

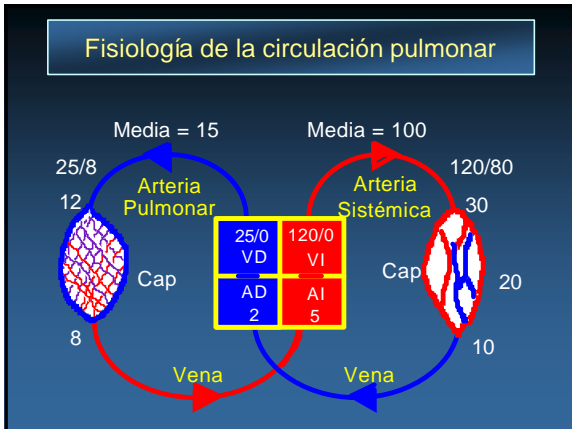
# Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar

**Isabel Blanco**  
 Servei de Pneumologia  
 Institut Clínic del Tòrax  
 Hospital Clínic, Universitat de Barcelona

**Barcelona, 19 abril 2008**

## Actualització en Hipertensió Pulmonar

- ✓ Definición y clasificación
- ✓ Etiopatogenia y biopatología
- ✓ Prevalencia e historia natural
- ✓ Diagnóstico
- ✓ Tratamiento
- ✓ Vía clínica



### Cuál es el valor normal de la presión arterial pulmonar?

Análisis de Olschewski *et al*  
 42 publicaciones con estudios HD en 996 sujetos sanos

PAP (reposo): 14±3.3 mmHg  
 LSN: 20.6 mmHg

PAP (esfuerzo ligero)  
 LSN (global): 35 mmHg

LSN según edad

<30 a	29 mmHg
30-50 a	30 mmHg
>50 a	45 mmHg

### Nueva definición de hipertensión pulmonar

	PAP
Presión arterial pulmonar normal	= 20 mmHg
Hipertensión pulmonar <i>borderline</i>	21-24 mmHg
Hipertensión pulmonar manifiesta	= 25 mmHg

**Puntos clave:**

- Diagnóstico hemodinámico (requiere CCD)
- No se tiene en cuenta la RVP
- No se considera el valor durante el esfuerzo
- No es subclasifica según gravedad

Dana Point  
Febrero 2008

### Pulmonary Hypertension: Diagnostic classification

(updated 4<sup>th</sup> World Symposium on PH, Dana Point 2008)

**1. Pulmonary Arterial Hypertension**

- Idiopathic
- Heritable
  - BMPR2
  - ALK1, endoglin (with or without HHT)
  - Unknown
- Drugs and toxins-induced
- Associated with:
  - Connective tissue diseases
  - HIV infection
  - Portal hypertension
  - Systemic to pulmonary shunts
  - Schistosomiasis
  - Chronic hemolytic anaemia
- PPHN

1<sup>o</sup>. Pulmonary veno-occlusive disease (PVO) and/or Pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH)

**3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia**

- Chronic obstructive pulmonary disease
- Interstitial lung disease
- Other pulmonary diseases
- Sleep-disordered breathing
- Chronic exposure to high altitude
- Developmental abnormalities

**2. Pulmonary hypertension due to left heart disease**

- Systolic dysfunction
- Diastolic dysfunction
- Valvular disease

**4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)**

**5. Pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms**

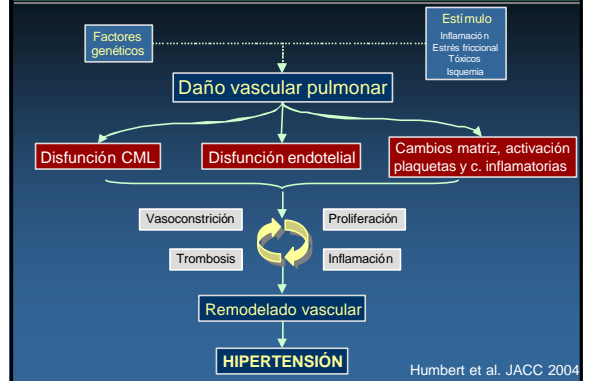
- Hematologic disorders: Myeloproliferative disorders; splenectomy
- Systemic disorders: Vasculitis, Sarcoidosis, Pulmonary Langerhans cell histiocytosis, LAM, Neurofibromatosis.
- Congenital Heart Disease: other than systemic to pulmonary shunt
- Metabolic disorders: Glycogen storage disease, Gaucher disease, Thyroid disorders.
- Others: Tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, renal failure on dialysis, others...

