

Artículo especial

## Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones



Joan Albert Barberà<sup>a,b,\*</sup>, Antonio Román<sup>b,c</sup>, Miguel Ángel Gómez-Sánchez<sup>b,d</sup>, Isabel Blanco<sup>a,b</sup>, Remedios Otero<sup>b,e</sup>, Raquel López-Reyes<sup>f</sup>, Isabel Otero<sup>g</sup>, Gregorio Pérez-Peñate<sup>h</sup>, Ernest Sala<sup>b,i</sup> y Pilar Escribano<sup>d,j</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

<sup>f</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari i Politèmic La Fe, Valencia, España

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, España

<sup>h</sup> Unidad Multidisciplinar de Circulación Pulmonar, Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>i</sup> Servicio de Neumología, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>j</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de octubre de 2017

Aceptado el 27 de noviembre de 2017

On-line el 19 de febrero de 2018

#### Palabras clave:

Hipertensión pulmonar

Hipertensión arterial pulmonar

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Circulación pulmonar

Guía clínica

### RESUMEN

La hipertensión pulmonar es un trastorno hemodinámico definido por el aumento anómalo de la presión arterial pulmonar, que puede presentarse en numerosas enfermedades y situaciones clínicas. Las causas de hipertensión pulmonar se clasifican en 5 grandes grupos: arterial, debida a cardiopatía izquierda, debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia, tromboembólica crónica y de mecanismo no establecido y/o multifactorial. El presente documento expone de forma resumida las recomendaciones de la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. En dicha guía se presentan las pautas actuales de diagnóstico y tratamiento de los distintos grupos de hipertensión pulmonar.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations

#### ABSTRACT

Pulmonary hypertension is a hemodynamic disorder defined by abnormally high pulmonary artery pressure that can occur in numerous diseases and clinical situations. The causes of pulmonary hypertension are classified into 5 major groups: arterial, due to left heart disease, due to lung disease and/or hypoxemia, chronic thromboembolic, and with unclear and/or multifactorial mechanisms. This is a brief summary of the Guidelines on the Diagnostic and Treatment of Pulmonary Hypertension of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. These guidelines describe the current recommendations for the diagnosis and treatment of the different pulmonary hypertension groups.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Pulmonary hypertension

Pulmonary arterial hypertension

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Pulmonary circulation

Clinical guidelines

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jbarbera@clinic.ub.es](mailto:jbarbera@clinic.ub.es) (J.A. Barberà).

## Introducción

En el presente documento se exponen resumidas las recomendaciones de la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar elaborada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica<sup>1</sup>, que fue confeccionada a partir de la guía de práctica clínica de la *European Society of Cardiology* y la *European Respiratory Society*<sup>2</sup>. Para mayor detalle remitimos al lector al documento original<sup>1</sup> (<https://issuu.com/separ/docs/normativa.70?e=3049452/44188557>). Los niveles de evidencia y la clase de recomendación empleados se muestran en la *tabla 1*.

## Definición y clasificación

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico y hemodinámico definido por el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg, medida por cateterismo cardiaco derecho (CCD)<sup>2</sup>. La HP puede presentarse en distintos procesos clínicos, que se clasifican en 5 grupos (*tabla 2*).

## Diagnóstico de la hipertensión pulmonar

### Detección

La ecocardiografía transtorácica (ETT) constituye la herramienta fundamental para la detección y el cribado de la HP. La probabilidad de presentar HP en función de los hallazgos en la ETT se muestra en la *tabla 3*.

Se recomienda el cribado de HP con ETT en sujetos asintomáticos pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo:

- Pacientes con esclerosis sistémica [I, B].
- Familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar (HAP) hereditaria [I, C].
- Pacientes con hipertensión portal candidatos a trasplante hepático [I, B].

En el resto de los casos, la ETT se realizará con base en la sospecha clínica.

**Tabla 1**  
Niveles de evidencia y clases de recomendación empleadas en la Normativa

<i>Niveles de evidencia</i>	
A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis
B	Datos derivados de un único ensayo clínico aleatorizado o estudios no aleatorizados de gran tamaño
C	Consenso de la opinión de expertos y/o estudios de pequeño tamaño, retrospectivos o registros
<i>Clases de recomendación</i>	
I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil o efectivo
II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opiniones acerca de la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento
IIa	La evidencia/opinión se inclina a favor de la utilidad/eficacia
IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por evidencia/opinión
III	Evidencia o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y, en algunos casos, puede ser perjudicial

