



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y
PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR”**

Requisito previo para optar por el título de médico

Modalidad: Artículo Científico

Autor: Pita Cárdenas, Roberto Javier

Tutor: Dr. Esp. Arias Calvache, Washington David

Ambato-Ecuador

Julio 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Artículo Científico sobre el tema:

“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR” desarrollado por Pita Cárdenas Roberto Javier, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Julio 2023

EL TUTOR

Arias Calvache, Washington David

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión “**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR** ” como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, Julio 2023

EL AUTOR

Pita Cárdenas, Roberto Javier

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dr. Esp. Arias Calvache Washington David con CC: 1716041916 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Julio 2023

.....

Arias Calvache, Washington David

CC: 1716041916

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Pita Cárdenas Roberto Javier con CC: 1724408123 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Julio 2023

.....

Pita Cárdenas, Roberto Javier

CC: 1724408123

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: "**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR**", del estudiante Roberto Javier Pita Cárdenas de la Carrera de Medicina.

Ambato, Julio 2023

Parar su constancia firma

.....

Presidente

.....

1er Vocal

.....

2 do Vocal



11-05-2023

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar

ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea)

Asociación Latinoamérica para el Avance de las Ciencias, ALAC

Editorial

Ciudad de México, México

Código postal 06000

CERTIFICADO DE APROBACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Por la presente se certifica que el artículo titulado:

**Actualización en el Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la
Hipertensión Pulmonar**

de los autores:

Roberto Javier Pita Cárdenas
Washington David Arias Calvache

Ha sido

Arbitrado por pares Académicos mediante el sistema doble ciego y aprobado para su
publicación.

El artículo será publicado en la edición mayo-junio, 2023, Volumen 7,
Número 3. Verificable en nuestra plataforma: <http://ciencialatina.org/>

Dr. Francisco Hernández García,
Editor en Jefe

Para consultas puede contactar directamente al editor de la revista editor@ciencialatina.org
o al correo: postulaciones@ciencialatina.org



International Journal Impact Factor



DEDICATORIA

Este trabajo dedico a:

Mis padres: Mónica y Robert, quienes me han inculcado sus valores, brindado su amor día a día constituyéndose en mi apoyo y sostén en todo este arduo camino lleno de alegrías y vicisitudes de la carrera.

Mis hermanas, Daniela y María José que me han apoyado directa e indirectamente en todo momento de mi carrera

Mis abuelos, tíos y tías que me brindaron sus anhelos y bendiciones cada día para poder cumplir mis objetivos y convertirme en un mejor ser humano cada día y en un gran profesional a futuro

Pita Cárdenas, Roberto Javier

AGRADECIMIENTO

Inicio agradeciendo a Dios por permitirme estar con vida y salud en este importante momento de mi vida. Gracias a mi familia por su acompañamiento, en especial a mis padres quienes me brindan su sabiduría, amor y apoyo incondicional; a mi tutor el Dr. Esp. Washington Arias por su valioso tiempo y guía para la elaboración de este trabajo de investigación, a todos mis docentes que impartieron su conocimiento teórico y práctico en el proceso de mi formación académica y a mi preciada institución la Universidad Técnica de Ambato que me brindó las herramientas necesarias para cumplir este sueño.

Pita Cárdenas, Roberto Javier

“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ”

RESUMEN

Introducción: La hipertensión pulmonar es un síndrome agudo o crónico de causas multifactoriales que afecta las presiones arteriales pulmonares con repercusiones cardíacas de alta morbimortalidad. Con el avance tecnológico y diagnóstico se ha convertido en una patología relativamente frecuente, sin embargo, en países en vías de desarrollo se sigue diagnosticando tardíamente por los altos costos y poco acceso a un diagnóstico y tratamiento específicos manteniéndose aún como un síndrome raro de mal pronóstico a corto plazo sin tratamiento oportuno lo que acarrea un problema de salud pública. La actualidad médica busca una mayor objetividad diagnóstica que clasifique adecuadamente la patología, además de tratamientos específicos que logren frenar el deterioro clínico y aumente el tiempo de supervivencia. Objetivo: Sistematizar las nuevas actualizaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la hipertensión pulmonar. Métodos: Se efectuó una revisión bibliográfica de carácter descriptivo y retrospectivo acerca de documentos publicados por sociedades científicas que detallan actualizaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la hipertensión pulmonar. Se localizaron documentos bibliográficos publicados en los últimos 5 años, desde el 2018 en adelante por medio de varias fuentes documentales como artículos científicos relevantes, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metaanálisis de alta relevancia científica tanto en páginas de en idioma inglés como en español, en diferentes bases de datos como: Dialnet, Pubmed, Scielo, The New England Journal of Medicine, Medline, Mediagraphic, Science Direct y Oxford Academic. Resultados: La hipertensión pulmonar tiene una prevalencia en la población mundial del 1% que aumenta al 10% en personas mayores de 65 años. Mas del 80 % viven en países en vías de desarrollo. En el Ecuador 7 por cada millón de habitantes presentan la patología. El tiempo promedio entre el inicio sintomatológico y el diagnóstico es de 2 años. Un Metaanálisis demostró una disminución del 38 % en el riesgo de deterioro

clínico en favor de la terapia combinada frente a la monoterapia, sin embargo, la reducción del riesgo era de eventos no fatales mas no de la mortalidad. Conclusiones: Globalmente y pese al advenimiento del desarrollo médico tecnológico la hipertensión pulmonar sigue catalogada como una patología rara, de mala evolución clínica y mal pronóstico. Las patologías cardíacas izquierdas corresponden la causa más frecuente. El diagnóstico precoz corresponde el pilar fundamental que modifica el pronóstico de la enfermedad, logrando aumentar las tasas de supervivencia. La terapia oral combinada ha demostrado ser la más eficaz frente a la monoterapia. La elaboración y actualización de protocolos diagnósticos y terapéuticos han permitido un mejor manejo de la patología en países desarrollados logrando establecer un modelo guía para países en desarrollo que buscan diagramar guías prácticas clínicas a implementar en su población.

PALABRAS CLAVES: HIPERTENSIÓN PULMONAR, HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR, PRONÓSTICO, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, ACTUALIZACIÓN.