## Procesos incluidos dentro de la misma clase comparten ...

- ✓ Vías patogénicas
- ✓ Mecanismos fisiopatológicos
- ✓ Presentación clínica
- ✓ Tratamientos

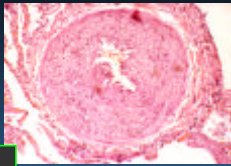
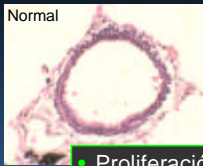
... que son comunes

## Etiopatogenia y biopatología de la HAP

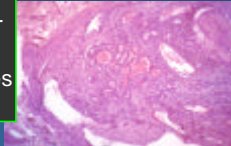


## Anatomía patológica HAP

Normal



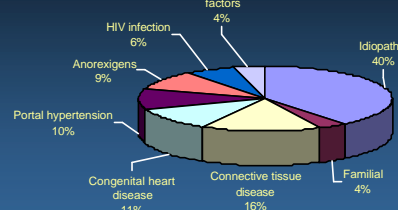
- Proliferación intimal
- Hipertrofia muscular
- Dilataciones
- Lesiones plexiformes
- Arteritis



Vasculopatía angiogénico-proliferativa pulmonar

## Prevalence of the various types of Pulmonary Arterial Hypertension

N=674



Data from the French National Registry  
Humbert et al. AJRCCM 2006;173:1023

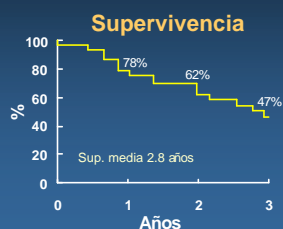
Prevalence 15 cases PMI  
Incidence 2.4 cases/yr PMI

## HAP Idiopática

**Incidencia:** 1-2 casos nuevos/año P.M.P.

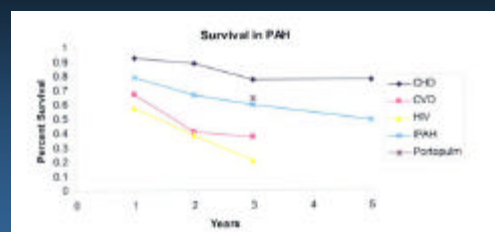
### Características Pacientes

- Mujer/hombre, 1.7
- Edad, 36 a
- Síntomas hasta diagnóstico, 2 a
- Diagnóstico CF III-IV

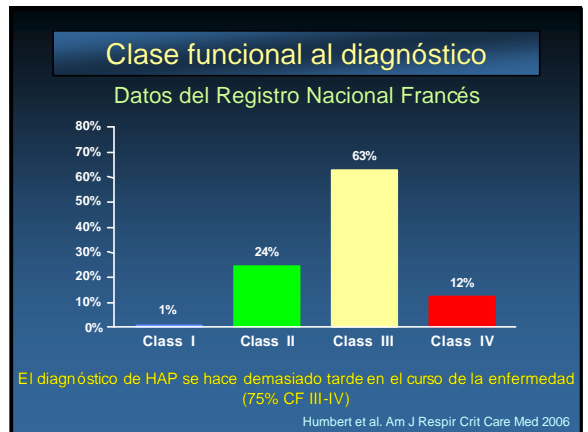
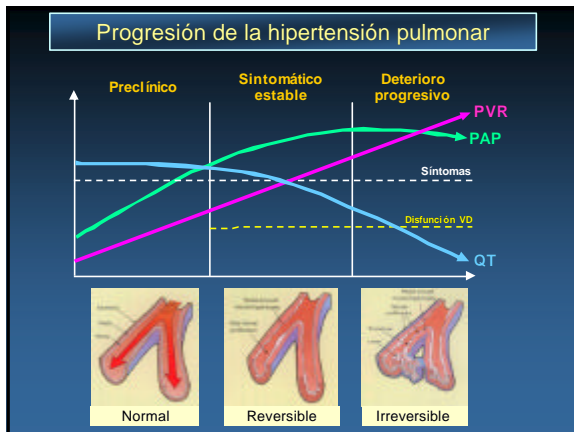


