

La necesidad de la detección temprana de la hipertensión arterial pulmonar

Raúl J. Bevacqua¹, Sergio V. Perrone²

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP), Grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar, es un trastorno raro, muy complejo y progresivo, y que finalmente conduce a una muerte prematura. La HAP provoca importantes inconvenientes físicos, sociales, laborales y emocionales entre los pacientes afectados y sus cuidadores. Se requiere, en forma temprana, un diagnóstico y el inicio de un tratamiento lo más óptimo posible a fin de conseguir los mejores resultados, tratando de detener el remodelamiento vascular y la falla cardíaca derecha; sin embargo, la presentación clínica de la HAP es inespecífica y con frecuencia se asocia con otras comorbilidades, llevando a un retraso en el diagnóstico o a un diagnóstico erróneo. En las últimas décadas, una mayor comprensión de la fisiopatología de la HAP ha llevado a cambios en su definición, diagnóstico y tratamiento. Además, los registros contemporáneos de HAP han mostrado mayores tasas de supervivencia entre los pacientes con HAP y han permitido el desarrollo de herramientas de cálculo de riesgo que ahora se utilizan para impulsar objetivos terapéuticos. Hasta la fecha, se han desarrollado múltiples tratamientos específicos para la HAP que se dirigen a las 3 vías que contribuyen a la patogenia de la disfunción endotelial de la HAP (vías de la prostaciclina, de la endotelina y del óxido nítrico). Debido a que la HAP se subdivide en 7 subgrupos, es esencial que los individuos se agrupen adecuadamente para optimizar la eficacia del tratamiento y la prevención de complicación y mejorar su evolución. Dado que el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud de la HAP es multifactorial, es importante que los pacientes se eduquen en la patología, participen en el proceso de toma de decisiones clínicas y tengan acceso a una atención multidisciplinaria, lo que mejorará la *compliance* con las indicaciones médicas. Existe evidencia convincente de que la detección de HAP en poblaciones de alto riesgo permitirá un diagnóstico e intervención tempranas, ofreciendo una oportunidad prometedora para mejorar los resultados de los pacientes. Sin embargo, los métodos de detección que se utilizan habitualmente en la práctica clínica tienen limitaciones y es posible que se requiera una combinación de herramientas o parámetros para mejorar la sensibilidad y la selectividad de los programas actuales. La creación de algoritmos de detección para pacientes con riesgo de HAP con esclerosis sistémica ha aumentado la velocidad y la especificidad del diagnóstico, mejorando potencialmente la supervivencia, y aunque los costos de la detección siguen siendo significativos, ellos resultan irrelevantes ante el alto costo del tratamiento de esta enfermedad en etapas avanzadas. Se requiere el desarrollo y la validación de algoritmos de detección de HAP de otras etiologías. La detección de HAP en pacientes asintomáticos en riesgo y el desarrollo de enfoques basados en la detección en pacientes sintomáticos, donde el diagnóstico rara vez se considera, son necesarios para mejorar las tasas de detección y reducir el tiempo hasta el diagnóstico. Existe una necesidad clara e insatisfecha de mejoras en el diagnóstico, caracterización y manejo de los pacientes con HAP. La HAP es una enfermedad que progresa rápidamente, incluso en pacientes con síntomas leves, y la intervención terapéutica oportuna es esencial para influir en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HAP.

Insuf Card 2022;17(1): 2-20

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar - Insuficiencia cardíaca derecha - Detección precoz - Diagnóstico temprano - *Screening* - Biomarcadores

¹ Médico cardiólogo. División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía". GCBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

² Médico cardiólogo. Instituto FLENI. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Hospital de Alta Complejidad en Red "EL Cruce" Néstor Kirchner. Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina.

Universidad Católica Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Raúl J. Bevacqua.

E-mail: raulbev@hotmail.com

Recibido: 28/12/2021

Aceptado: 10/02/2022

Summary

The need for early detection of pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH), Group 1 of the pulmonary hypertension classification, is a rare, highly complex and progressive disorder that ultimately leads to premature death. PAH causes significant physical, social, occupational, and emotional inconveniences among affected patients and their caregivers. Early diagnosis and initiation of the most optimal treatment possible are required in order to achieve the best results, trying to stop vascular remodeling and right heart failure; however, the clinical presentation of PAH is nonspecific and is often associated with other comorbidities, leading to delayed diagnosis or misdiagnosis. In recent decades, a greater understanding of the pathophysiology of PAH has led to changes in its definition, diagnosis, and treatment. In addition, contemporary PAH registries have shown higher survival rates among PAH patients and have allowed the development of risk calculation tools that are now used to drive therapeutic targets. To date, multiple PAH-specific treatments have been developed that target all 3 pathways that contribute to the pathogenesis of PAH endothelial dysfunction (prostacyclin, endothelin, and nitric oxide pathways). Because PAH is subdivided into 7 subgroups, it is essential that individuals be properly grouped to optimize treatment efficacy and complication prevention and improve outcome. Since the impairment of health-related quality of life in PAH is multifactorial, it is important for patients to be educated in the pathology, participate in the clinical decision-making process, and have access to multidisciplinary care, which will improve compliance with medical indications. There is convincing evidence that screening for PAH in high-risk populations will enable earlier diagnosis and intervention, offering a promising opportunity to improve patient outcomes. However, detection methods commonly used in clinical practice have limitations and a combination of tools or parameters may be required to improve the sensitivity and selectivity of current programs. The creation of detection algorithms for patients at risk of PAH with systemic sclerosis has increased the speed and specificity of diagnosis, potentially improving survival, and although the costs of detection remain significant, they are irrelevant given the high cost of treatment of this disease in advanced stages. The development and validation of detection algorithms for PAH of other aetiologies is required. Screening for PAH in asymptomatic patients at risk and developing screening-based approaches in symptomatic patients, where diagnosis is rarely considered, are needed to improve detection rates and reduce time to diagnosis. There is a clear and unmet need for improvements in the diagnosis, characterization and management of patients with PAH. PAH is a rapidly progressing disease, even in patients with mild symptoms, and timely therapeutic intervention is essential to influence the long-term prognosis of patients with PAH.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension - Right heart failure - Early detection - Early diagnosis - Screening - Biomarkers

Resumo

A necessidade da detecção precoce da hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar (HAP), Grupo 1 da classificação da hipertensão pulmonar, é uma doença rara, de alta complexidade e progressiva que acaba por levar à morte prematura. A HAP causa significativos inconvenientes físicos, sociais, ocupacionais e emocionais entre os pacientes afetados e seus cuidadores. O diagnóstico precoce e o início do tratamento mais otimizado possível são necessários para alcançar os melhores resultados, tentando interromper o remodelamento vascular e a insuficiência cardíaca direita; no entanto, a apresentação clínica da HAP é inespecífica e muitas vezes está associada a outras comorbidades, levando ao diagnóstico tardio ou erro de diagnóstico. Nas últimas décadas, uma maior compreensão da fisiopatologia da HAP levou a mudanças em sua definição, diagnóstico e tratamento. Além disso, os registros contemporâneos de HAP mostraram maiores taxas de sobrevivência entre os pacientes com HAP e permitiram o desenvolvimento de ferramentas de cálculo de risco que agora são usadas para direcionar alvos terapêuticos. Até o momento, vários tratamentos específicos para HAP foram desenvolvidos visando todas as 3 vias que contribuem para a patogênese da disfunção endotelial da HAP (vias da prostaciclina, endotelina e óxido nítrico). Como a HAP é subdividida em 7 subgrupos, é essencial que os indivíduos sejam agrupados adequadamente para otimizar a eficácia do tratamento e a prevenção de complicações e melhorar o resultado. Como o comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde na HAP é multifatorial, é importante que os pacientes sejam educados na patologia, participem do processo de tomada de decisão clínica e tenham acesso a cuidados multidisciplinares, o que melhorará a adesão às indicações médicas. Há evidências convincentes de que a detecção para HAP em populações de alto risco permitirá diagnóstico e intervenção precoces, oferecendo uma oportunidade promissora de melhorar os resultados dos pacientes. No entanto, os métodos de detecção comumente usados na prática clínica têm limitações e uma combinação de ferramentas ou parâmetros pode ser necessária para melhorar a sensibilidade e a seletividade dos programas atuais. A criação de algoritmos de detecção para pacientes com risco de HAP com esclerose sistêmica aumentou a velocidade e especificidade do diagnóstico, potencialmente

melhorando a sobrevida e, embora os custos de detecção permaneçam significativos, são irrelevantes devido ao alto custo do tratamento desta doença em estágio avançado. estágios. É necessário o desenvolvimento e validação de algoritmos de detecção de HAP de outras etiologias. A detecção para HAP em pacientes assintomáticos em risco e o desenvolvimento de abordagens baseadas em detecção em pacientes sintomáticos, onde o diagnóstico raramente é considerado, são necessários para melhorar as taxas de detecção e reduzir o tempo até o diagnóstico. Há uma necessidade clara e não atendida de melhorias no diagnóstico, caracterização e manejo dos pacientes com HAP. A HAP é uma doença de progressão rápida, mesmo em pacientes com sintomas leves, e a intervenção terapêutica oportuna é essencial para influenciar o prognóstico a longo prazo dos pacientes com HAP.

Palavras-chave: Hipertensão arterial pulmonar - Insuficiencia cardíaca derecha - Detección precoce - Diagnóstico precoce - Screening - Biomarcadores

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara y muy compleja, que afecta a los pulmones y al corazón con repercusiones en todo el organismo. De inicio insidioso y progresivo, conduce finalmente a una muerte prematura, si no se detecta y trata precozmente (sobrevida promedio sin tratamiento de 2 a 3 años)¹⁻³. La HAP conlleva importantes inconvenientes físicos, sociales, laborales y emocionales entre los pacientes afectados y sus cuidadores; por lo que es imprescindible llegar a un diagnóstico temprano y un inicio de tratamiento para tratar de obtener los mejores resultados, tratando de detener el remodelamiento vascular y la falla cardíaca derecha; sin embargo, la presentación clínica de la HAP es inespecífica y con frecuencia se asocia con otras comorbilidades, llevando a un retraso en el diagnóstico o a un diagnóstico erróneo¹⁻³.

La HAP es una enfermedad compleja y devastadora que causa vasoconstricción progresiva y remodelación vascular de las arterias pulmonares distales^{1,4-6}. En el 6º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (*6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*) de 2018 realizado en Niza, Francia, la hipertensión pulmonar (HP) se clasificó en 5 grupos (Tabla 1)⁷, y la HAP correspondió al Grupo 1 de dicha clasificación. La HP describe un grupo de trastornos vasculares pulmonares graves caracterizados por una presión arterial pulmonar media (PAPm) elevada en reposo^{1,4}.

