.
718. Vizza CD, Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D, Benjamin N, Olsson KM, et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD: results from COMPERA. *Chest* 2021;160:678–689.
719. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, Lamia B, Montani D, Canuet M, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1009–1018.
720. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary vascular involvement in COPD - is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1000–1011.
721. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:373–380.
722. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–1536.
723. Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S, Iversen M, Steinbruchel D, Bogelund Andersen C. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:347–354.
724. Bunel V, Guyard A, Dauriat G, Danel C, Montani D, Gauvain C, et al. Pulmonary arterial histologic lesions in patients with COPD with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2019;156:33–44.
725. Kovacs G, Avian A, Douschan P, Foris V, Olschewski A, Olschewski H. Patients with pulmonary arterial hypertension less represented in clinical trials - who are they and how are they? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:A3979.
726. Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaro J, Roque-Figuls M, Moises J, Vasconcello-Castillo L, et al. Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2021;30:200321.
727. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;102:1305–1310.
728. Bax S, Bredy C, Kempny A, Dimopoulos K, Devaraj A, Walsh S, et al. A stepwise composite echocardiographic score predicts severe pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease. *ERJ Open Res* 2018;4:00124-2017.
729. Bax S, Jacob J, Ahmed R, Bredy C, Dimopoulos K, Kempny A, et al. Right ventricular to left ventricular ratio at CT pulmonary angiogram predicts mortality in interstitial lung disease. *Chest* 2020;157:89–98.
730. Chin M, Johns C, Currie BJ, Weatherley N, Hill C, Elliot C, et al. Pulmonary artery size in interstitial lung disease and pulmonary hypertension: association with interstitial lung disease severity and diagnostic utility. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:53.
731. Kiely DG, Levin D, Hassoun P, Ivy DD, Jone PN, Bwika J, et al. Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ* 2019;9:2045894019841990.
732. Johns CS, Rajaram S, Capener DA, Oram C, Elliot C, Condliffe R, et al. Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2018;28:1438–1448.
733. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010;104:121–126.
734. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021;384:325–334.
735. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:252–257.
736. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42:982–992.
737. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
738. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600–607.

739. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619–628.
740. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:641–649.
741. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:293–300.
742. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;9:268–275.
743. Vitulo P, Stanziola A, Confalonieri M, Libertucci D, Oggionni T, Rottoli P, et al. Sildenafil in severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled multicenter clinical trial. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:166–174.
744. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75–81.
745. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:92–99.
746. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–628.
747. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;379: 1722–1731.
748. Corte TJ, Keir CJ, Dimopoulos K, Howard L, Corris PA, Parfitt L, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:208–217.
749. Han MK, Bach DS, Hagan PG, Yow E, Flaherty KR, Toews GB, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013;143:1699–1708.
750. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild-to-moderate restriction. *Eur Respir J* 2015;46:1370–1377.
751. Nathan SD, Tapson VF, Elwing J, Rischard F, Mehta J, Shapiro S, et al. Efficacy of inhaled treprostinil on multiple disease progression events in patients with pulmonary hypertension due to parenchymal lung disease in the INCREASE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:198–207.
752. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:957–967.
753. Hoeper MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2015;10:e0141911.
754. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2018;16:1040–1051.
755. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016;14: 121–128.
756. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:325–331.
757. Narechania S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. *Pulm Circ* 2020;10: 2045894019882620.
758. Xi XY, Gao W, Gong JN, Guo XJ, Wu JY, Yang YH, et al. Value of (18)F-FDG PET/CT in differentiating malignancy of pulmonary artery from pulmonary thromboembolism: a cohort study and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35: 1395–1403.
759. Lasch F, Karch A, Koch A, Derlin T, Voskrebenezov A, Alsady TM, et al. Comparison of MRI and VQ-SPECT as a screening test for patients with suspected CTEPH: CHANGE-MRI study design and rationale. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:51.
760. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One* 2012;7:e41603.
761. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, Egenlauf B, Harutyunova S, Eichstaedt CA, et al. Supervised exercise training in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension as early follow-up treatment after pulmonary endarterectomy: a prospective cohort study. *Respiration* 2020;99:577–588.
762. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, Ruggiero A, Villar SS, Cannon JE, et al. A multi-center study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2020;18:114–122.
763. Humbert MS, Simonneau G, Pittrow D, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Langleben D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022;41:716–721.
764. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomo A, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med* 2019;171: 685–694.
765. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132: 1365–1371.
766. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Niznansky M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:1275–1287.
767. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103; discussion 103.
768. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, Kolmel S, Liebetrau C, Konstantinides S, et al. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:250–258.

769. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016;133:859–871.
770. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, Ali S, Amaral-Almeida L, Cannon JE, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020;56:1902096.
771. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:1379–1387.
772. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, Grazioli V, Pin M, Valentini A, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1005–1011.
773. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, Thompson AAR, Elliot CA, Hurdman J, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018;52:1800589.
774. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014;44:1635–1645.
775. 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;369:319–329.
776. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:239–248.
777. 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;5:785–794.
778. Jais 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;52:2127–2134.
779. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922–927.
780. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res* 2021;7:00850–02020.
781. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1802095.
782. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, Norwa J, Dobosiewicz A, Pilka M, et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Circ J* 2017;81: 552–557.
783. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;43:1394–1402.
784. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756–762.
785. Kriebbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, Barde MA, Aijnwojner R, Wolter JS, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Biomarkers* 2020;25:578–586.
786. Kriebbaum SD, Scherwitz L, Wiedenroth CB, Rudolph F, Wolter JS, Haas M, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and copeptin as indicators of disease severity and therapy response in CTEPH. *ERJ Open Res* 2020;6:00356-02020.
787. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26:160119.
788. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, Patel MP, Poch D, Kim NH. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interv Cardiol Clin* 2018;7:103–117.
789. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748–755.
790. Ogawa A, Matsubara H. After the dawn-balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2018;82:1222–1230.
791. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithecker 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* 2017;49:1602409.
792. Roller FC, Kriebbaum S, Breithecker A, Liebetrau C, Haas M, Schneider C, et al. Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Radiol* 2019;29:1565–1573.
793. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012;76:485–488.
794. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e004029.
795. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, Ishiguro H, Shimura N, Fukuda K, et al. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2016;134: 2030–2032.



796. Ejiri K, Ogawa A, Fujii S, Ito H, Matsubara H. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005884.
797. Shimokawahara H, Ogawa A, Mizoguchi H, Yagi H, Ikemiyagi H, Matsubara H. Vessel stretching is a cause of lumen enlargement immediately after balloon pulmonary angioplasty: intravascular ultrasound analysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006010.
798. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med* 2022. doi:10.1016/S2213-2600(22)00214-4.
799. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, Breithecker A, Haas M, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ* 2018;8:2045893217753122.
800. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, Edemskiy A, Ponomarev D, Shabanov V, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:916–926.
801. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Robbins IM, Kerr KM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:595–600.
802. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;123:338–343.
803. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:85–91.
804. Araszkiwicz A, Darocha S, Pietrasik A, Pietura R, Jankiewicz S, Banaszkiwicz M, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2019;278:232–237.
805. Shimura N, Kataoka M, Inami T, Yanagisawa R, Ishiguro H, Kawakami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol* 2015;183:138–142.
806. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results From the UK National Cohort. *Circulation* 2016;133:1761–1771.
807. Wiedenroth CB, Liebetau C, Breithecker A, Guth S, Lautze HJ, Ortman E, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:591–596.
808. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grunig E, Held M, Halank M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J* 2018;52:1800248.
809. Benza RL, Farber HW, Frost A, Grunig E, Hoeper MM, Busse D, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:836–843.
810. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–710.
811. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;99:1415–1420.
812. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018;8:2045894018783996.
813. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA* 2012;307:1254–1256.
814. Savale L, Habibi A, Lionnet F, Maitre B, Cottin V, Jaïs X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of precapillary pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Eur Respir J* 2019;54:1900585.
815. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Kato GJ, Gordeuk VR, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood* 2011;118:855–864.
816. Turpin M, Chantalat-Augere C, Parent F, Driss F, Lionnet F, Habibi A, et al. Chronic blood exchange transfusions in the management of pre-capillary pulmonary hypertension complicating sickle cell disease. *Eur Respir J* 2018;52:1800272.
817. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886–895.
818. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of beta-thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthal study. *Circulation* 2014;129:338–345.
819. Jaïs X, loos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:1031–1034.
820. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J* 2010;35:1396–1406.
821. Takanashi S, Akiyama M, Suzuki K, Otomo K, Takeuchi T. IgG4-related fibrosing mediastinitis diagnosed with computed tomography-guided percutaneous needle biopsy: two case reports and a review of the literature. *Medicine* 2018;97:e10935.
822. Montani D, Achouh L, Marcelin AG, Viard JP, Hermine O, Canioni D, et al. Reversibility of pulmonary arterial hypertension in HIV/HHV8-associated Castleman's disease. *Eur Respir J* 2005;26:969–972.
823. Jouve P, Humbert M, Chauveheid MP, Jaïs X, Papo T. POEMS syndrome-related pulmonary hypertension is steroid-responsive. *Respir Med* 2007;101:353–355.
