



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES Y
SISTÉMICAS ASOCIADAS A HIPERTENSIÓN ARTERIAL
PULMONAR. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

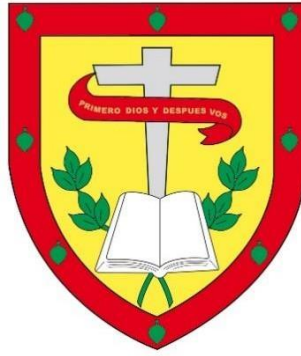
AUTOR: GÉNESIS DAYANA MOREJÓN FLORES

DIRECTOR: DR. PABLO SEGUNDO SALINAS VÁZQUEZ

AZOGUES – ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS
MANIFESTACIONES PULMONARES Y SISTÉMICAS ASOCIADAS A
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR. REVISIÓN SISTEMÁTICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: GÉNESIS DAYANA MOREJÓN FLORES

DIRECTOR: DR. PABLO SEGUNDO SALINAS VÁZQUEZ

AZOGUES-ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Génesis Dayana Morejón Flores portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0350326286**.
Declaro ser el autor de la obra: **Actualización en el diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones pulmonares y sistémicas asociadas a hipertensión arterial pulmonar. Revisión sistemática**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 27 de octubre de 2023

F: 

Génesis Dayana Morejón Flores

C.I. 0350326286

Azogues, 13 de Octubre de 2023

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Actualización en el diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones pulmonares y sistémicas asociadas a hipertensión arterial pulmonar". Revisión sistemática, realizado por MOREJÓN FLORES GÉNESIS DAYANA con documento de identidad No.0350326286, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

F.....
Dr. Pablo Salinas Vázquez
DIRECTOR/TUTOR

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2924365, 2826563 **Azogues:** Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 **Cañar:** Calle Antonio Ávila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 **San Pablo de la Troncal:** Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 **Macas:** Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme disfrutar del regalo más hermoso “El Don de la Vida”, siendo mi fortaleza en los momentos más difíciles; brindándome una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Mi trabajo de titulación lo dedico a cada uno de mis seres queridos, quienes han formado parte importante en mi formación académica y humana, a los que siempre llevo en mi corazón y que con gratitud acepto cada uno de sus consejos como un regalo y una oportunidad de crecimiento personal.

A mis amados padres, Edison y Bernardita, mi fuente viva de inspiración, quienes con amor y rectitud me formaron como una persona al servicio de la sociedad, enseñándome a apreciar las cualidades que hacen especial a cada persona. Por su esfuerzo, amor y apoyo incondicional que me sirvieron de motivación para actuar con resiliencia ante las adversidades.

A mi hermana Edith, la alegría de mi vida, mi luz en los momentos de oscuridad, mi compañera de vida y el regalo más grande que la vida me concedió.

A mis abuelitos, que con su sabia experiencia me enseñaron a valorar las cosas pequeñas pero importantes de la vida, por sostener mi mano mientras pudieron, encaminándome a ser una persona tenaz, y valiente capaz de volver realidad cualquier sueño, meta o aspiración.

A mis maestros de carrera e internado que me enseñaron el lado humano de la medicina, entendiendo que cada paciente es un lienzo en blanco en el que dejamos huella, y ellos en la nuestra.

¡Sin ustedes no sería posible todo esto!

AGRADECIMIENTO

No hay duda de que uno de los valores más importantes en la tierra es la gratitud, por ello quiero dejar constancia de mi eterno agradecimiento primero a Dios por iluminarme y guiarme en cada momento de mis estudios.

A todos mis maestros que me formaron con las competencias necesarias, para actuar con profesionalismo y calidad humana en beneficio de mis pacientes. De manera especial al Doctor Pablo Salinas Vázquez quien, con sus sabias enseñanzas, me ha orientado adecuadamente en el desarrollo del trabajo de titulación; sin escatimar esfuerzo alguno.

A mis queridos padres y hermana por creer siempre en mí, brindándome su tiempo, amor y apoyo; permitiéndome adquirir los valores que hoy definen mi vida.

Actualización en el diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones pulmonares y sistémicas asociadas a hipertensión arterial pulmonar. Revisión sistemática

Génesis Dayana Morejón Flores, Pablo Segundo Salinas Vázquez

Universidad Católica de Cuenca fgmorejon86@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN:

Propósitos: Demostrar mediante la información recopilada de los buscadores académicos, evidencia científica actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, en busca de un enfoque individualizado en la práctica de acuerdo con el perfil clínico y factores de riesgo de cada paciente. **Metodología:** Estudio de revisión sistemática de carácter descriptivo, cuantitativo y analítico, el mismo que se ejecutará con el análisis de estudios de datos científicos de diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones pulmonares y sistémicas asociadas a hipertensión arterial pulmonar, para este proceso se seguirá la declaración PRISMA, enfocados en la población adulta. **Resultados:** De los 18 artículos de investigación seleccionados en relación con el grupo etario, la media de edad fue de 54,6 años, con un grupo poblacional de 3933, mismo que corresponde a 79.3% mujeres y 20.7% hombres; quienes antes de ser incluidos en los diferentes estudios, ya padecían de patologías previas como cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, lupus eritematoso sistémico, patologías del tejido conjuntivo, diabetes, hipertensión arterial, cáncer y virus de inmunodeficiencia humana. De los artículos seleccionados, el grupo poblacional con mayor prevalencia de la enfermedad son procedentes de Estados Unidos y países europeos, en comparación a países de Latinoamérica en donde las estadísticas no reflejan información real de las personas que padecen esta patología, siendo infradiagnosticada y que carece de poca evidencia científica.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Update on the diagnosis and treatment of pulmonary and systemic manifestations associated with pulmonary arterial hypertension. A systematic review

ABSTRACT:

Objective: To demonstrate, through the information gathered from academic search engines, updated scientific evidence on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension, aiming for an individualized approach in practice according to each patient's clinical profile and risk factors. **Methodology:** A descriptive, quantitative, and analytical systematic review study will be conducted through the analysis of scientific data investigations on the diagnosis and treatment of pulmonary and systemic manifestations associated with pulmonary arterial hypertension. This process will follow the PRISMA statement, focusing on the adult population. **Results:** Of the 18 selected research articles related to the age group, the mean age was 54.6 years, and the population comprised 3933 individuals, 79.3% women and 20.7% men. Before being included in the various studies, these individuals already suffered from pre-existing pathologies such as heart diseases, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, systemic lupus erythematosus, connective tissue pathologies, diabetes, arterial hypertension, cancer, and human immunodeficiency virus. From the selected articles, the population group with the highest disease prevalence comes from the United States and European countries, in comparison to Latin American countries where statistics do not reflect accurate information on individuals suffering from this pathology, being under-diagnosed and lacking little scientific evidence.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, heart disease, chronic obstructive pulmonary diseases

ÍNDICE DE CONTENIDO

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Justificación.....	2
1.2. Planteamiento del problema	3
1.3. Objetivos de investigación.....	4
1.4. Marco teórico	5
1.4.1. Definición.....	5
1.4.2. Clasificación	5
1.4.3. Epidemiología.....	5
1.4.4. Fisiopatología de la HAP	6
1.4.5. Diagnóstico.....	6
1.4.6. Tratamiento	12
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA.....	17
2.1. Diseño general del estudio.....	17
2.4. Proceso de selección de datos.....	20
CAPÍTULO 3. RESULTADOS.....	21
3.1. Estudios incluidos para el análisis	21
3.2. Características de los artículos seleccionados.....	28
3.3. Síntesis de Resultados	30
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN	32
4.1. Conclusiones	39
4.2. Otra información	40
4.3. Conflicto de intereses	40
CAPÍTULO 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	46

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una patología heterogénea que implica remodelación patógena de la vasculatura pulmonar, incrementando la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular, definiéndola como una (PAPm) >20mmHg. (1,2). Es conveniente para un mejor manejo de la enfermedad clasificarla de acuerdo a mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y respuestas al tratamiento; es por ello que de acuerdo al último simposio llevado a cabo en Niza 2018 se mantienen 5 grupos: hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda, por enfermedades pulmonares y/o hipoxia, tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares; y de tipo desconocido o multifactorial (3).

En este sentido desde las perspectivas actuales, la HAP es un importante problema sanitario global, dada su prevalencia del 1% de la población mundial, mayor en individuos de 65 años debido a la presencia de causas cardíacas y pulmonares, siendo a nivel mundial la insuficiencia cardíaca izquierda (ICI) la principal causa de HAP (2,4). No obstante, las estadísticas no reflejan información real de las personas que padecen esta patología, pues la HAP es una enfermedad infradiagnosticada y que pese al advenimiento de las nuevas terapias que previenen el empeoramiento clínico, el tamizaje y la detección temprana son las principales barreras a las que se enfrentan los pacientes (2,5).

Las respuestas angiogénicas deterioradas, los cambios metabólicos y la activación de las cascadas inflamatorias de forma inadecuada consecuencia de la disfunción del endotelio vascular son parte primordial del estudio de la HAP que además de la alteración del flujo vascular pulmonar causa alteraciones vasculares sistémicas como alteración del flujo vascular periférico, cerebral, renal, retiniana, capilar ungueal y sublingual; así como alteraciones endocrinas y metabólicas (6).

En cuanto al manejo de la HAP es indispensable un adecuado dominio de su clínica y de las pruebas complementarias que ayuden a corroborar el diagnóstico, siempre con un enfoque individualizado en la práctica de acuerdo con el perfil clínico y de factores de riesgo de un paciente en particular. Para el tratamiento el enfoque debe ser multidisciplinario direccionado a tratar la enfermedad y el bienestar psicosocial del paciente; siguiendo medidas generales, tratamiento de soporte y tratamiento específico enfocado en las 3 vías

principales que desencadenan la enfermedad, siendo estas óxido nítrico, endotelina y prostaciclina (3,4,6).

1.1. Justificación

La finalidad que persigue la presente revisión sistemática es describir los principales avances en el ámbito científico, diagnóstico y terapéutico de la HAP en la práctica clínica actual, además de concienciar y sensibilizar a los pacientes y personal de salud sobre la importancia de un diagnóstico temprano, la inversión en cuanto a su investigación y recursos sanitarios que permitan mejorar la atención de los pacientes y su calidad de vida (4).

Tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes con HAP ha mejorado gracias a los aportes en la práctica clínica, sin embargo, aún son insuficientes. Siendo de trascendental importancia dirigir los esfuerzos al desarrollo de herramientas para obtener un diagnóstico precoz y mejoras en el tratamiento como el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y modificadores de la enfermedad (4).

En cuanto al desarrollo de nuevos ensayos clínicos terapéuticos, es importante analizar minuciosamente los motivos del éxito o el fracaso de estudios anteriores. Sin embargo, la tendencia en medicina es sólo publicar los proyectos que prosperan y obtienen los resultados esperados, cuando tan importante es una conclusión como otra. Los futuros ensayos clínicos deberían abordar nuevas variables fenotípicas o biomarcadores para la estratificación del riesgo e identificación de pacientes con características que darían lugar a una respuesta positiva al fármaco estudiado, y buscar objetivos primarios más ambiciosos donde la mortalidad o las variables subrogadas tengan el mismo valor que la morbilidad (1,4).

1.2. Planteamiento del problema

Caracterización

La HAP tiene un carácter clínico progresivo y elevada morbimortalidad, de baja incidencia y prevalencia que a menudo culmina en falla cardiaca derecha. La prevalencia se sitúa entre 2 y 25 casos/millón/ habitantes/año en comparación a la incidencia de 2-5 casos/millón/habitantes/año, pese a que podría estar infraestimada (2,3).

Delimitación

La hipertensión pulmonar desde las perspectivas actuales es considerada un importante problema sanitario global, con una prevalencia del 1% de la población mundial. Según el registro REVEAL (USA) y COMPERA (Europa) la edad media de los pacientes es de 54 y 68 años respectivamente, predominante en el sexo femenino en relación 2:1 con respecto al masculino. Sin importar la afección subyacente, el desarrollo de la HAP suele estar relacionado con un agravamiento de los síntomas y una mayor mortalidad. La cardiopatía coronaria, algunas enfermedades infecciosas y la altura en los países en desarrollo son causas importantes, pero poco estudiadas de HAP (2,4).

En este sentido el primer simposio latinoamericano de HAP se llevó a cabo en América Latina durante el año 2008 en Cartagena, con la finalidad de establecer el primer registro latinoamericano con la participación de países como México, Colombia, Argentina, Brasil, Chile, y Venezuela. No existen suficientes registros epidemiológicos que permitan llegar a una estimación real sobre la HAP en Latinoamérica, incluido Ecuador que la única información epidemiológica que posee es del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) del 2015 que reportan una tasa de prevalencia de 7,86 casos por un millón de habitantes, considerándola una enfermedad rara y huérfana, potencialmente mortal y debilitante a largo plazo de baja prevalencia y alta complejidad, constituyendo un conjunto amplio y variado de trastornos que requieren de una mejora en la atención sanitaria y eficiencia de los recursos sanitarios (2,5).