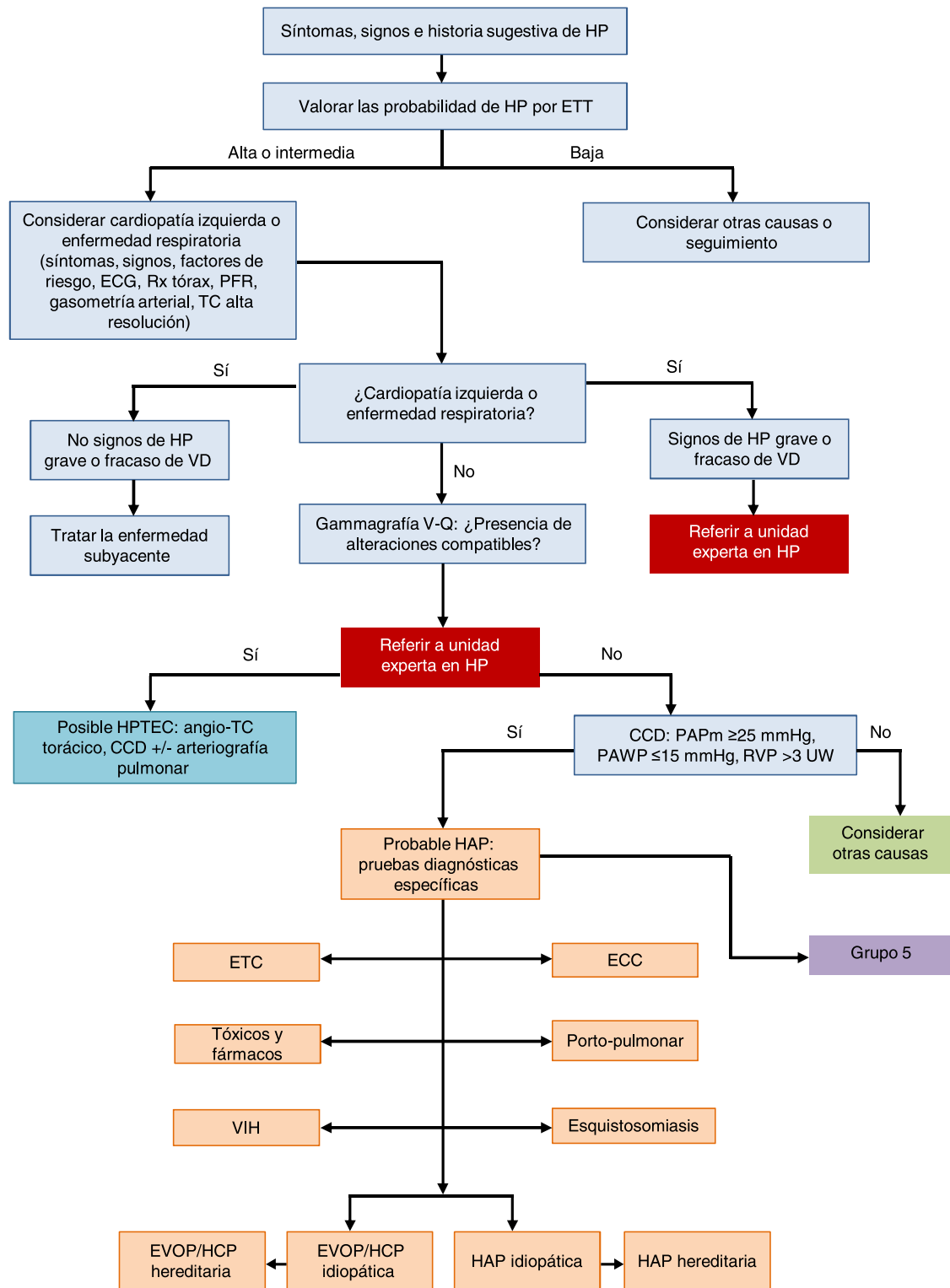
**Tabla 2**

Clasificación de la hipertensión pulmonar (*European Society of Cardiology/European Respiratory Society*, 2015)

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

### Aproximación general al diagnóstico

La *figura 1* muestra el algoritmo diagnóstico de la HP. Si existe sospecha de HP se realizará una ETT. Si la probabilidad de HP es intermedia o alta se descartará enfermedad cardíaca izquierda (HP grupo 2) y enfermedad respiratoria crónica (HP grupo 3). Los pacientes de dichos grupos con HP o disfunción del ventrículo derecho severas se derivarán a una unidad experta en HP<sup>2</sup> [IIa, C]. Excluida la HP de los grupos 2 y 3, la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión se empleará para descartar enfermedad



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar.

CCD: cateterismo cardiaco derecho; ECC: enfermedad cardiaca congénita; ECG: electrocardiograma; ETC: enfermedades del tejido conectivo; ETT: ecocardiografía transtorácica; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAWP: presión de oclusión arterial pulmonar; PFR: pruebas funcionales respiratorias; RVP: resistencia vascular pulmonar; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada; UW: unidades Wood; V-Q: ventilación-perfusión; VD: ventrículo derecho; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 3**

Probabilidad de presentar hipertensión pulmonar a partir de los resultados del estudio con ecocardiografía transtorácica

Baja	VRT $\leq 2,8$ m/s o no medible
Intermedia	VRT 2,9–3,4 m/s; o VRT $\leq 2,8$ m/s o no medible, en presencia de otros signos ecográficos de hipertensión pulmonar
Alta	VRT $> 3,4$ m/s; o VRT 2,9–3,4 m/s, en presencia de otros signos ecográficos de hipertensión pulmonar
<b>* Otros signos ecocardiográficos que indican hipertensión pulmonar:</b>	
<b>Ventrículos</b>	
Relación del diámetro VD/VI basal $> 1,0$	
Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI $> 1,1$ en sístole o diástole)	
<b>Arteria pulmonar</b>	
Tiempo de aceleración doppler del tracto de salida del VD $< 105$ ms y/o muesca mesosistólica	
Velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole $> 2,2$ m/s	
Diámetro de la AP $> 25$ mm	
<b>Vena cava inferior y aurícula derecha</b>	
Diámetro de la vena cava inferior $> 21$ mm con disminución del colapso inspiratorio ( $< 50\%$ en inspiración profunda o $< 20\%$ en inspiración normal)	
Área de la aurícula derecha (telesistólica) $> 18$ cm <sup>2</sup>	

AP: arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

tromboembólica. Si existen defectos de perfusión en la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión se completará el estudio de probable hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). El diagnóstico hemodinámico con CCD se realizará en una unidad experta en HP [I, B]. Si se confirma HAP, se completará el estudio para la identificación del subtipo.

## Hipertensión arterial pulmonar

### Evaluación

En los pacientes con HAP idiopática, hereditaria o asociada a fármacos se efectuará una prueba vasodilatadora con óxido nítrico inhalado o epoprostenol iv durante el CCD diagnóstico [I, C]. Dicha prueba es positiva cuando la PAPm desciende  $\geq 10$  mmHg hasta alcanzar un valor  $\leq 40$  mmHg, sin que disminuya el gasto cardiaco [I, C]. La identificación del subtipo se efectuará mediante ecocardiografía de contraste, análisis de autoinmunidad, serología de virus

**Tabla 4**

Evaluación pronóstica en la hipertensión arterial pulmonar

Determinante del pronóstico	Riesgo		
	Bajo	Intermedio	Alto
Signos clínicos de insuficiencia cardiaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional	Repetido
Clase funcional	I, II	III	IV
Distancia recorrida en 6MWT	$> 440$ m	165–440 m	$< 165$ m
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO <sub>2</sub> -pico $> 15$ mL/kg/min ( $> 65\%$ ref.) VE/VCO <sub>2</sub> $< 36$	VO <sub>2</sub> -pico 11–15 mL/kg/min (35–65% ref.) VE/VCO <sub>2</sub> 36–44,9	VO <sub>2</sub> -pico $< 11$ mL/kg/min ( $< 35\%$ ref.) VE/VCO <sub>2</sub> $\geq 45$
BNP o NT-proBNP	BNP $< 50$ ng/L NT-proBNP $< 300$ ng/L	BNP 50–300 ng/L NT-proBNP 300–1.400 ng/L	BNP $> 300$ ng/L NT-proBNP $> 1.400$ ng/L
Técnicas de imagen (ecocardiografía, RM)	Área AD $< 18$ cm <sup>2</sup> Sin derrame pericárdico	Área AD 18–26 cm <sup>2</sup> Sin o con mínimo derrame pericárdico	Área AD $> 26$ cm <sup>2</sup> Derrame pericárdico
Hemodinámica	PAD $< 8$ mmHg IC $\geq 2,5$ L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> $> 65\%$	PAD 8–14 mmHg IC 2,0–2,4 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60–65%	PAD $> 14$ mmHg IC $< 2,0$ L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> $< 60\%$

AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético cerebral; IC: índice cardiaco; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; PAD: presión de la aurícula derecha; RM: resonancia magnética; SvO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada; VE/VCO<sub>2</sub>: relación entre ventilación minuto y producción de CO<sub>2</sub>; VO<sub>2</sub>-pico: consumo pico de oxígeno; 6MWT: prueba de marcha de 6 minutos.

hepatotropos y serología VIH (fig. 1). En el caso de historia familiar de HP, o cuando se sospeche esta posibilidad, se aconseja efectuar estudio de mutaciones del gen BMPR2<sup>3–5</sup>.