Datos Registro NIH  
Ann Intern Med 1987

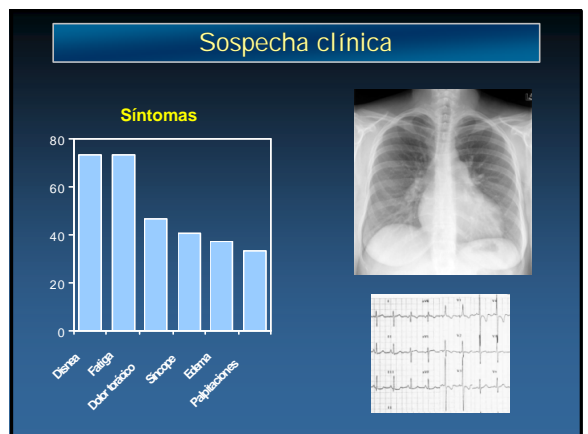
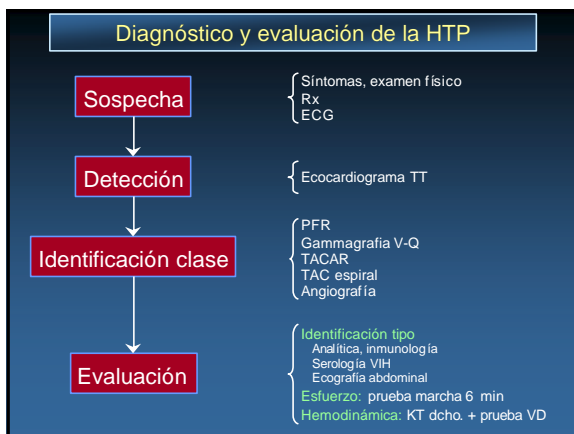
## Supervivencia en HAP idiopática respecto a las formas asociadas