"UPDATE ON THE DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS OF PULMONARY HYPERTENSION"

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary hypertension is an acute or chronic syndrome of multifactorial causes that affects pulmonary arterial pressures with cardiac repercussions of high morbidity and mortality. With technological and diagnostic advances, it has become a relatively frequent pathology; however, in developing countries it continues to be diagnosed late due to high costs and poor access to specific diagnosis and treatment, remaining a rare syndrome with poor short-term prognosis without timely treatment, which causes a public health problem. The current medical situation seeks greater diagnostic objectivity to adequately classify the pathology, as well as specific treatments to slow down clinical deterioration and increase survival time. Objective: To systematize new updates on the diagnosis, treatment and prognosis of pulmonary hypertension. Methods: A descriptive and retrospective bibliographic review of documents published by scientific societies detailing updates on the diagnosis, treatment and prognosis of pulmonary hypertension was carried out. Bibliographic documents published in the last 5 years, from 2018 onwards were located through various documentary sources such as relevant scientific articles, clinical practice guidelines, systematic reviews and meta-analyses of high scientific relevance in both English and Spanish language pages, in different databases such as: Dialnet, Pubmed, Scielo, The New England Journal of Medicine, Medline, Mediagraphic, Science Direct and Oxford Academic. Results: Pulmonary hypertension has a prevalence in the world population of 1%, which increases to 10% in people over 65 years of age. More than 80% live in developing countries. In Ecuador, 7 per million inhabitants present the pathology. The average time between the onset of symptoms and diagnosis is 2 years. A meta-analysis showed a 38% decrease in the risk of clinical deterioration in favor of combination therapy versus monotherapy; however, the risk reduction was of non-fatal events but not of mortality. Conclusions: Overall and despite the advent of technological medical

development, pulmonary hypertension continues to be classified as a rare pathology, with poor clinical evolution and poor prognosis. Left heart pathologies are the most frequent cause. Early diagnosis is the fundamental pillar that modifies the prognosis of the disease, increasing survival rates. Combined oral therapy has proven to be the most effective therapy compared to monotherapy. The elaboration and updating of diagnostic and therapeutic protocols have allowed a better management of the pathology in developed countries, establishing a guiding model for developing countries seeking to draw up practical clinical guidelines to be implemented in their population.

KEYWORDS: PULMONARY HYPERTENSION, PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION, PROGNOSIS, DIAGNOSIS, TREATMENT, UPDATE.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) no se la cataloga como una enfermedad, sino más bien un síndrome agudo o crónico de causas multifactoriales que provoca elevación de la presión arterial de la circulación pulmonar. Actualmente con el avance tecnológico en métodos diagnósticos se ha convertido en una patología relativamente frecuente, sin embargo, a nivel mundial en países en vías de desarrollo se sigue diagnosticando tardíamente a producto de la inespecificidad del cuadro clínico y los altos costos a exámenes complementarios y tratamiento específico con lo que se sigue catalogando como una síndrome raro con alta morbilidad y mortalidad a corto plazo sin tratamiento oportuno lo que acarrea un problema de salud pública para las entidades gubernamentales de cada país (1) (2).

Anteriormente se definía a la hipertensión pulmonar como la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mm Hg más una presión en cuña de la arteria pulmonar ≤ 15 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood mediante la medición hemodinámica por cateterismo cardíaco derecho, sin embargo, durante el sexto simposio mundial sobre hipertensión pulmonar realizado en Niza-Francia en el 2018 se redefinió la HP a la PAPm ≥ 20 mm Hg en reposo y RVP ≥ 3 Unidades Wood, con la señalización de que la nueva definición no cambiaba criterio para el inicio de la terapia de la patología (3) (4).

A nivel mundial y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima una prevalencia de 1 % de la población mundial con HP, con un aproximado de 15 – 50 casos por millón de habitantes, de los cuales, 6 por cada millón tiene hipertensión pulmonar idiopática y 15 por cada millón hipertensión pulmonar asociada a otras patologías. El rango etario más afectado es en aquellos por sobre los 65 años de edad dado que las patologías pulmonares (grupo 3) y cardíacas izquierdas (grupo 2), principales causantes del síndrome son más frecuentes en este grupo, siendo la cardiopatía izquierda y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como las más comunes (1) (4) (6) (21).

De acuerdo con el último registro latinoamericano de datos de pacientes con hipertensión pulmonar (RELAHP II), la HP afecta en su mayoría a adultos jóvenes con una media de edad de 42, 2 años con predominio del género femenino por sobre el masculino en una relación 3 a 1. El grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar (HAP)) abarca el mayor número de casos con un 63 %, seguido del grupo 4 (HP por tromboembolismo crónico) con un 30 %. Según la clase

funcional OMS el estadio II representa un 46,4 %, seguido del estadio III con el 33,5 % y finalmente la clase I con 14,1 % y clase IV con el 6 %. La causa más frecuente es la hipertensión arterial pulmonar idiopática en un 40 % seguido de las cardiopatías congénitas con el 30 %. En la Red Colombiana de Hipertensión Pulmonar (HAPred.co) el grupo 1 representa el 63,8 % de los casos seguido del grupo 4 con el 35,7%. La clase funcional OMS tipo III con un 40 % es más frecuente seguido de la de tipo II con el 35,9 %. La causa más frecuente es la cardiopatía congénita con 52 % y luego la HAP idiopática con el 25 % (2).

En el Ecuador, existen pocos estudios estadísticos acerca de la hipertensión pulmonar. Según últimos datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) del 2015, existen 7 por cada millón de personas con HP, y dado los altos costos a equipos diagnósticos y tratamiento específico se la ha catalogado como una enfermedad rara y catastrófica, originando un serio problema de salud pública (5).

METODOLOGÍA

Se efectuó una revisión bibliográfica de carácter descriptivo y retrospectivo acerca de documentos publicados por sociedades científicas que detallan las actualizaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la hipertensión pulmonar. Para la localización de los documentos bibliográficos publicados en los últimos 5 años, desde el 2018 en adelante se revisaron varias fuentes documentales considerando palabras clave como: hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, pronóstico, diagnóstico, tratamiento y actualización, para lograr identificar artículos científicos relevantes, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metaanálisis de alta relevancia científica tanto en páginas de en idioma inglés como en español, en diferentes bases de datos como: Dialnet, Pubmed, Scielo, The New England Journal of Medicine, Medline, Mediagraphic, Science Direct, Oxford Academic, con el uso de descriptores tanto en el idioma inglés como español. El muestreo final de todas las bases de datos investigadas fueron 25, de las cuales 16 son en español y 9 en inglés.

DESARROLLO

Fisiopatológicamente la hipertensión pulmonar se caracteriza por un conjunto de pasos cíclicos que culminan en la complicación más frecuente de la enfermedad como lo es la insuficiencia cardíaca derecha o cor pulmonale. Inicialmente se produce una disfuncionalidad de causa genética autosómica dominante (mutación del gen que codifica el receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2) o adquirida a nivel del endotelio pulmonar por parte los agentes

vasoactivos, como endotelina 1, prostaciclina y óxido nítrico conllevando un predominio por la vasoconstricción, proliferación y trombosis vascular. La cronicidad de estos cambios produce remodelación en la pared de las arterias pulmonares, específicamente una hipertrofia del músculo liso vascular y el consecuente aumento de la presión de la arteria pulmonar. Al aumentar la resistencia vascular periférica pulmonar provoca que el ventrículo derecho se sujete a cambios vasculares tales como aumento de la poscarga que origina a largo plazo hipertrofia, dilatación de cavidades, depósito de grasa, fibrosis y una inevitable insuficiencia cardíaca (6) (7) (8) (10) (11) (15) (23).