Formulación

¿Cómo el diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones pulmonares y sistémicas

asociadas a hipertensión arterial pulmonar pueden influir en la calidad de vida de los pacientes?

1.3. Objetivos de investigación

General:

Analizar la evidencia científica actual en la práctica clínica y su repercusión en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Específicos:

- Identificar características propias de las manifestaciones pulmonares y sistémicas asociadas a hipertensión arterial pulmonar.
- Determinar las principales pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas en la hipertensión arterial pulmonar.
- Describir las estrategias y protocolos terapéuticos disponibles en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar.

1.4. Marco teórico

1.4.1. Definición

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad heterogénea que involucra remodelación patógena de la vasculatura pulmonar que incrementa tanto la presión de la arteria pulmonar como la resistencia vascular. Una HAP se produce cuando la presión arterial pulmonar media (PAPm) es mayor a 20 mmHg, con una presión capilar pulmonar (PCP) menor a 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor a 3 unidades Wood (1,2).

1.4.2. Clasificación

En el último simposio mundial de HAP llevado a cabo en Niza, en el 2018 se mantienen 5 grupos en base a la clínica, y otra clasificación de la OMS de tipo funcional que describe 4 tipos, se mencionan en los anexos 1 y 2 respectivamente (3,4).

1.4.3. Epidemiología

La HAP es considerada un problema sanitario global, por su prevalencia del 1% de la población mundial, siendo mayor en individuos >65 años debido a la presencia de causas cardíacas y pulmonares. La principal causa de HAP desde el punto de vista cardíaco es la insuficiencia cardíaca izquierda (ICI) y de tipo pulmonar es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La prevalencia puede estar infraestimada, sin embargo, se calcula entre 2 y 25 casos/millón/habitantes/año en comparación a la incidencia de 2-5 casos/millón/habitantes/año. Según el registro REVEAL (USA) y COMPERA (Europa), la edad media de los pacientes es de 54 y 68 años respectivamente, predominante en el sexo femenino en relación 2:1 con respecto al masculino. Independientemente de la causa subyacente, el desarrollo de la enfermedad suele estar relacionado con un agravamiento de los síntomas y una mortalidad mayor. La cardiopatía coronaria, ciertas patologías de tipo infeccioso como (esquistosomiasis, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) y la altura son causas importantes en los países en desarrollo, pero poco estudiadas (2,4).

En este sentido en América Latina durante el año 2008 se realiza el primer simposio latinoamericano de HAP con la finalidad de instituir el comienzo de un primer registro

latinoamericano con la participación de países como México, Colombia, Argentina, Brasil, Chile, y Venezuela. No existen suficientes registros epidemiológicos que permitan llegar a una estimación real sobre la HAP en Latinoamérica. Ecuador es un país que no está exento de ello, es así como las últimas cifras corresponden a datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) del 2015 que reportan en Ecuador una tasa de prevalencia de 7,86 casos por un millón de habitantes (2,5).

1.4.4. Fisiopatología de la HAP

Existen dos situaciones que influyen en el debut de la enfermedad, la remodelación vascular que se define como un engrosamiento de la pared arterial vía hipertrófica o hiperplásica; y vasoconstricción que es un componente principal de la enfermedad. Por lo general se encuentra un deterioro de la lámina elástica y lesión plexiforme (1).

En la HAP, la distensibilidad arterial pulmonar y sus cambios patológicos dan como resultado una resistencia vascular pulmonar (RVP) aumentada de forma progresiva. La RVP en reposo aumenta a través de la progresión temporal de la HAP, lo que corresponde a un aumento de la PAPm. Para preservar el gasto cardíaco (GC) frente a una poscarga ventricular derecha elevada, debe aumentar el trabajo del ventrículo derecho. Un aumento sostenido del trabajo del ventrículo derecho provoca un cambio en la eficiencia de la función sistólica, razón por la que el mantenimiento de la presión circulatoria pulmonar agota la energía del miocardio. En la HAP terminal, el GC disminuye, y las manifestaciones vasculares extrapulmonares son frecuentes; estos incluyen sobre activación de la señalización neurohumoral, insuficiencia renal y atrofia muscular voluntaria, que probablemente se deba a falta de acondicionamiento (1,6).

Las respuestas angiogénicas deterioradas, los cambios metabólicos y la activación inapropiada de las cascadas inflamatorias demuestran una importante evidencia de disfunción endotelial a nivel pulmonar y como manifestaciones sistémicas asociadas a HAP pueden surgir alteraciones de la vasculatura periférica, cerebral, renal, retiniana, capilar ungueal y sublingual; así como alteraciones endocrinas y metabólicas (6).

1.4.5. Diagnóstico

Los hallazgos de los registros clínicos de la HAP a menudo se pasan por alto, incluso en

pacientes con numerosos factores de riesgo. Esta deficiencia puede deberse a que los síntomas son inespecíficos, insidiosos y se superponen considerablemente con muchas afecciones comunes como cardiopatías en el caso de una causa cardíaca y EPOC en el caso de una respiratoria (4,7).

El abordaje diagnóstico principal es despertar la sospecha temprana de HAP y garantizar una derivación rápida a pacientes con alta probabilidad, además de identificar las enfermedades de base, así como las comorbilidades, para asegurar una clasificación, evaluación del riesgo y tratamiento adecuados, puesto que al ser una enfermedad multifactorial las causas de tipo idiopático son completamente diferentes a que la HAP sea secundaria a otra patología de base, que fue el desencadenante de la enfermedad. Es importante además hacer alusión a los métodos diagnósticos con mayor sensibilidad y accesibilidad que nos permiten corroborar la sospecha clínica, y aquellos de apoyo que nos permiten conocer sobre el estado general del paciente (4,7).

1.4.5.1. Anamnesis y examen físico

- Síntomas tempranos: Disnea durante el ejercicio de acuerdo con la OMS, fatiga, palpitaciones, hemoptisis, bendopnea, distensión y náusea inducida por actividad física, retención de fluidos reflejada en ganancia de peso, síncope (4,8).
- Síntomas tardíos: Dolor torácico durante el ejercicio, disfonía, disnea, mareo, tos, atelectasias, infección del tracto respiratorio inferior (4,8).
- Signos de HAP: Cianosis central, periférica o mixta; soplo diastólico de insuficiencia pulmonar, soplo sistólico de regurgitación tricúspidea, componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco, tercer ruido cardíaco del ventrículo derecho (4,8).
- Signos que sugieren una causa subyacente: acropaquía, cianosis diferencial, hallazgos en la auscultación, secuelas de trombosis venosa profunda e insuficiencia venosa, telangiectasia, esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, ulceración digital, enfermedad de reflujo gastroesofágico (4,8).
- Signos de insuficiencia cardíaca derecha (ICD) retrógrada: Distensión y pulsatilidad de venas yugulares, distensión abdominal, hepatomegalia, ascitis, edema periférico.
- Signos de ICD anterógrada: Cianosis periférica, mareo, palidez, extremidades frías, llenado capilar prolongado (4,8).

1.4.5.2. Análisis de sangre e inmunología

Las pruebas que se suelen pedir para el diagnóstico incluyen hemogramas, electrolitos séricos, gases arteriales en sangre, función renal, ácido úrico, parámetros hepáticos, estado del hierro y péptidos natriuréticos; incluidos estudios serológicos para pruebas de los virus de la hepatitis y VIH (3,4).

Mediante las pruebas sanguíneas se puede determinar la eritrocitosis, la cual se asocia a trastornos comunes en las poblaciones que viven a grandes altitudes, siendo de relevancia clínica y diagnóstica. La eritrocitosis patológica de altura, eritrocitosis secundaria y policitemia vera corresponden a al menos el 98% de todos los tipos de eritrocitosis (9).

El cuadro de estas alteraciones hematológicas suele manifestarse a través de síntomas relacionados a la hiperviscosidad sanguínea y complicaciones sistémicas, siendo común en los síntomas de hiperviscosidad las cefaleas, parestesias, hipersomnias, acúfenos, y disnea; mientras que las complicaciones sistémicas suelen presentarse episodios tromboticos, hemorragia, ICC, hipertensión arterial sistémica e HAP (9).

Las pruebas también identifican la deficiencia de hierro (DFe), un trastorno sistémico que afecta la homeostasis de varios órganos. Se calcula que hasta un tercio de la población mundial puede llegar a padecer de DFe, mostrando especial predilección por enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o enfermedades de tipo inflamatorio, por lo que un número creciente de estudios ha tratado de valorar el estado del hierro en pacientes con HAP, encontrando una prevalencia del DFe en paciente con HAP idiopática del 43%, sin mencionar otros estudios que demuestran correlación entre DFe y menor capacidad de ejercicio (10–12).

Y en relación con las hormonas cardíacas secretadas a nivel de aurículas y ventrículos, el péptido natriurético tipo B (BNP) y prohormona N-terminal BNP (NT-proBNP) desempeñan funciones importantes en la homeostasis de electrolitos, agua, lipólisis y regulación de la presión arterial. Ambos sintetizados en respuesta a una estimulación neurohormonal y el estrés mecánico permiten identificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y crónica, y estratificarlos según el riesgo (13).

1.4.5.3. Electrocardiograma

El ECG no brinda información suficiente que permita llegar a un diagnóstico de HAP, sin embargo, anomalías en el ECG puede generar sospechas de HAP y brindar información pronóstica. En adultos con sospecha clínica de HAP se puede observar hipertrofia del ventrículo derecho, desviación del eje a la derecha y patrón P-pulmonale (agrandamiento de la aurícula derecha), sin embargo, un ECG normal no excluye la presencia de HAP (7,14).

1.4.5.4. Radiografía de tórax

El agrandamiento de las arterias pulmonares y agrandamiento del ventrículo derecho son hallazgos que se esperan encontrar en el estudio; sin embargo no se puede excluir el diagnóstico de HAP con una radiografía de tórax normal (4,14).

1.4.5.5. Ecocardiograma

La ecocardiografía es el método no invasivo de elección, operador dependiente para el estudio del paciente con sospecha de HAP que cuando se realiza en manos expertas, la morfología del corazón derecho e izquierdo, la función de los ventrículos y las anomalías valvulares suministran información completa y proporcionan estimaciones de los parámetros hemodinámicos (4,14).

El informe debe estar encaminado a indicar la posibilidad de una HAP en función de mecanismos que evalúen parámetros como la presión sistólica, diastólica o media a nivel de la arteria pulmonar, así como la presencia de elementos indirectos que indiquen su posible diagnóstico (15).

- **Estimación de la presión de cavidades derechas:** Se suele emplear para su cálculo un índice de colapsabilidad (Diámetro máximo de VCI- diámetro mínimo de VCI/diámetro máximo de VCI), mediante una control del diámetro de la vena cava inferior (VCI) y el colapso en relación a la ventana subcostal, decúbito dorsal a 2cm de lo que corresponde a la aurícula derecha (AD) (15).

Con colapso inspiratorio <2,1 cm, >50%, PAD: 3 mmHg

Con colapso inspiratorio <2,1 cm, <50%, PAD: 8 mmHg

Con colapso inspiratorio >2,1 cm, >50%, PAD: 8 mmHg

Con colapso inspiratorio >2,1 cm, <50%, PAD: 15 mmHg

Se sugiere estimar la PAD en 20 mmHg en el caso de que el VCI tenga un colapso menor a 35% u otros índices de PAD elevada están presentes, (15).

- **Estimación de la PAP sistólica:** Se emplea el gradiente de insuficiencia tricúspidea (IT) (Ecuación de Bernoulli modificada, gradiente máximo= $4 (V \max IT)^2$ mediante Doppler continuo (15).
- **Estimación de la PAP diastólica:** Para estimarla es preciso realizar una suma entre el gradiente diastólico AP-VD y el valor de la presión diastólica final del VD (PDFVD) que ante un fallo de estenosis tricuspídea, se correlaciona con la PAD (15).
- **Estimación de la PAP media:** El análisis del espectro Doppler del flujo regurgitante pulmonar, la medición del gradiente medio de presión del flujo regurgitante tricuspídeo y el tiempo de aceleración pulmonar en el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) son algunos de los métodos que se pueden emplear para su estudio (15).
- **Elementos indirectos de HAP:**

En base a la integración de varios parámetros combinados, y la relación que guardan las presiones en las cavidades derechas incrementa su confiabilidad, siendo un elemento sugestivo de sobrecarga de presión la dilatación de cavidades derechas, seno coronario y arteria pulmonar, aunque posiblemente sea consecuencia de otros sucesos como la sobrecarga de volumen (15).