Debido a que la HAP se subdivide en 7 subgrupos (Tabla 1)⁷, es esencial que los pacientes se agrupen adecuadamente para poder obtener la mayor eficacia del tratamiento a instituir, prevenir las complicaciones y retardar, en lo posible, su evolución. Dado que el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud provocado por la HAP es multifactorial, es importante que los pacientes participen en el proceso de toma de decisiones clínicas y tengan acceso a una atención multidisciplinaria. La educación del paciente y su entorno constituyen un pilar fundamental para mantener e incrementar la *compliance* con las indicaciones médicas. Actualmente, no existe una cura y la mayoría de los pacientes con HAP desarrollan con el tiempo una disfunción del corazón derecho que conduce, indefectiblemente, a

la muerte. Debido a la naturaleza progresiva de la HAP, es crucial que la enfermedad sea diagnosticada tempranamente con una clasificación precisa, donde el índice

Tabla 1. Clasificación clínica actualizada de hipertensión pulmonar 2018

1 HAP

- 1.1 HAP idiopática
- 1.2 HAP hereditaria
- 1.3 HAP inducida por fármacos y toxinas
- 1.4 HAP asociado a:
 - 1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2 Infección por virus de la inmunosupresión humana
 - 1.4.3 Hipertensión portal
 - 1.4.4 Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5 Esquistosomiasis
- 1.5 HAP que responden a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio
- 1.6 HAP con características evidentes de afectación de venas/capilares (EPVO/HCP)
- 1.7 HP persistente del síndrome del recién nacido

2 HP por cardiopatía izquierda

- 2.1 HP por insuficiencia cardíaca con FEVI conservada
- 2.2 HP por insuficiencia cardíaca con FEVI reducida
- 2.3 Enfermedad valvular del corazón
- 2.4 Condiciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar

3 HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxia

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva
- 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
- 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo/obstructivo
- 3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar
- 3.5 Trastornos pulmonares del desarrollo

4 HP por obstrucción de la arteria pulmonar

- 4.1 HP tromboembólica crónica (HPTEC)
- 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar

5 HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales

- 5.1 Trastornos hematológicos
- 5.2 Trastornos sistémicos y metabólicos
- 5.3 Otros
- 5.4 Cardiopatías congénitas complejas

HP: hipertensión pulmonar. HAP: hipertensión arterial pulmonar. EPVO: enfermedad pulmonar venooclusiva. HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Modificado de Simonneau G y col.⁷

de sospecha constituye la clave para la detección en los indicios de la patología.

Los pacientes con HAP también deben someterse a una evaluación exhaustiva para determinar la gravedad de la enfermedad y el riesgo futuro, e idealmente tener acceso al tratamiento en centros de atención especializados^{1,4}.

Las últimas dos décadas han estado marcadas por avances significativos conducidos por nuevas terapias y una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad⁸, pero el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico se mantiene sin cambios en torno a los 2 años^{3,9}. Como resultado, el manejo de la HAP está evolucionando rápidamente.

A pesar de las pautas actualizadas y los avances en el tratamiento, el pronóstico a largo plazo para

los pacientes con HAP sigue siendo poco favorable, estimándose que la mortalidad a 1 año se encuentra entre el 8 y el 15 % en pacientes con HAP idiopática (HAPI), familiar/hereditaria (HAPF/HAPH) o asociada a anorexígeno^{10,11} y es de aproximadamente un 30% en la HAP asociada con enfermedad del tejido conjuntivo¹⁰⁻¹². Por ello, se hace necesario resaltar que sólo un diagnóstico temprano y una intervención terapéutica completa y precoz de la HAP pueden resultar en una mejora en los resultados a largo plazo^{10,13-15}.

Hasta hace poco tiempo, la HAP se consideraba una enfermedad restringida a la circulación pulmonar. Sin embargo, existe una creciente evidencia de que los pacientes con HAP también exhiben, además de la remodelación vascular pulmonar, remodelación vascular sistémica, alteraciones endocrinas y metabólicas, inflamación vascular sistémica y disfunción del músculo esquelético y respiratorio. Siendo estos cambios morfológicos parte del cuadro clínico de la HAP, pudiendo afectar negativamente el estado funcional de estos pacientes. La HAP es una enfermedad pulmonar con manifestaciones sistémicas que surgen de múltiples factores, incluyendo respuestas endoteliales anormales, desregulación metabólica e inflamación¹. Aunque las manifestaciones extrapulmonares en la HAP son a menudo clínicamente sutiles, podrían tener un impacto significativo en la evolución del paciente¹.

La evidencia reciente demuestra que los programas de detección de HAP en cuadros de esclerosis sistémicas (ES) y otras manifestaciones de esclerosis pansistémicas pueden identificar a los pacientes con formas más leves de la enfermedad, lo que permite una intervención terapéutica más temprana y una mejor supervivencia^{1,16} (Figura 1). Estos hallazgos brindan una base fundamen-

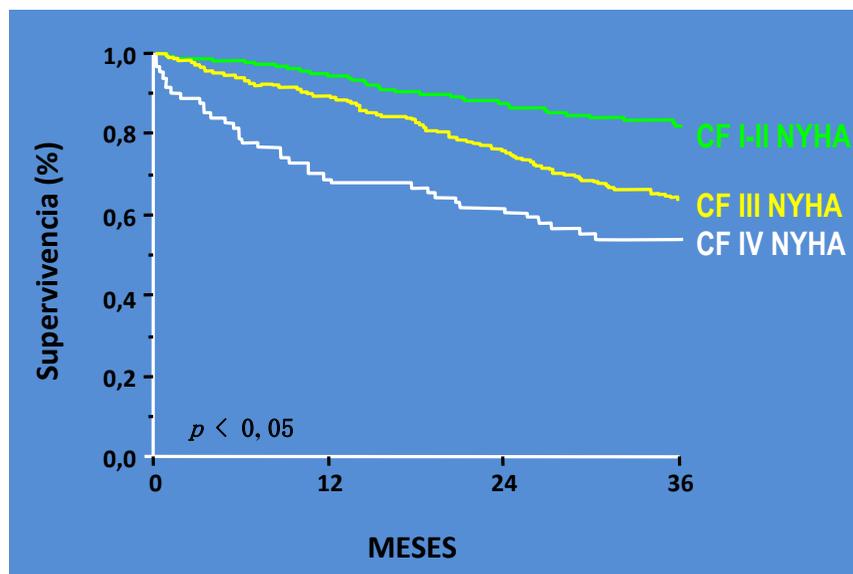


Figura 1. La evidencia sugiere que los pacientes con clase funcional I o II de la Organización Mundial de la Salud tienen tasas de supervivencia a largo plazo (36 meses) significativamente mejores que los pacientes con clases funcionales más altas, lo que proporciona una justificación para el diagnóstico y tratamiento más tempranos de la HAP.

Modificado de Humbert M y col.¹⁰

tal para respaldar la postura de realizar un diagnóstico precoz y la posterior instauración de una terapéutica temprana de la HAP, donde el pronóstico ha mostrado una estrecha relación entre el grado funcional y la supervivencia (Figura 2), recomendados por las guías actuales^{10,11,13,14,17}.

Sin embargo, el diagnóstico oportuno de HAP es un desafío por varias razones. Inicialmente, los síntomas de la HAP suelen ser muy leves e inespecíficos, por lo que es tan difícil identificar a los pacientes en esta etapa (Figura 3). A medida que la enfermedad avanza, se desarrollan síntomas inespecíficos como dificultad para respirar o fatiga. En consecuencia, el diagnóstico de HAP es un desafío. Otras condiciones como el asma, la insuficiencia cardíaca (IC) crónica o incluso la falta de actividad física o la depresión a menudo se consideran antes que diagnosticar una HAP¹⁸.

En pacientes con ES, las características músculo-esqueléticas coexistentes y la enfermedad pulmonar intersticial hacen que el diagnóstico de HAP sea un desafío aún mayor. Con frecuencia, esto da como resultado un retraso considerable entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de HAP. En promedio, el retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es ≥ 2 años⁸, que no es sustancialmente diferente de la demora observada en el diagnóstico hace 25 años¹⁹. Esto significa que rara vez se sospecha una HAP hasta que ha alcanzado una etapa avanzada, y por lo tanto su pronóstico es malo¹⁸. Aunque las opciones de detección no invasivas se están expandiendo, un diagnóstico definitivo de HAP aún requiere un cateterismo cardíaco derecho (CCD)^{5,20-26}. El propósito de esta actualización es concientizar a los profesionales de la salud sobre la detección y tratamiento precoz y completo de la HAP.

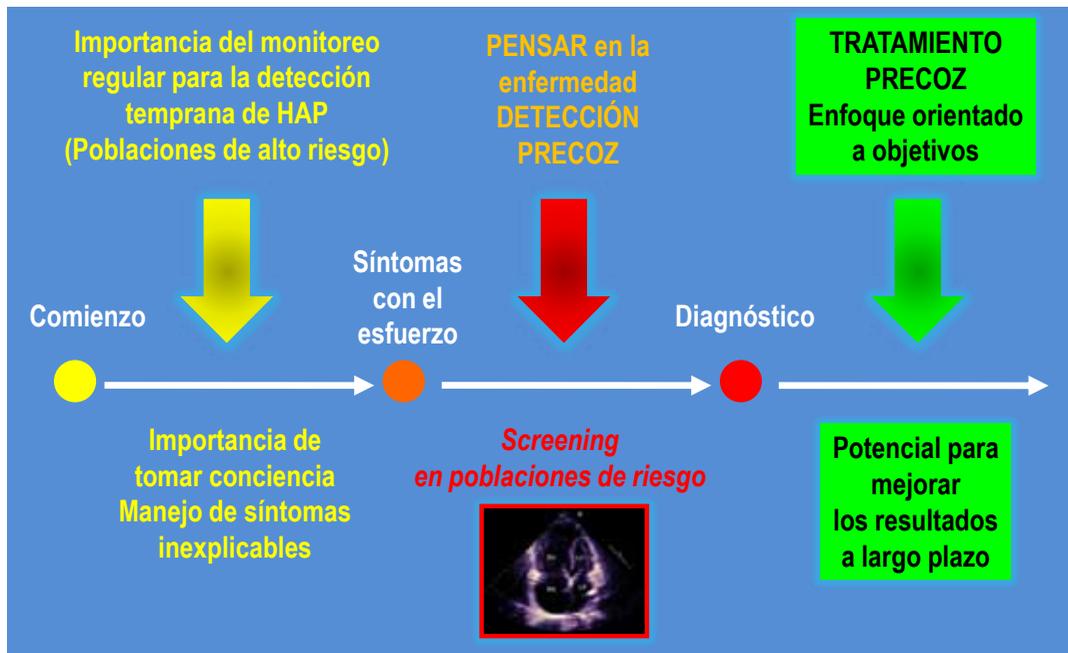


Figura 2. Representación esquemática del camino de la toma de conciencia para mejorar los resultados a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Importancia de los registros y la vigilancia regular para la detección temprana de HAP. *Screening* en poblaciones de riesgo.

Diagnóstico clínico

El concepto fundamental en la valoración del diagnóstico de la HAP es su precocidad y a partir de ello iniciar su tratamiento tempranamente a fin de retardar o evitar su progresión.

Detectar a los pacientes portadores de una HAP en una etapa temprana no es tarea fácil, ya que su sintomatología no es específica y sus manifestaciones clínicas son incipientes en los estudios complementarios.

Básicamente, las etapas diagnósticas de la HAP son dos: una etapa de detección y una etapa de caracterización (Tabla 2)²⁷.

La etapa de detección está relacionada con el diagnóstico de la HAP. La etapa de caracterización se basa en

definir el contexto clínico de cada paciente que presenta HAP, es decir, cuál es el cuadro clínico acompañante. En base a ello, también se deben analizar los diferentes pronósticos.