El diagnóstico de enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o de hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) se basará en datos clínicos, capacidad de difusión de CO muy reducida, hipoxemia grave y hallazgos compatibles en la TC de alta resolución<sup>6</sup>. También puede diagnosticarse por la presencia de mutaciones del gen EIF2AK4<sup>6</sup>.

Para la evaluación pronóstica se emplea un conjunto de variables relacionadas con la supervivencia<sup>2</sup> (tabla 4). Para el seguimiento, se recomienda que los parámetros clínicos y los de realización más sencilla (clase funcional [CF], prueba de marcha de 6 minutos, ECG, analítica) se evalúen cada 3–6 meses, mientras que los de mayor complejidad se valorarán cada 6–12 meses<sup>7</sup>, o cuando exista deterioro clínico [I, C].

### Tratamiento

#### Medidas generales y de soporte

Las medidas generales de tratamiento de la HAP se muestran en la tabla 5. Los diuréticos están indicados en los pacientes con fracaso ventricular derecho y retención hídrica [I, C]. Se emplean diuréticos de asa o antagonistas de la aldosterona<sup>2</sup>. Se recomienda la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en la HAP idiopática, hereditaria o debida a anorexígenos [IIb, C]. Es aconsejable la oxigenoterapia si la PaO<sub>2</sub> es  $< 60$  mmHg [I, C]. También puede considerarse para la corrección de la desaturación durante el ejercicio<sup>2</sup>. Se recomienda seguimiento regular de los niveles de hierro y administrar suplementos en caso necesario.

#### Tratamiento específico

Los fármacos específicos para el tratamiento de la HAP incluyen (tabla 6):

- Bloqueantes de los canales del calcio: indicados en pacientes con HAP idiopática y prueba vasodilatadora positiva [I, C]. Se recomienda emplear *nifedipino*, *diltiazem* o *amlodipino* a dosis elevadas<sup>8</sup>.
- Antagonistas de los receptores de la endotelina: incluyen *ambri-sentán*, *bosentán* y *macitentan*. Los 2 primeros pueden producir

toxicidad hepática, por lo que es obligatorio el control mensual de enzimas hepáticas. Con macitentan se recomienda medir periódicamente el nivel de hemoglobina por el riesgo de anemia.

- Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE5) y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (EGCs): los IPDE5 disponibles son *sildenafil* y *tadalafil*, y el único EGCs disponible es *riociguat*. Está contraindicada la administración conjunta de IPDE5 y EGCs.
- Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina: dentro de los análogos de la prostaciclina se dispone de *epoprostenol*, que se administra por vía iv en infusión continua; *iloprost*, que se administra por vía inhalada; y *treprostinil*, que se administra por vía sc mediante una bomba de microinfusión continua. También se han observado efectos favorables con *treprostinil* inhalado<sup>9</sup> (tabla 4). *Selexipag* es un agonista de los receptores de la prostaciclina que se administra por vo<sup>10</sup>.

#### Tratamientos invasivos

- Septostomía auricular: indicada en pacientes en CF IV, con fallo del ventrículo derecho y síncope<sup>11</sup>, o como tratamiento puente en espera de trasplante [IIb, C]. Se realizará en centros con experiencia. Debe evitarse en pacientes con presión de la aurícula derecha > 20 mmHg o con SaO<sub>2</sub> < 85% respirando aire ambiente.
- Trasplante pulmonar: habitualmente se realiza trasplante bipulmonar. Está indicado en pacientes jóvenes sin comorbilidad asociada, cuando no existe respuesta al máximo tratamiento médico<sup>2</sup> [I, C]. Es el tratamiento de elección en la EVOP y la HCP.

#### Estrategia terapéutica

La estrategia de tratamiento de la HAP tiene 4 componentes (fig. 2):

**Establecer objetivos terapéuticos:** el objetivo principal es que el paciente se encuentre en una situación de bajo riesgo de mortalidad (tabla 4) [I, C]. El perfil de bajo riesgo se caracteriza por buenas tolerancia al esfuerzo, calidad de vida y función ventricular derecha. El riesgo se definirá al inicio, antes de empezar el tratamiento, y en los seguimientos periódicos [I, C].

**Aproximación inicial:** incluye las medidas generales (tabla 5) y el tratamiento de soporte. El diagnóstico hemodinámico con prueba vasodilatadora debe efectuarse en una unidad experta en HP [I,

**Tabla 5**

Medidas generales de tratamiento en la hipertensión arterial pulmonar

<b>Medidas recomendadas [clase I]</b>
Evitar el embarazo
Prevención de las infecciones
Soporte psicosocial
<b>Medidas que se deben tener en consideración [clase IIa]</b>
Entrenamiento supervisado [evidencia B]
Oxigenoterapia en los viajes de larga duración en avión
La cirugía electiva mayor debería ser realizada en centros de referencia con experiencia en hipertensión pulmonar
<b>Medidas que se pueden tener en consideración [clase IIb]</b>
Consejo genético en unidades especializadas en los casos o familiares con mutaciones asociadas a la HAP o la EVOP
Evitar los fármacos que pueden agravar la HP (descongestionantes nasales y betabloqueantes)
Dieta: aconsejar una ingesta de sal diaria < 5 g (equivalente a 2 g de sodio), en particular en los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha. Si esta es severa o existe hiponatremia es aconsejable reducir también la ingesta hídrica a < 1,5-2 L/día
<b>Medidas desaconsejadas [clase III]</b>
Actividad física extenuante
Subir a altitudes superiores a los 1.500-2.000 m sin oxígeno suplementario

EVOP: enfermedad venoclusiva pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar. Todas las recomendaciones tienen un grado de evidencia C, salvo si se indica lo contrario.

B], ya que el resultado contribuirá a definir el perfil de riesgo y establecer la pauta de tratamiento.

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

En los pacientes con riesgo bajo o intermedio con respuesta vasodilatadora negativa se iniciará tratamiento con fármacos específicos en monoterapia o combinados (fig. 2). Los antagonistas de los receptores de la endotelina, los IPDE5 y los EGCs en monoterapia han demostrado eficacia en pacientes en CF II y III. Los fármacos prostanoideos solo han sido evaluados en pacientes en CF III. La elección del fármaco se basará en la vía de administración, el perfil de seguridad, la posible interacción con otros fármacos, las comorbilidades, la cantidad y la calidad de las evidencias disponibles, las preferencias del paciente, la experiencia del médico y el coste.