1.4.5.6. Tomografía computarizada (TC)

La presencia de signos que sugieren HAP incluyen un diámetro de PA aumentado, una proporción de PA a aorta de 0.9 y cavidades cardíacas derechas agrandadas. Una combinación de tres parámetros (espesor de pared de TSVD ≥ 6 mm, diámetro PA ≥ 30 mm y desviación septal $\geq 140^\circ$ [o relación VD:VI ≥ 1]) lo que brinda un alto poder predictivo de HP. Para determinar la causa de la HAP la TC de tórax sin contraste puede ser de suma

utilidad (4,14).

1.4.5.7. El cateterismo cardiaco derecho (CCD)

Es el estándar de oro para diagnosticar y clasificar la HAP, en conjunto con las pruebas de vasorreactividad, nos permiten valorar el nivel de deterioro hemodinámico y instaurar el pronóstico. El CCD permite medir parámetros diagnósticos como la PAPm, presión de enclavamiento pulmonar (PEP) y RVP, pronósticos y el cálculo de gradientes con la finalidad de clasificar la HAP como precapilar, poscapilar o pre y poscapilar. El enfoque debe individualizarse en la práctica de acuerdo con el perfil clínico y de factores de riesgo de un paciente en particular (4,14).

En determinadas circunstancias, el deterioro hemodinámico precede a las manifestaciones clínicas, lo que manifiesta la importancia de la evaluación hemodinámica periódica en un diagnóstico de HAP, tanto en asintomáticos como en situaciones de deterioro funcional, empeoramiento de la enfermedad y necesidad de escalar tratamiento (16,17).

Existe una tasa de complicaciones asociadas como todo procedimiento invasivo, entre las más frecuentes se mencionan el lugar de punción, hematomas locales y fístulas arteriovenosas. El neumotórax y la punción accidental de la arteria carótida son menos frecuentes. Entre las complicaciones más peligrosas, se puede encontrar la ruptura de la arteria pulmonar por medio del inflado del balón, principalmente en pacientes con HAP de larga data y presencia de arterias pulmonares rígidas, clínicamente manifestada como hemoptisis masiva e incluso muerte. Sin embargo, pese al número de complicaciones este procedimiento es considerado seguro, con bajas tasas de morbimortalidad siempre y cuando se realice por manos expertas (16,17).

1.4.5.8. La prueba de marcha de 6 minutos (PM6M)

Es un método diagnóstico sencillo, económico y ampliamente aceptado tanto por los pacientes como por el personal sanitario. Utilizado en centros especializados en HAP para medir la capacidad de ejercicio, en donde los resultados de la PM6M deben interpretarse teniendo en cuenta factores como el contexto clínico, edad, sexo, talla, peso, necesidad de oxígeno, comorbilidades, motivación y curva de aprendizaje. Los resultados se deberán proporcionar en distancias medidas en metros, por lo que el cambio en la PM6M es uno de

los parámetros más manejados en estudios clínicos como un criterio de valoración o un componente de deterioro clínico de la enfermedad, además la hipoxemia que se observa durante la prueba corresponde a una menor supervivencia, pese a que dicho hallazgo no se ha confirmado aún en algún estudio multicéntrico a gran escala (4).

1.4.5.9. Otras pruebas diagnósticas

- **Resonancia magnética cardiaca:** Evalúa de forma precisa y reproducible aspectos como el tamaño, morfología y función de aurículas y ventrículos, logrando obtener información extra sobre la tensión miocárdica del VD/VI. Además, la resonancia magnética cardiaca puede ser empleada para medir el flujo de vasos sanguíneos como la aorta, vena cava y arteria pulmonar, permitiendo cuantificar el cortocircuito intracardiaco, volumen sistólico y flujo retrógrado (4,14).
- **Pruebas de vaso reactividad:** El propósito es reconocer a los vasos sanguíneos en los que se puede administrar dosis altas de bloqueadores de los canales de calcio (BCC). La prueba estándar con óxido nítrico (NO) de vaso reactividad se suele realizar inhalando de 10 a 20 partes por millón, pudiendo usar opcionalmente adenosina intravenosa, epoprostenol intravenoso o iloprost inhalado. (3,4).
- **Pruebas de función pulmonar:** Son necesarias para distinguir entre grupos de HAP, evaluando aspectos como la necesidad de oxígeno suplementario, comorbilidades o la gravedad de la enfermedad. Pruebas como la espirometría forzada, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono y pletismografía corporal son estudios que deben ser incluidos en pacientes con sospecha de HAP (3,4).

1.4.6. Tratamiento

Una estrategia integral y una atención multidisciplinaria brindan un mejor tratamiento enfocado en los pacientes con diagnóstico de HAP, siendo necesario optar aparte del tratamiento farmacológico con otras medidas generales y en relación con el contexto clínico del paciente tomar decisiones en relación con la modificación de la escala terapéutica o si es candidato de una intervención quirúrgica, siempre en busca de un tratamiento óptimo y seguro, pues para el éxito del mismo se requiere compromiso por parte del paciente, y que este sea manejado por manos expertas. De esta forma, las consecuencias tanto sistémicas como de ICD que por lo general contribuyen a la carga de la enfermedad, deberían ser

tratadas apropiadamente (3,4).

1.4.6.1. Medidas generales

Las medidas generales que se recomiendan a los pacientes con HAP son planificación del embarazo; mediante vacunas prevenir las infecciones como el virus influenza, SARS COV-2, y vacuna antineumocócica; así como soporte psicosocial (3,4).

El manejo de los pacientes debe incluir entrenamiento supervisado para la rehabilitación y mejora de la capacidad aeróbica; viajes y altitud considerando el empleo de oxígeno suplementario en los viajes de larga duración en avión, y evitar subir a altitudes superiores a los 1.500-2.000m sin oxígeno suplementario. La cirugía electiva, consejo genético, y revisión periódica de la adherencia a los tratamientos médicos y a las posibles modificaciones del régimen terapéutico son factores que contribuyen en un mejor pronóstico de la enfermedad (3,4).

1.4.6.2. Tratamiento específico

El tratamiento aprobado para la HAP se dirige a una de tres vías relativamente bien caracterizadas: óxido nítrico, prostaciclina y endotelina (6).

2.1.1. Antagonistas de los receptores de endotelina

Un péptido vascular con una potente acción vasoconstrictora y mitógena es la endotelina 1 (ET1), localizada en los pulmones y relacionado con la proliferación celular, hipertrofia cardíaca, fibrosis e inflamación, por lo que podrían encontrarse concentraciones elevadas a nivel plasmático y de tejido pulmonar en pacientes diagnosticados de HAP (3,4).

- **Ambrisentán:** Es un fármaco bloqueador de los receptores de endotelina A, en dosis aprobada para adultos de 5 mg y 10 mg diarios. Se han observado efectos beneficiosos en pacientes con HAP en relación con sus síntomas, hemodinamia y tolerancia al ejercicio (3,4).
- **Bosentán:** Es un fármaco dual oral, con una dosis aprobada en adultos de 125 mg dos veces al día. Se pueden producir aumentos dependientes de la dosis a nivel de

las transaminasas hepáticas en al menos 10 % de los pacientes tratados, pudiendo ser reversible tras la suspensión o reducción de la dosis (3,4).

- **Macitentán:** Es un fármaco dual oral que, si bien no se ha demostrado toxicidad hepática, si se puede generar una reducción de hasta 8 g/dl en la hemoglobina en aproximadamente 4,3% de aquellos pacientes a los que se prescribe una dosis de 10 mg (3,4).

2.1.2. Inhibidores de la fofodiesterasa-5 y estimuladores del guanilato ciclasa

- **Sildenafil:** es un inhibidor selectivo, potente y activo por vía oral, varios pacientes que lo han utilizado como tratamiento de base han confirmado resultados favorables. La dosis recomendada que corresponde a 20 mg tres veces al día a mostrado efectos secundarios leves y moderados relacionados principalmente con la vasodilatación (3,4).
- **Tadafilo:** administrado una vez al día ha mostrado resultados favorables, manejado con una dosis de hasta 40 mg diaria. Los efectos secundarios son similares al del sildenafil (3,4).
- **Rociguat:** Al estimular directamente la enzima GMPc mejora su fabricación en presencia como ausencia del óxido nítrico endógeno. Se puede emplear una dosis de hasta 2,5 mg tres veces al día (3,4).

2.1.3. Análogos de prostaciclina y agonistas del receptor de prostaciclina

En la HAP la vía metabólica de la prostaciclina está desregulada, con menor prostaciclina sintasa expresada, por lo que los análogos de prostaciclina y los agonistas del receptor de prostaciclina producen una importante vasodilatación, inhibiendo la agregación plaquetaria y promoviendo actividades citoprotectoras y antiproliferativas. Los eventos adversos más comunes observados con estos compuestos son la vasodilatación sistémica, enrojecimiento, cefalea, dolor de mandíbula y diarrea (3,4).

- **Epoprostenol:** Tiene una vida media corta de 3 a 5 minutos y necesita ser administrada vía intravenosa continua por medio de una bomba de infusión y de

forma permanente un catéter tunelizado, empleando una formulación termoestable de 48 horas. Sin embargo, los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento son una alteración en el funcionamiento de la bomba, infección, obstrucción del catéter y sepsis. Se han propuesto recomendaciones para prevenir las infecciones del torrente sanguíneo del catéter venoso central. La dosis recomendada es de 2 ng/kg/min vía intravenosa (3,4).

- **Iloprost:** Es un fármaco análogo de la prostaciclina aprobado para ser administrado por inhalación, vía intravenosa o en nebulización en sesiones repetidas cada 4 horas en dosis de 2,5-5 µg por sesión (3,4).
- **Treprostinilo:** Está disponible para administración subcutánea, intravenosa, inhalada y oral. Las dosis habitualmente empleadas son de 0.25mg dos veces al día o 0.125 mg tres veces al día (3,4).
- **Beraprost:** Su composición química es estable y activo por vía oral, análogo de la prostaciclina que ha demostrado una ligera mejora a corto plazo en la capacidad de ejercicio. Beraprost no ha sido aprobado en Europa; sin embargo, las dosis de 20 µg tres veces diarias y de liberación prolongada por 60 µg dos veces diarias son recomendadas para administración por vía oral (3,4).
- **Selexipag:** Es un agonista del receptor de prostaciclina, selectivo, químicamente diferente a la prostaciclina, con una farmacología distinta, en dosis recomendada de 200 µg dos veces diarias por vía oral, siendo sus efectos secundarios más comunes dolor de mandíbula, cefalea, diarrea y náuseas (3,4).
- **Ralinepag:** Agonista oral de los receptores de la prostaciclina, es un nuevo fármaco en una fase 3 de desarrollo. Mediante un estudio de fase 2, en el que se incluyó a 61 pacientes diagnosticados de HAP, quedó demostrado la mejoría de la RVP a comparación del placebo durante 22 semanas de tratamiento (4).

1.4.6.3. Tratamiento de soporte

Oxigenoterapia: No hay datos concluyentes que sugieran a largo plazo la oxigenoterapia brinde beneficios sostenidos en el curso de la enfermedad, pese a que reduce la RVP y brinda

una mejora en la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, se puede hacer uso del oxígeno ambulatorio cuando exista evidencia de beneficio sintomático y desaturación corregible en el ejercicio (3,4).

Anticoagulación: Los fármacos que se podrían utilizar son acetocumarina o warfarina, sin embargo, en pacientes con HAP pueden existir anomalías en la coagulación y el sistema fibrinolítico que indican un estado procoagulante. La anticoagulación suele asociarse a un mayor riesgo de hemorragia, y en ausencia de información no existen recomendaciones a favor o en contra de su uso; por lo tanto, es necesario de una toma de decisiones individualizada (18).

Diuréticos: La retención sistémica de líquidos puede estar asociada a una ICD asociada a una disminución de la función renal y de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Cuando los pacientes desarrollan signos evidentes de IC con edema de lado derecho lo que se aconseja es restringir la ingesta líquidos y hacer uso de fármacos diuréticos. Los diuréticos de asa, tiazidas y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides son las tres clases principales de diuréticos que se emplean como monoterapia o combinados acorde a las necesidades clínicas del paciente o la función renal.

Se debe evitar la depleción del volumen intravascular mediante controles regulares de la función renal y electrolitos con la finalidad de evitar una importante disminución del gasto cardiaco y presión arterial sistémica (19,20).

Fármacos cardiovasculares: La utilidad y seguridad de los fármacos efectivos en la hipertensión arterial sistémica no dispone de información veraz y actualizada, en relación al uso de los inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), bloqueadores beta o ivabradina y los inhibidores del cotransportador de glucosa-2 (SGLT-2is) en pacientes con diagnóstico de HAP.