Si bien se puede realizar el diagnóstico de HAP por exclusión, habitualmente cuando el paciente llega a la consulta, en general, se encuentra en la etapa final de su enfermedad; lo cual no nos posibilita detener o retardar la progresión de la enfermedad en una fase temprana y así tomar una actitud terapéutica precoz que mejore la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. Actualmente contamos con una terapéutica mucho más específica respecto a los mecanismos fisiopatológicos de la HAP. Es por ello que tenemos muy buenas expectativas y avanzadas investigaciones que dan evidencia

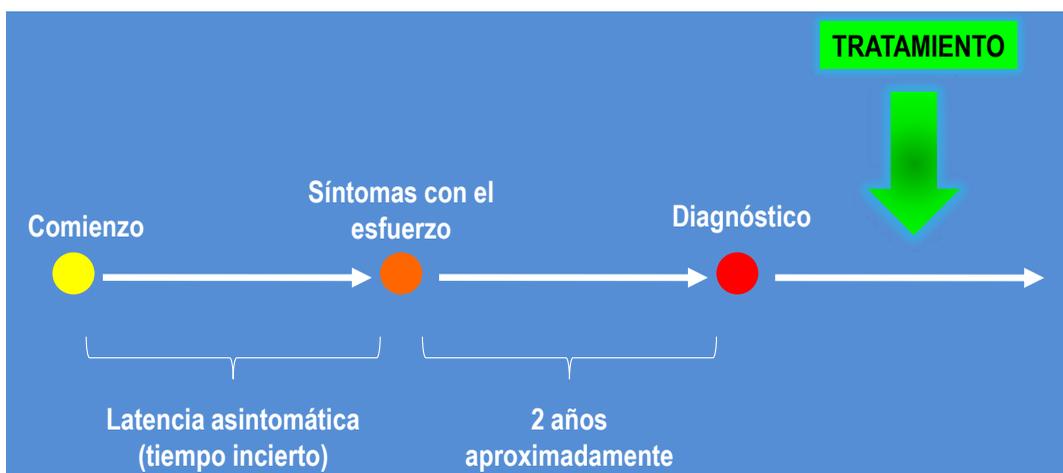


Figura 3. Evolución de la historia clínica de los pacientes con HAP.

El diagnóstico temprano es un desafío y con frecuencia hay un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Los pacientes con frecuencia demoran la búsqueda de consejo médico después del inicio de los síntomas y tienen múltiples interacciones con profesionales de atención primaria y especialistas una vez que lo hacen.

Tabla 2 Etapas del diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar	
A Etapa de detección	Consulta Sintomatología <i>Screening</i> Hallazgo incidental
	Evaluación Examen físico Telerradiografía de tórax Electrocardiograma Ecocardiograma
B Etapa de caracterización	Tests esenciales Ecocardiograma Doppler Tests de función pulmonar Oximetría nocturna Centellograma ventilación/perfusión Análisis de laboratorio Tests de capacidad funcional Cateterismo derecho Test de vasorreactividad
	Tests ocasionales Ecocardiograma intraesofágico Tomografía computada Angiografía pulmonar Resonancia magnética nuclear cardíaca Laboratorio Polisomnografía Biopsia pulmonar

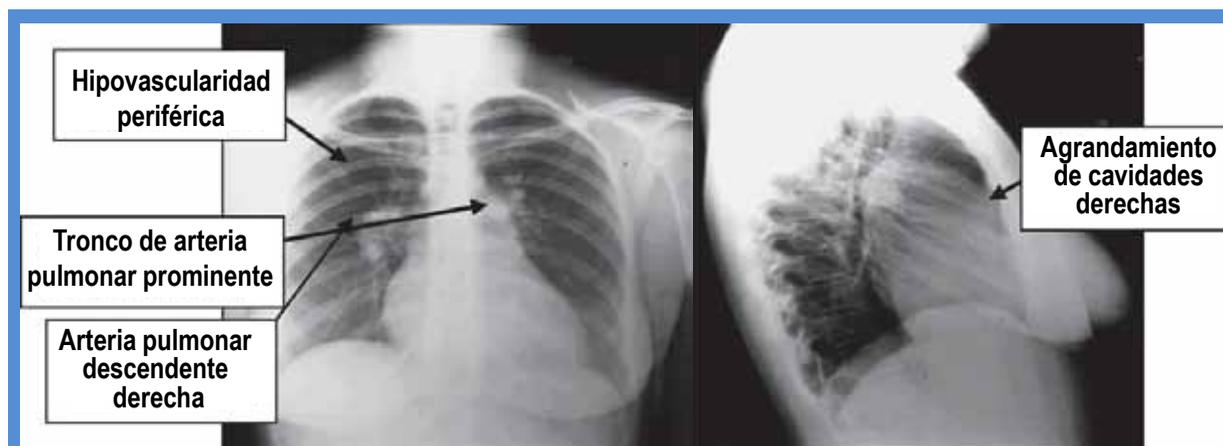
Tabla 3. Síntomas de la hipertensión arterial pulmonar ²		
	Inicial (%)	Eventual (%)
Disnea	60	98
Fatiga	19	73
Dolor torácico	7	47
Presíncope	5	41
Síncope	8	36
Edema	3	37

de que nos encontramos en las etapas iniciales de tratamientos cada vez más efectivos de esta enfermedad tan lamentable.

En el registro francés de Humbert y col.⁸, entre 674 pacientes, se reportó que el 75% de los pacientes llegan a la consulta en clase funcional (CF) III-IV según la Organización Mundial de la Salud (OMS) -basada en la clasificación formulada por *New York Heart Association* (NYHA) para IC izquierda y posteriormente adaptada para la HP por la OMS-, y que la mayor incidencia de la enfermedad se daba en mujeres con una edad media de 50 años.

Por otro lado, los síntomas no son patognomónicos de esta patología (Tabla 3)¹⁹: disnea, fatiga, dolor de pecho, síncope o pre-síncope y edema. Además, no estamos acostumbrados a su diagnóstico precoz, y entonces la subdiagnosticamos.

Recién en las etapas más avanzadas se empieza a sospechar de ella, pues la presentación es más florida y discapacitante, y es cuando el paciente se hace refractario y no responde a las terapéuticas específicas (Tabla 4)²⁸. En la detección, entonces, puede ayudarnos el hecho de encontrar algunas manifestaciones en el examen físico: el 2° ruido cardíaco pulmonar aumentado, un



En el 90% de los pacientes con HAPI, la radiografía de tórax es anormal en el momento del diagnóstico

Figura 4. Telerradiografía de tórax en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI). Los hallazgos incluyen dilatación de la arteria pulmonar central, que contrasta con la “poda” (pérdida) de los vasos sanguíneos periféricos. La aurícula derecha y el agrandamiento del ventrículo derecho pueden verse en casos más avanzados. La radiografía de tórax permite descartar razonablemente enfermedades pulmonares moderadas a severas asociadas o hipertensión venosa pulmonar debida a cardiopatía izquierda. En general, el grado de hipertensión pulmonar en cualquier paciente no se correlaciona con la extensión de las anomalías radiográficas.

Tabla 4. Signos clínicos que indican HAP

SIGNOS FISICOS	IMPLICANCIAS
Componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco (R2) (componente pulmonar audible en el ápice)	Presión arterial pulmonar elevada produciendo un aumento de la fuerza de cierre de la válvula pulmonar
Click sistólico temprano	Súbita interrupción de la apertura de la válvula pulmonar en la arteria pulmonar con alta presión; la onda de presión refleja la elevada resistencia vascular pulmonar
Soplo eyectivo mesosistólico	Flujo sanguíneo transvalvular pulmonar turbulento
Signo de Dressler +	Presión del ventrículo derecho elevada e hipertrofia ventricular derecha presente
Ingurgitación yugular	Elevada presión de llenado ventricular derecho
Onda A+	
Signos que indican severidad de HAP HAP moderada a severa	
Soplo diastólico	Regurgitación pulmonar
Soplo holosistólico que se incrementa con la inspiración	Regurgitación tricuspídea
Ingurgitación yugular: incremento de la onda V	Regurgitación tricuspídea
Reflujo hepatoyugular	Regurgitación tricuspídea
Pulso hepático	Regurgitación tricuspídea, falla del ventrículo derecho
Avanzada HAP con falla del VD	
Tercer ruido cardíaco en VD	Disfunción del VD
Ingurgitación yugular marcada	Disfunción del VD y/o regurgitación tricuspídea
Hepatomegalia	Disfunción del VD y/o regurgitación tricuspídea
Edema periférico	Disfunción del VD y/o regurgitación tricuspídea
Ascitis	Disfunción del VD y/o regurgitación tricuspídea
Presión arterial baja, presión de pulso disminuida, extremidades frías	Disfunción del VD y/o regurgitación tricuspídea
Signos físicos que apuntan a una posible causa subyacente o asociada a una HAP	
Cianosis central	Hipoxemia, shunts derecha-a-izquierda Cardiopatía congénita, enfermedad intersticial pulmonar, el hipoxia, enfermedad venooclusiva pulmonar
Hallazgos auscultatorios cardíacos (soplos sistólicos, soplos diastólicos, chasquido de apertura, y galope)	Cardiopatía congénita o adquirida, o enfermedad valvular
Rales, crepitantes o disminución de los ruidos respiratorios	Edema y/o congestión pulmonar
Rales fino, uso de los músculos respiratorios accesorios, disnea jadeante, expiración prolongada, tos productiva	Enfermedad pulmonar parenquimatosa
Obesidad, sifoescoliosis, amígdalas agrandadas	Posible alteración de la ventilación
Esclerodactilia, artritis, rash cutáneo, telangiectasia, calcinosis	Alteraciones del tejido conectivo
Obstrucción o insuficiencia venosa periférica	Posible trombosis venosa

VD: ventrículo derecho. HAP: hipertensión arterial pulmonar

soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea, el soplo diastólico de Graham-Still de insuficiencia pulmonar; un 3° ruido derecho, regurgitación yugular, manifestaciones de ascitis, distensión abdominal, edema de miembros inferiores, o extremidades frías. Cada uno de estos signos y síntomas no son absolutamente específicos^{29,30}, pero deben hacernos sospechar la posibilidad de HP para indicar los estudios que nos ayudarán a un diagnóstico más preciso.