824. Savale L, Huitema M, Shlobin O, Kouranos V, Nathan SD, Nunes H, et al. WASOG statement on the diagnosis



- and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2022;31:210165.
- <sup>825</sup> Bandyopadhyay D, Humbert M. An update on sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:582–590.
- <sup>826</sup> Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, Engel PJ, Stewart JI, Lower EE, et al. Riociguat for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: results of a 1-year double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2022;161:448–457.
- <sup>827</sup> Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012;142: 1150–1157.
- <sup>828</sup> Jutant EM, Jais X, Girerd B, Savale L, Chigna MR, Perros F, et al. Phenotype and outcomes of pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis type 1. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:843–852.
- <sup>829</sup> Oliveros, E, Vaidya, A. Metabolic disorders of pulmonary hypertension. *Adv Pulm Hypertens* 2021;20:35–39.
- <sup>830</sup> Humbert M, Labrune P, Simonneau G. Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 2002;161:S93–S96.
- <sup>831</sup> Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely DG. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2013;37: 281–290.
- <sup>832</sup> Edmonston DL, Parikh KS, Rajagopal S, Shaw LK, Abraham D, Grabner A, et al. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2020; 75:713–724.
- <sup>833</sup> Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohe C, Nickenig G, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One* 2012;7:e35310.
- <sup>834</sup> Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;28:180065.
- <sup>835</sup> Seferian A, Steriade A, Jais X, Planche O, Savale L, Parent F, et al. Pulmonary hypertension complicating fibrosing mediastinitis. *Medicine* 2015;94:e1800.
- <sup>836</sup> Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, Padilla M, Gibson KF, Lower EE, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest* 2014;145:810–817.
- <sup>837</sup> Humbert MG, Galié N, Meszaros G. Competency requirements for ERN-lung PH centres. <https://ern-lung.eu/inhalt/wp-content/uploads/2020/10/PH-MCC.pdf>. (24 June 2022, date last accessed 22 July 2022).
- <sup>838</sup> Doyle-Cox C, Nicholson G, Stewart T, Gin-Sing W. Current organization of specialist pulmonary hypertension clinics: results of an international survey. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019855611.
- <sup>839</sup> Saunders H, Helgeson SA, Abdelrahim A, Rottman-Pietrzak K, Reams V, Zeiger TK, et al. Comparing diagnosis and treatment of pulmonary hypertension patients at a pulmonary hypertension center versus community centers. *Diseases* 2022;10:5.
- <sup>840</sup> European Reference Network. Clinical Patient Management System (CPMS). <https://ern-euro-nmd.eu/clinical-patient-management-system/> (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
- <sup>841</sup> ERS. Continuing Professional Development - Pulmonary Vascular Diseases. <https://www.ersnet.org/wp-content/uploads/2021/02/Continuing-professional-development-Pulmonary-Vascular-Diseases.pdf> (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
- <sup>842</sup> Tanner FC, Brooks N, Fox KF, Goncalves L, Kearney P, Michalis L, et al. ESC core curriculum for the cardiologist. *Eur Heart J* 2020;41:3605–3692.
- <sup>843</sup> Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505–1535.
- <sup>844</sup> Google Maps. ERN-LUNG reference centres. <https://www.google.com/maps/d/%2520viewer?mid=1VVJW2YWYN1q6NYMWPdk78nltgTOptt4C&ll=50.87885300000014,4.674352999999955&z=8> (24 March 2022, date last accessed 22 July 2022).
- <sup>845</sup> Giri PC, Stevens GJ, Merrill-Henry J, Oyoyo U, Balasubramanian VP. Participation in pulmonary hypertension support group improves patient-reported health quality outcomes: a patient and caregiver survey. *Pulm Circ* 2021;11:20458940211013258.
- <sup>846</sup> Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, Cameron D, Cataliotti L, Coles CE, et al. The requirements of a specialist breast centre. *Breast* 2020;51:65–84.
- <sup>847</sup> Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:4–13.
- <sup>848</sup> Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the UK after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948–957.
- <sup>849</sup> Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252–263.
- <sup>850</sup> Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23: 494–495.
- <sup>851</sup> Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, et al. 2020 Update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:224–233.
- <sup>852</sup> Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, Burri H, Vernooy K, Blomstrom-Lundqvist C, et al. European Society of Cardiology quality indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace* 2022;24:165–172.
- <sup>853</sup> Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–3520.
- <sup>854</sup> Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42: 1289–1367.
- <sup>855</sup> Batra G, Aktaa S, Wallentin L, Maggioni AP, Wilkinson C, Casadei B, et al. Methodology for the development of international clinical data standards for common cardiovascular conditions: European Unified Registries for Heart Care Evaluation and Randomised Trials (EuroHeart). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021. doi:10.1093/ehjqcco/qcab052. Epub ahead of print.