

## Intertips

### Hipertensión Pulmonar (HP)

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad por remodelación progresiva de las arterias pulmonares distales, resultando en la pérdida de área transversal vascular y elevada resistencia vascular pulmonar, se define por un promedio final de la espiración de la arteria pulmonar (PAP)  $\geq 25$  mm Hg, la presión cuña de la arteria pulmonar  $\leq 15$  mmHg y PVR  $> 3$  WU en reposo.

Ha habido un creciente reconocimiento de la HP en la práctica clínica en los últimos 30 años. Es probable que este aumento de diagnósticos de HP es atributos a múltiples factores, incluyendo mayor conocimiento de los médicos, el uso sistemático de herramientas de diagnóstico como la ecocardiografía Doppler y la disponibilidad de drogas.

La epidemiología y pronóstico no se conoce la prevalencia exacta de PH en los Estados Unidos y el mundo. La causa más común de HP en los Estados Unidos queda insuficiencia cardíaca (incluyendo ambos insuficiencia cardíaca con función sistólica preservado y reducida) y, dependiendo de la definición de hipertensión pulmonar, HP puede estar presente en más del 83% de los pacientes con falla cardíaca, la Hipertensión de la arteria pulmonar (HAP) por otro lado sigue siendo una enfermedad rara generalmente con las estimaciones de prevalencia que van entre 5 a 15 casos por 1 millón de adultos en la práctica clínica sugiere que ha habido una evolución en el fenotipo de los pacientes referidos a centros especializados para el diagnóstico de todos los grupos, incluyendo HAP. Los registros han proporcionado información importante acerca de la epidemiología y cambios en el fenotipo PAH que se han observado en las últimas décadas.<sup>1</sup>

El registro francés HAP con 674 recientemente y los pacientes previamente diagnosticados durante un período de 1 año, comenzando en octubre de 2002, con los pacientes tratados con las terapias actualmente disponibles. Las tasas de supervivencia estimada 1 - 3 años y del subgrupo de pacientes con HAP quienes se informaron resultados de seguimiento de 3 años fueron 82.9% y 58.2%, respectivamente.<sup>1</sup>

La intención de la clasificación era a los pacientes del grupo que parecían compartir mecanismos comunes de la enfermedad. Lo que surgió fue un esquema que clasifica diagnósticos HP en 5 grupos distintos: HAP (Grupo 1); PH secundario a la enfermedad cardíaca izquierda (grupo 2); HP secundaria a enfermedad pulmonar (Grupo 3); HP tromboembólica crónica (Grupo 4); y HP secundario a mecanismos claros o multifactoriales (Grupo 5). Desde entonces, se han hecho modificaciones a esa clasificación cada 5. Los cambios más recientes en el sistema de clasificación se hicieron durante el quinto mundo Simposio de PH en Niza en 2013; incluyen mover HP asociado con anemia hemolítica crónica de HAP grupo 1 a grupo 5 (mecanismo claro/multifactorial).<sup>1</sup>

### Métodos de seguimiento

Actualmente se busca la posibilidad de hacer diagnóstico y seguimiento por métodos no invasivos

Estudio realizado por Sachdev et al 2011 evaluó tensión sistólica longitudinal y el grado de deformación del ventrículo derecho por ecocardiografía en 80 pacientes con HP grupo 1 (72% eran clase funcional III o IV). Se ha probado si las medidas basadas en la cepa de la función sistólica de ventrículo derecho predicen futura insuficiencia cardíaca derecho o la muerte. Los pacientes que tenían  $<-12\%$  y  $-0.80$  del grado de deformación estaban asociados a un deterioro mayor de su función cardíaca, pulmonar y mortalidad; concluyen que es una evaluación no invasiva de la tensión sistólica longitudinal de ventrículo derecho y grado de deformación independiente predice futura insuficiencia cardíaca derecho, deterioro clínico y mortalidad en pacientes con HAP.<sup>2</sup>

En una revisión de Andrew et al 2013 evidencia que la Resonancia magnética cardíaca (RMC) proporciona información precisa sobre la masa ventricular derecha (RV), volúmenes de RV y otros marcadores de la función del ventrículo derecho. RMC está demostrando para ser una herramienta útil en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), han demostrado ser pronósticos de resultados a largo plazo en esta enfermedad. Cambios en la función ventricular derecha, también pueden proporcionar información importante sobre el curso de la enfermedad del paciente y respuesta al tratamiento.<sup>3</sup>

Chaan et al en 1999, evalúa el diámetro de la arteria pulmonar y el índice de radio de la aorta ascendente y arteria pulmonar en un análisis retrospectivo de 50 pacientes con HAP, y evidencia en pacientes con presiones  $>20\text{mmHg}$  de Arteria pulmonar y diámetro con una sensibilidad 68%, especificidad de 100%,

VPP: 100% y VPN: 56%, de igual manera con índice con sensibilidad 70% y especificidad 92%, y VPP:96% y VPN 52 %; tomando en cuenta que puede ser una herramienta útil para detección de pacientes con HP, mas no es un método diagnóstico definitivo.<sup>4</sup>

En cuanto a los biomarcadores se sigue manteniendo como estudios de pronóstico y seguimiento.