En la telerradiografía (Rx) de tórax, podemos encontrar agrandamiento del ventrículo derecho (VD), de la aurícula derecha (AD), las arterias pulmonares dilatadas, a veces con un *stop*, que impide ver la vasculatura periférica (Figura 4)³¹. El electrocardiograma (ECG) no

parece ser una buena herramienta para el *screening* de HAP. Se postula que tiene una sensibilidad de aproximadamente el 55%, y una especificidad del 70%, pero los hallazgos más significativos son, sin duda, la hipertrofia ventricular derecha con signos de sobrecarga de presión, el agrandamiento de la AD, y la presencia de un eje cardíaco desviado hacia la derecha (Figura 5)³². Evidentemente, estos signos en el ECG y la Rx de tórax como consecuencia de la progresión de la HAP necesitan un tiempo para manifestarse. Y cuando llegamos a este diagnóstico, utilizando sólo estos métodos, los 2,8 años de sobrevida original promedio de la HAP se han acertado, pues no se ha realizado un diagnóstico precoz y se ha perdido un tiempo valiosísimo para el

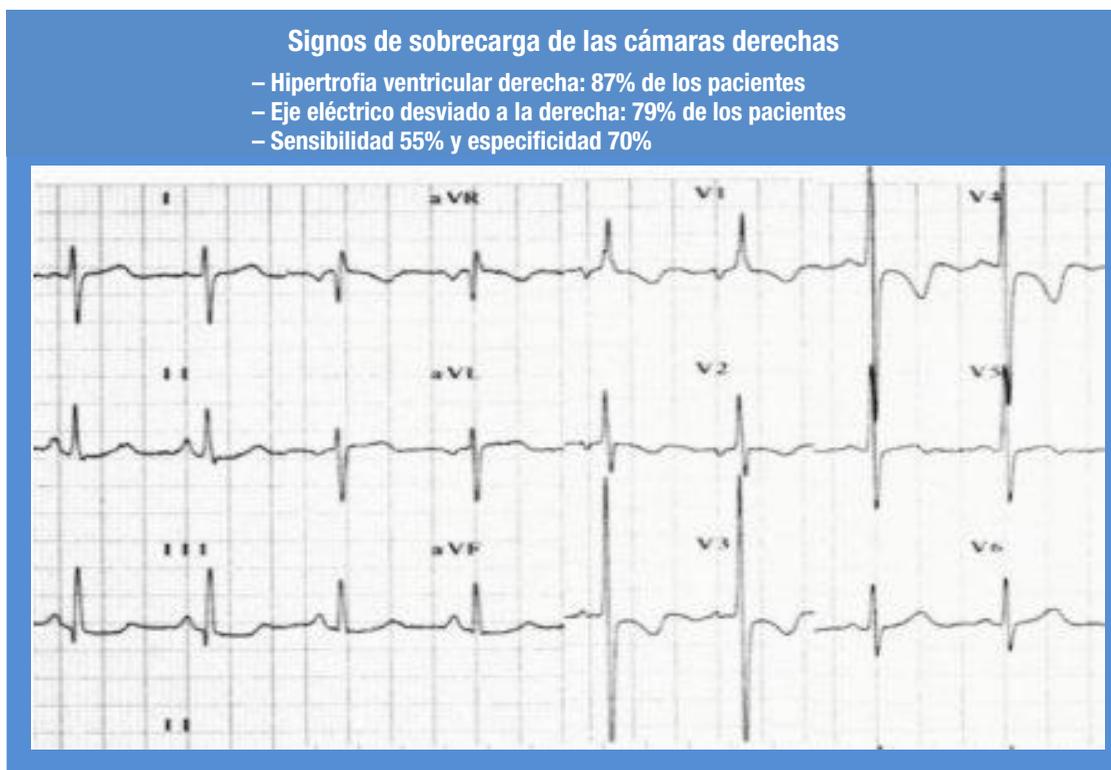


Figura 5. Los hallazgos electrocardiográficos de la hipertensión pulmonar (HP) no son específicos ni sensibles y su ausencia no descarta la presencia de HP. Las presiones pulmonares elevadas en la HP provocan hipertrofia ventricular derecha (HVD) y agrandamiento de la aurícula derecha que se evidencian en el trazado electrocardiográfico por desviación del eje a la derecha, rotación horaria, patrón de HVD con sobrecargas de presión del ventrículo derecho y P pulmonale.

paciente y su mejora evolutiva, si hubiera recibido el tratamiento específico en forma precoz (Tabla 5)^{19,33,34}. Es así que debemos considerar al ecocardiograma Doppler transtorácico en la detección de esta patología, que nos permitirá, inicialmente, antes de realizar estudios más invasivos, detectar que el paciente padece una HAP³⁵. En principio, con todos estos hallazgos, es posible diagnosticar HAP.

El objetivo es detectar mediante un examen muy sencillo el diagnóstico precoz de estas patología y, desde ya, permitir un tratamiento más eficiente, y así poder

mejorar la evolución de un paciente que aún se encuentra en CF I o II, cuando sus presiones pulmonares no son tan elevadas, y quizás sin muchas manifestaciones

Tabla 5. Historia natural de la hipertensión arterial pulmonar

Inicio de la enfermedad
Asintomática en fases iniciales, a pesar de alteraciones hemodinámicas (Subdiagnosticada en poblaciones de alto riesgo)
Primeros síntomas
Disnea progresiva con el esfuerzo, fatiga, palpitaciones, dolor torácico, síncope, tos
Síntomas terminales
Síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha. Edema, ascitis.
Muerte
El promedio de sobrevida es de 2,8 años.

Tabla 6. Estrategia diagnóstica de HAP4

I. Sospecha de HAP
Interrogatorio (síntomas) y examen físico Procedimientos de <i>screening</i> (sospecha familiar) Hallazgos incidentales
II. Detección de HAP
ECG Telerradiografía de tórax Ecocardiografía transtorácica
III. Clasificación de la HAP
Tests de función pulmonar y gases en sangre arterial Centellograma pulmonar ventilación/perfusión Tomografía computada de alta resolución Tomografía computada espiralada Angiografía pulmonar
IV. Evaluación de HAP
a- Tipo
Análisis de sangre e inmunológicos Test de VIH Ecografía abdominal
b- Capacidad al ejercicio
Test de caminata de 6 minutos Consumo de oxígeno máximo
c- Pruebas hemodinámicas
Catererismo cardíaco derecho Test de vasorreactividad

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 7. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar

Clasificación	Hemodinamia	Grupos clínicos [#]
HP precapilar	PAPm precapilar > 20 mm Hg PCP (wedge) ≤15 mm Hg RVP ≥3 UW	1, 3, 4 y 5
HP poscapilar aislada (HPpca)	PAPm precapilar > 20 mm Hg PCP (wedge) >15 mm Hg RVP <3 UW	2 y 5
HP precapilar y poscapilar combinadas	PAPm precapilar > 20 mm Hg PCP (wedge) >15 mm Hg RVP ≥3 UW	2 y 5

[#] Grupo 1: HAP. Grupo 2: HP por cardiopatía izquierda. Grupo 3: HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxia. Grupo 4: HP por obstrucción de la arteria pulmonar. Grupo 5: HP por mecanismos poco claros y/o multifactoriales.
 HP: hipertensión pulmonar. PAPm: presión arterial pulmonar media. PCP (wedge): presión capilar pulmonar de enclavamiento. RVP: resistencia vascular pulmonar. UW: Unidades Wood. HAP: hipertensión arterial pulmonar.
 Modificado de Simonneau G y col.⁷

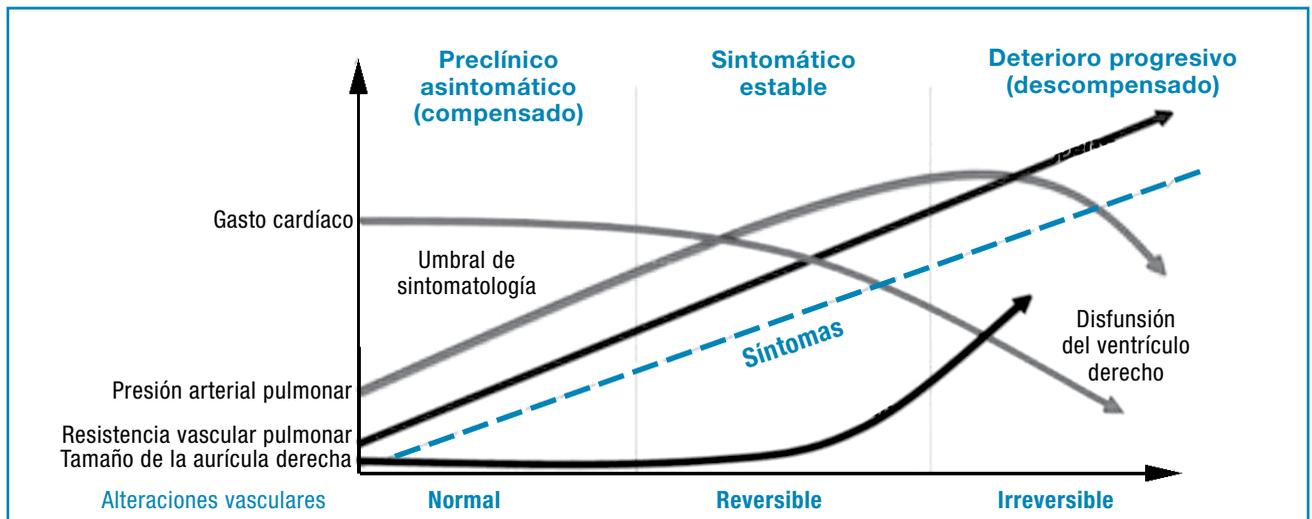


Figura 6. Representación esquemática de la evolución de la hipertensión arterial pulmonar con deterioro progresivo final por claudicación del ventrículo derecho.

clínicas de IC derecha (Tabla 6).

El diagnóstico de HAP se define con el CCD por una PAPm ≥20 mm Hg con una presión capilar pulmonar en cuña o enclavamiento -wedge- (PCP) ≤15 mm Hg⁷. Los criterios de diagnóstico adicionales pueden incluir un gasto cardíaco normal o reducido o una resistencia vascular pulmonar (RVP) >3 unidades de Wood (Tabla 7)⁷. La RVP aumenta progresivamente, tanto en la etapa asintomática como en la sintomática. Pero sucede en forma diferente con la presión arterial pulmonar; pues ésta también sube, hasta que en un momento determinado empieza a caer, ante la presencia de falla ventricular derecha. Es muy importante detectar el compromiso de la función ventricular derecha, porque cuando ello sucede, probablemente, estemos en presencia de una incipiente fase de IC derecha que llevará a la claudicación del VD, ya que los pacientes con signos de IC derecha [hepatomegalia, edemas de miembros inferiores, trastornos de coagulación, agotamiento, aspecto azulado (cianosis), y presencia de cuadros sincopales] presentan una evolución desfavorable (Figura 6).

Lo mismo ocurre con el volumen minuto (VM) cardíaco y la presión de la AD. El VM en la primera etapa se mantiene, pero luego va disminuyendo, y la presión de la AD empieza a aumentar, manifestando los signos de IC derecha.

En conclusión, los síntomas son relativamente ambiguos y solamente en las fases más avanzadas se hacen más evidentes, indicando la presencia de IC derecha. Pero, estos momentos son tardíos para conseguir una terapia eficaz y revertir el cuadro clínico. El mensaje es detectar los síntomas, o buscar elementos clínicos que puedan hacer sospechar lo más precozmente posible esta enfermedad, para tratar que los mecanismos fisiopatológicos que agravan la HAP puedan ser detenidos, al menos parcialmente, para lograr una mayor sobrevida y mejorar la calidad de vida del paciente.

Una vez realizado el diagnóstico de HAP, pasamos a la etapa de caracterización de la misma, y para ello, es necesario realizar estudios esenciales (que no deben faltar en ninguno de los pacientes), y estudios ocasio-

nales (aquellos a los que podríamos recurrir en algunos pacientes y en determinadas condiciones) (Tabla 2)³⁶⁻³⁹.

Detección de la HAP

La detección se puede definir como la sistematización de una o varias pruebas en pacientes en riesgo para detectar enfermedades en una etapa preclínica³. El objetivo de la detección precoz es identificar a los pacientes con síntomas leves, así como a aquellos con enfermedad preclínica, con la finalidad de prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad mediante un tratamiento precoz⁹. Los programas de detección juegan un papel importante en ciertas poblaciones en riesgo de desarrollar una HAP y pueden permitir que los pacientes sean identificados en una etapa más temprana que en la práctica clínica habitual⁴⁰. Se reconoce que ciertas condiciones médicas y susceptibilidades genéticas predisponen a una persona al desarrollo de HAP. Estos incluyen, pero no se limitan a, mutaciones del receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2 (*BMPR2*), un familiar de primer grado con mutación *BMPR2*, infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), enfermedad cardíaca congénita con derivación, ES, enfermedad de células falciformes y embolia pulmonar aguda reciente^{2,41}.