El uso de estos fármacos en este grupo de pacientes puede producir disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca. Asimismo, no se ha documentado la eficacia de la digoxina/digitoxina en la HAP, pese a que estos fármacos son capaces de producir una disminución de la frecuencia ventricular en pacientes que desarrollan taquiarritmias auriculares y que padecen de HAP (3,4).

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC): Deben administrarse cuando no existen signos de ICD. Los fármacos que más se emplean son el nifedipino, diltiazem, y amlodipino en dosis más altas de la habitual en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica. Se recomienda realizar un seguimiento por seguridad y eficacia en aquellos pacientes que son tratados con BCC y cumplen con los criterios para una respuesta vasodilatadora positiva; siendo necesaria una reevaluación completa luego de 3 a 6 meses de terapia, incluido el CCD (4).

Procedimientos quirúrgicos: La decisión de realizar los procedimientos invasivos que incluyen el trasplante bipulmonar, septostomía auricular con globo y derivación de Potts; y denervación de la arteria pulmonar debe ser asumida por un equipo multidisciplinario, basado en una evaluación individual de riesgo vs beneficio, tomando en cuenta la indicación, urgencia, gravedad de la enfermedad y preferencias del paciente (3,21).

CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño general del estudio

En la presente revisión sistemática se aplicará la metodología PRISMA 2020 en base a estudios empíricos, relacionados al tema central de investigación.

Se plantea un análisis cualitativo con la finalidad de alcanzar una síntesis y comprensión de la información recopilada mediante los buscadores científicos para demostrar la evidencia científica actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Se planifica definir los datos en un momento específico del tiempo por lo que se trata de un estudio de tipo observacional y retrospectivo, perteneciente al último lustro.

Criterios de elegibilidad Criterios de inclusión

1. Artículos científicos, metaanálisis o revisiones sistemáticas con acceso al texto completo y que hayan sido publicados entre los años 2018 a 2023.
2. Literatura de tipo cuantitativo o cualitativo con relación al tema central.
3. Artículos con información sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Criterios de exclusión

1. Material de evidencia científica cuya información se encuentre fuera del período comprendido entre los años 2018– 2023.
2. Publicaciones que no brinden acceso al texto completo o aquellos que proporcionen únicamente el resumen.
3. Artículos redactados en idiomas que no son el inglés o español.
4. Artículos que no guarden relación con el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

2.1 Fuentes de información

1. Bases de datos disponibles en el entorno virtual de la universidad de alto impacto como Taylor & Francis y Scopus.
2. Bases de datos en inglés con libre acceso: PubMed
3. Bases de datos en español con libre acceso: Scielo, Redalyc, Google académico.

2.2 Estrategias de búsqueda

Para la obtención de la información se siguieron los siguientes pasos:

1. Formular el problema de investigación con relación a los criterios de selección en los estudios que serán utilizados.
2. Es necesario iniciar con una cadena de búsqueda con la selección de las palabras claves, haciendo uso de los “Descriptor en Ciencias de la Salud” (DeSC) para palabras en español y “Medical Subjects Headings” (MeSH) para palabras en inglés. Obteniendo la siguiente cadena de búsqueda:

((Pulmonary arterial hypertension) AND (Diagnosis) OR (it AND Clinical diagnosis) OR (it AND Diagnostic imaging) OR (it AND Bedside testing) OR (it AND Diagnostic tests, routine) OR (it AND Surgical diagnostic techniques) OR (it AND Diagnostic reference levels) OR (it AND Diagnostic reference levels) OR (it AND Diagnostic techniques and procedures)) AND ((Pulmonary arterial hypertension) AND (Primary treatment) OR (it AND Combined modality therapy) OR (it AND Conservative treatment)).

2.3 Proceso de organización de la información

Se desarrollan estrategias de búsqueda para realizar la investigación mediante la selección de artículos que formarán parte del trabajo investigativo, siguiendo los pasos que se enumerarán a continuación:

1. Contar los artículos que cumplan con los criterios de inclusión teniendo en cuenta la documentación gris filtrada en las bases de datos.
2. Filtrar los artículos según el año de publicación, título y resumen.
3. Suprimir elementos duplicados mediante una primera lectura que seleccione elementos que sean de utilidad en la investigación.
4. Numerar la totalidad de documentos disponibles para una segunda revisión.
5. Establecer la calidad de los estudios con relación al análisis del resumen, introducción y conclusiones, relacionados siempre con el objetivo general del presente trabajo.
6. Establecer el número de artículos seleccionados para una tercera revisión.
7. Realizar una lectura minuciosa para identificar la información de calidad que será de utilidad.
8. Extraer la información necesaria que incluye: objetivos, resultados, conclusiones, autores, año, y la bibliografía de cada uno de ellos.
9. Se utiliza el gestor de referencias bibliográficas Mendeley instalado para Windows que será utilizado para el manejo de las citas y referencias del documento, permitiendo una mejor organización de la información.
10. Para la organización de la información se procederá a realizar un diagrama de flujo con los aspectos fundamentales del tema y los estudios seleccionados.

2.4. Proceso de selección de datos

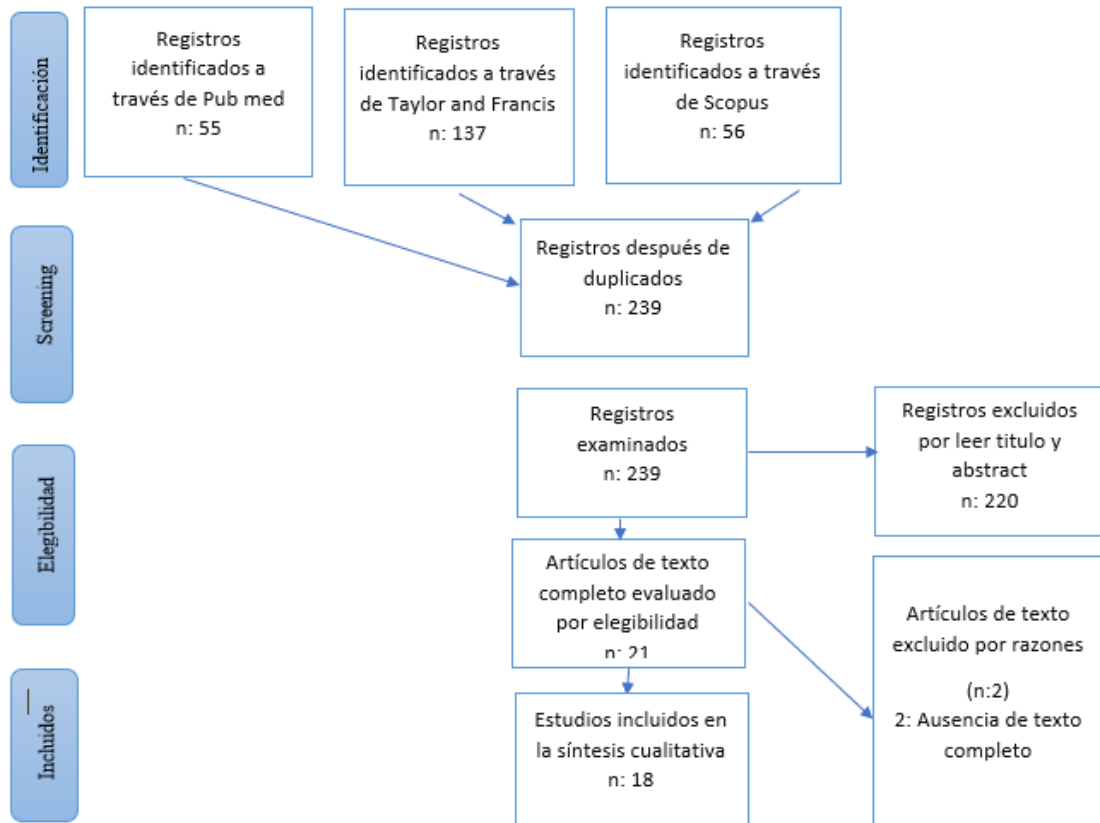


Gráfico 1: Diagrama de flujo según la metodología PRISMA para la revisión sistemática de la literatura.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

3.1. Estudios incluidos para el análisis

ARTÍCULOS DE DEFINICIÓN						
Título	Revista	Autor	Año	Tipo de estudio	IC/ Valor de p	Comentarios
Clinical Characteristics of Patients Undergoing Right Heart Catheterizations in Community Hospitals	JAHA	Jansen, S. Huis, A. Hans, P. et al.	2022	Estudio de cohorte prospectivo	P<0,001	El análisis multivariable mostró que la edad avanzada (>60 años), la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo de grado 2-3 y la dilatación de la aurícula izquierda se asociaron con la decisión de no realizar una CCD, mientras que la presencia de eventos tromboembólicos venosos previos o afecciones asociadas a hipertensión arterial pulmonar, la dilatación de la aurícula derecha y la velocidad de insuficiencia tricúspidea $\geq 3,7$ m/s favorecieron la realización del CCD (22).
Lung function in relation to six-minute walk test in pulmonary hypertension	European Clinical Respiratory Journal	Farkhoo y, A. Bellocchia, M. Hedenstrom, H. et al.	2020	Estudio de cohorte retrospectivo	P<0,05	Un porcentaje de 54% presentaron HP por enfermedad del corazón izquierdo. Se encontró obstrucción de las vías respiratorias en el 46% de los pacientes y tuvieron un desempeño significativamente peor en la caminata de 6 minutos que los pacientes sin obstrucción. Los pacientes con HP debido a una enfermedad del corazón izquierdo también obtuvieron resultados significativamente peores en la prueba cuando había obstrucción de las vías respiratorias. Veintidós pacientes (44%) presentaron desaturación de esfuerzo en la prueba (23).
Correlation between pulmonary vascular performance and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension	Clinical and experimental hypertension (NY)	Yasenjia g, M. Cheng, H. Guo, Zitong. et al.	2023	Estudio de cohorte retrospectivo	P<0,05	El rendimiento vascular pulmonar se deteriora en pacientes con HAP, y el rendimiento es mejor en pacientes con HAP tromboembólica crónica (CTD) que en otros tipos de HAP. En el estudio se observaron diferencias significativas en los valores de presión auricular derecha, presión sistólica de la arteria pulmonar, presión diastólica de la arteria pulmonar, presión media de la arteria pulmonar y resistencia vascular pulmonar entre el grupo de HAP-CTD. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de presión de enclavamiento de la arteria pulmonar y

						gasto cardíaco entre estos tres grupos $p > 0,05$. El espesor medio de la pared, el porcentaje de espesor de la pared, la distensibilidad vascular pulmonar, la dilatación, el módulo de elasticidad, el índice de rigidez β y otros indicadores fueron significativamente diferentes entre estos tres grupos $p < 0,05$ (24).
Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension	The journal of heart and lung transplant	Zelt, J. Hossain, A. Sun, Louise. et. al	2020	Estudio de cohorte retrospectivo	$P < 0,0001$	Los pacientes eran predominantemente mujeres con síntomas de clase funcional III de la Organización Mundial de la Salud. La mediana del punto final de supervivencia libre de trasplante (TFS) fue de 7,09 años. Las estrategias basadas en REVEAL proporcionan una discriminación de riesgo de TFS superior a los enfoques basados en ESC/Sociedad Europea de Respiración. El estudio demostró la importancia de la función renal, que mejoró aún más la estratificación del riesgo en pacientes con HAP, particularmente en pacientes que se consideran de riesgo intermedio (25).
Associations between functional tricuspid regurgitation and long-term outcomes for patients with pulmonary hypertension	The international journal of cardiovascular imaging	Mukai, Jun. Tanaka, H. Sano H. et al.	2020	Estudio de cohorte prospectivo	$P < 0,008$	La regurgitación tricúspidee funcional (FTR) se asocia con el pronóstico de diversas enfermedades cardíacas, pero su asociación con la hipertensión pulmonar (HP) sigue sin estar clara. Se estudiaron 111 pacientes con HP. La ecocardiografía de seguimiento a medio plazo se realizó $7,1 \pm 4,1$ meses después del tratamiento específico para la HP. La gravedad de la FTR se calificó como nula o mínima, leve, moderada o grave. La mejora a mediano plazo en la FTR después del tratamiento se definió como una mejora en la gravedad de la FTR, mientras que el seguimiento a largo plazo para determinar el criterio de valoración principal de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca duró 39 ± 14 meses. Se observó una mejora a mediano plazo en la FTR después del tratamiento específico para la HP en 25 pacientes (23%), y los puntos finales primarios ocurrieron en 27 pacientes (24%) durante el seguimiento a largo plazo. La curva de Kaplan-Meier indicó que el grupo sin FTR mostró resultados a largo plazo más favorables que el grupo FTR (26).