De acuerdo a la ESC/ERS (European Society of Cardiology/ European Respiratory Society) del 2022, se establece una clasificación categorizando entidades clínicas asociadas a la hipertensión pulmonar, basándose además en la fisiopatología, cuadro clínico, hemodinamia y estrategias terapéuticas de cada una, categorizándola en 5 grupos: el grupo 1 denominado hipertensión arterial pulmonar (HAP), siendo más común la de tipo idiopática, el grupo 2 secundario a cardiopatía izquierda, el grupo 3 producto de enfermedad pulmonar y/o hipoxemia crónica, el grupo 4 debido a tromboembolismo crónico obstrucción vascular y finalmente el grupo 5 secundario a causas multifactoriales o mecanismos desconocidos. En esta nueva clasificación se han incorporado al grupo 1 aquellos con HP que presenten características de afectación venosa o capilar y la HP persistente del neonato; y a su vez, al grupo idiopático, los subgrupos respondedores agudos y no respondedores a pruebas de vasorreactividad, las cuales se realizan con agentes vasodilatadores selectivos pulmonares de acción rápida de comienzo y finalización, entre los más utilizados es el óxido nítrico inhalado. Estas pruebas se las realiza durante el cateterismo cardíaco diagnóstico y permiten identificar a los pacientes que puedan beneficiarse con tratamiento de calcioantagonistas a largo plazo (4).

Grupo 1: Prevalencia rara. El subtipo idiopático es el más común con un 50 – 60 % de los casos, de los cuales los no respondedores a vasorreactividad son más del 90 % mientras que los respondedores a vasorreactividad son menos del 10%. El siguiente subtipo son los asociados a enfermedades del tejido conectivo en mayor grado, la esclerosis sistémica y lupus eritematoso sistémico. La HAP por uso de drogas como las metanfetaminas tienen una asociación definitiva mientras aquellas con asociación probable son la cocaína, L-triptofno, tricloroetileno, entre otros. Otras causas asociadas son infección por VIH, hipertensión portal y esquistosomiasis.

Grupo 2: Prevalencia muy común y alta mortalidad. Tiene una prevalencia del 65 – 80 % de los casos de HP, de los cuales más del 80% superan los 65 años de edad. El diagnóstico de HP ocurre en un 60 – 70% en pacientes con valvulopatía mitral grave y en un 50% en aquellos con estenosis aortica. La prevalencia de HP es del 40 – 72 % en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida y del 36 - 83 % en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección

conservada.

Grupo 3: Prevalencia común. Es frecuente en pacientes con EPOC y/o Enfisema, enfermedad pulmonar intersticial o combinación de fibrosis pulmonar con enfisema.

Grupo 4: Prevalencia rara. El número de casos diagnosticados con HP tromboembólica crónica obstrucción vascular va en aumento gracias a la realización de un cribado más temprano y objetivo en pacientes con factores de riesgo o que mantienen disnea crónica tras una embolia pulmonar.

Grupo 5: Prevalencia rara. Los trastornos hematológicos (Anemia falciforme, talasemia, leucemia mieloide crónica, esferocitosis) y sistémicos (Sarcoidosis, Neurofibromatosis tipo I) son las causas más frecuentes (4).

Diagnóstico, Riesgo y Pronóstico

La problemática de la hipertensión pulmonar radica en el momento del diagnóstico. A lo largo del tiempo se la ha catalogado como una patología rara, dado su infradiagnóstico o diagnóstico tardío lo que repercute a priori en un mal pronóstico de la enfermedad. Estudios clínicos aleatorizados a nivel mundial han demostrado que el promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 2 años, un rango de tiempo más que necesario para el empeoramiento clínico y desenlace fatal de la patología. (4) (6) (9) (23).

La estrategia diagnóstica actual se basa en dos objetivos, el primero busca crear una sospecha diagnóstica temprana gracias a pruebas bioquímicas e imagenológicas clásicas no invasivas con la consigna de diagnosticar a pacientes asintomáticos con factores de riesgo o apresurar el traslado a centros especializados de pacientes con una HP grave para realización de pruebas adicionales que definan el origen y gravedad del síndrome; el segundo objetivo trata de identificar aquella patología subyacente con la finalidad de garantizar una correcta clasificación que permita brindar un tratamiento objetivo e idóneo con la finalidad de mejorar el pronóstico de supervivencia, manteniendo al paciente en el rango de bajo riesgo (4).

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en el 2022, propuso una estrategia o algoritmo diagnóstico donde se instauran 3 fases cíclicas: la sospecha clínica que puede lograrse en cualquier nivel de atención de salud, la detección a través exámenes cardíacos y pulmonares clásicos no invasivos y la confirmación por medio de pruebas diagnósticas adicionales que permitan brindar evaluaciones iniciales en dependencia de la gravedad de la hipertensión pulmonar. La alta sospecha clínica se basa en una anamnesis y examen físico minucioso adecuado donde el médico identifica la sintomatología dependiendo del estadio de la enfermedad. En fases tempranas el principal síntoma es la disnea de esfuerzo, que evoluciona a disnea de reposo conforme la enfermedad entra en

fases tardías. Las palpitations, bendopnea, fatiga, agotamiento precoz, hemoptisis, ganancia de peso por retención de líquidos y síncope completan la evolución del cuadro clínico de la HP. Los hallazgos al examen físico que sugieren HP son aumento del segundo ruido cardíaco, soplo de insuficiencia tricuspídea y hallazgos de sobrecarga ventricular derecha como edema miembros inferiores y presión venosa yugular aumentada. Comorbilidades como la infección por VIH, enfermedades de tejido conectivo, cirrosis hepática o antecedentes de embolia pulmonar, confieren al paciente un mayor riesgo de sospecha para desarrollar HP. Luego de la sospecha clínica se proceder a la detección y luego a la confirmación del síndrome mediante exámenes complementarios de primera línea y específicos como la ecocardiografía transtorácica (ETT), el electrocardiograma y la radiografía de tórax. El ETT es un examen médico no invasivo, siendo el principal elemento para determinar si el paciente presenta una baja, intermedia o alta sospecha de HP mediante el análisis de la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (Recomendación IB); no obstante, la prueba confirmatoria es el cateterismo cardíaco derecho (CCD), el cual nos permite confirmar la presencia de HP (Recomendación IB). Actualmente se recomienda realizar un tamizaje con ETT en pacientes asintomáticos que pertenezcan al grupo de riesgo para desarrollar HP. El electrocardiograma nos permite evidenciar signos de cardiopatía isquémica, arritmias o hipertrofia ventricular, mientras que la radiografía de tórax brinda información de cualquier patología pulmonar y cardíaca. Hoy en día se han incorporado las pruebas útiles que brinden pautas de tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Las pruebas de vasorreactividad con óxido nítrico inhalado tiene como objetivo identificar pacientes del grupo I en específico con HAP idiopática o heredada respondedores agudos candidatos a tratamiento con altas dosis de calcioantagonistas. Se recomienda no realizar estas pruebas en pacientes con cardiopatías izquierdas (Recomendación IB). La gammagrafía de perfusión pulmonar y la angio-TAC pulmonar son usadas ante la sospecha de HP tromboembólica crónica obstrucción vascular (Recomendación I C) (4) (6) (9) (23).