**Tabla 6**

Recomendaciones para el tratamiento con monoterapia en la hipertensión arterial pulmonar

	Vía de administración	Dosis	Clase de recomendación/nivel de evidencia <sup>a</sup>					
			CF II	CF III	CF IV			
Bloqueantes de los canales de calcio (nifedipino, diltiazem, amlodipino)	VO	Nifedipino, 120-240 mg/día Amlodipino, 20 mg/día Diltiazem, 240-720 mg/día	I	C <sup>b</sup>	I	C <sup>b</sup>		
Antagonistas de los receptores de endotelina	Ambrisentan	5-10 mg/día	I	A	I	A	IIb	C
	Bosentan	125 mg/12 h	I	A	I	A	IIb	C
	Macitentan <sup>c</sup>	10 mg/día	I	B	I	B	IIb	C
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	Sildenafil	20 mg/8 h	I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafil	40 mg/día	I	B	I	B	IIb	C
Estimuladores de guanilato ciclasa soluble	Riociguat	2,5 mg/8 h	I	B	I	B	IIb	C
Análogos de la prostaciclina	Epoprostenol <sup>c</sup>	20-40 ng/kg/min			I	A	I	A
	Iloprost	2,5-5 µg/3-4 h			I	B	IIb	C
	Treprostinil	20-80 ng/kg/min			I	B	IIb	C
		54 µg/6 h			I	B	IIb	C
Agonistas del receptor IP de prostaciclina	Selexipag <sup>c</sup>	1.600 µg/12 h	I	B	I	B		

INH: inhalada; IV: intravenosa; SC: subcutánea; VO: vía oral.

<sup>a</sup> Ver tabla 1.

<sup>b</sup> Solo para aquellos pacientes con prueba vasodilatadora positiva.

<sup>c</sup> Fármaco que ha demostrado el retraso en el tiempo hasta el deterioro clínico como objetivo primario en un ensayo clínico, o la disminución de mortalidad por cualquier causa.

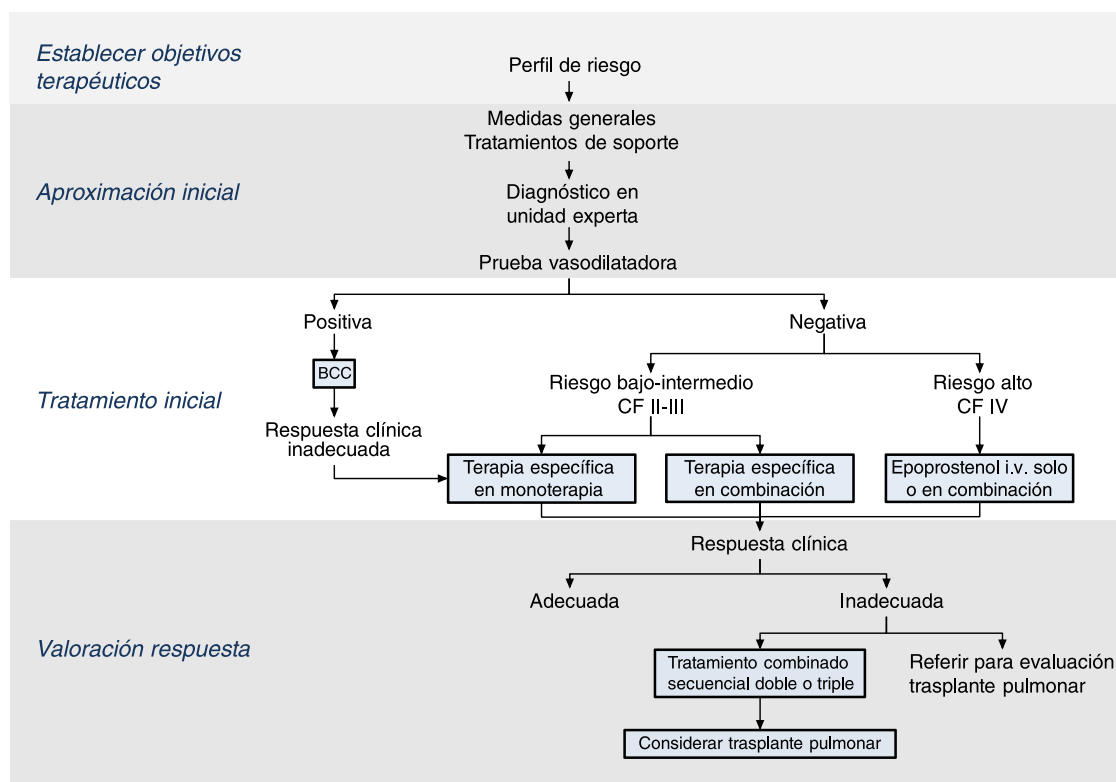


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar.

BCC: bloqueantes de los canales de calcio; CF: clase funcional.

Si se opta por el tratamiento combinado de inicio, la única combinación que ha demostrado ser superior al tratamiento con monoterapia es la de ambrisentan y tadalafilo<sup>12</sup> [I, B].

En los pacientes con perfil de riesgo alto o en CF IV, el tratamiento de elección es epoprostenol iv<sup>13</sup> [I, A]. Existen evidencias de que el tratamiento combinado de inicio de epoprostenol junto con uno o 2 fármacos es eficaz<sup>14</sup> [IIa, C].

**Valoración de la respuesta:** se evaluará la respuesta al tratamiento a los 3-4 meses [I, C]. Si no es satisfactoria, se añadirá un segundo o tercer fármaco y se considerará referir al paciente para evaluación de trasplante pulmonar<sup>2</sup>. Todos los pacientes deben ser seguidos periódicamente en una unidad experta en HP. La periodicidad de las visitas se establecerá de acuerdo con la gravedad de la enfermedad; en cualquier caso, no debería ser superior a los 6 meses, incluso en los pacientes con respuesta clínica satisfactoria<sup>2</sup>.

Consideraciones según el subtipo

Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas se incluyen en los grupos 1, 2, 3 y 5 de HP, dependiendo del mecanismo subyacente. La tabla 7 muestra la clasificación de la HAP asociada a cardiopatía congénita y la tabla 8 resume las recomendaciones de tratamiento farmacológico. Se proponen los siguientes límites para el cierre del cortocircuito sistémico-pulmonar [IIa, C]: si el índice de resistencia vascular pulmonar es <4 unidades Wood·m<sup>2</sup> está indicado; si es >8 unidades Wood·m<sup>2</sup> está contraindicado. En las situaciones intermedias se valorará individualmente<sup>15</sup>.