Right ventricular systolic to diastolic duration ratio: A novel predictor of outcome in adult idiopathic pulmonary arterial hypertension	International Journal of Cardiology	McCabe, C. Ivanac, I. Castro, M. et al.	2019	Estudio de cohorte prospectivo	P<0,001	La relación de duración sistólica a diastólica (SD) tiene valor pronóstico en el momento del diagnóstico y seguimiento en la HAPI. Se debe considerar su evaluación adicional junto con los parámetros actuales de estratificación del riesgo de HAP. Se miden los índices SD en el ecocardiograma en la HAP idiopática (HAPI) para establecer su respuesta a la terapia vasodilatadora pulmonar y su valor pronóstico en el momento del diagnóstico y el seguimiento. En el seguimiento, la relación SD media fue menor en aquellos que recibieron tratamiento vasodilatador pulmonar combinado versus en monoterapia. En el estudio después de una mediana de seguimiento de 4,8 años, 3 pacientes fueron trasplantados y 23 pacientes murieron (27).
Three-Versus Two-Drug Therapy for Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension	Journal of American College of Cardiology	Chin, K. Sitbon, O. Doelberg, M. et al	2021	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado	IC 95%	En pacientes con HAP recién diagnosticada, ambas estrategias de tratamiento redujeron notablemente la resistencia vascular pulmonar en la semana 26, sin diferencias significativas entre los grupos. Los análisis exploratorios sugirieron una posible señal de mejores resultados a largo plazo con la terapia oral inicial triple versus la terapia doble inicial (28).
Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension	The European Respiratory Journal	Ogo, T. Shimokawahara, H. Kinoshita, H. et al	2021	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	P 0,006	Selexipag mejoró significativamente la resistencia vascular periférica y otras variables hemodinámicas en pacientes con hipertensión tromboembólica crónica, aunque la capacidad de ejercicio se mantuvo sin cambios, los cambios en el índice cardíaco y la puntuación en la escala de disnea de Borg también mejoraron significativamente con respecto al placebo. La distancia de caminata de 6 minutos y la clase funcional de la OMS no mejoraron significativamente. Los eventos adversos comunes en el grupo de selexipag correspondieron a los observados generalmente después de la administración de un análogo de prostaciclina (29).

Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial	The European Respirator y Journal	Torres, F. Farber, H. Ristic, A. et al.	2019	Ensayo aleatorizado, multicéntrico , internacional , doble ciego,	p<0,0001	Ralinepag redujo la resistencia vascular pulmonar (RVP) en comparación con placebo en pacientes con HAP que recibían tratamiento de base mono (41 %) o doble combinación (59 %). La caminata de seis minutos aumentó desde el inicio en 36,2 m con ralinepag y 29,4 m con placebo. Se produjeron eventos adversos graves en el 10% de los pacientes con ralinepag y en el 29% de los pacientes con placebo. Las interrupciones del estudio se produjeron en el 13% de los pacientes con ralinepag y en el 10% de los pacientes con placebo (30).
Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension : Insights from the Randomized Controlled Study with Selexipag (TRACE)	Chest Journal	Howard, L. Rosenkranz, S. Franz, R. et al.	2022	Estudio prospectivo, multicéntrico , aleatorizado	P 0,0001	TRACE inscribió a una población prevalente en tratamiento de base y con bajo riesgo de progresión de la enfermedad. Los cambios en actividad física diaria fueron pequeños y muy variables, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Este estudio centrado en el paciente fue el primer ensayo aleatorizado en HAP que capturó datos de actigrafía de alta calidad y describió la actividad física diaria en términos de media/mediana y variabilidad, lo que puede informar el diseño de estudios futuros. Los pacientes mostraron un alto cumplimiento con el uso del acelerómetro durante todo el estudio. Desde el inicio hasta la semana 24, el tiempo medio diario dedicado a la actividad física no sedentaria aumentó en 1,1 min y disminuyó en 16,7 min en los grupos de selexipag y placebo; el tiempo empleado en actividad física moderada a vigorosa aumentó en 0,3 min y se redujo en 2,0 min en los grupos de selexipag y placebo; y el número medio de pasos diarios disminuyó en 0,3 y 201,9 en los grupos de selexipag y placebo (31).
Long-Term Safety, Tolerability and Survival in Patients with Pulmonary Arterial	ADIS Advances in therapy	Souza, R. Delcroix , M.	2022	Ensayo controlado aleatorizado, doble ciego	P 0,05	La exposición mediana a macitentan 10 mg fue de 40,1 meses y 54,7 meses. Este análisis proporciona el seguimiento más largo de seguridad y supervivencia publicado hasta la fecha para cualquier tratamiento contra la HAP. El perfil de seguridad de macitentan 10 mg durante este extenso período de tratamiento

Hypertension Treated with Macitentan: Results from the SERAPHIN Open-Label Extension		Galié, N. et al.				estuvo en línea con el observado en SERAPHIN. Como la mayoría de los pacientes estaban recibiendo otro tratamiento para la HAP al inicio del macitentan, nuestro estudio proporciona información adicional sobre la seguridad a largo plazo del macitentan, incluso como parte de la terapia combinada (32).
Clinical outcomes stratified by baseline functional class after initial combination therapy for pulmonary arterial hypertension	Respirator y Research	White, J. Vonk, A. Rosenkrantz, S. et al.	2019	Estudio doble ciego, al azar	P 0,05	AMBITION fue un estudio doble ciego impulsado por eventos en el que los participantes fueron asignados al azar a una terapia combinada inicial una vez al día con 10 mg de ambrisentan más 40 mg de tadalafilo, 10 mg de ambrisentan más placebo o 40 mg de tadalafilo más placebo. El beneficio del tratamiento de la terapia combinada inicial pareció al menos tan grande para los participantes de la clase funcional II como para los participantes de la clase funcional III. No se observaron hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP en los participantes de la clase funcional II asignados a la combinación. Los datos actuales respaldan una estrategia de combinación inicial para pacientes recién diagnosticados incluso cuando los síntomas son menos graves (33).
Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, double-blind, parallel group study (EDITA study)	Arthritis research and therapy	Pan, Z. Marra, A. Benjamin, N. et al.	2019	Estudio doble ciego, al azar	P 0,047	Este es el primer estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que prueba el efecto de ambrisentan en pacientes con PAPm levemente elevada y/o HP de ejercicio. El cambio del criterio de valoración principal en PAPm solo mejoró tendencialmente en el grupo de ambrisentan, pero la mejora significativa de otros parámetros hemodinámicos apunta a un posible beneficio de ambrisentan y será útil para diseñar ensayos futuros (34).

<p>Selonsertib in adults with pulmonary arterial hypertension (ARROW): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial</p>	<p>The Lancet Respiratory Medicine</p>	<p>Rosenkrantz, S. Feldman, J. McLaughlin, V. et al.</p>	<p>2021</p>	<p>Estudio doble ciego, al azar</p>	<p>P 0,05</p>	<p>Selonsertib una vez al día durante 24 semanas no produjo una reducción significativa de la resistencia vascular pulmonar ni una mejoría clínica en pacientes con HAP, sin embargo fue seguro y bien tolerado. Aunque estos datos no respaldan el uso clínico de selonsertib en la HAP, se justifica realizar más estudios sobre el potencial de atacar la vía ASK1-p38 en la HAP (35).</p>
<p>Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension</p>	<p>Circulation AHA</p>	<p>Chin, K. Rubin, L. Chanick, R. et al.</p>	<p>2019</p>	<p>Estudio doble ciego, aleatorizado</p>	<p>P<0,0001</p>	<p>El ensayo GRIPHON, basado en eventos, asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir selexipag o placebo. El NT-proBNP se midió a intervalos regulares en GRIPHON. En este caso, los pacientes se clasificaron post hoc en subgrupos de NT-proBNP bajo, medio y alto. En el análisis dependiente del tiempo, el riesgo de experimentar un evento de morbilidad/mortalidad fue un 92 % y un 83 % menor en los pacientes tratados con selexipag con un nivel bajo y medio de NT-proBNP, y un 90 % y un 56 % menor en los pacientes tratados con placebo con un nivel de NT-proBNP bajo y medio, en comparación con pacientes con un nivel de NT-proBNP alto. Selexipag redujo el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad en las 3 categorías de NT-proBNP tanto en el análisis inicial como en el análisis dependiente del tiempo, observándose un beneficio de tratamiento más pronunciado con selexipag en los subgrupos de NT-proBNP medio y bajo (36).</p>
<p>First in-human modified atrial septostomy combining radiofrequency ablation and balloon dilation</p>	<p>Heart British Cardiac Society</p>	<p>Yan, C. Wan, L. Li, H. et al.</p>	<p>2022</p>	<p>Estudio de cohorte prospectivo</p>	<p>P<0,001</p>	<p>La investigación preclínica sugiere que el uso combinado de ablación por radiofrecuencia y dilatación con balón (CURB) podría crear comunicaciones interauriculares estables sin implantación de dispositivos. Este estudio examinó el primer uso en humanos de CURB para la septostomía auricular modificada en pacientes con HAP grave. Las comunicaciones interauriculares creadas con CURB en pacientes con HAP grave fueron estables y los resultados a medio plazo satisfactorio (37).</p>

<p>Pulmonary Artery Denervation Significantly Increases 6-Min Walk Distance for Patients with Combined Pre- and Post-Capillary Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Failure: The PADN-5 Study</p>	<p>JACC Cardiovascular Interventions</p>	<p>Zhang, H. Zhang, J. Chen, M. et al.</p>	<p>2019</p>	<p>Estudio de cohorte prospectivo</p>	<p>P<0,001</p>	<p>La denervación de la arteria pulmonar se asocia con mejoras significativas en los resultados hemodinámicos y clínicos en pacientes con HP pre y poscapilar combinada. Noventa y ocho pacientes con HP pre y poscapilar, fueron asignados aleatoriamente a la denervación de la arteria pulmonar (PADN) o sildenafil más PADN falso. Se administró tratamiento médico estándar para la insuficiencia cardíaca a todos los pacientes de ambos grupos. El criterio de valoración principal fue el aumento en la distancia caminada de 6 minutos a los 6 meses de seguimiento. El criterio de valoración secundario fue el cambio en la RVP. El principal criterio de valoración de seguridad fue la aparición de embolia pulmonar. A los 6 meses, los aumentos medios en la distancia de caminata de 6 minutos fueron de 83 m en el grupo PADN y de 15 m en el grupo de sildenafil. El tratamiento con PADN se asoció con una RVP significativamente menor que en el grupo de sildenafil. El empeoramiento clínico fue menos frecuente en el grupo de PADN en comparación con el grupo de sildenafil. Al final del estudio, hubo 7 muertes por todas las causas y 2 casos de embolia pulmonar (38).</p>
<p>Pulmonary Artery Denervation for Pulmonary Arterial Hypertension : A Sham-Controlled Randomized PADN-CFDA Trial</p>	<p>JACC Cardiovascular Interventions</p>	<p>Zhang, C. Yue, Y. Zhang, C</p>	<p>2022</p>	<p>Ensayo aleatorizado</p>	<p>P<0,001</p>	<p>En pacientes con HAP del grupo 1 de la OMS, la PADN mejoró la capacidad de ejercicio, el estado hemodinámico y los resultados clínicos durante el seguimiento de 6 meses, mejorando la distancia de caminata de 6 minutos, reducción de la RVP, mejora de la función ventricular derecha, reducción de la regurgitación tricúspidea y disminución del péptido natriurético procerebral N-terminal (39).</p>

3.2. Características de los artículos seleccionados

ARTÍCULOS DE DIAGNÓSTICO					
Título	Edad	Número de pacientes	Sexo	Tipo de estudio	IC/ Valor de p
Clinical Characteristics of Patients Undergoing Right Heart Catheterizations in Community Hospitals	76+/- 9 67+/- 12	275 CCD: 157 NO CCD: 118	CCD H: 82 M: 75	Estudio de cohorte prospectivo	P<0,001
Lung function in relation to six-minute walk test in pulmonary hypertension	62,4 +/-11,8	50	M: 26 H:24	Estudio de cohorte retrospectivo	P<0,05
Correlation between pulmonary vascular performance and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension	45,4 +/- 16,39	60	H: 36 M:24	Estudio de cohorte retrospectivo	P<0,05
Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension	63,2	211	H: 136.3 M: 74.7	Estudio de cohorte retrospectivo	P<0,0001
Associations between functional tricuspid regurgitation and long-term outcomes for patients with pulmonary hypertension	64,3 +/-15,9	111	H: 28 M: 83	Estudio de cohorte prospectivo	P<0,008
Right ventricular systolic to diastolic duration ratio: A novel predictor of outcome in adult idiopathic pulmonary arterial hypertension	60 +/-18	96	H: 37 M:59	Estudio de cohorte prospectivo	P<0,001