Tabla 1. Probabilidad ecocardiográfica de desarrollar hipertensión pulmonar
Probabilidad de sospecha de Hipertensión Pulmonar

Probabilidad de sospecha de Hipertensión Pulmonar	Baja		Intermedia		Alta	
	Parámetros ecocardiográficos					
Velocidad pico de regurgitación tricúspide (m/s)	< = 2,8 m/s o no medible	< = 2,8 m/s o no medible	2.9 – 3.4 m/s	2.9 – 3.4 m/s	> = 3.4	
Signos ecográficos adicionales	No	Sí	No	Si	No requiere	
- Deben presentar signos en al menos dos categorías diferentes (A/B/C)						

A: Ventriculos	Relación diámetro basal ventrículo derecho/izquierdo > 1,0	Aplanamiento del tabique interventricular (índice de excentricidad ventricular izquierda > 1,1 en sístole y/o diástole	
B: Arteria Pulmonar	Tiempo de aceleración del Doppler de salida del ventrículo derecho < 105 ms	Velocidad de regurgitación pulmonar diastólica temprana > 2,2 m/s ⁻¹	Diámetro de la arteria pulmonar > 25 mm
C: Vena Cava Inferior y Aurícula Derecha	Diámetro de la cava inferior > 21 mm con disminución del colapso inspiratorio	Área auricular derecha (telesístole) > 18 cm ²	

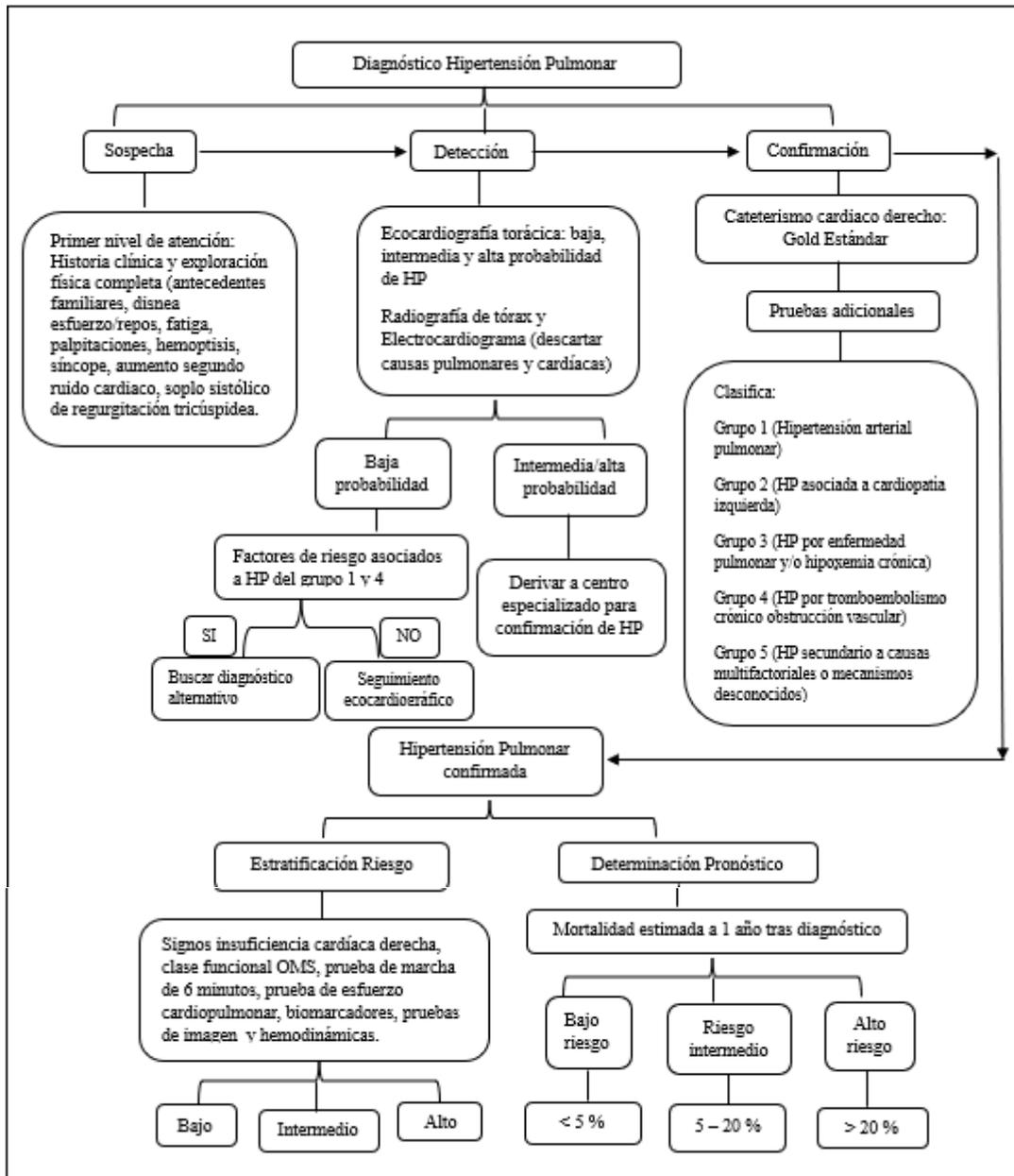
Elaborado por: Pita Cárdenas Roberto Javier

Cuando existe una sospecha intermedia o alta de HP tras valorar la velocidad pico de la regurgitación tricúspidea más signos ecocardiográficos, es imprescindible descartar las causas subyacentes más comunes como las cardíacas izquierdas y pulmonares crónicas; al excluir estas, el siguiente paso será descartar patologías del grupo 4 como el tromboembolismo crónico con el objetivo de enmarcar la patología en un grupo especificado. Pruebas como hemograma completo, panel metabólico, medición de títulos de anticuerpos antinucleares y pruebas serológicas de VIH ayudan a descartar enfermedad del tejido conectivo o infección por VIH como causas coadyuvantes de HP (4) (23).