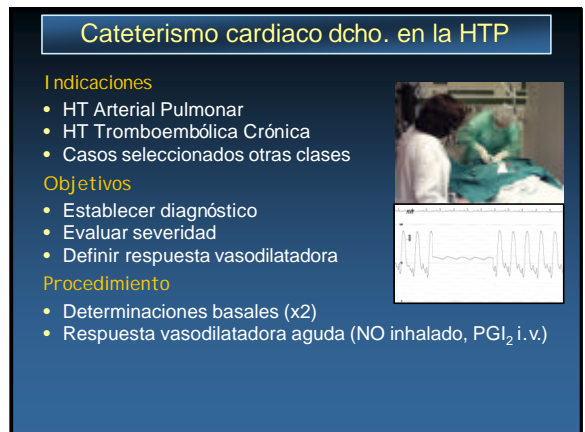
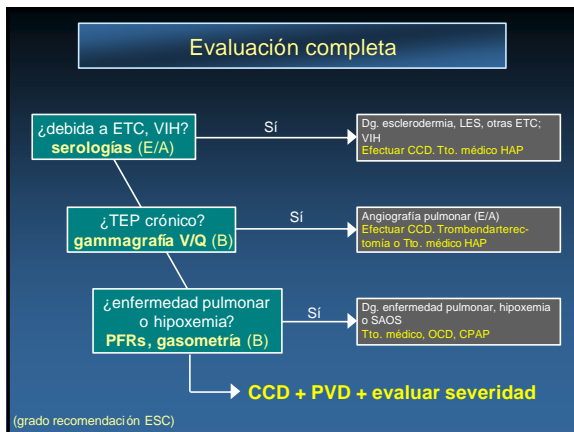
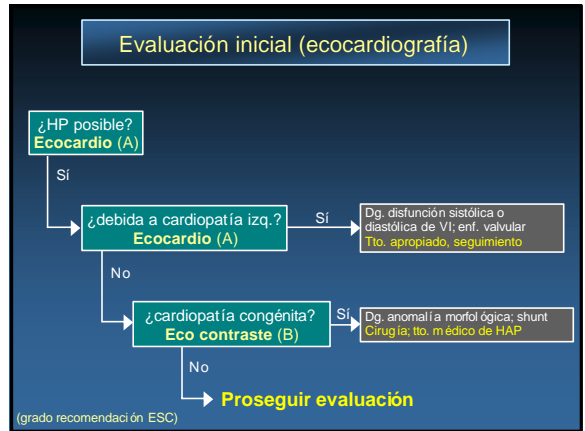
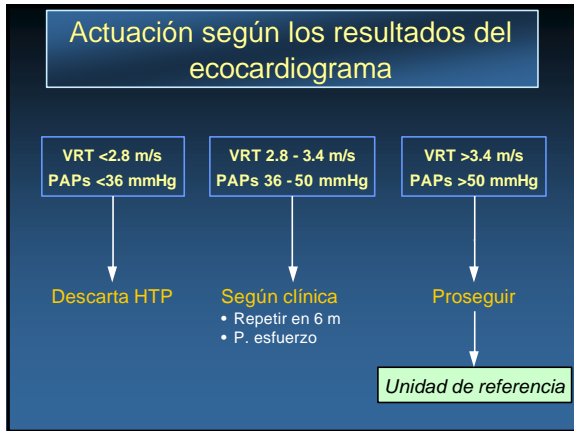
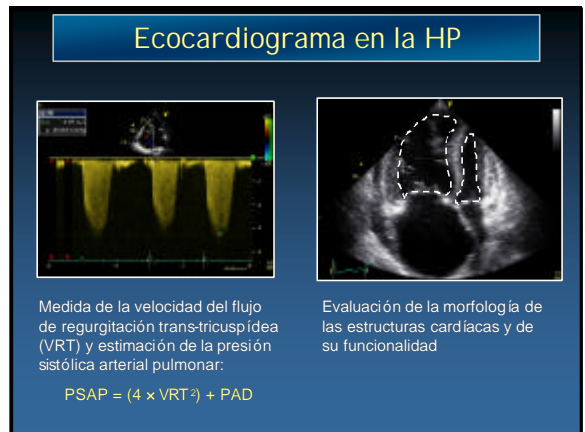
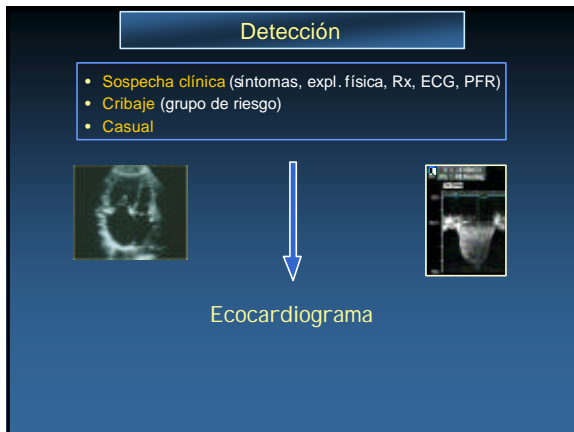