Enfermedades del tejido conectivo

La HAP asociada a esclerosis sistémica es la forma de presentación más frecuente<sup>16</sup>. Se recomienda realizar cribado anual con

Tabla 7. Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita

1. Síndrome de Eisenmenger	Incluye los defectos intra- y extracardiacos grandes, los cuales empiezan con cortocircuito sistémico-pulmonar y con el tiempo progresan a una elevación de la RVP grave e inversión del cortocircuito (pulmonar-sistémico) o cortocircuito bidireccional. La cianosis, el compromiso multiorgánico y la poliglobulia acostumbran a estar presentes
2. HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares prevalentes	Corregibles <sup>a</sup> No corregibles Se incluyen defectos moderados o grandes. La RVP está leve o moderadamente elevada y prevalece el cortocircuito sistémico-pulmonar. La cianosis en reposo no es característica
3. HAP con defectos pequeños o casuales <sup>b</sup>	Elevación marcada de la RVP en presencia de pequeños defectos cardiacos (habitualmente defectos del septo interventricular < 1 cm o del septo interauricular < 2 cm de diámetro, evaluados por ecocardiograma). El cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática. El cierre de los defectos está contraindicado
4. HAP asociada a CC con defecto cardiaco corregido	La CC se repara pero la HAP persiste inmediatamente después de la corrección o recurre o se desarrolla meses o años después de la misma

CC: cardiopatía congénita; HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

<sup>a</sup> Con cirugía o por algún procedimiento percutáneo.

<sup>b</sup> El tamaño hace referencia a pacientes adultos. Sin embargo, también en los adultos el diámetro puede no ser suficiente para definir la relevancia hemodinámica del defecto o del gradiente de presión, la direccionalidad o el tamaño del cortocircuito, por lo que se debe tener en cuenta la relación entre los flujos pulmonar y sistémico.

**Tabla 8**

Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita

1. La anticoagulación está restringida a los pacientes con arritmias auriculares y/o trombosis de las arterias pulmonares [IIb, C]
2. El oxígeno suplementario está indicado si implica mejoría clínica y de la SaO<sub>2</sub> [IIa, C]
3. El suplemento de hierro debe considerarse en presencia de ferropenia [IIb, C]
4. Bosentan es el tratamiento de elección en los pacientes con síndrome de Eisenmenger [I, B]
5. El tratamiento combinado con ARE, IPDE5 y/o prostanoides está indicado [IIa, C]
6. El trasplante pulmonar con el cierre del defecto está indicado en las cardiopatías congénitas simples y el cardiopulmonar en las complejas

ARE: antagonista de los receptores de endotelina; IPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre arterial. [Clase de recomendación, nivel de evidencia].

ETT y capacidad de difusión de CO en los pacientes con esclerosis sistémica<sup>17</sup> [I, C]. En el resto de las enfermedades del tejido conectivo, la ETT se recomienda en presencia de síntomas. La TCAR de tórax permite evaluar la presencia de enfermedad pulmonar intersticial y/o EVOP<sup>18</sup>. El CCD se recomienda en todos los casos de sospecha de HAP [I, C]. Los pacientes con esclerodermia y PAPm entre 21-24 mmHg deben ser monitorizados por su alto riesgo de desarrollar HAP<sup>19</sup>.

El tratamiento de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo y HAP debe seguir el algoritmo general de la HAP [I, C]. La anticoagulación oral condiciona un peor pronóstico<sup>20</sup>, por lo que solo se empleará en casos con predisposición a la trombofilia (anticuerpos antifosfolípidos)<sup>21</sup> [IIb, C]. El tratamiento inmunosupresor puede beneficiar a los pacientes con HAP asociada a lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo<sup>22</sup>.

#### Hipertensión portopulmonar

Viene definida por la asociación de hipertensión portal e HP. Los pacientes con hipertensión portopulmonar tienen mayor mortalidad que los pacientes con HAP idiopática<sup>23,24</sup>, por lo que se recomienda su referencia a centros expertos [I, C]. No se aconseja el empleo de anticoagulantes [III, C] ni de betabloqueantes<sup>25</sup>. La hipertensión portopulmonar es un factor de riesgo mayor para el trasplante hepático<sup>26</sup>, por lo que debe descartarse mediante ETT en todos los candidatos a trasplante [I, B] y confirmarse con estudio hemodinámico. Si la PAPm es < 35 mmHg puede considerarse el trasplante<sup>26</sup> [IIb, C]. Si es ≥ 35 mmHg se aconseja instaurar terapia específica y reevaluar a los 3 meses. Si la PAP persiste elevada a pesar del tratamiento, está contraindicado el trasplante hepático [III, C].

#### Infección por VIH

La ETT para detectar HAP debe realizarse en casos de disnea inexplicable [III, C]. No se recomienda la anticoagulación por el riesgo de sangrado y las posibles interacciones farmacológicas [III, C]. Deben tenerse en cuenta las interacciones de los IPDE5 con algunos antirretrovirales.

#### Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar

La EVOP y la HCP comparten características clínicas, patológicas y genéticas, así como el tratamiento<sup>27</sup>. La EVOP puede asociarse a esclerosis sistémica, infección por VIH o fármacos. La forma familiar está causada por la mutación bialélica del gen EIF2AK4<sup>28</sup>.

El diagnóstico se establece por criterios clínicos, exploración física, broncoscopia y radiología [I, C], o bien la identificación de la mutación del gen EIF2AK4 [I, B].

Los agentes vasodilatadores pueden producir edema pulmonar en la EVOP/HCP. El trasplante pulmonar es el tratamiento de

**Tabla 9**

Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar poscapilar

Definición	Características
HP poscapilar	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg
HP poscapilar aislada	GPD < 7 mmHg y/o RVP ≤ 3 UW
HP combinada poscapilar y precapilar	GPD ≥ 7 mmHg y/o RVP > 3 UW

GPD: gradiente de presión diastólica (PAP diastólica – PAWP); HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAWP: presión de oclusión de la arteria pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood (mmHg/L/min).

**Tabla 10**

Datos indicativos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

Edad > 65 años  
Factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus, dislipidemia o hipertensión sistémica  
Enfermedad coronaria  
Fibrilación auricular  
Ecocardiografía: mayor dilatación de la aurícula izquierda que de la derecha, hipertrofia del ventrículo izquierdo, abombamiento del septo interauricular hacia la aurícula derecha, disfunción diastólica en el doppler del flujo mitral  
ECG: presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo y ondas Q

elección, por lo que se debe referir a los pacientes a una unidad de trasplante pulmonar tras el diagnóstico [I, C].