Cuando se ha establecido el diagnóstico y la causa subyacente de la patología es importante realizar una estratificación del riesgo y pronóstico de la HP, factores que repercuten en la morbilidad y mortalidad del paciente. La estratificación del riesgo es un aspecto importante a la hora de decidir el mejor tratamiento que se ajuste a cada paciente y estimar la mortalidad tras un año del diagnóstico. En el 2015 se estableció valorar aspectos clínicos, de esfuerzo, biomarcadores, imagen y hemodinámicos como evidencia clínica de falla del ventrículo derecho, progresión de la sintomatología, clase funcional según la OMS, presencia o no de síncope, distancia recorrida tras caminata por 6 minutos, niveles séricos de péptido natriurético cerebral (BNP), hallazgos ecocardiográficos, resonancia magnética cardíaca y valoración hemodinámica, configurando 3 tipos: bajo riesgo, con mortalidad menor del 5% al año, riesgo intermedio, con mortalidad entre 5 – 20 % y alto riesgo con mortalidad mayor al 20 %. La tabla de riesgo ESC-ERS y otras puntuaciones de riesgo como la calculadora de puntuación de riesgo REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Therm PAH Disease Management) han sido utilizadas con éxito para evaluar la supervivencia. Para el año 2022 se instauró un modelo simplificado del riesgo en 4 niveles: bajo, intermedio bajo, intermedio alto y alto, en base a la clase funcional de la OMS, prueba de la marcha en 6 minutos y niveles séricos de péptido natriurético tipo B. Existe pruebas que se pueden incorporar a la estratificación de riesgo de la ESC-ERS como la prueba de esfuerzo cardiopulmonar para identificar causas cardíacas y pulmonares de disnea o pruebas de provocación con líquidos o ejercicio para desenmascarar cardiopatía izquierda o HP inducida por ejercicio. A más de los factores modificables, existen

los no modificables como la edad o el momento del diagnóstico que influyen en el pronóstico de la patología, concluyendo que las personas añosas con un diagnóstico mayor a los 24 meses tras el inicio de los síntomas tienen un mal pronóstico. Las metas actuales del tratamiento buscan mantener al paciente con HP en un bajo riesgo (4) (12) (13) (14) (17) (24).

Figura 1: Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar



Elaborado por: Pita Cárdenas Roberto Javier

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico de hipertensión pulmonar, el tratamiento debe ser multidisciplinario e integral partiendo desde medidas generales hasta el manejo farmacológico individualizado según el contexto clínico del paciente y el

tipo de HP, logrando así cumplir las metas terapéuticas que proporcionen una buena calidad de vida y mayor supervivencia. En el contexto de la patología, las consecuencias sistémicas y la insuficiencia cardíaca derecha deben ser tratadas adecuadamente (4).

Globalmente, el tratamiento de la HP se divide en 2 partes: medidas generales y un tratamiento específico encargado de corregir la disfunción endotelial inhibiendo la vía de la endotelina y potenciado las vías de la prostaciclina y óxido nítrico. Como medidas generales tenemos entrenamiento físico cardiopulmonar supervisado de acuerdo a la tolerancia del paciente (Recomendación IA), recomendar evitar el embarazo, prevención de infecciones mediante la vacunación contra influenza, SARS-CoV-2 y neumococo, un soporte psicosocial, uso de antiuréticos en caso de insuficiencia cardíaca derecha para lograr euvolemia, anticoagulación solo en HP del grupo 4 y HAP idiopática, oxígeno suplementario de ser necesario durante el reposo, el sueño o el ejercicio, control de la anemia y deficiencia de hierro (Recomendación IC). El tratamiento específico se basa netamente en manejo farmacológico y tiene como meta la vasodilatación pulmonar y mejoría funcional cardíaca derecha. Con el paso del tiempo y los avances en el campo de medicina, se ha buscado implementar nuevas estrategias que van desde la monoterapia hasta tratamientos combinados duales o triples con el objetivo de incrementar las tasas de supervivencia en pacientes con HP. El pilar fundamental son los fármacos vasodilatadores a nivel pulmonar, agrupados en 4 grupos: los antagonistas de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina. Existen tratamientos invasivos como la septostomía auricular o trasplante pulmonar, usados como procedimiento paliativo en caso del fracaso farmacológico. La septostomía tiene como ventaja descargar la aurícula y el ventrículo derechos y retrasar la insuficiencia ventricular derecha mejorando a la par la precarga del ventrículo izquierdo y el gasto cardíaco a expensas de reducir la oxigenación de la derivación de derecha a izquierda (7) (8) (10) (17).

Grupo I

Tras la confirmación de la HP por cateterismo cardíaco y pruebas de vasorreactividad negativa el manejo inicial son las medidas generales que perduraran todo el curso de la patología. En pacientes sin comorbilidades cardiopulmonares procedemos a estratificar el riesgo; ante un riesgo bajo o intermedio se inicia terapia combinada con antagonistas de receptores de endotelina más inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (Recomendación IA), en caso de riesgo alto se emplea la triple terapia a base de los dos grupos mencionados más análogos de la prostaciclina (Recomendación IIA). Estos pacientes requieren evaluación de seguimiento cada 3 – 6 meses en pacientes estables, después de cambios en el tratamiento y empeoramiento clínico. Se

debe valorar clase funcional – OMS, prueba de marcha de 6 minutos, electrocardiograma, ecocardiografía o Resonancia Magnética y análisis de gases arteriales. Finalmente se vuelve a estratificar el riesgo con el modelo simplificado de 4 niveles. Ante un bajo riesgo se continua el manejo inicial, en riesgo intermedio – bajo se añade agonistas de los receptores de prostaciclina (Recomendación IIA) o cambiar inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 por estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (Recomendación IIB) y finalmente en riesgo intermedio – alto o alto añadir agonista de prostaciclina por vía intravenosa o subcutánea (Recomendación IIA). Si los pacientes presentar comorbilidades cardiopulmonares se inicia monoterapia a base de antagonistas de receptores de endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (Recomendación IIA). De igual manera se requerirá seguimiento como el descrito anteriormente (4)

En pacientes respondedores a prueba de vasorreactividad aguda se utilizan fármacos calcio antagonistas a dosis altas, con posterior valoración por cateterismo cardiaco derecho a los 3 – 4 meses. Se procura seguir con el uso de calcioantagonistas a dosis altas siempre que los resultados demuestren una clase funcional - OMS I - II o mejoría hemodinámica mantenida tras un año de terapia (Recomendación IC). Los medicamentos más usados por buena tolerancia y vida media larga son el amlodipino y felodipino (4).

Los fármacos mencionados a continuación han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en pacientes con HAP. Suelen presentar eventos adversos aceptables comunes debido a efectos vasodilatadores, el más común, el edema en miembros inferiores, el cual requiere ajuste de la dosis de diuréticos. La tos suele presentarse con treprostinil inhalado, elevación de aminotransferasa con bosentan, anemia con macitentan, rara vez cambios visuales con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, irritación de la piel o celulitis con treprostinil subcutáneo y trombocitopenia con análogos de la prostaciclina 2 (PGI 2) al administrarlos de forma sistémica (22).

-Antagonistas de los receptores de endotelina tipo A y tipo B (ARE): Duales (Bosentán, y Macitentan) o selectivos del tipo A (Ambrisentán). Confieren aumento de la capacidad de ejercicio, retraso del empeoramiento clínico, mejoría de la capacidad funcional -OMS y parámetros hemodinámicos (4).

-Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5: Sildenafil (40 – 80 mg vía oral cada 8 horas), Tadalafil (40 mg via oral cada día), Riociguat (inicial: 0,5 mg vía oral cada 8 horas y mantenimiento: 0,5 mg via oral cada 8 horas). Aportan mejoría en la capacidad de ejercicio, sintomatología y parámetros hemodinámicos. No se deben combinar con fármacos estimuladores de la guanilato ciclasa por riesgo de hipotensión sistémica (4).

-Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina: Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil. Producen vasodilatación potente, inhiben

agregación plaquetaria y poseen efectos citoprotectores y antiproliferativos (4).

El trasplante pulmonar es una opción importante de tratamiento al HAP refractaria a terapia combinada, riesgo intermedio o alto de muerte y patologías como enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomas capilar pulmonar (Recomendación IC) (4) (25).

Grupo II

Inicialmente se debe valorar el estado hemodinámico del corazón con el objetivo de optimizar la cardiopatía subyacente antes de la evaluación de la HP (Recomendación IA). Un objetivo importante es preservar la función del ventrículo derecho. El uso de diuréticos sigue siendo fundamental en caso de retención de líquidos. No se recomienda fármacos utilizados para el grupo 1. Pacientes con HP e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida (IC-FEr) requieren manejo farmacológico e intervencionista. En insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc) se han empelado con buenos resultados los inhibidores del SGLT-2 como la empagliflozina (4).

Grupo III

En primera instancia se debe categorizar la HP en grave (enfermedad pulmonar intersticial (EPI) avanzada) y no grave (EPOC y EPI temprana) de acuerdo a los hallazgos hemodinámicos. Al igual que el grupo 2 se debe optimizar la causa subyacente (Recomendación IC), debiendo incluir oxigenoterapia y ventilación no invasiva de estar indicado, además de la inclusión de rehabilitación pulmonar. En pacientes con HP asociado a EPOC y enfisema no se aconseja el uso de fármacos usados para la HAP dado los efectos potencialmente perjudiciales en la hemodinamia. En pacientes con EPI se estudia el uso de treprostinil inhalado a dosis de 72 microgramos 4 veces al día (4).

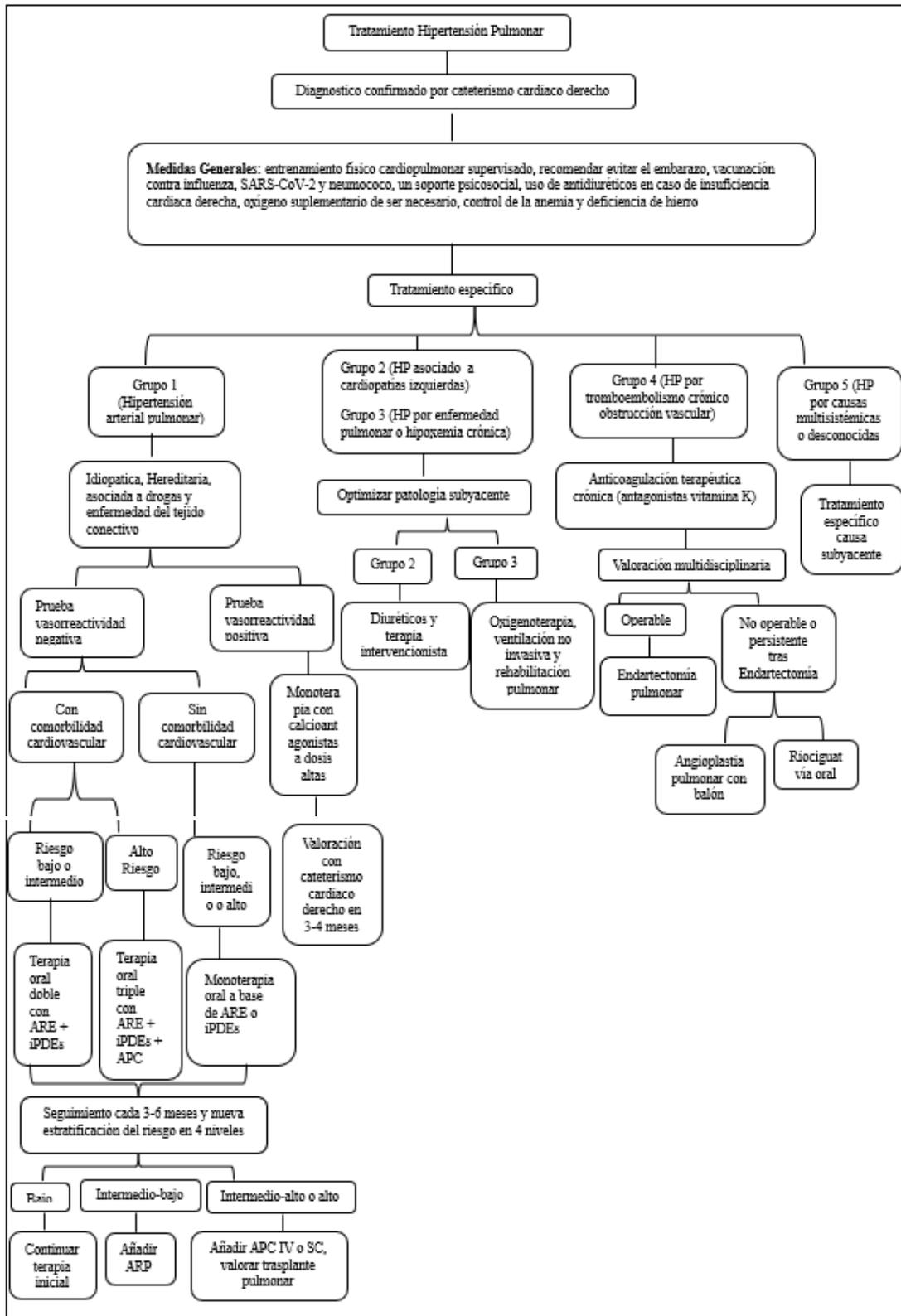
Grupo IV

Luego de confirmar el diagnóstico de HP el manejo comienza con medidas generales, en este caso el entrenamiento físico supervisado. Luego de ello se emplea la anticoagulación terapéutica crónica, en particular los antagonistas de la vitamina K (Recomendación IB). Tras evaluación del tratamiento se cataloga si la patología es operable o no operable. En pacientes con Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) operable la endarterectomía pulmonar (EAP) es el procedimiento quirúrgico de elección y definitivo ante lesiones accesibles de los vasos pulmonares (Recomendación IB). En caso de HPTEC inoperable o persistente tras la endarterectomía se recomienda el tratamiento intervencionista como la angioplastia pulmonar con balón, a más de tratamiento farmacológico. El uso de riociguat por vía oral mejora la caminata luego de 6 minutos y reduce la resistencia venosa pulmonar en pacientes con HPTEC inoperable (Recomendación IB). Si los pacientes no presentan HP recurrente se realiza seguimiento a largo plazo en centros especializados (4) (19).

Grupo V

El tratamiento en pacientes del grupo 5 dependerá del manejo óptimo de la causa subyacente. Por ejemplo, en la anemia falciforme el empleo de la exanguinotransfusión crónica demuestra beneficios a corto y largo plazo (4).