Pueden transcurrir años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de HAP, por lo que es valioso considerar la adopción de enfoques de detección de HAP en pacientes asintomáticos (de riesgo) y sintomáticos (síntomas y signos inespecíficos), donde la HAP rara vez se considera en el diagnóstico diferencial inicial. Idealmente, una prueba de detección debería tener una

alta sensibilidad y especificidad, ser reproducible, no invasiva, económica, de fácil acceso y poder realizarse en entornos donde los resultados se puedan aplicar con más pruebas de confirmación o un tratamiento específico. Sin embargo, aun hay muchos interrogantes a la hora de conceptualizar un programa de detección para maximizar la relación riesgo-beneficio para cada paciente. Por ejemplo, la HAP afecta al 7-12% de los pacientes con ES^{40,42} y es responsable de casi el 30% de las muertes relacionadas con ella¹². El valor de la detección de HAP en pacientes con ES ha sido destacado por Humbert y col.¹⁶ en un estudio prospectivo de 16 pacientes con ES cuya HAP se detectó en un programa de *screening*/detección precoz, donde se compararon con 16 pacientes con ES cuya HAP se diagnosticó durante la práctica clínica habitual. En el momento del diagnóstico de HAP, los pacientes detectados mediante *screening* tenían enfermedad vascular pulmonar menos avanzada que los pacientes identificados en la práctica diaria habitual, como lo demuestra su PAPm más baja, una RVP más baja y un gasto cardíaco más alto¹⁶. En el momento del diagnóstico, el 6% de los pacientes detectados mediante *screening* estaban en CF I según OMS, el 44% en CF II, el 50% en CF III y ninguno en CF IV (Figura 7). Estos resultados contrastan fuertemente con los de los pacientes diagnosticados en la práctica habitual, en los que la mayoría de los pacientes ya estaban en CF III o IV (OMS) en el momento del diagnóstico (69% y 18,5%; respectivamente) (Figura 7)¹⁶. Además, ninguno de los pacientes diagnosticados de HAP durante la práctica habitual se encontraba en el CF I en el momento del diagnóstico. La detección temprana de HAP en pacientes con ES y la intervención terapéutica temprana pueden tener un impacto impor-

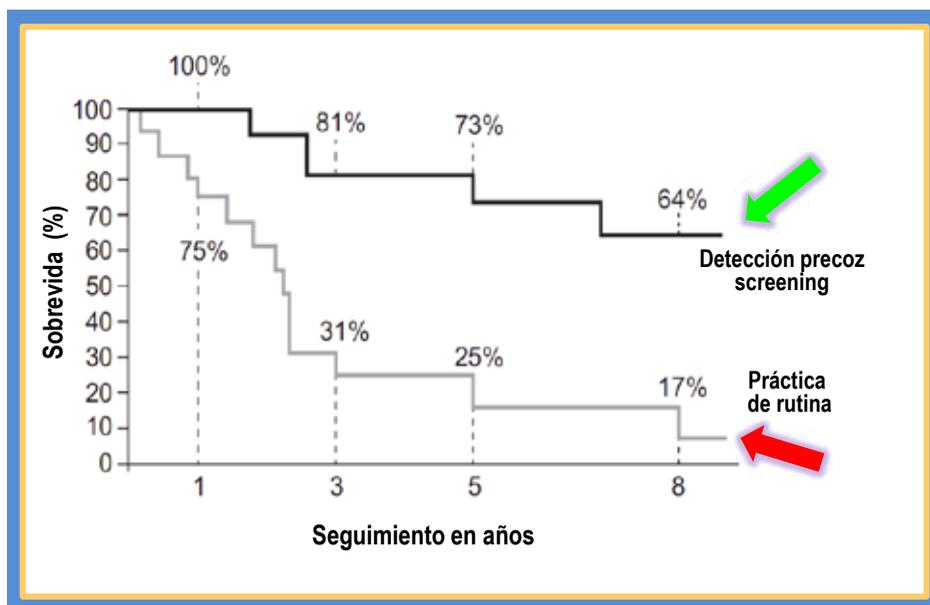


Figura 7. La evidencia sugiere que los pacientes con clase funcional de la Organización Mundial de la Salud detectados como parte de un programa de *screening* tienen tasas de supervivencia a largo plazo significativamente mejores que los pacientes detectados durante la práctica habitual, proporcionando una justificación para el diagnóstico y tratamiento más tempranos de la HAP. Modificado de Humbert M y col.¹⁶

tante en los resultados a largo plazo. Los pacientes con HAP y ES identificados en el programa de detección tuvieron estimaciones de sobrevida según las curvas de Kaplan-Meier significativamente más altas a los 8 años que los pacientes identificados por la práctica diaria de rutina (64% versus 17%; $p=0,0037$). Estos datos resaltan la importancia de la detección temprana y presumiblemente la intervención temprana en los resultados a largo plazo de los pacientes con HAP y ES. La IC derecha como resultado de HAP es una de las principales causas de muerte en esta población de pacientes, representando el 26% de las muertes¹², y la ES asociada a la HAP representa el 15-20% de todas las formas de HAP⁸ con un 30% de mortalidad a 1 año^{43,44}. Existe un interés significativo en desarrollar herramientas de detección mejoradas utilizando una variedad de enfoques que incluyen biomarcadores sanguíneos, imágenes, pruebas de esfuerzo⁴⁵ y datos de utilización de recursos de atención médica^{46,47} para mejorar la detección de HAP y disminuir el tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico³. El *screening* (toma de conciencia de la existencia) de HAP en una población de riesgo de pacientes con ES permite el diagnóstico temprano y, por tanto, el inicio del tratamiento en presencia de una forma más leve de la enfermedad¹⁶. Esto resulta en un aumento significativo en la sobrevida, pero es importante reconocer los sesgos de tiempo de anticipación y duración introducidos por el enfoque del estudio de detección¹⁶, y el tratamiento más temprano sigue siendo un objetivo importante para la HAP. Con este fin, el desarrollo de algoritmos como el DETECT, que mejoran el diagnóstico basado en síntomas y ecocardiografía transtorácica en un subconjunto de pacientes con ES con etapas tempranas de HAP^{48,49}, representa una herramienta prometedora².

El algoritmo DETECT incluye valores para los biomarcadores circulantes N-terminal pro-peptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y ácido úrico, lo que demuestra el potencial de los biomarcadores para apoyar la detección temprana de HAP en pacientes con ES, clasificando a los pacientes con ES en aquellos con y sin HAP.

La detección de HAP no está exenta de desafíos, y a pesar de las recomendaciones de los grupos de consenso y las pautas para la detección anual en personas en riesgo, existe evidencia limitada para respaldar esta directiva. El mayor problema con cualquier prueba de detección es cómo calibrar esta herramienta, pues utilizando una prueba de detección con una alta especificidad garantizará que la mayoría de los pacientes identificados tengan HAP. Sin embargo, la alta especificidad a menudo se produce a expensas de la baja sensibilidad, por lo que es probable que se pasen por alto más pacientes con HAP. Si la prueba de detección se calibrara para una especificidad más baja, se encontrarán más personas con HAP, pero a expensas de un mayor número de falsos positivos, ya que más pacientes se someterán a un CCD innecesario.

Lograr un equilibrio adecuado entre el número de

referencias de CCD y la tasa de diagnósticos de HAP equivocados no sólo es un conflicto clínico, sino también financiero y riesgoso, para todos los involucrados. Se han desarrollado otros medios de detección, complementarios a la ecocardiografía, como por ejemplo, los que incluyen un sistema de puntuación simple, basado en observaciones clínicas de rutina⁵⁰ y una fórmula de estratificación de riesgo para determinar la función pulmonar⁵¹, ayudando a mejorar la selección de pacientes para el CCD.

Lamentablemente, los programas de detección que utilizan únicamente ecocardiografía Doppler tienen limitaciones. Hachulla y col.⁵² demostraron que la ecocardiografía es menos confiable como indicador de HAP en pacientes con un velocidad máxima de regurgitación tricuspídea (VmRT) entre 2,5 y 2,8 mseg^{-1} (pacientes con enfermedad menos severa)^{40,52}. Otro estudio que investigó la sensibilidad y especificidad de la VmRT para detectar HP asintomática en adultos con enfermedad de células falciformes, demostró un valor predictivo positivo de 25% a 64%; pero, el número de diagnósticos falsos negativos fue del 42%⁵³. Por lo tanto, el uso de la ecocardiografía sola puede ser insuficiente para detectar HP, necesitando el uso de herramientas de detección adicionales, fundamentalmente en aquellos pacientes en los cuales el riesgo de un error diagnóstico puede comprometer su supervivencia⁵⁴.

Otro tema a considerar es el rendimiento de cualquier prueba de detección en poblaciones de pacientes dispares y, además, las herramientas de detección funcionan de manera diferente en varias poblaciones, por ejemplo, la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono (DLCO) reducida que presenta la HAP en una ES parece particularmente diagnóstica, pero no tiene relevancia en la HAP idiopática. En el estudio de Parent y col. de pacientes con HP asociada a la enfermedad de células falciformes, la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) pareció tener un valor discriminatorio, mientras que esta herramienta no demostró ser relevante en las poblaciones con ES⁵³. Obviamente, la ecocardiografía es más precisa en pacientes con enfermedad avanzada.

La sensibilidad y especificidad subóptimas de las estrategias de detección actuales para poblaciones de alto riesgo enfatiza la necesidad de enfoques alternativos para mejorar la selección de pacientes para derivación para CCD y diagnóstico definitivo. Las herramientas de detección actualmente disponibles incluyen ecocardiografía Doppler, evaluación de la disnea, pruebas de función pulmonar y los biomarcadores séricos (NT-proBNP)^{50,51,54}. Estas pruebas detectan HAP utilizando diferentes mecanismos biológicos. Actualmente, no está claro si una combinación de dos o más de estas herramientas puede mejorar la especificidad o la sensibilidad de los análisis de detección, sugiriéndose que se podría utilizar una combinación de ecocardiografía y análisis de transferencia de gases para enriquecer la población de detección.

Los biomarcadores también pueden tener utilidad en la detección de HAP. Los hallazgos de Allanore y col.⁵⁵ sugieren que el uso de una combinación de pruebas de función pulmonar y la medición de NT-proBNP puede ser un medio útil para evaluar a los pacientes en cuanto a la presencia o ausencia de HAP. Seguramente, la utilización de una combinación de marcadores clínicos, serológicos, ecocardiográficos, etc. nos ayudará en la detección de una HAP en los pacientes.

A pesar de las limitaciones de los métodos de estudio para detectar precozmente una HAP⁴⁸; actualmente, la clave está en sensibilizar a los profesionales de atención primaria para lograr la derivación oportuna a los centros especializados ante una sospecha de HAP.

Poblaciones de riesgo

La realización de una detección programada no es factible en todos los pacientes asintomáticos en riesgo, por lo que es esencial que se seleccionen las poblaciones apropiadas. Las recomendaciones basadas en la evidencia para la detección y el diagnóstico de la HAP actualmente solo están disponibles para la HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (ETC)⁵⁶ y establecen que los pacientes con ES, ETC mixta u otras ETC con características de esclerodermia deben someterse a detección de HAP. Sin embargo, la prevalencia de HAP en pacientes con ETC distintos de la ES puede ser demasiado baja para justificar la detección a gran escala de pacientes asintomáticos, utilizando los enfoques actuales. En el lupus eritematoso sistémico, donde se cree que la prevalencia de HAP es de aproximadamente el 1% y, por lo tanto, considerablemente más baja que la ES, actualmente se están investigando los beneficios potenciales de la detección⁵⁷.