ARTÍCULOS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO					
Título	Edad	Número de pacientes	Sexo	Tipo de estudio	IC/ Valor de p
Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension	51,9+/- 13,7	247	F: 187 M:60	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado	IC 95%
Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension	68,3±9,6 66,3±11,1	78	F: 58 M:20	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	P 0,006

Efficacy and safety of ralinepag, a novel oral IP agonist, in PAH patients on mono or dual background therapy: results from a phase 2 randomised, parallel group, placebo-controlled trial	49,4	61	F: 52,46 M: 8,54	Ensayo aleatorizado, multicéntrico, internacional, doble ciego,	p<0,0001
Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Randomized Controlled Study With Selexipag (TRACE)	49,0 ± 14,8 49,8 ± 13,6	108	F: 77 M:31	Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado	P 0,0001
Long-Term Safety, Tolerability and Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Macitentan: Results from the SERAPHIN Open-Label Extension	47,7 ± 15,7	550	F: 440 M: 110	Ensayo controlado aleatorizado, doble ciego	P 0,05
Clinical outcomes stratified by baseline functional class after initial combination therapy for pulmonary arterial hypertension	52	500	F: 400 M: 100	Estudio doble ciego, al azar	P 0,05
Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, double-blind, parallel group study (EDITA study)	54,89 58,79	38	F: 30 M:8	Estudio doble ciego, al azar	P 0,047
Selonsertib in adults with pulmonary arterial hypertension (ARROW): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial	50	151	F: 119 M: 32	Estudio doble ciego, al azar	P 0,05
Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension	18-75	1142	F: 1142	Estudio doble ciego, aleatorizado	P<0,0001

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO					
Título	Edad	Número de pacientes	Sexo	Tipo de estudio	IC/ Valor de p
First in-human modified atrial septostomy combining radiofrequency ablation and balloon dilation	31,5±9,1	19	M:16 H:3	Estudio de cohorte prospectivo	P<0,001
Pulmonary Artery Denervation Significantly Increases 6-Min Walk Distance for Patients With Combined Pre- and Post-Capillary Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Failure: The PADN-5 Study	63	98	M:60 H:38	Estudio de cohorte prospectivo	P<0,001

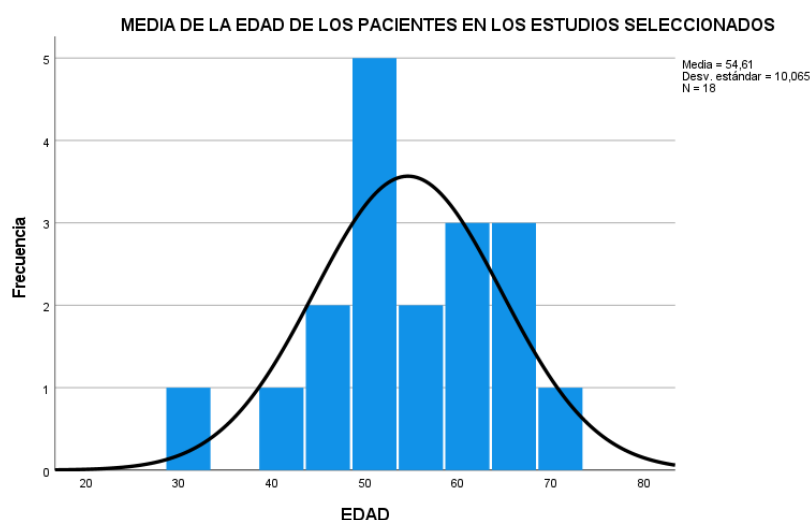
Pulmonary Artery Denervation for Pulmonary Arterial Hypertension: A Sham-Controlled Randomized PADN-CFDA Trial	42	128	M:106 H:22	Ensayo aleatorizado	P<0,001
--	----	-----	---------------	---------------------	---------

Interpretación: Se realizó una selección de 18 artículos científicos, basados en estudios resientes con relación al diagnóstico y tratamiento en pacientes con HAP, y en los que con la finalidad de obtener datos más exactos en cuanto a variables como la edad y sexo se realizó una base de datos mediante una revisión minuciosa que nos permitiera extraer dichos datos de cada artículo científico, para su posterior manipulación.

3.3. Síntesis de Resultados

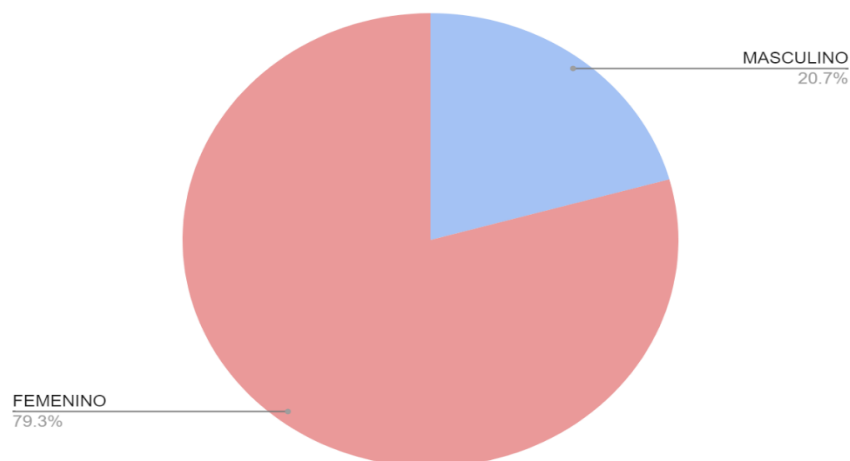
Medidas de tendencia central en relación con la edad de los pacientes que fueron parte de los estudios de investigación recopilados.

N	Válido	18
	Perdidos	28
Media		54,61
Mediana		53,50
Moda		49 ^a



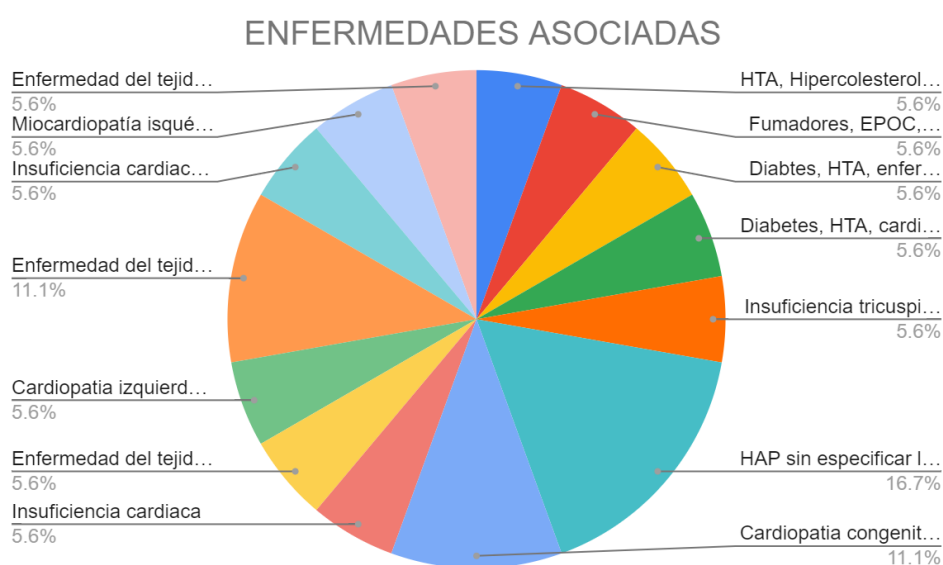
Interpretación: Con relación a las medidas de tendencia central aplicadas a los datos estadísticos de los 18 artículos de investigación seleccionados, la media de edad es de 54,6 años, moda de 49 y mediana de 53,5.

Porcentaje del grupo poblacional en relación con el género de los artículos seleccionados.



Interpretación: De todos los artículos seleccionados, el total de grupo poblacional es de 3933, mismo que corresponde a un 79.3% (3119) mujeres y 20.7% (814) hombres.

Enfermedades asociadas a los sujetos de estudio de los artículos de investigación seleccionados.



Interpretación: En relación con la base de datos generada, las enfermedades de base que mayoritariamente presentaban los pacientes que eran incluidos en los estudios fueron: hipertensión arterial pulmonar sin especificar la causa (16.7%), seguida de cardiopatías, enfermedades del tejido conectivo, lupus, EPOC, fibrosis pulmonar, diabetes, HTA,

desventaja en cuanto a información sobre características demográficas y comportamiento de la enfermedad de nuestro grupo poblacional (4,17).

De los 18 artículos seleccionados en relación con metaanálisis y revisiones sistemáticas, se menciona la investigación del registro OPTICS llevado a cabo en hospitales comunitarios de Países Bajos, quienes dejan en claro que la radiología de rutina, pruebas de función pulmonar y ecocardiografía muestran en su mayoría los casos de enfermedad pulmonar crónica y cardiopatía izquierda con disfunción sistólica o valvular como causa de HAP, sin embargo, es mucho más difícil diferenciar entre HAP, HPTEC y HAP atribuible a IC con fracción de eyección conservada. La distinción final con frecuencia requiere de la realización de CCD invasivo con medición de la PAP enclavada. Es así como el estudio evidenció que la edad avanzada y los parámetros ecocardiográficos se asociaban con la decisión de no realizar un CCD, mientras que la presencia de eventos tromboembólicos venosos previos o condiciones asociadas a HAP, dilatación de la AD y la HAP grave en la ecocardiografía favorecieron la decisión de realizar el CCD. Por lo que se sugiere que los pacientes de edad avanzada tienen fragilidad y por lo tanto un mayor riesgo de retrasos en el diagnóstico, y con ello un peor pronóstico (22).

Teniendo en cuenta que la HAP puede ser secundaria a otra patología, las pruebas complementarias que son de utilidad para conocer el estado basal juegan un papel preponderante para la evolución adecuada de la enfermedad. Con relación a los péptidos natriuréticos que son hormonas cardíacas secretadas a nivel de aurículas y ventrículos, utilizados habitualmente en la práctica clínica con un enfoque de evaluación de riesgo multiparamétrico para la HAP. Sin embargo, los datos que respaldan el uso de umbrales de riesgo de NT-proBNP para evaluar el pronóstico de la HAP son limitados (36,40).

El ensayo GRIPHON brinda la oportunidad de evaluar el valor pronóstico de los umbrales de NT-proBNP en un ensayo clínico controlado y evaluar la respuesta a selexipag de acuerdo con estos umbrales. El ensayo basó en eventos asignó aleatoriamente a los pacientes a selexipag o placebo. Aquí, los pacientes se clasificaron post hoc en subgrupos de NT-proBNP bajo, medio y alto de acuerdo con 2 conjuntos independientes de umbrales. Se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos (selexipag versus placebo) con IC del 95 % para el criterio principal de valoración (eventos compuestos de morbilidad/mortalidad) por categoría de NT-proBNP al inicio mediante modelos de

riesgos proporcionales de Cox, y en cualquier momento durante el período de exposición mediante un tiempo modelo de Cox dependiente (36,40).

Con ambos umbrales, las categorías de NT-proBNP basales y de seguimiento fueron altamente pronósticas para futuros eventos de morbilidad/mortalidad durante el estudio. En el análisis dependiente del tiempo, el riesgo de sufrir un evento de morbilidad/mortalidad fue un 92 % y un 83 % menor en los casos tratados con selexipag en un nivel bajo y medio de NT-proBNP, y un 90 % y un 56 % menor en los casos tratados con placebo. NT-proBNP con un nivel bajo y medio, en comparación con pacientes con un nivel alto de NT-proBNP, selexipag disminuyó el riesgo de eventos de morbilidad/mortalidad en las 3 categorías de NT-proBNP tanto en el análisis inicial como en el dependiente del tiempo, y se observó un beneficio más pronunciado del tratamiento con selexipag en los subgrupos de NT-proBNP medio y bajo (36,40).

Estos análisis establecen aún más la relevancia pronóstica de los niveles de NT-proBNP en la HAP y proporcionan la primera evidencia de la asociación del nivel de NT-proBNP y la respuesta al tratamiento. Utilizando 2 conjuntos similares de umbrales, los análisis respaldan la relevancia de las categorías de NT-proBNP bajo, medio y alto como parte del enfoque de evaluación de riesgos multiparamétrico descrito en las pautas de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Respiratoria Europea para el manejo de pacientes con HAP (36,40).

Como en otras pruebas de HAP, la PM6M debe interpretarse tomando en consideración factores que incluyen el contexto clínico, sexo, edad, altura, peso, comorbilidades, necesidad de oxígeno, motivación y curva de aprendizaje. Aunque aún no se ha confirmado en estudios multicéntricos a gran escala, es importante mencionar que la hipoxemia durante la prueba se asocia a una disminución de la supervivencia (31).