Figura 2: Algoritmo tratamiento de la hipertensión pulmonar



Elaborado por: Pita Cárdenas Roberto Javier

Abreviaturas: ARE: Antagonistas receptores de endotelina, iPDEs: Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, APC: Análogo de la prostaciclina, ARP: Agonistas de los receptores de la prostaciclina

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

La hipertensión pulmonar actualmente corresponde a una entidad relativamente frecuente que puede afectar a cualquier edad. Existe una prevalencia en la población mundial del 1%, aumentando al 10% en personas mayores de 65 años. Mas del 80 % viven en países en vía de desarrollo. En el Ecuador hay pocos datos estadísticos de la patología, el ultimo registro del INEC en el 2015 detalla que 7 por cada millón de habitantes tiene HP. (5)(22)(23).

Un metaanálisis y revisión sistemática del año 2020, donde se incluyó 22 estudios con 1938 participantes, demostró que la resonancia magnética cardiaca es un gran marcador pronostico y estándar de oro para la valoración estructural y hemodinámica del ventrículo derecho en pacientes con HP. Se detalló que con cada disminución del 1% de la fracción de eyección del ventrículo derecho existe un aumento del 4.9 % de empeoramiento clínico en 22 meses de seguimiento y aumento en 2.1 % el riesgo de muerte en 54 meses de seguimiento (20).

Dos metaanálisis del año 2016 comparo la monoterapia frente al tratamiento combinado demostrando disminución del 38 % en el riesgo de deterioro clínico combinado, sin embargo, la reducción del riesgo era de eventos no fatales mas no de la mortalidad (16).

La monoterapia se suele utilizar en pacientes con HAP con vasorreactividad positiva con clase funcional-OMS I y II, pacientes con edad avanzada (> 75 años) con factores de riesgo importantes de cardiopatía izquierda, pacientes con sospecha de enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomas capilar pulmonar, pacientes con enfermedad leve, es decir, resistencia vascular pulmonar 3 a 4 WU o función ventricular derecha normal a la ecocardiografía; de lo contrario, el tratamiento es dual por vía oral. En caso de que la terapia no reduzca a un riesgo intermedio o bajo se debe evaluar el trasplante pulmonar (23).

El estudio INCREASE de fase 3 examinó el uso de treprostinil inhalado en 326 pacientes con HP asociado a EPI demostró tras la semana 16 de terapia mejoría en 31 metros en la prueba de marcha de 6 minutos además de disminución de empeoramiento clínico (4).

El tratamiento en pacientes con HP debe ir en dependencia del riesgo. La

evidencia actual menciona a la terapia combinada con el gold estándar, sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado a largo plazo (GRIPHON), confirmó que la terapia triple también es efectiva. Actualmente el mejor tratamiento combinado es el uso a largo plazo de un antagonista de los receptores de endotelina más un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (13).

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado que la monoterapia inicial en pacientes con HP sin tratamiento previo mejora la hemodinamia y la capacidad de realizar ejercicio que en aquellos no tratados. Igualmente, en pacientes recién diagnosticados y sin tratamiento previo, la terapia de combinación inicial mejora sintomatología y ejercicio con relación a la monoterapia (16).

Estudio TRITON aleatorizado, multicéntrico, doble ciego del año 2021, evaluó la terapia oral triple inicial frente la terapia oral doble en pacientes diagnosticados recientemente sin terapia previa. Se incluyó a 123 paciente a la terapia triple inicial y a 124 con terapia doble. Tras 26 semanas de seguimiento, ambos manejos redujeron la resistencia vascular pulmonar sin diferencias significativas entre ambos grupos; sin embargo, la progresión de la enfermedad se redujo más con la triple terapia (18).

Durante la década de 1990 la supervivencia sin tratamiento era en promedio de 2,8 años, tras el primer año de seguimiento de 68 %, tras el segundo año 48 % y luego del quinto año una supervivencia de solo el 34%. Tras el advenimiento de los fármacos vasodilatadores, un metaanálisis realizado en el 2010 demostró reducción de la mortalidad en un 44 % con monoterapia específica (16).

Un metaanálisis del año 2010 evidenció una reducción en la tasa de mortalidad del 44% con el empleo a forma de monoterapia de los fármacos vasodilatadores pulmonares específicos. Otro metaanálisis arrojó datos donde el tratamiento combinado redujo a un 38% el deterioro clínico más no la mortalidad. Un estudio descriptivo de corte transversal, multicéntrico del año 2018 abarcó 107 pacientes de los cuales 74% fueron mujeres y un 33% mayores de 70 años, detallando que el momento promedio del diagnóstico fue luego de 2 años tras el primer síntoma. Se concluyó que un 64% pertenecía al grupo 1 de HP, Clase Funcional – OMS II en un 41% y con presentación clínica de Insuficiencia cardiaca en el 72% (12) (14).

El registro de la Asociación de Hipertensión Pulmonar (PHAR) identificó 935 pacientes con HAP para evaluar mortalidad a uno, dos y tres años. La media de edad fue de 56 años y el 76 % eran mujeres. El 52 % (483) tenían menos de 6 meses tras el diagnóstico. El 12, 9 % (121) murieron tras un seguimiento promedio de 489 días. La mortalidad a un año fue del 8 %, 16 % a los dos años y 21 % a los tres años. En caso de bajo riesgo la mortalidad a 1, 2 y 3 años fue de 1 %, 4 – 6 % y 7 - 11 %. En riesgo intermedio de 7 – 8 %, 11 – 16 % y 18 – 20 % para 1, 2 y 3 años. Finalmente, en caso de alto riesgo la mortalidad es de

12 – 19 % al año, 22 – 38 % a los 2 años y de 28 – 55 % a los 3 años (24).

CONCLUSIONES

En la actualidad y gracias al desarrollo tecnológico de la medicina, la hipertensión pulmonar es un síndrome relativamente frecuente, sin embargo, a nivel mundial y más aún en países en vías de desarrollo, se considera todavía como una enfermedad rara y catastrófica dado su diagnóstico tardío, costos prohibitivos, falta de medicamentos aprobados y un limitado apoyo médico y quirúrgico.

A nivel mundial las cardiopatías izquierdas como insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida o conservada, valvulopatía mitral o aortica y cardiopatías congénitas representan las formas más prevalentes para el desarrollo de hipertensión pulmonar constituyendo más de la mitad de los casos.

El diagnóstico precoz de la hipertensión pulmonar corresponde el pilar fundamental que modifica el pronóstico de la enfermedad, logrando aumentar las tasas de supervivencia. La literatura mundial ha demostrado que el tiempo entre el primer síntoma y el momento del diagnóstico es en promedio de 2 años. Lograr instaurar una alta sospecha diagnóstica y un cribado precoz en pacientes con factores de riesgo en enfermedades subyacentes no solo que adelanta el diagnóstico, sino que gracias a las evaluaciones diagnósticas objetivas se puede instaurar un tratamiento idóneo y retrasar el deterioro clínico de la enfermedad logrado extender las tasas de supervivencia en pacientes con HP.