Otros grupos de pacientes con una alta prevalencia de HAP incluyen individuos con cardiopatía congénita, hipertensión portal, infección por VIH o predisposición genética a la HAP⁷.

Las mutaciones heterocigóticas del gen que codifica el *BMPR2* representan aproximadamente el 80% de los casos de HAPF/HAPH y entre el 10 y el 20% de los casos esporádicos^{2,20,58,59}; los pacientes con mutaciones en *BMPR2* son más jóvenes y tienen una enfermedad más grave en el momento del diagnóstico y tienen un mayor riesgo de muerte o de trasplante pulmonar en comparación con aquellos sin mutaciones en *BMPR2*⁶⁰⁻⁶². Por lo tanto, la detección genética es potencialmente un beneficio considerable, aunque se debe considerar el impacto emocional en los pacientes y los miembros de la familia que tienen mutaciones asociadas con la HAP. Las conclusiones del estudio DELPHI-2, que representa el primer estudio que examina sistemáticamente la detección de HAP en portadores asintomáticos de la mutación *BMPR2*, arrojaron que los portadores asintomáticos de la mutación *BMPR2* tienen un riesgo significativo de desarrollar HAP incidente que va desde

el 0,99% anual en los hombres hasta el 3,5 % anual en las mujeres. Los datos de DELPHI-2 indican que se puede implementar en la práctica clínica un programa de detección multimodal seguido de un seguimiento cuidadoso anual para permitir la detección y el tratamiento tempranos de HAP en portadores de la mutación *BMPR2*, necesiéndose estudios multicéntricos internacionales para confirmar que los programas de *screening* multimodal perfeccionados con un seguimiento periódico permiten la detección precoz de la HAP⁶³.

Futuros estudios familiares en pacientes con HAPF/HAPH confirmados, como el estudio NAIAD (*National Cohort Study of Idiopathic and Heritable Pulmonary Arterial Hypertension*) del Reino Unido sobre HAPF y HAPH (NCT01907295), podrían ayudar a establecer el riesgo de desarrollar HAP según el genotipo⁶⁴. Sin embargo, tales estudios están restringidos por un número relativamente pequeño de pacientes y el tiempo requerido para acumular datos. Todo indica que se requieren más estudios para determinar la viabilidad de la identificación de éste y otros rasgos genéticos para predecir el desarrollo de HAP.

De igual manera, existe un bajo porcentaje de pacientes asintomáticos con hipertensión portal (2% - 6%)⁶⁵ o VIH (0,5%)⁶⁶ que desarrollan HAP, hace que la detección a gran escala no sea aconsejable; sin embargo, los riesgos asociados a la cirugía en presencia de una HAP hacen lógico ofrecer la detección de la HAP en pacientes con hipertensión portal derivados para trasplante hepático. Actualmente no existen guías específicas basadas en la evidencia para la detección de HAP en cardiopatías congénitas, aunque estos pacientes deben ser tratados en centros especializados y evaluados en pacientes de riesgo.

Estudios utilizados para detectar HAP

Rx de tórax, ECG y ecocardiografía

Como ya se han mencionado, los estudios de rutina de la práctica diaria, como la Rx de tórax, el ECG y el ecocardiograma, detectan la HP y su repercusión en el organismo y especialmente, en el corazón y los pulmones². Obviamente, ésta es una carrera contrarreloj, y los signos son más evidentes cuanto más haya progresado la enfermedad.

La Rx de tórax tiene un limitado beneficio, no obstante, en el 90% de los pacientes con HAP la radiografía torácica es anormal en el momento de realizar el diagnóstico^{20,33,67}.

En general, el grado de la HP en cualquier paciente no está en correlación con el de las anomalías radiográficas. Los signos radiológicos torácicos han sido evaluados para hipertensión pulmonar, encontrándose baja sensibilidad y buena especificidad².

Se ha implementado en el Japón un sistema de detección masiva basado en electrocardiografía para enfermeda-

des cardíacas pediátricas generales. Entre 2005 y 2012, este *screening* detectó una subpoblación de pacientes pediátricos con HAPI y HPAH asociada con hemodinámica pulmonar avanzada en reposo en sujetos sin IC derecha incuestionable⁶⁸. Aunque la prueba de detección no logró identificar la HAP en etapa temprana, sí mejoró la detección de la enfermedad. En pacientes con ES examinados para HAP en el estudio DETECT, la presencia de desviación del eje a la derecha ayudó a discriminar entre pacientes con y sin HAP y se incorporó en el algoritmo de detección⁴⁸.

Otro método utilizado en la práctica diaria es la ecocardiografía transtorácica con Doppler (ETT) que se recomienda siempre que se sospeche HAP², incluso un estudio reciente que incluyó a 313 492 pacientes sometidos a ecocardiografía demostró que la ETT se usa ampliamente y tiene el potencial para identificar pacientes a nivel poblacional. Es importante destacar que cuando existen leves elevaciones de la presión de la arteria pulmonar sistólica (PAPS), éstas se asociaron con un mal resultado⁶⁹. La velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) es un parámetro importante de la ETT, que permite estimar la PAPS. Aunque los valores más altos de VRT se asocian con una mayor probabilidad de HAP, las estimaciones de PAPS pueden ser inexactas⁷⁰.

Otros parámetros ecocardiográficos asociados con HAP incluyen: mediciones de los ventrículos, alteraciones del *septum* interventricular, de la arteria pulmonar, aumento en el diámetro de la vena cava inferior o del área de la AD, y otros^{2,71-73}. Basado en las evidencias del estudio DETECT⁴⁸, que incluyó una amplia gama de variables ecocardiográficas en su modelo de detección, se sugirió que la VRT y el área de la AD fueran parámetros ecocardiográficos clave para evaluar pacientes con ES con el fin de su eventual derivación al CCD.

Pruebas de función pulmonar

La mayoría de los pacientes con HAP tienen una DLCO disminuida². Se observan con frecuencia reducciones significativas en la DLCO en pacientes asintomáticos que posteriormente se les diagnostica HAP y ES, considerándose un predictor sólido de la enfermedad⁴⁰. En particular, una DLCO <60% puede usarse para enriquecer a una población con mayor riesgo de HAP⁴⁸. Aproximadamente el 75% de los pacientes con HAPI, en particular los pacientes mayores o aquellos con una mayor exposición al tabaco, tienen una DLCO reducida^{38,74}. Sin embargo, una DLCO normal no excluye un diagnóstico, particularmente en pacientes con HAPF/HAPH, donde la DLCO puede estar conservada².

Biomarcadores sanguíneos

Los estudios de biomarcadores para detectar HAP se encuentran en una etapa temprana de desarrollo y la mayoría de los estudios que destacan un papel potencial

para los biomarcadores sanguíneos se han realizado en poblaciones enriquecidas de pacientes con diagnósticos de HAP sospechosos o confirmados^{45,75-77}. De los biomarcadores sanguíneos propuestos actualmente, solo el péptido natriurético cerebral (BNP), el NT-pro-BNP y el ácido úrico sérico están incluidos en los algoritmos de detección utilizados actualmente⁴⁸. La HP provoca un aumento en el estrés de la pared miocárdica que resulta en la liberación de NT-pro-BNP (precursor inactivo de BNP) por parte de los cardiomiocitos^{78,79}. Se ha demostrado que la concentración sanguínea de este péptido es un biomarcador útil para la HAP^{2,48,80,81} particularmente en la HAP con ES, aunque es posible que no identifique a los pacientes con enfermedad leve⁴⁸. Los niveles sanguíneos elevados de NT-pro-BNP también pueden verse en pacientes con afecciones como disfunción ventricular izquierda e insuficiencia renal avanzada, por lo que se necesita un minucioso cuidado para eliminar cualquier otra fuente potencial de la anomalía antes de realizar más evaluaciones. Un pequeño número de estudios ha demostrado que los niveles de ácido úrico plasmático están elevados en pacientes con HAP y reflejan la gravedad de la enfermedad^{82,83}. El ácido úrico plasmático es el producto final de la degradación de las purinas y se cree que los niveles elevados reflejan una alteración del metabolismo oxidativo que se produce como consecuencia de la isquemia tisular⁸⁴. En el estudio DETECT, los niveles elevados fueron predictivos de HAP⁴⁸.

El valor diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores sanguíneos en sujetos asintomáticos o poblaciones específicas en riesgo necesita más investigación, ya que tienen el potencial de desempeñar un papel importante en los programas de detección, dada la simplicidad de los análisis de sangre.

Necesidades futuras

El desarrollo y la implementación de algoritmos de detección de HAP para pacientes con ES ha demostrado que los pacientes con HAP pueden ser diagnosticados con una enfermedad hemodinámica menos grave^{3,9,48,56}, requiriéndose más investigación para identificar a los pacientes con ES que tienen bajo riesgo de desarrollar HAP. El éxito de los algoritmos de detección en pacientes con ES es alentador y subraya la importancia de desarrollar algoritmos que sean adecuados para su uso en otros pacientes con riesgo de desarrollar HAP. Sin embargo, una gran proporción de pacientes con HAP no pertenecen a una población “en riesgo” y la identificación de estos pacientes con síntomas leves sigue siendo un desafío. Actualmente, el diagnóstico oportuno en estos pacientes se basa en un enfoque sistemático para la investigación de estos pacientes en los entornos de atención primaria y secundaria. El único estudio que investigó el impacto de una herramienta de detección “tradicional” en la detección de HAP en una población general no seleccionada es un estudio

nacional reciente de detección masiva basada en electrocardiografía en escuelas japonesas⁶⁸. La detección sistematizada basada en la electrocardiografía para la detección precoz de diversas enfermedades cardiovasculares ha sido obligatorio en las escuelas japonesas desde 1995, pero Sawada y col. fueron los primeros en investigar el impacto de este sistema establecido en la detección de la HAP.

Esto indica que este programa de detección detectó una subpoblación de pacientes con HAPI/HPAH, pero no logró una detección temprana “verdadera”, ya que la PAP elevada es un evento relativamente tardío en el desarrollo de HAP.

Otras alternativas para detectar HAP

Nuevos biomarcadores

El uso de biomarcadores plasmáticos para detectar HAP es atractivo, ya que el muestreo de sangre es sencillo y se puede implementar fácilmente a nivel de población. El enfoque actual de los biomarcadores en sangre se ha basado principalmente en la identificación de biomarcadores que reflejan el impacto del proceso de la enfermedad en la función cardíaca en lugar de centrarse en biomarcadores que reflejan anomalías de la vasculatura pulmonar. Los niveles elevados de NT-pro-BNP sólo se observan en pacientes con HAP e IC, mientras que los enfoques proteómicos, metabolómicos y de microARN para la identificación de biomarcadores pueden tener el potencial de ayudar a un diagnóstico más temprano.

Los estudios proteómicos están adquiriendo en los últimos años una gran relevancia, fundamentalmente en lo que hace referencia a su aplicación a la patología humana. Con este fin se están realizando un gran número de estudios en plasma humano, tejidos y diversos líquidos biológicos. La utilidad práctica de los resultados obtenidos con la proteómica en relación con la salud es muy importante. El descubrimiento de marcadores proteicos de afecciones como las cardiovasculares, neurológicas, oncológicas, metabólicas, entre otras, tiene una aplicación clínica inmediata en el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de estas enfermedades. La proteómica es una tecnología en desarrollo que investiga la estructura y función del conjunto de proteínas que conforman el proteoma. El término proteoma apareció en 1994 como un equivalente lingüístico del concepto de genoma⁸⁵.