#### Situaciones especiales

**Embarazo y control de la natalidad:** debido al elevado riesgo de mortalidad, las pacientes con HAP deben evitar el embarazo [I, C]. Se aconseja combinar 2 métodos anticonceptivos. Los progestágenos son preferibles a los estrógenos. En caso de embarazo, debe informarse del riesgo y proponer la interrupción del mismo. Las pacientes que decidan asumir el riesgo y continuar el embarazo deben ser controladas estrechamente en un centro con unidades expertas en HP y en embarazo de riesgo.

**Cirugía:** constituye una situación de elevado riesgo de morbi-mortalidad, especialmente si es no programada<sup>29</sup>, por lo que se recomienda su realización en centros de referencia en HP. Es preferible la anestesia epidural a la general<sup>29</sup>.

**Insuficiencia cardiaca derecha:** los diuréticos producen beneficio sintomático. En situaciones que requieran ingreso en la UCI se debe optimizar el balance hídrico con diuréticos iv, reducir la sobrecarga del ventrículo derecho (habitualmente con prostanoides iv), mejorar el gasto cardiaco (preferiblemente con dobutamina) y evitar la intubación, que frecuentemente produce colapso hemodinámico. El uso de ECMO y otros dispositivos debería considerarse en pacientes seleccionados<sup>30</sup>.

#### Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda

La HP asociada a cardiopatía izquierda es de tipo poscapilar. Se distinguen 2 tipos: HP poscapilar aislada e HP combinada poscapilar y precapilar, de acuerdo con los valores del gradiente de presión diastólica y la resistencia vascular pulmonar (tabla 9).

El diagnóstico diferencial entre HAP e HP del grupo 2 puede ser complejo, especialmente en los pacientes con HP e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. Se prestará atención a las características indicadas en la tabla 10<sup>31</sup>.

El abordaje se basa en optimizar el tratamiento de la insuficiencia cardiaca [I, B]. Los pacientes con HP combinada poscapilar y precapilar grave deben ser remitidos a centros expertos para ser incluidos en ensayos clínicos y/o recibir tratamiento

**Tabla 11**  
Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias

Terminología	Características hemodinámicas
EPOC/FPI/CFPE sin HP	PAPm < 25 mmHg
EPOC/FPI/CFPE con HP	PAPm ≥ 25 mmHg
EPOC/FPI/CFPE con HP grave	PAPm > 35 mmHg o PAPm ≥ 25 mmHg en presencia de bajo gasto cardiaco (IC < 2,5 L/min, no explicable por otras causas)

CFPE: combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; IC: índice cardiaco; PAPm: presión arterial pulmonar media.

individualizado [IIa, C]. Se desaconseja la utilización de fármacos indicados para la HAP [III, C].

### Hipertensión pulmonar debida a enfermedad respiratoria

Las enfermedades pulmonares que más comúnmente se asocian a HP son la EPOC, las neumopatías intersticiales y la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. En la [tabla 11](#) se muestra la clasificación hemodinámica de la HP en este grupo. La HP habitualmente es de grado leve o moderado<sup>32</sup>. La HP severa se observa con mayor frecuencia en la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y comúnmente se asocia a una capacidad de difusión de CO desproporcionadamente reducida y una PaCO<sub>2</sub> baja<sup>33</sup>.

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

El diagnóstico definitivo de HP se establece mediante CCD. Sus indicaciones son: 1) diagnóstico adecuado o exclusión de HP en

candidatos a tratamientos quirúrgicos (trasplante, reducción de volumen pulmonar); 2) sospecha de HAP o HPTEC concomitantes; 3) episodios repetidos de insuficiencia cardiaca derecha, y 4) ETT no concluyente en casos con alta sospecha de HP<sup>34</sup>.

El tratamiento de elección en los pacientes con EPOC e HP hipoxémicos es la oxigenoterapia continua domiciliaria [I, C]. En las enfermedades intersticiales el papel de la oxigenoterapia es menos claro.

No se recomiendan los vasodilatadores convencionales ni los fármacos específicos de HAP en la EPOC con HP leve-moderada [III, C]<sup>2,35</sup>. En la fibrosis pulmonar idiopática está contraindicado el uso de ambrisentán y de riociguat [III, A]. Los pacientes con enfermedad respiratoria e HP severa deberían ser remitidos a un centro especializado en ambos procesos para un tratamiento individualizado [I, C].

### Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

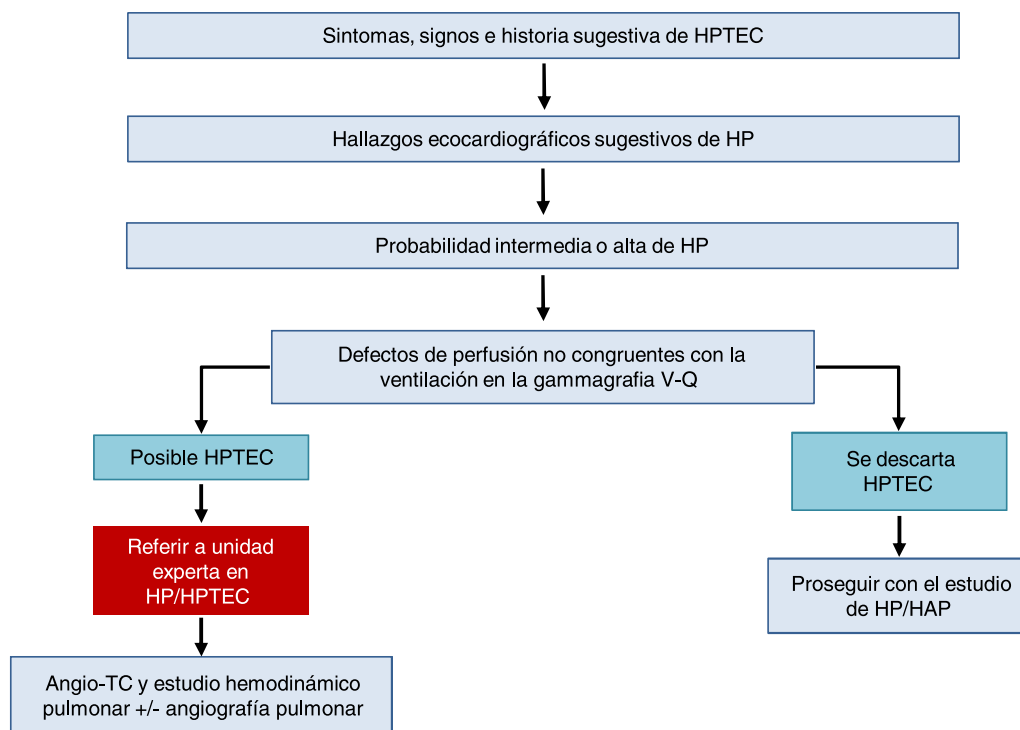
El diagnóstico de HPTEC se establece por la presencia de trombosis pulmonar e HP precapilar, tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto.