Los tratamientos objetivos y eficaces en pacientes con hipertensión pulmonar se basan en descartar en primera instancia las causas subyacentes más comunes que originan la patología, es así como la estrategia terapéutica se debe basar en la optimización de la enfermedad subyacente con la finalidad de preservar la funcionalidad del ventrículo derecho, siendo este, el principal determinante de los resultados clínicos y supervivencia en pacientes con hipertensión pulmonar.

Las guías y actualizaciones para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar han brindado protocolos que permitan lograr un adecuado manejo de la patología brindando al paciente a corto mediano y largo plazo un mejor pronóstico y mayor tiempo de supervivencia. Se ha identificado que a nivel de países desarrollados como España se logra diagnósticos tempranos y objetivos, en contraparte con países en vías de desarrollo como el Ecuador, donde no existe una guía práctica clínica de la patología, no hay datos estadísticos que permitan identificar incidencia y prevalencia y más grave aún diagnósticos y tratamientos con costos prohibitivos que no hacen más que retrasar el diagnóstico, manejos terapéuticos inadecuados que originan mal pronóstico y menos tiempo de supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores R. La clínica de la hipertensión arterial del adulto. NCT. 2019; 78 (3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2019/nt193j.pdf>
2. Tejada R, Orozco M. Hipertensión Pulmonar en Latinoamérica: iniciativa de convergencia para las bases de datos RELAHP y HAPred.co. ALAT. 2022; 14 (1): 1 – 64. Disponible en: <https://alatorax.org/es/publicaciones/respirar/37/hipertension-pulmonar-en-latinoamerica-iniciativa-de-convergencia-para-las-bases-de-datos-relahp-ii-y-hapred-co>
3. Huang W, Hsu Ch, Sung Sh, Ho W, Chu Ch, Chang Ch, et al. 2018 TSOC guideline focused update on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Journal of the Formosan Medical Association. 2019; 118: 1584-1609. Disponible en: <https://www.tsoc.org.tw/upload/files/2018%20TSOC%20guideline%20focused%20update%20on%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20PAH.pdf>
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, Badagliacca R, Berger R, Brida M, et al. Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Sociedad Española de Cardiología. 2023. Disponible en: https://secardiologia.es/images/2023/Gu%C3%ADas/HT_pulmonar.pdf
5. Sánchez X, Jimbo R, Flores C, Peña O, Armijos L. Boletín de evaluación de tecnologías sanitarias N. 6. Ministerio de Salud Pública. 2018. Disponible en: <https://bvs-ecuador.bvsalud.org/wp-content/uploads/2016/05/Bolet%C3%ADn-ETES-Ecuador-06.pdf>
6. Oldroyd S, Bhardwaj A. Pulmonary Hypertension. Stat Pearls. 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482463/>
7. Rodríguez M, Villar F. Fisiopatología e Histología de la Hipertensión Arterial Pulmonar. 2020. Disponible en: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxiv_1._fisiopatologia_e_histopatologia.pdf
8. Castro-Mujica María del Carmen, Abarca-Barriga Hugo. Bases genéticas de la hipertensión arterial pulmonar. Rev. Fac. Med. Hum. 2020; 20(4): 670 - 681. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312020000400670&lng=es. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i4.2946>.
9. Conde R., Diez M, Dueñas R, Giacomi G, Lema L, Lescano A, et al. Manejo clínico de la hipertensión arterial pulmonar. Relevancia del ventrículo derecho. Medicina (B. Aires). 2021; 81(4): 624-636. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000400624&lng=es.
10. Bevacqua R, Perrone S. Manifestaciones pulmonares y sistémicas de la hipertensión arterial pulmonar: Un enfoque panvascular. Insuf. card. 2021; 16(1): 14-36. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-

38622021000100003&lng=es.

11. Bevacqua R., Perrone S. El impacto de CoViD-19 en la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf. card.* 2021; 16(3): 79-89. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000300003&lng=es.

12. Santos L, Moreno L, Cabrera C, Mendoza B, Galván H, Magaña J, Lupericio K, Saturno G. Hipertensión arterial pulmonar desde la evaluación de riesgo tratamiento combinado. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019; 57(5): 314-323. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2019/im195i.pdf>

13. Lescano A. Factores pronósticos en hipertensión pulmonar. Nuestra experiencia. *IC.* 2021. Disponible en: http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v13n2_18/v13n2a02.pdf

14. Pérez C, et al. Hipertensión arterial pulmonar: progresión, pronóstico e impacto. *Scielo.* 2019; 14(1). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622019000200001

15. Santos L. Hipertensión pulmonar. Definiendo la estructura y la función departamental a partir del riesgo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022; 60(1): 67-74. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/download/4223/4331

16. Riera G. Actualización en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión pulmonar. *Atención Farmacéutica a pacientes externos.* 2020. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/MODULO-10.-Actualizaci%C3%B3n-en-el-tratamiento-de-la-fibrosis-pulmonar-idiop....pdf>

17. Galiè N, Channick R, Frantz R, Grünig E, Cheng Z, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial Hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801889. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/53/1/1801889.full.pdf>

18. Chin K, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs J, Grünig E, et al. Three-Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Journals.* 2021; 78(14): 1393-1403. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jacc.2021.07.057>

19. Mahmud E, Madani M, Kim N, Poch D, Ang L, Behnamfar O, Patel M, AugerW. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Envolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *JACC Journals.* 20; 71(21): 2468-2486. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jacc.2018.04.009>

20. Alabed S, Shahin Y, Garg P, Alandejani F, Johns C, Lewis R, et al. Cardiac- MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC.* 2021; 14(5): 931-942. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1936878X20307312?token=F4A25882B94A4FB16110833AAA71022B920290BD2DA90CFF6DE31A70A20B>

B3753E5477109D39A45DB6AE17DCBDC59633&originRegion=us-east-1&originCreation=20220124172250

21. Echarte J, Hechavarría S, Alfonso E. La epidemiología de la hipertensión pulmonar. *Rev cubana med.* 2022; 61(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000100014#:~:text=Las%20estimaciones%20actuales%20sugieren%20que,son%20la%20etiolog%C3%ADa%20m%C3%A1s%20frecuente.
22. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu V, Marinescu A, Pop G, Pescariu A, et al. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *Pubmed.* 2021; 10(2): 199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430492/>
23. Hassoun P. Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine.* 2021; 385 (25): 2361 – 2376. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2000348?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
24. Chang K, Duval S, Badesch D, Bull T, Chakinala M, de Marco T, et al. Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension in modern Era: Early Insights From The Pulmonary Hypertension Association Registry *Journal of the American Heart Association.* 2022; 11(9): Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.121.024969>
25. González A, Cortés A, Alonso M, Cristo M, Arboleda R, Cruz A, et al. Protocolos de Actuación en Hipertensión Pulmonar. *Hospital Universitario 12 de Octubre.* 2022. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/12octubre/file/6031/download?token=p8SgwMNZ>