McLaughlin. Chest 2004;126:78S

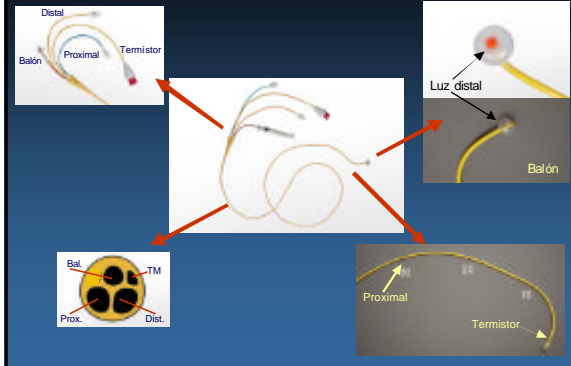


## DIAGNÓSTICO

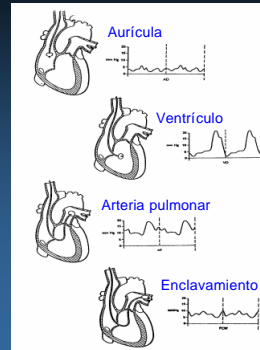




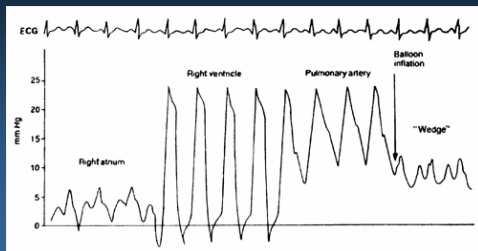
## Catéter de Swan-Ganz



## Colocación del catéter de Swan-Ganz



## Registro obtenido durante la colocación del catéter de Swan-Ganz



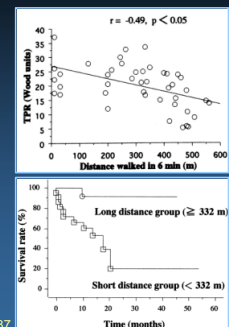
## Criterio de respuesta vasodilatadora positiva

- PAP >10 mmHg  
 PAP final <40 mmHg  
 QT = 6 -

## Valoración de la gravedad de la HAP Factores pronósticos

- **Síntomas**
  - Clase funcional (NYHA/WHO)
- **Tolerancia al esfuerzo**
  - Prueba de marcha de 6 min
- **Ecocardiograma**
  - Derrame pericárdico
  - Tamaño AD
  - Índice excentricidad VI
  - Índice función global VD (Tei)
- **Situación hemodinámica**
  - PAP
  - Indicadores de fallo VD (IC, PAD, SvO2)
- **Respuesta a vasodilatadores**
- **Análítica**
  - Hiperuricemia
  - BNP
  - Troponina
  - Norepinefrina
  - Endotelina-1

## Prueba de marcha de 6 min en HTP



Miyamoto. AJRCCM 2000;161:487

## TRATAMIENTO

### Objetivos del tratamiento en la HAP

- ✓ No existe curación de la enfermedad
- ✓ Tratamientos dirigidos a:
  - Aumentar la supervivencia
  - Disminuir los síntomas
  - Mejorar la tolerancia al esfuerzo
  - Mejorar la calidad de vida

### Tratamiento de la HAP

- Medidas generales
- Tratamiento farmacológico
- Procedimientos invasivos o quirúrgicos

### Tratamiento de la HAP

- Medidas generales
  - Evitar ejercicios intensos
  - Evitar embarazo
  - Vacunación, tto. precoz infecciones
  - Cuidados en cirugía electiva
- Tratamiento farmacológico
- Procedimientos invasivos o quirúrgicos

### Tratamiento de la HAP

- Medidas generales
- Tratamiento farmacológico
  - Tratamiento convencional
  - Vasodilatadores
  - Agentes antiproliferativos
- Procedimientos invasivos o quirúrgicos

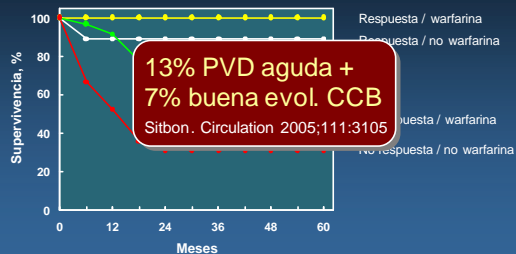
### Tratamiento de la HAP

- Medidas generales
- Tratamiento farmacológico
  - Tratamiento convencional
    - Anticoagulantes orales: INR aprox. 2
    - Diuréticos
    - Oxígeno
    - Digoxina / inotrópicos
  - Vasodilatadores
  - Agentes antiproliferativos
- Procedimientos invasivos o quirúrgicos