El algoritmo diagnóstico de la HPTEC ([fig. 3](#)) tiene 2 componentes: el diagnóstico hemodinámico mediante CCD y la localización de las lesiones trombóticas mediante técnicas de imagen (angio-TC y angiografía pulmonar selectiva de sustracción digital).

Existen 3 opciones terapéuticas en la HPTEC ([fig. 4](#)):

#### 1. Tratamiento quirúrgico

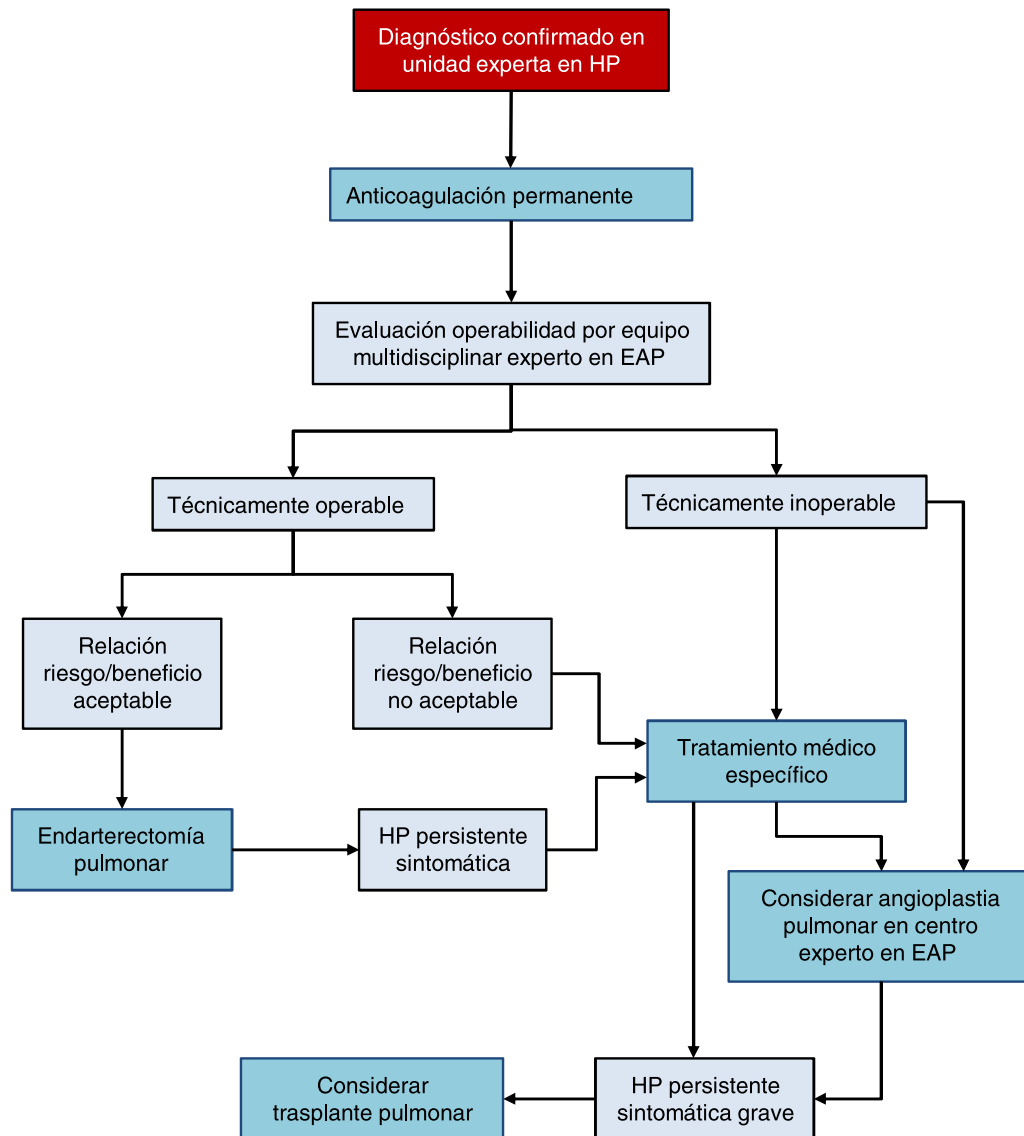
La endarterectomía pulmonar (EAP) es el tratamiento de elección [I, C]. Esta intervención puede lograr la curación de la HPTEC y es apropiada para más del 60% de los casos. Todo paciente diagnosticado de HPTEC debería ser evaluado para la posible indicación de EAP en un centro con experiencia en esta cirugía,



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TC: tomografía computarizada; V-Q: ventilación-perfusión.





**Figura 4.** Algoritmo terapéutico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

EAP: endarterectomía pulmonar; HP: hipertensión pulmonar.

por parte de un equipo multidisciplinar que incluya un cirujano especializado [I, C]. En España hay 2 centros acreditados<sup>36–38</sup>.

## 2. Tratamiento médico

Los pacientes con HPTEC deben recibir anticoagulación indefinida, incluso tras la EAP [I, C]. Se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K, ya que no hay evidencia con el uso de los nuevos anticoagulantes orales. Actualmente, el único fármaco específico con indicación para la HPTEC es riociguat<sup>39</sup> [I, B]. También se han demostrado efectos beneficiosos con macitentan<sup>40</sup> y de forma parcial con bosentan<sup>41</sup>. El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes en quienes un comité multidisciplinar experto en EAP ha desestimado la cirugía y en la HP persistente tras EAP [I, B].

## 3. Angioplastia pulmonar

La angioplastia pulmonar con balón es un procedimiento de desarrollo reciente que ha proporcionado buenos resultados en pacientes con lesiones obstructivas no accesibles mediante EAP<sup>42–44</sup>, aunque la evidencia disponible es todavía escasa<sup>45</sup>. Este procedimiento solo debe realizarse en centros con amplia experiencia en HPTEC, una vez se haya desestimado la EAP<sup>2</sup>.

## Hipertensión pulmonar de mecanismo no establecido o multifactorial

Este grupo incluye procesos de etiopatogenia variada: enfermedades hematológicas, enfermedades sistémicas, trastornos metabólicos y un grupo misceláneo de procesos (tabla 2). Su diagnóstico es difícil, por lo que es aconsejable su manejo en centros con experiencia en HP. En la actualidad no hay aprobado ningún tratamiento específico para este grupo.