Lauchteet al en 2004, estudio investiga el papel potencial del péptido natriurético cerebral (BNP) en la evaluación del estado funcional y rendimiento cardíaco derecho en hipertensión pulmonar primaria (HPP); Parámetros adicionales no invasivos y reproducibles sería útiles para evaluar el estado de los pacientes con HPP. El sistema de péptido natriurético está regulado, hasta en los pacientes HPP. Los niveles BNP fueron inversamente correlacionados con la caminata de 6 minutos ( $r = -0.70$   $p < 0.001$ ) y Además, los niveles de BNP también se correlacionaron con PVR ( $r = 0,61$ ;  $p < 0.01$ ), PAP ( $r = 0.48$ ;  $p < 0.05$ ) y RAP ( $r = 0,78$ ;  $p < 0.01$ ) y estaban inversamente relacionados con índice cardiaco ( $r = -0,48$ ;  $p < 0.05$ ). esto genera como conclusión que los niveles BNP plasma están estrechamente relacionados con la debilitación funcional de los pacientes HPP y paralelamente la magnitud de los cambios hemodinámicos pulmonares e insuficiencia cardiaca derecha.<sup>5</sup>

Filush et al en 2010 evalúa la utilidad de un ensayo cTnT de alta sensibilidad (hsTnT) como un parámetro para la evaluación funcional y pronóstico de los pacientes PAH. En 55 pacientes PAH (idiopática,  $n = 20$ ; crónica tromboembólico,  $n = 30$ ; y la enfermedad pulmonar intersticial,  $n = 5$ ) con una presión media de la arteria pulmonar de  $45 \pm 18$  mmHg, cTnT se midió mediante un ensayo convencional con un límite inferior de detección 2 pg/ml, Se observó una correlación entre hsTnT y caminata de 6 minutos ( $r = -0.92$ ,  $P = 0,0014$ ), tensión sistólica ventricular derecha ( $r = 0,95$ ,  $P = 0.0018$ ) y grado de deformación ( $r = 0.82$ ,  $P = 0.0021$ ). En el análisis de las AUC (área bajo la curva), hsTnT predijo la muerte al menos tan efectivamente como hFABP o NTproBNP. Por otra parte, hsTnT predijo la muerte en clase funcional  $> II$  mejor que el NT-proBNP o hFABP.<sup>6</sup>

En cuanto a líneas de tratamiento

Aquellos pacientes que presentan clase funcional IV o que progresan y se deterioran aun con terapia, las actas del 5 ° Simposio Mundial sobre terapia de la hipertensión pulmonar se recomienda primera línea e.v. epoprostenol, basan en el nivel más alto de evidencia. Se recomiendan otros medicamentos PAH (ambrisentan, bosentan, iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil, tadalafil y treprostinil) como monoterapia o tratamiento combinado inicial con menor evidencia; La Terapia de la combinación secuencial se recomienda para los pacientes con HAP severa que no responde o se deterioran. A pesar de la evidencia disponible para el uso de epoprostenol e.v. en pacientes clase funcional IV, se ha demostrado que muchos pacientes mueren sin haber recibido terapia epoprostenol.<sup>7</sup>

Nuevas estrategias terapéuticas se han generado como lo es La importancia de factores de crecimiento en el remodelado vascular pulmonar sugiere que la inhibición de tirosin quinasa es una estrategia anti proliferativo potencialmente gratificante en HAP.<sup>8</sup>

Imatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa inespecífico contra la actividad de la proteína de fusión bcr-a-b1; Fase III estudio IMPRES 202 pacientes placebo control evidenciaron a las 24 semanas mejoría en la caminata de 6 min y RVP Pero hubo alta tasa de deserción de pacientes.<sup>9</sup>

No está recomendado el uso de tratamiento para grupos 2 y 3 por han demostrado incremento de mortalidad, es indispensable el control de la patología causante de HP; en el grupo 4 se ha observado mejoría con tratamiento quirúrgico y posteriormente inicia tratamiento con los medicamentos que actualmente están aprobados para HAP.<sup>10</sup>

## Consideraciones

- Son limitados el número de centros públicos donde existen unidades de hipertensión pulmonar y se realizan cateterismo cardiaco derecho.
- Fiabilidad, costo/beneficio y disponibilidad del método para diagnóstico y seguimiento actualmente son amplios.
- El inicio de tratamiento solo con ecocardiografía es cuestionable, por ahora.
- El diagnosticar HAP con clase funcional 1 existe controversias para el inicio de tratamiento.

- Manejo multidisciplinario de esta patología, es indispensable
- Educación médica continua en niveles de atención primaria para la detección de manera precoz es una prioridad.

#### Referencias bibliográficas

1. Rich J. and Rich S. Clinical Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2014;130:1820-1830.
2. Sachdev A. et al. Right Ventricular Strain for Prediction of Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST* 2011; 139(6):1299–1309.
3. Peacock A and VonkNoordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *EurRespirRev* 2013; 22: 526–534.
4. Chaan S. A CT Sign of Chronic Pulmonary Arterial Hypertension: the Ratio of Main Pulmonary Artery to Aortic Diameter. *Journal of Thoracic imaging*;14, 4; 1999.
5. Leuchte H. et al. Clinical Significance of Brain Natriuretic Peptide in Primary Pulmonary Hypertension. *J Am CollCardiol* 2004;43:764 –70.
6. Filusch A. et al. High-sensitive troponin T: a novel biomarker for prognosis and disease severity in patients with pulmonary arterial hypertension. *ClinSci (Lond)*. 2010;119(5):207–13.
7. Corris P and Degano B. Severe pulmonary arterial hypertension: treatment options and the bridge to transplantation. *ClinSci (Lond)*. 2010;119(5):207–13.
8. Humbert M, et al. Advances in Therapeutic Interventions for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2014;130:2189-2208.
9. Hoeper M, et al. Imatinib Mesylate as Add-on Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Results of the Randomized IMPRES Study. *Circulation*. 2013;127:1128–1138.
10. ESC-ERS Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. 2009.