## Tratamiento de la HAP

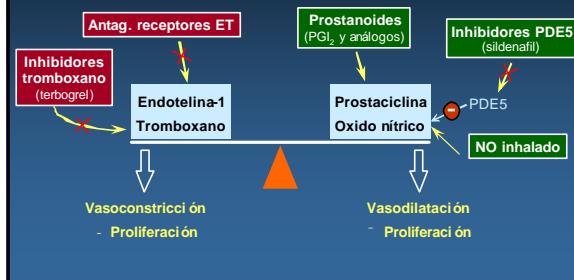
- Medidas generales
- Tratamiento farmacológico
  - Tratamiento convencional
  - Vasodilatadores
    - Calcio-antagonistas
    - Sólo en pacientes con prueba vasodilatadora positiva
  - Agentes antiproliferativos
- Procedimientos invasivos o quirúrgicos

## Antagonistas del calcio en la HAP

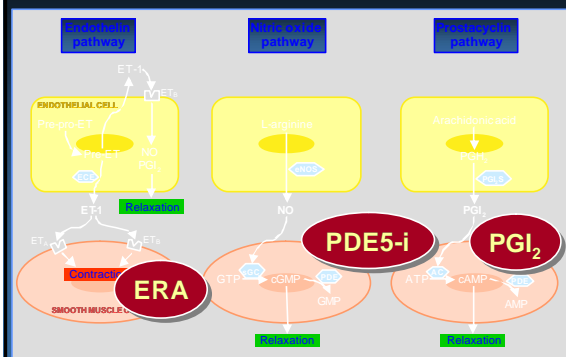


Rich. NEJM 1992;327:76

## Fármacos que modulan la función endotelial Agentes antiproliferativos



## Mayor endothelial signaling pathways

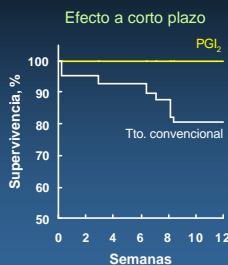


## Fármacos antiproliferativos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar

- Prostanoides
  - Epoprostenol (v)
  - Iloprost (iv, inh)
  - Treprostinil (sc) [FDA, países europeos]
  - Beraprost (vo)
- Antagonistas receptores endotelina-1
  - Duales
    - Bosentan (vo)
  - Selectivos receptor A
    - Sitaxsentan (vo)
    - Ambrisentan (v o)
- Inhibidores fosfodiesterasa-5
  - Sildenafil (vo)
  - Tadalafil (vo)

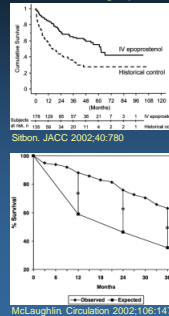
Autorizado en España

## Supervivencia y tratamiento con epoprostenol en HAP



Barst et al. NEJM 1996;334:296

## Efecto a largo plazo



## Prostaciclina (epoprostenol) IV



Catéter Hickman tunelizado



Preparación medicación



Infusión continua

## Nuevas formas de administración



Iloprost

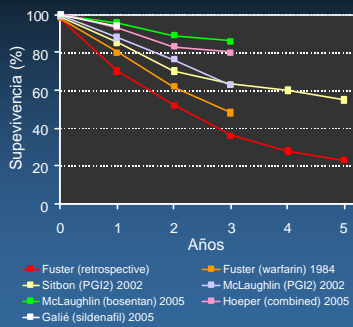


Treprostinil



Antag, ET, Sildenafil

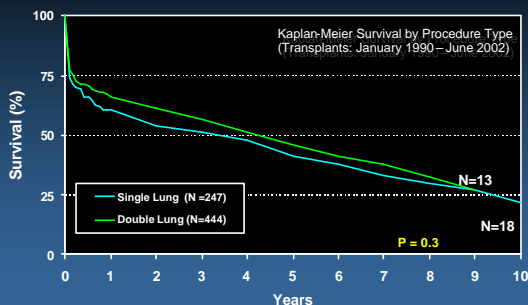
## Impacto de los nuevos tratamientos de la HAP en la supervivencia (1984-2006)