## Organización asistencial

Las formas no secundarias de HP (grupos 1, 4 y 5) (tabla 2) son enfermedades poco prevalentes y graves, que requieren procedimientos complejos para su diagnóstico y tratamiento. Existe un amplio consenso en que los pacientes con enfermedades de estas características deben ser atendidos en unidades de referencia con experiencia en la enfermedad<sup>2,46</sup>. En el año 2008, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Española de Cardiología elaboraron un documento de consenso en el que se proponía para España una organización asistencial para la atención

**Tabla 12**  
Recomendaciones para las unidades expertas en hipertensión pulmonar

Disponibilidad de un equipo multidisciplinar de profesionales [I, C] Seguimiento de > 50 pacientes con HAP o HPTEC (idealmente > 200) [IIa, C] Recibir > 24 casos nuevos al año con el diagnóstico de HAP o HPTEC [IIa, C] Efectuar > 20 cateterismos cardiacos derechos con prueba vasodilatadora al año [IIa, C]
---

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

[Clase de recomendación, nivel de evidencia].

de los pacientes con HP basada en unidades expertas en HP que interactúan en red con centros de ámbito local<sup>46</sup>. Los criterios que deben cumplir las unidades expertas en HP establecidos en la guía clínica de la *European Society of Cardiology-European Respiratory Society*<sup>2</sup> se muestran en la [tabla 12](#). Desde el año 2015, en España existen 3 CSUR (centros, servicios o unidades de referencia) de HP compleja de ámbito nacional, designados por el Ministerio de Sanidad.

Dada la estructura organizativa de la sanidad española, la organización asistencial de la HP en España debería configurarse como una red de redes, con unidades expertas en HP de ámbito autonómico, que interactúan con centros asociados dentro de la propia comunidad autónoma, y los CSUR de ámbito nacional, que disponen de programas de EAP y capacidad para atender a los pacientes y las situaciones de mayor complejidad.

Las unidades expertas en HP deben tener establecidos circuitos de consulta y derivación para enfermedades o situaciones clínicas concretas: HPTEC (EAP, angioplastia pulmonar), trasplante pulmonar, hipertensión portopulmonar, cardiopatías congénitas, enfermedades del tejido conectivo, estudio genético, cirugía electiva y atención de la paciente embarazada.

### Conflicto de intereses

El Dr. Barberà ha recibido honorarios de Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme y Pfizer, y ha recibido financiación de Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, y Pfizer, no relacionados con el trabajo presentado. La Dra. Blanco ha recibido honorarios de Merck Sharp & Dohme, no relacionados con el trabajo presentado. La Dra. Otero Candellera ha recibido honorarios Actelion Bayer, Rovi, Leo Pharma y Merck Sharp & Dohme, y ha recibido financiación de Bayer y Leo Pharma, no relacionadas con el trabajo presentado. La Dra. López-Reyes ha recibido honorarios de Actelion, y financiación de GlaxoSmithKline, Ferrer y Actelion, no relacionados con el trabajo presentado. La Dra. Otero ha recibido honorarios de Actelion, Bayer, Glaxo-SmithKline y Ferrer, no relacionados con el trabajo presentado. El Dr. Pérez-Peñate ha recibido honorarios de Actelion, Bayer y Merck Sharp & Dohme, no relacionados con el trabajo presentado. El Dr. Sala no tiene conflictos que declarar. La Dra. Escribano ha recibido honorarios de Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, y Merck Sharp & Dohme, y ha recibido financiación de Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline y Ferrer, no relacionados con el trabajo presentado.

### Agradecimientos

Los miembros del grupo de trabajo agradecen la revisión del manuscrito y los comentarios efectuados por A. Ballaz, J. de Miguel, J. Guerra y G. Juan.

### Bibliografía

- Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Barcelona: Respira-Fundación Española del Pulmón-Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2017.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 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 (AEPCC) International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903–75.
- Portillo K, Santos S, Madrigal I, Blanco I, Pare C, Borderias L, et al. Study of the BMPR2 gene in patients with pulmonary arterial hypertension. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:129–34.
- Pousada G, Baloira A, Vilarino C, Cifrian JM, Valverde D. Novel mutations in BMPR2, ACVRL1 and KCNA5 genes and hemodynamic parameters in patients with pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2014;9:e100261–70.
- Tenorio J, Navas P, Barrios E, Fernandez L, Nevado J, Quezada CA, et al. A founder EIF2AK4 mutation causes an aggressive form of pulmonary arterial hypertension in Iberian Gypsies. *Clin Genet*. 2015;88:579–83.
- Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jais X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016;47:1518–34.
- 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;39:589–96.
- 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.
- 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;55:1915–22.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522–33.
- Sandoval J, Gaspar J, Pena H, Santos LE, Cordova J, del Valle K, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;38:1343–8.
- Galie N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834–44.
- 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.
- 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;43:1691–7.
- Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115:1039–50.
- 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;63:3522–30.
- Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65:3194–201.
- 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.
- Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: Transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1074–84.
- 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;132:2403–11.
- 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 (COMPARE). *Circulation*. 2014;129:57–65.
- Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130:182–9.
- Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596–603.
- 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;141:906–15.
- Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*. 2006;130:120–6.
- 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;6:443–50.
- Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jais X, Yaici A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009;33:189–200.

28. 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;46:65–9.
29. 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;41:1302–7.
30. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:2173–8.
31. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:257–65.
32. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodríguez-Roisin R, Rios J, et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1313–20.
33. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:189–94.
34. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D109–16.
35. Barbera JA, Blanco I. Management of pulmonary hypertension in patients with chronic lung disease. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17:62–70.
36. Lopez Gude MJ, Perez de la Sota E, Forteza Gil A, Centeno Rodriguez J, Eixeres A, Velazquez MT, et al. Pulmonary thromboendarterectomy in 106 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:502–8.
37. Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, Amado V, del Pozo R, Pomar JL, et al. Medical and surgical management for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A single center experience. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:521–7.
38. Escribano-Subias P, del Pozo R, Roman-Broto A, Domingo Morera JA, Lara-Padron A, Elias Hernandez T, et al. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int J Cardiol.* 2016;203:938–44.
39. 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;369:319–29.
40. 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;5:785–94.
41. 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;52:2127–34.
42. 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;134:2030–2.
43. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breithacker A, Fuge J, Krombach GA, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The initial German experience. *Eur Respir J.* 2017;49, pii: 1602409.
44. Velazquez MM, Albarran Gonzalez-Trevilla A, Alonso CS, Garcia TJ, Cortina Romero JM, Escribano SP. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Preliminary experience in Spain in a series of 7 patients. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:535–7.
45. Phan K, Jo HE, Xu J, Lau EM. Medical therapy versus balloon angioplasty for CTEPH: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2017;27.
46. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Arch Bronconeumol.* 2008;44:87–99.