La reducción de la actividad física de la vida diaria en la HAP contribuye a una mala calidad de vida. TRACE fue un estudio de fase 4 que inscribió a pacientes con HAP clase funcional II/III con y sin tratamiento a base de un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5. Desde el inicio hasta la semana 24, el tiempo medio diario dedicado a la actividad física no sedentaria aumentó 1,1 min y disminuyó 16,7 min en los grupos de selexipag y placebo. TRACE inscribió a una población prevalente con terapia de base y con bajo riesgo de progresión de la enfermedad. Este estudio centrado en el paciente fue el primer

ensayo aleatorizado en PAH que capturó datos de actigrafía de alta calidad y describió la reducción de la actividad física de la vida diaria (31).

La limitación del ejercicio es el síntoma más prominente en la HAP, la capacidad de ejercicio, comúnmente evaluada a través de una prueba de caminata de seis minutos, se correlaciona tanto con el estado funcional como con la supervivencia en HAP. Pocos estudios han analizado la relación entre la función respiratoria y la limitación del ejercicio. Por lo tanto, la relación que existe entre la función pulmonar en reposo, la tolerancia a una actividad física y la desaturación ante un esfuerzo evaluada mediante la PM6M en pacientes con HAP demostró que la distancia recorrida y la desaturación inducida por el ejercicio en pacientes con HAP guardan relación con los parámetros espirométricos de obstrucción de las vías respiratorias con lo que se sugiere la espirometría como parte del abordaje clínico (23,31).

En cuanto al tratamiento de los pacientes con esta condición, requieren de una estrategia integral y una atención multidisciplinaria en el contexto clínico con la finalidad de abordar el cuadro en relación con la modificación de la escala terapéutica o si es candidato de una intervención quirúrgica, siempre en busca de un tratamiento óptimo y seguro (4).

Es por ello que se mencionan los siguientes ensayos, como TRITON, un estudio de fase 3b, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, que evaluó la terapia farmacológica triple (macitentan, tadalafil y selexipag) en comparación a la terapia oral doble (macitentan, tadalafil y placebo) en casos recién diagnosticados y sin tratamiento previo. La distancia de caminata de seis minutos y el péptido natriurético cerebral pro N-terminal mejoraron en la semana 26, sin diferencias entre los grupos. El riesgo de progresión de la enfermedad disminuyó con la terapia inicial triple frente a la terapia doble inicial (28).

Las opciones de tratamiento para la HPTEC inoperable siguen siendo limitadas. No obstante, selexipag es una posible opción de tratamiento, puesto que los cambios en el índice cardíaco y la puntuación de la escala de disnea de Borg también mejoraron significativamente con respecto al placebo. Selexipag mejoró significativamente la RVP y otras variables hemodinámicas en pacientes con HPTEC, aunque la capacidad de ejercicio permaneció sin cambios, por lo que se requiere de mayor investigación a gran escala para probar el papel de selexipag en HPTEC (29).

Por su parte Ralinepag, en un estudio de fase 2 diseñado para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y liberación inmediata administrado por vía oral, en comparación

con placebo en pacientes adultos con HAP sintomática. Ralinepag disminuyó significativamente la RVP en comparación con un aumento con placebo. Los eventos adversos graves se produjeron en el 10% de los pacientes con ralinepag y en el 29% de los pacientes con placebo (30).

SERAPHIN es un ensayo controlado por eventos a largo plazo en HAP, en donde se demostró que una dosis de macitentan de 10 mg redujo notablemente el riesgo de morbilidad/mortalidad en comparación con el placebo. Su estudio de extensión de etiqueta abierta (SERAPHIN OL) evaluó aún más la seguridad y tolerabilidad de macitentan 10 mg a largo plazo. Este análisis proporciona el seguimiento más largo de seguridad y supervivencia publicado hasta la fecha para cualquier terapia de HAP. El perfil de seguridad de macitentan 10 mg durante este extenso período de tratamiento estuvo en línea con el observado en SERAPHIN. El estudio proporciona información adicional sobre macitentan y su seguridad a largo plazo, incluso como parte de un tratamiento combinado (41).

La terapia de combinación inicial con ambrisentan y tadalafil disminuyó el riesgo de fracaso clínico para los participantes diagnosticados que nunca habían recibido tratamiento en comparación con la monoterapia. AMBITION fue un estudio doble ciego basado en eventos en donde los participantes fueron asignados al azar 2:1:1 a una terapia de combinación inicial una vez al día con ambrisentan 10 mg más tadalafil 40 mg, ambrisentan 10 mg más placebo o tadalafil 40 mg más placebo. El beneficio del tratamiento de la terapia combinada inicial pareció ser al menos tan grande para los participantes de la clase funcional II como para los participantes de clase funcional III. No se observaron hospitalizaciones por empeoramiento de la PAH en los participantes de clase funcional II asignados a la combinación, por lo que los datos actuales respaldan una estrategia de combinación inicial para pacientes recién diagnosticados, incluso cuando los síntomas son menos graves (33).

Por su parte el objetivo del ensayo EDITA fue evaluar el efecto de ambrisentan sobre la presión arterial pulmonar media (PAPm) en pacientes con esclerosis sistémica e HP levemente elevada. El cateterismo cardíaco derecho y otros parámetros clínicos se evaluaron al inicio del estudio y después de 6 meses. El criterio principal de valoración fue la diferencia del cambio de PAPm en reposo entre los grupos, en donde el criterio de valoración primario en la PAPm solo mejoró de manera tendencial en el grupo de

ambrisentan a diferencia del grupo de placebo, demostrando una mejora significativa de otros parámetros hemodinámicos, apuntando a un posible beneficio que sería útil para diseñar ensayos futuros (34).

La información obtenida del tejido pulmonar humano y modelos preclínicos sugieren que tanto el estrés oxidativo como el aumento de la actividad de la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) podrían tener un papel destacado en la patobiología de la HAP. Por lo que el propósito de realizar un ensayo de fase 2 aleatorizado, de tipo doble ciego, controlado y con placebo en 46 centros ubicados en Canadá, Francia, Alemania, Italia, los Países Bajos, España, el Reino Unido y los Estados Unidos fue determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del inhibidor de ASK1 selonsertib a comparación del placebo en pacientes diagnosticados con HAP (35).

Los pacientes se estratificaron según la etiología de la HAP y el tratamiento de base, teniendo como variable principal de eficacia el cambio en la resistencia vascular pulmonar, medido por cateterismo cardíaco derecho, desde el inicio hasta la semana 24 en el conjunto de análisis completo. Se realizaron comparaciones por pares entre cada uno de los grupos de selonsertib y el grupo de placebo. Selonsertib una vez al día durante 24 semanas no provocó una reducción significativa de la resistencia vascular pulmonar ni mejoría clínica en pacientes con PAH, pero pareció ser seguro y bien tolerado. Aunque estos datos no respaldan el uso clínico de selonsertib en la HAP, se justifica un mayor estudio del potencial de dirigirse a la vía ASK1-p38 en la HAP (35).

En relación con las intervenciones quirúrgicas la investigación preclínica sugiere que el uso combinado de la ablación por radiofrecuencia y la dilatación con balón (CURB) podría crear comunicaciones interauriculares estables sin la implantación de un dispositivo. Este estudio examinó el primer uso en humanos de CURB para la septostomía auricular modificada en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) grave. Siendo posterior a CURB, el tamaño de la fenestración inmediata de 4,4 mm con ecocardiografía intracardíaca, incremento de la presión aórtica sistólica en $10,2 \pm 6,9$ mm Hg, el índice cardíaco en $0,7 \pm 0,3$ L/min/m² y la SatO₂ en reposo en el aire disminuyó un $6,2 \pm 1,9\%$. Un paciente experimentó un aumento del derrame pericárdico en el posoperatorio; los demás no tuvieron complicaciones. En el seguimiento (mediana: 15,5 meses), todas las comunicaciones interauriculares eran permeables y de tamaño estable. La clase funcional de la OMS aumentó en 1 con mejora de la capacidad de ejercicio. Las

comunicaciones interauriculares creadas con CURB en pacientes con HAP severa fueron estables y los resultados a mediano plazo fueron satisfactorios (37).

En relación con otro método terapéutico, los beneficios de la denervación de la arteria pulmonar en pacientes combinados con HAP pre y poscapilar, mediante un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado con simulación, se logró demostrar que la PADN mejora la hemodinámica de la HAP en una serie de pacientes. En un tiempo de 6 meses, el aumento medio en la distancia de caminata de 6 minutos fue de 83 m en el grupo de PADN y de 15 m en el de sildenafil. El tratamiento con PADN se asoció con una RVP significativamente menor que en el grupo de sildenafil. En el grupo de PADN el empeoramiento clínico fue menos frecuente en comparación con el grupo de sildenafil. Al terminar el estudio, se reportaron 7 muertes por todas las causas y 2 casos de embolia pulmonar. PADN se asocia con mejoras significativas en los resultados hemodinámicos y clínicos en pacientes con HAP pre y poscapilar. No obstante, se requiere de más estudios para definir su función precisa en el tratamiento de esta población de pacientes (42).

Estudios previos de tipo observacional han comprobado que la denervación de la arteria pulmonar (PADN) produce una disminución de las presiones de la arteria pulmonar, así lo demuestra un estudio, en donde el criterio principal de valoración fue la diferencia entre grupos en el cambio en la distancia de caminata de 6 minutos durante 6 meses. Entre 128 pacientes aleatorizados, los tratados con PADN en comparación con el tratamiento simulado tuvieron una mejoría mayor en la distancia de caminata de 6 minutos desde el inicio hasta los 6 meses con una reducción de la resistencia vascular pulmonar después del tratamiento. PADN también mejoró la función ventricular derecha, redujo la regurgitación tricúspidea y disminuyó el péptido natriurético pro-cerebro N-terminal. El empeoramiento clínico fue menor, y mayor la respuesta clínica satisfactoria con tratamiento PADN durante 6 meses de seguimiento. En pacientes con HAP del grupo 1 de la OMS, la PADN mejoró la tolerancia al ejercicio, el estado hemodinámico y resultados clínicos durante el seguimiento de 6 meses (37).

Son muchas las alternativas terapéuticas disponibles, sin embargo, no todos son candidatos, pues se debe realizar una evaluación individual de riesgo/beneficio considerando varios factores, que incluyan la urgencia, indicación, gravedad del diagnóstico y las preferencias del paciente (4,8).

4.1. Conclusiones

Mediante la información recopilada de las bases de datos científicas se concluye que la HAP es una condición hemodinámica que afecta a cinco grupos de enfermedades cardiopulmonares, siendo un conjunto de enfermedades raras con alta morbimortalidad en corto tiempo si no hay tratamiento, por lo que se requiere de un grupo de especialistas con un alto nivel de entrenamiento para su atención.

Los hallazgos de los registros clínicos de la HAP a menudo se pasan por alto, incluso en pacientes con múltiples factores de riesgo, puesto que los síntomas son inespecíficos, insidiosos y se superponen considerablemente con muchas afecciones, por lo que el abordaje diagnóstico principal es despertar la sospecha temprana de HAP y garantizar una derivación rápida a pacientes con alta probabilidad, además de identificar las enfermedades de base, así como las comorbilidades, para asegurar una clasificación, evaluación del riesgo y tratamiento adecuado.

El análisis de los 18 artículos seleccionados en base a metaanálisis y revisión de casos y controles nos permitió llegar a la conclusión de que el método diagnóstico por excelencia es el CCD, pues nos permite medir, valorar el grado de deterioro hemodinámico y establecer un pronóstico. No obstante, al ser una prueba invasiva y con altos costes no es accesible a todos los pacientes, por lo que en muchos casos la prueba puede quedar relegada, y preferir otro método diagnóstico menos invasivo, y con menores costes, como lo es el ecocardiograma. Existe una buena correlación entre ecocardiografía y CCD para la medición de la PAP, sin embargo, la concordancia entre los métodos diagnósticos es pobre, por tanto, el ecocardiograma no reemplaza al CCD como estudio de elección para diagnóstico y seguimiento de pacientes con HAP, pudiendo tener un mayor riesgo de retrasos en el diagnóstico y con ello un peor pronóstico. Además, se puede hacer uso de pruebas complementarias que nos permitan conocer más sobre el estado basal del paciente como hemogramas; electrolitos séricos; gases arteriales en sangre; función renal; ácido úrico; parámetros hepáticos; estado del hierro; y BNP o NT-proBNP. Al mismo tiempo se requiere de estudios serológicos para pruebas del virus de la hepatitis y VIH; y pruebas de función pulmonar con la finalidad de conseguir un mejor control de la enfermedad.