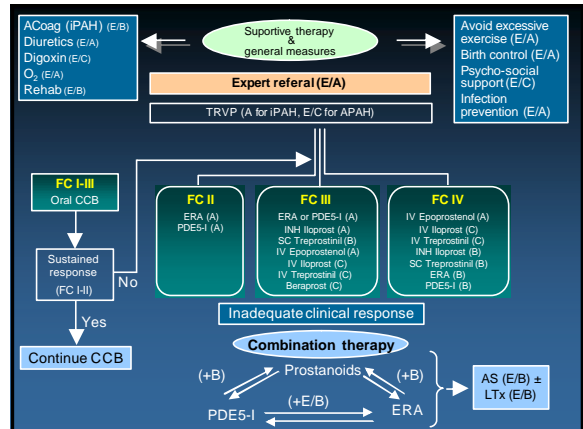
## Tratamiento de la HAP

- Medidas generales
- Tratamiento farmacológico
- Procedimientos invasivos o quirúrgicos
  - Septostomía interauricular
  - Trasplante pulmonar o cardiopulmonar

## Trasplante pulmonar en HAP



Datos de la International Society for Heart & Lung Transplantation  
J Heart Lung Transplant 2004; 23: 804-15





### Tratamiento de otras formas de HAP

- **Superponible a HAP idiopática**
  - Asociada enfermedades tejido conectivo (A)
  - Tóxicos (anorexígenos, aceite colza)
  - Asociada cardiopatías congénitas (A)
- **Asociada a VIH**
  - Puede ir bien terapia antirretroviral de alta actividad (C)
  - Superponible HAP idiopática (Bosentan (C))
- **Portopulmonar**
  - Problemas con calcioantagonistas, Bosentan y Epoprostenol
  - Mononitrato Isosorbide en "respondedores"? (D)
  - Iloprost inhalado en "no respondedores"? (D)
- **Enf. Venooclusiva y Hemangiomas capilar pulmonar**
  - Problemas con Epoprostenol
  - Trasplante

### Tratamientos antiproliferativos en otros tipos de HP

- **Tromboembólica crónica**
  - **Trombos proximales**
    - Trombendarterectomía
  - **Trombos distales**
    - Superponible a HAP ?
      - Evidencia C: bosentan, sildenafil
      - ECC con bosentan (pendiente resultados)
- **Asociada a enfermedades respiratorias**
  - **EPOC**
    - Inhibidor PDE-5: ECC > no resultados
  - **Fibrosis pulmonar**
    - Bosentan: no mejoría fibrosis
    - FPI+HP: ECC con bosentan en curso
- **Secundaria a cardiopatía izda.**
  - Evidencia C: sildenafil, bosentan

### Factores que influyen en el pronóstico a la hipertensión arterial pulmonar

- ✓ Tipus d'hipertensió
- ✓ Classe funcional
- ✓ Estat hemodinàmic
- ✓ Funció cardíaca
- ✓ Tolerància a l'esforç
- ✓ Reactivitat vascular

### Resumen y conclusiones

- ✓ HP enfermedad grave que se debe sospechar y detectar lo más pronto posible
- ✓ Ecocardiograma herramienta clave para la detección
- ✓ El diagnóstico es hemodinámico
- ✓ Debe efectuarse prueba vasodilatadora
- ✓ La atención de los pacientes debe concentrarse en unidades de referencia
- ✓ Estrategia terapéutica establecida para la HAP en C.F. III-IV
- ✓ Gran mejoría en el pronóstico, aunque persiste mortalidad elevada
- ✓ Persisten incógnitas: enfermedad leve (C.F. I-II), formas asociadas HAP, otros tipos HP