En relación con el tratamiento, se requiere de un abordaje integral y una atención multidisciplinaria, siempre con relación a la clínica del paciente y en busca de un

tratamiento óptimo y seguro, pues para el éxito de este se requiere no solo del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, si no que este sea manejado por manos expertas. Todas las terapias aprobadas para el tratamiento de la HAP están encaminadas a tres vías relativamente bien caracterizadas que corresponden a óxido nítrico, endotelina y prostaciclina. Los ensayos como el GRIPHON, TRACE, TRITON, SERAPHIN, AMBITION y EDITA nos permitieron entender la repercusión del diagnóstico y tratamiento en la calidad de vida de los pacientes, se observó que el complementar un diagnóstico que nos permita identificar una clasificación y evaluación del riesgo en base a las características clínicas de cada paciente con un tratamiento que permita el control y la exacerbación de la enfermedad, brinda un mejor pronóstico de los pacientes con diagnóstico de HAP. Sin embargo, no todos pueden ser beneficiarios de dicha atención, por limitantes como el avance tecnológico, entrenamiento a personal sanitario, y el más importante el factor económico. Además, se puede acompañar con tratamiento de soporte que incluya oxigenoterapia, anticoagulación, diuréticos, fármacos cardiovasculares, bloqueadores de los canales de calcio y procedimientos quirúrgicos, basados en una evaluación individual de riesgo/beneficio considerando varios factores, que incluyen la urgencia, gravedad del diagnóstico, indicación y preferencias de cada paciente. No obstante, es importante mencionar que estos estudios que incluyen fármacos versus placebo no son los más indicados puesto que debería ponerse a prueba fármaco contra fármaco con la finalidad de establecer superioridad y elegir el más óptimo.

4.2. Otra información

- Para el desarrollo de la presente revisión sistemática no se ha recibido financiación

4.3. Conflicto de intereses

En este estudio no existen conflictos de interés que puedan influir en los resultados, análisis o conclusiones del mismo.

CAPÍTULO 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maron BA, Loscalzo J. Pulmonary Hypertension. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1190498908>
2. César J, Martínez E, Pouymiró SH, Rodríguez EA. The epidemiology of pulmonary hypertension *Introducción Epidemiología*. 2022;2022(1):1–12.
3. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell MD, Söderberg S, et al. PROTOCOLOS Nuevos retos en hipertensión pulmonar. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;51(1):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.2203><https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069><https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004><https://doi.org/10.1186/s12931-021-01624-z><http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00248-2018><http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00248-2018>
4. Task A, Members F, Humbert M, Germany MMH, Berger RMF, Denmark JC, et al. 2022 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network Scientific Document Group. 2022;3618–731.
5. MSP. Boletín de Evaluación de tecnologías sanitarias N. 6. Ministerio de Salud Pública. 2015.
6. Bevacqua Raúl J. PSV. Manifestaciones pulmonares y sistémicas de la hipertensión arterial pulmonar: Un enfoque panvascular. *Insufic Card* [Internet]. 2021;16(1):14–36. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622021000100003&lng=es.
7. Alexander J. Pulmonary Hypertension. In: Stern SDC, Cifu AS, Altkorn D, editors. *Symptom to Diagnosis: An Evidence-Based Guide*, 4e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1185664112>
8. Panel P, Hirani N, Brunner NW, Kapasi A, Chandy G, Rudski L, et al. Canadian

- Cardiovascular Society / Canadian Thoracic Society Position Statement on Pulmonary Hypertension. *Can J Cardiol* [Internet]. 2020;36(7):977–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.041>
9. Arterial P, In H, With P, Erythrocytosis P. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS PATOLÓGICAS. 2019;25(2):27–35.
 10. Calegari EE, Santucci JC, Payaslian MO. Iron Deficiency is Highly Prevalent in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension El déficit de hierro en pacientes con hipertensión arterial pulmonar es altamente prevalente. 2019;
 11. Howard LSGE, He J, Watson GMJ, Huang L, Wharton J, Luo Q, et al. Supplementation with Iron in Pulmonary Arterial Hypertension. Two Randomized Crossover Trials. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2021 Jun;18(6):981–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20018525.2020.1745492>
 12. Olsson KM, Fuge J, Brod T, Kamp JC, Schmitto J, Kempf T, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. Vol. 56, *The European respiratory journal*. England; 2020.
 13. Hendricks S, Dykun I, Balcer B, Totzeck M, Rassaf T, Mahabadi AA. Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis. *ESC Hear Fail*. 2022 Oct;9(5):3198–209.
 14. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *JAMA* [Internet]. 2022 Apr 12;327(14):1379–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402>
 15. Zerpa DDP, Fernández A, Estigarribia J, Kuster F, Parma G, Florio L. Estimación de la presión arterial pulmonar mediante ecocardiografía. 2019;270–83.
 16. Barba V, Caruso N. Cómo y cuándo realizar un cateterismo derecho Su implicancia en el seguimiento de los pacientes. 2019;14:13–6.
 17. Derecho DELV. ARTÍCULO ESPECIAL - REVISIÓN MANEJO CLÍNICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR. 2021;624–36.
 18. Wang P, Hu L, Yin Y, Yan D, Zheng H, Zhang J, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020 Dec;196:251–6.
 19. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Hear J Suppl J Eur Soc Cardiol*. 2019 Dec;21(Suppl K):K46–

- 53.
20. Depth IN. Systemic Consequences of Pulmonary. 2020;678–93.
 21. Hassan HJ, Houston T, Balasubramanian A, Simpson CE, Damico RL, Mathai SC, et al. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ open Res.* 2021 Jul;7(3).
 22. Jacobs W, Willemsen HM, Grotjohan HP, Waskowsky M. Clinical Characteristics of Patients Undergoing Right Heart Catheterizations in Community Hospitals. 2022;
 23. Farkhooy A, Bellocchia M, Hedenström H, Libertucci D, Bucca C, Janson C, et al. Lung function in relation to six-minute walk test in pulmonary hypertension. *Eur Clin Respir J* [Internet]. 2020;07(01). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20018525.2020.1745492>
 24. Yasenjiang M, Cheng H, Guo Z, Yu X, Adilijiang T. Correlation between pulmonary vascular performance and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2023;45(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2185253>
 25. Zelt JGE, Hossain A, Sun LY, Mehta S, Chandy G, Davies RA, et al. Incorporation of renal function in mortality risk assessment for pulmonary arterial hypertension. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2020;1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.026>
 26. Mukai J, Tanaka H, Sano H, Yokota S, Suto M, Takada H, et al. Associations between functional tricuspid regurgitation and long - term outcomes for patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020;(0123456789). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01824-6>
 27. McCabe C, Vranesic II, Verdes MC, Kempny A, Khan U, Price L, et al. Right ventricular systolic to diastolic duration ratio: A novel predictor of outcome in adult idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2019 Oct;293:218–22.
 28. Grünig E, Hoepfer MM, Martin N, Ms C, Mathai SC. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. 2021;78(14).
 29. Al TOGOET, Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, et al. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 2022;(June 2021). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01694->

2021

30. Torres F, Farber H, Ristic A, Mclaughlin V, Adams J, Zhang J, et al. Efficacy and safety of ralinepag , a novel oral IP agonist , in PAH patients on mono or dual background therapy : results from a phase 2 randomised , parallel group , placebo-controlled trial. 2019;(June). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01030-2019>
31. From I, Study C, Selexipag W, Howard LS, Rosenkranz S, Frantz RP, et al. Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension. :407–18.
32. Souza R, Delcroix M, Galié N, Jansa P, Mehta S, Pulido T, et al. Long-Term Safety, Tolerability and Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Macitentan: Results from the SERAPHIN Open-Label Extension. *Adv Ther.* 2022 Sep;39(9):4374–90.
33. White RJ, Vonk-noordegraaf A, Rosenkranz S, Oudiz RJ, Mclaughlin V V, Hoepfer MM, et al. Clinical outcomes stratified by baseline functional class after initial combination therapy for pulmonary arterial hypertension. 2019;1–10.
34. Pan Z, Marra AM, Benjamin N, Eichstaedt CA, Blank N, Bossone E, et al. Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis : a parallel group study (EDITA study). 2019;1–15.
35. Rosenkranz S, Feldman J, Mclaughlin V V, Rischard F, Lange TJ, White RJ, et al. Articles Selonsertib in adults with pulmonary arterial hypertension phase 2 trial. *Lancet Respir [Internet].* 2021;2600(21):1–12. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00032-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00032-1)
36. Pulmonary W, Hypertension A. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. 2019;2440–50.
37. Yan C, Wan L, Li H, Wang C, Guo T, Niu H, et al. First in- - human modified atrial septostomy combining radiofrequency ablation and balloon dilation. 2022;1690–8.
38. Zhang H, Zhang J, Chen M, Xie D-J, Kan J, Yu W, et al. Pulmonary Artery Denervation Significantly Increases 6-Min Walk Distance for Patients With Combined Pre- and Post-Capillary Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Failure: The PADN-5 Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Feb;12(3):274–

- 84.
39. Zhang H, Wei Y, Zhang C, Yang Z, Kan J, Gu H, et al. Pulmonary Artery Denervation for Pulmonary Arterial Hypertension: A Sham-Controlled Randomized PADN-CFDA Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022 Dec;15(23):2412–23.
 40. Gaine S, Galiè N, Ghofrani H. Association of NT-proBNP and Long-Term Outcome in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from the Phase III GRIPHON Study.
 41. Report B. Long-Term Safety, Tolerability and Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Macitentan: Results from the SERAPHIN Open-Label Extension. 2022;4374–90.
 42. Hang Zhang, Juan Zhang, Mengxuan Chen, Du-Jiang Xie, Jing Kan, MBBS, Wande Yu, MD, Xiao-Bo Li, MD, Tian Xu, MBBS, Yue Gu, PHD, Jianzeng Dong, MD, Hong Gu, Yaling Han S-LC. The PADN-5 Study. 2019;12(3):274–84.

ANEXOS

Anexo 1:

Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar

Grupo 1: HAP
1.1. Idiopática
1.2. Hereditaria
1.2.1. Mutación en BMPR2
1.2.2. Otras mutaciones
1.3. Inducida por fármacos y toxinas
1.4. Asociada con:
1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
1.4.2. Infección por el VIH
1.4.3. Hipertensión portal
1.4.4. Cardiopatías congénitas
1.4.5. Esquistosomiasis
1.5. HAP en respondedores a largo plazo a antagonistas del calcio
1.6. HAP con datos de enfermedad venooclusiva/hemangiomas capilar pulmonar
1.7. HP persistente del recién nacido.
Grupo 2: HAP secundaria a cardiopatía izquierda
2.2. Debida a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada
2.3. Debida a insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida
2.4. Valvulopatías
2.5. Patologías cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar.
Grupo 3: HAP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Enfermedad pulmonar restrictiva
3.2. Enfermedad pulmonar restrictiva
3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
3.4. Hipoxia sin enfermedad pulmonar
3.5. Enfermedades pulmonares del desarrollo
Grupo 4: HAP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares
4.1. HP tromboembólica crónica
4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares
Grupo 5: HAP de mecanismo desconocido o multifactorial
5.1. Enfermedades hematológicas
5.2. Enfermedades sistémicas y metabólicas
5.3. Otras
5.4. Enfermedades cardiacas congénitas complejas

Nota: HAP: Hipertensión arterial pulmonar. Tomado de protocolos nuevos retos en hipertensión pulmonar. Eur Respir J. 2019 (3).

Anexo 2:

Clasificación de la OMS del estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar.

<i>Clase</i>	<i>Descripción</i>
<i>OMS- CF I</i>	No existe limitación de la actividad física, disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincopales.
<i>OMS- CF II</i>	Existe ligera limitación de la actividad física. Se mantienen en buenas condiciones en reposo; no obstante, la actividad física ordinaria desencadena disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincopales.
<i>OMS- CF III</i>	Existe una moderada limitación de la actividad física. Se mantienen en buenas condiciones en reposo; no obstante, la actividad física, incluso menor desencadena disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincopales.
<i>OMS- CF IV</i>	Existe incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Se manifiestan signos de ICD; además de disnea o fatiga incluso en reposo. La sensación de malestar aumenta con cualquier actividad física.

Nota: **OMS-CF** Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; **ICD** Insuficiencia cardíaca derecha. Task A, Members F, Humbert M, Germany MMH, Berger RMF, Denmark JC, et al. 2022 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (4).



Génesis Dayana Morejón Flores portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0350326286**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación: **Actualización en el diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones pulmonares y sistémicas asociadas a hipertensión arterial pulmonar. Revisión sistemática**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 27 de octubre de 2023

F: 

Génesis Dayana Morejón Flores

C.I. 0350326286