El interés de la proteómica se centra en el conocimiento del conjunto de las interacciones entre proteínas para constituir la red de interacciones, que caracteriza el funcionamiento de los organismos vivos. En otras palabras, la proteómica es el estudio del proteoma⁸⁶. Una de las diferencias fundamentales entre la proteómica y el estudio clásico de las proteínas es su carácter global. No se centra en el estudio de una determinada

proteína, sino que consiste en un estudio de aproximación al funcionamiento del conjunto de proteínas⁸⁵. Actualmente, la investigación del proteoma se centra, principalmente, en la puesta a punto de métodos exactos y relativamente rápidos para identificar y caracterizar el conjunto de proteínas⁸⁵.

Entre las tecnologías clásicas que se utilizan, se encuentran la electroforesis bidimensional y la espectrometría de masas. Otra técnica más novedosa que ya ha proporcionado buenos resultados son los *chips de proteínas* que, al igual que los *chips de ADN*, permiten el análisis simultáneo de miles de proteínas. Además, gracias a la bioinformática, existen programas capaces de determinar las reacciones metabólicas que tiene una determinada proteína con el resto del proteoma⁸⁶. Los microARN (pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional de las proteínas) son estables y se detectan fácilmente en plasma y varios estudios han demostrado que están desregulados en pacientes con HAP^{87,88} con niveles circulantes que predicen la sobrevida, por ejemplo, en los casos de reducción de microRNA-150⁸⁹ y regulación de microRNA-140-5p⁹⁰. Los análisis proteómicos y metabolómicos también identificaron una combinación de nueve proteínas circulantes asociadas con un alto riesgo de mortalidad, independientemente de otras evaluaciones clínicas^{79,91}, siendo metabolitos pronósticos para HAP, con ARN de transferencia modificado y bioenergética alterada relacionada con sobrevida⁹². Sería revelador explorar la asociación de más marcadores sanguíneos a los algoritmos de detección existentes, como DETECT⁴⁸, y estrategias de estratificación de riesgo, como la calculadora de puntaje de riesgo REVEAL^{80,93}, aconsejándose realizar estudios prospectivos de biomarcadores.

Compuestos orgánicos volátiles

Los compuestos orgánicos volátiles (COV) son detectables en el aliento exhalado y se han propuesto como biomarcadores no invasivos para enfermedades como el cáncer y, más recientemente, para la HAP⁹⁴⁻⁹⁶. Se han identificado alteraciones significativas de los COV exhalados entre pacientes con HAP, tanto en comparación con controles como con pacientes con otras enfermedades respiratorias, lo que sugiere que el análisis del aliento exhalado tendría una posible aplicación médica no invasiva en el campo de la HAP⁹⁵.

Prueba de esfuerzo

Si bien los informes sobre la evolución natural de la enfermedad vascular pulmonar temprana son limitados y los pacientes suelen presentarse con enfermedad avanzada⁹⁷; sin embargo, se acepta generalmente que el desarrollo de la HP inducida por el ejercicio precede a la HP en reposo. Los estudios que utilizan ecocardiografía de estrés han demostrado que los pacientes

con riesgo de desarrollar HAP, como los familiares de pacientes con HAPH e HAPI, tienen un aumento exagerado de la PAPS en respuesta al esfuerzo^{98,99}. Además, los pacientes con HP por esfuerzo en el contexto de la ES tienen un mayor riesgo de desarrollar HAP¹⁰⁰. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) también se puede utilizar para identificar la causa de la disnea y se implementa cada vez más en clínicas especializadas en disnea. Los pacientes con HAP tienen anomalías características que reflejan una limitación cardíaca para el ejercicio asociada con una mayor ventilación del espacio muerto e hiperventilación. Aunque la PECP proporciona una gran cantidad de información fisiológica, lleva mucho tiempo realizarla y requiere una gran experiencia, lo que significa que su implementación se limita a grupos de riesgo cuidadosamente seleccionados. Un estudio de 895 pacientes con HP del Grupo 1 al Grupo 5 demostró que el 89% de los pacientes asintomáticos (CF I según OMS), el 93% de los pacientes con disnea leve (CF II según OMS) y el 100% de los pacientes en CF III y IV según OMS caminaban <80% de su capacidad de ejercicio predicha, utilizando una PM6M; esta prueba sería más adecuada para la detección de grandes poblaciones¹⁰¹.

Diagnóstico por imágenes

Siguen habiendo avances significativos en las tecnologías de imágenes y también un retraso entre el informe de la evidencia que demuestra el valor diagnóstico de las imágenes y su implementación en la práctica clínica^{3,47,102}. En consecuencia, existe un beneficio de diagnóstico potencial significativo que se puede realizar para ayudar al diagnóstico más temprano de HAP. Muchas características de la HP visibles en una tomografía computarizada (TC) realizada para la evaluación de la disnea inexplicable con frecuencia no son informadas por los radiólogos ni reconocidas por los médicos. Agrandamiento de la arteria pulmonar, índice elevado de arteria pulmonar/aorta, dilatación del VD, índice elevado de VD/ventrículo izquierdo y anomalías de la perfusión pulmonar, como vidrio esmerilado centrolobulillar, que se observan en la HAP¹⁰³, potencialmente podría evaluarse utilizando enfoques de inteligencia artificial (IA). Se ha demostrado que los enfoques de aprendizaje automático mejoran la automatización y la cuantificación de algunos parámetros de imágenes, particularmente en imágenes de resonancia magnética¹⁰⁴. Existe un interés creciente en la aplicación de estos enfoques en técnicas de imagen más accesibles, como la TC, donde la aplicación de enfoques basados en patrones, como los que se usan en el *software* de reconocimiento facial, podría usarse para reconocer modelos consistentes con un diagnóstico de HP.

Dado que la mayoría de los pacientes con HAP se presentan con disnea, el desarrollo de clínicas especializadas, donde médicos experimentados realicen investigaciones diagnósticas de manera sistemática y

oportuna, podría reducir el tiempo hasta el diagnóstico y también permitir potencialmente la evaluación de las herramientas de detección mencionadas anteriormente. El uso de enfoques de IA para los datos recopilados de forma rutinaria es un área de creciente interés. En muchos países del mundo existen grandes y complejos conjuntos de datos sobre la utilización de los recursos sanitarios. Si se pudieran desarrollar algoritmos predictivos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de HAP, los beneficios potenciales podrían incluir oportunidades para evaluar el impacto económico de las pruebas de diagnóstico y el tratamiento, sin el posible sesgo de tiempo de espera que existe con los enfoques actuales. Además, los datos de pacientes en una etapa más temprana de la enfermedad pueden brindar nuevos conocimientos sobre los mecanismos moleculares tempranos y resaltar nuevos objetivos para el desarrollo de fármacos.

Conclusiones

Existe evidencia convincente de que la detección de HAP en poblaciones de alto riesgo permitirá un diagnóstico e intervención terapéutica precoz con una oportunidad invaluablemente prometedora para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, los métodos de detección que se utilizan habitualmente en la práctica clínica tienen limitaciones y es posible que se requiera una combinación de herramientas o parámetros para mejorar la sensibilidad y la selectividad de los programas que utilizados. A pesar de la evidencia del éxito de los algoritmos de detección para facilitar el diagnóstico temprano de HAP en ES, el progreso en el diagnóstico temprano de HAP en otras formas de HAP, como la HAPI, sigue siendo decepcionante. La creación de algoritmos de detección para pacientes con riesgo de HAP con ES ha aumentado la velocidad y la especificidad del diagnóstico, mejorando potencialmente la supervivencia, aunque los costos siguen siendo importantes, pero insignificantes ante los valores de las terapéuticas necesarias para el tratamiento de la HAP en etapas avanzadas.

Es necesario el desarrollo y la validación de algoritmos de detección de HAP de otras etiologías si queremos realizar mejoras similares para una población de pacientes más amplia. La detección de HAP en pacientes asintomáticos en riesgo y el desarrollo de enfoques basados en la detección en pacientes sintomáticos, donde el diagnóstico rara vez se considera, son necesarios para mejorar las tasas de detección y reducir el tiempo hasta el diagnóstico.

En resumen, aunque se han logrado avances, todavía existe una necesidad clara e insatisfecha de mejoras en el diagnóstico, caracterización y manejo de los pacientes con HAP. Un diagnóstico definitivo inicial a menudo se retrasa hasta 2 años desde el inicio de los síntomas y sigue siendo un desafío importante.

La HAP es una enfermedad que progresa rápidamente,

incluso en pacientes con síntomas leves, y la intervención terapéutica oportuna es esencial para influir en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Bevacqua RJ, Perrone SV. Manifestaciones pulmonares y sistémicas de la hipertensión arterial pulmonar. Un enfoque panvascular. *Insuf Card* 2021;16(1):14-36.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
3. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2019; 21 (Suppl K): K9-K20.
4. Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2020;171:106099.
5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 suppl):D34-D41.
6. Bourgeois A, Omura J, Habbout K, et al. Pulmonary arterial hypertension: new pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. *Int J Biochem Cell Biol* 2018;104:9-13.
7. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801913.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
9. Humbert M, Coghlan JG, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 306-312.
10. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156-163.
11. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079-1087.
12. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1809-1815.
13. Humbert M, Sitbon O, Yaïci A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549-555.
14. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-157.
15. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121:20-25.
16. Humbert M, Yaïci A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-3530.
17. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263.
18. Gibbs JSR. Making a diagnosis in PAH. *Eur Respir Rev* 2007; 16: 8-12.
19. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
20. Mazzei JA, Caneva JO, Perrone SV, Mellero MJ, Scali JJ, Bortman G. Update in the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Medicina (Buenos Aires)* 2011; 71(Supl. 1): 1-48.
21. Bevacqua RJ, Perrone SV. El impacto de CoViD-19 en la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2021;16(3): 79-89
22. Lauga A, D'Ortencio A. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonar: catéter de Swan-Ganz. Parte I. *Insuf Card* 2007;2(1):5-11.
23. Pérez-Olivares Delgado C, Aurtenetxe Pérez A, Escribano Subías P. Hipertensión arterial pulmonar: progresión, pronóstico e impacto. *Insuf Card* 2019; 14(Supl. 1): 1-7.
24. Escribano-Subías P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596-603.
25. Bevacqua RJ, Perrone SV. Avances futuros en la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2013;8(4):185-190.
26. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-1431.
27. Thierer J. Importancia del diagnóstico precoz en la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2009;4(2):52-58.
28. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-2278.
29. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):40S-47S.
30. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:9129:719-725.
31. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984;85:4:457-461.
32. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC, Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122;2:524-527.
33. Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):27-32.
34. Melero MJ. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):23-26.
35. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de Boisblanc B, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW, Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes

- in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:7:1214-1219.
36. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt1):487-492.
 37. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):7S-10S.
 38. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:6:1028-1035.
 39. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Elliott CG, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:6:1623-1630.
 40. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-3800.
 41. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-1619.
 42. Mukerjee D. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-1093.
 43. Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 489-495.
 44. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J* 2012; 39: 945-955.
 45. Hickey PM, Lawrie A, Condliffe R. Circulating protein biomarkers in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a review of published data. *Front Med* 2018; 5: 175.
 46. Bergemann R, Allsopp J, Jenner H, et al. High levels of healthcare utilization prior to diagnosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension support the feasibility of an early diagnosis algorithm: the SPHInX project. *Pulm Circ* 2018; 8: 2045894018798613.
 47. Kiely DG, Doyle O, Drage E, et al. Utilising artificial intelligence to determine patients at risk of a rare disease: idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2019; 9: 2045894019890549.
 48. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340-1349.
 49. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 7.
 50. Meune C, Avouac J, Airo` P, et al. Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observations. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2790-2796.
 51. Schreiber BE, Valerio CJ, Keir GJ, et al. Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3531-3539.
 52. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1831-1839.
 53. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2011;365: 44-53.
 54. Park J, Park MS, Kwon JH, et al. Preoperative 2D-echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in subgroups of liver transplantation recipients. *Anesth Pain Med (Seoul)* 2021;16(4):344-352. doi:10.17085/apm.21028.
 55. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 284-291.
 56. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Saggarr R, Visovatti S, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin VV, Scleroderma F; Scleroderma Foundation and Pulmonary Hypertension Association. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:3194-3201.
 57. Huang D, Cheng YY, Chan PH, Hai J, Yiu KH, Tse HF, Wong KL, Fan K, Li YW, Ng WL, Yim CW, Wong CJ, Tam LS, Wong PCH, Wong CY, Ho CH, Leung AMH, Mok CC, Lam H, Lau CS, Cheung T, Ho C, Law SWY, Chan EW, Yin LX, Yue WS, Mok TM, Evora MA, Siu CW. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study. *ERJ Open Res* 2018;4: 00135-2017.
 58. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, Trembath RC, Loyd JE. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801899.
 59. Graf S, Haimel M, Bleda M, Hadinnapola C, Southgate L, Li W, Hodgson J, Liu B, Salmon RM, Southwood M, Machado RD, Martin JM, Treacy CM, Yates K, Daugherty LC, Shamardina O, Whitehorn D, Holden S, Aldred M, Bogaard HJ, Church C, Coghlan G, Condliffe R, Corris PA, Danesino C, Eyries M, Gall H, Ghio S, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Girerd B, Houweling AC, Howard L, Humbert M, Kiely DG, Kovacs G, MacKenzie Ross RV, Moledina S, Montani D, Newnham M, Olschewski A, Olschewski H, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Prokopenko I, Rhodes CJ, Scelsi L, Seeger W, Soubrier F, Stein DF, Suntharalingam J, Swietlik EM, Toshner MR, van Heel DA, Vonk Noordegraaf A, Waisfisz Q, Wharton J, Wort SJ, Ouwehand WH, Soranzo N, Lawrie A, Upton PD, Wilkins MR, Trembath RC, Morrell NW. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun* 2018;9:1416.
 60. Fontecha MB, Anadón M del R, Mazzei JA, Fundia AF. Avances en la genética de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2020;15(1): 10-18.
 61. Mazzei JA. Mecanismos fisiopatológicos involucrados y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):3-10.
 62. Yang H, Zeng Q, Ma Y, Liu B, Chen Q, Li W, Xiong C, Zhou Z. Genetic analyses in a cohort of 191 pulmonary arterial hypertension patients. *Respir Res* 2018;19:87.
 63. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, Hascoët S, Günther S, Godinas L, Parent F, Guignabert C, Beurnier A, Chemla D, Hervé P, Eyries M, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2021;58(1): 2004229.
 64. Blenda M, Hadinnapola C, Haimel M, Coghlan G, Corris PA, Gibbs JS, Kiely DG, Lawrie A, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Trembath RC, Wharton J, Wilkins MR, Wort SJ, Graf S, Morrell

- NW. The UK National Cohort Study of idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:A7364.
65. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-528.
66. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-113.
67. Zagolin M, Llancaqueo M. Hipertensión pulmonar: importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico. *Rev Med Clin Condes* 2015; 26(3) 344-356.
68. Sawada H, Mitani Y, Nakayama T, Fukushima H, Kogaki S, Igarashi T, Ichida F, Ono Y, Nakanishi T, Doi S, Ishikawa S, Matsushima M, Yamada O, Saji T. Detection of pediatric pulmonary arterial hypertension by school electrocardiography mass screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1397-1406.
69. Strange G, Stewart S, Celermajer DS, Prior D, Scalia GM, Marwick TH, Gabbay E, Ilton M, Joseph M, Codde J, Playford D. Threshold of pulmonary hypertension associated with increased mortality. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2660-2672.
70. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Vanderpool R, Corrao A, Bossone E, Sarubbi B, Calabro R, Russo MG, Naeije R. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168:4058-4062.
71. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-270.
72. Cursack G, Núñez C, Coronel ML, Echazarreta D, Lobo Márquez LL, Lema L, Escudero E, Perna E. Disfunción grave de ventrículo derecho por ecocardiografía en hipertensión arterial pulmonar: prevalencia, predictores clínicos, ecocardiográficos y tratamiento. *Insuf Card* 2017; 12(1): 16-23.
73. Tazar J, Haurigot MP, Caram R(h), Caram R, Haurigot GE. Función sistólica del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión pulmonar. Análisis con strain y strain rate. *Insuf Card* 2012; 7(3):109-116.
74. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IAH, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grünberg K, Bogaard H-J, Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013;42:1575-1585.
75. Giannakoulas G, Mouratoglou SA, Gatzoulis MA, Karvounis H. Blood biomarkers and their potential role in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. a systematic review. *Int J Cardiol* 2014;174:618-623.
76. Jardim C, Souza R. Biomarkers and prognostic indicators in pulmonary arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:556.
77. Yildiz M, Sahin A, Behnes M, Akin I. An expanding role of biomarkers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Pharm Biotechnol* 2017;18:491-494.
78. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, Martin TN, Foster JE, Steedman T, Morton JJ, Dargie HJ, Peacock AJ. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:737-744.
79. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicka A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-1321.
80. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, McGoon MD, Pasta DJ, Selej M, Burger CD, Frantz RP. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS based risk assessment strategies. *Chest* 2019;156:323-337.
81. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60-D72.
82. Zhang CY, Ma LL, Wang LX. Relationship between serum uric acid levels and ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Exp Clin Cardiol* 2013;18:e37-e39.
83. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, Sfetsios T, Parcharidou D, Karvounis H, Settas L. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int* 2011;31:263-267.
84. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T, Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:487-492.
85. San Miguel-Hernández A, Martín-Gil FJ, Armentia-Medina A. Metodología y aplicaciones en proteómica clínica. *Dial Traspl* 2009;30(4):139-143.
86. McKee T, McKee JR. Bioquímica. La base molecular de la vida. Madrid: Mc Graw Hill, 2003; p. 661-90.
87. Zhou G, Chen T, Raj JU. MicroRNAs in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;52:139-151.
88. Rothman AM, Chico TJ, Lawrie A. MicroRNA in pulmonary vascular disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014;124:43-63.
89. Rhodes CJ, Wharton J, Boon RA, Roexe T, Tsang H, Wojciak-Stothard B, Chakrabarti A, Howard LS, Gibbs JS, Lawrie A, Condliffe R, Elliot CA, Kiely DG, Huson L, Ghofrani HA, Tiede H, Schermuly R, Zeiher AM, Dimmeler S, Wilkins MR. Reduced microRNA-150 is associated with poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:294-302.
90. Rothman AM, Arnold ND, Pickworth JA, Iremonger J, Ciucan L, Allen RM, Guth-Gundel S, Southwood M, Morrell NW, Thomas M, Francis SE, Rowlands DJ, Lawrie A. MicroRNA-140-5p and SMURF1 regulate pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2016;126:2495-2508.
91. Rhodes CJ, Wharton J, Ghataorhe P, Watson G, Girerd B, Howard LS, Gibbs JSR, Condliffe R, Elliot CA, Kiely DG, Simonneau G, Montani D, Sitbon O, Gall H, Schermuly RT, Ghofrani HA, Lawrie A, Humbert M, Wilkins MR. Plasma proteome analysis in patients with pulmonary arterial hypertension: an observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2017;5:717-726.
92. Rhodes CJ, Ghataorhe P, Wharton J, Rue-Albrecht KC, Hadinnapola C, Watson G, Bleda M, Haimel M, Coghlan G, Corris PA, Howard LS, Kiely DG, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Toshner MR, Wort SJ, Gibbs JSR, Lawrie A, Graf S, Morrell NW, Wilkins MR. Plasma metabolomics implicates modified transfer RNAs and altered bioenergetics in the outcomes of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017;135:460-475.
93. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, Badesch DB, McGoon MD. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:354-362.
94. Cohen-Kaminsky S, Nakhleh M, Perros F, Montani D, Girerd B, Garcia G, Simonneau G, Haick H, Humbert M. A proof of concept for the detection and classification of pulmonary arterial hypertension through breath analysis with a sensor array. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:756-759.
95. Nakhleh MK, Haick H, Humbert M, Cohen-Kaminsky S. Volatolomics of breath as an emerging frontier in pulmonary

- arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1601897.
96. Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, Broza YY, Aboud M, Gharra A, Ivgi H, Khatib S, Badarneh S, Har-Shai L, Glass-Marmor L, Lejbkowitz I, Miller A, Badarny S, Winer R, Finberg J, Cohen-Kaminsky S, Perros F, Montani D, Girerd B, Garcia G, Simonneau G, Nakhoul F, Baram S, Salim R, Hakim M, Gruber M, Ronen O, Marshak T, Doweck I, Nativ O, Bahouth Z, Shi DY, Zhang W, Hua QL, Pan YY, Tao L, Liu H, Karban A, Koifman E, Rainis T, Skapars R, Sivins A, Ancans G, Liepniece-Karele I, Kikuste I, Lasina I, Tolmanis I, Johnson D, Millstone SZ, Fulton J, Wells JW, Wilf LH, Humbert M, Leja M, Peled N, Haick H. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules. *ACS Nano* 2017;11:112-125.
97. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, Olsson KM, Meyer K, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Distler O, Opitz C, Gibbs JSR, Delcroix M, Ghofrani HA, Huscher D, Pittrow D, Rosenkranz S, Grünig E. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:1700740.
98. Grünig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, Galiè N, Ghofrani A, Harrison RE, Huez S, Humbert M, Janssen B, Kober J, Koehler R, Machado RD, Mereles D, Naeije R, Olschewski H, Provencher S, Reichenberger F, Retailleau K, Rocchi G, Simonneau G, Torbicki A, Trembath R, Seeger W. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009;119:1747-1757.
99. Montani D, Dorfmueller P, Girerd B, Le Pavec J, Fadel E, Simonneau G, Sitbon O, Humbert M. Natural history over 8 years of pulmonary vascular disease in a patient carrying biallelic EIF2AK4 mutations. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:537-541.
100. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, Bollmann T, Halank M, Winkler J, Hellmich M, Grünig E, Olschewski H, Ewert R, Rosenkranz S. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017;103:774-782.
101. Billings CG, Lewis R, Armstrong IJ, Hurdman JA, Smith IA, Austin M, Elliot CA, Charalampopoulos A, Sabroe I, Lawrie A, Thompson AAR, Condliffe R, Kiely DG. Incremental shuttle walking test distance is reduced in patients with pulmonary hypertension in World Health Organization Functional Class I. *Front Med* 2018;5:172.
102. Kiely D, Levin D, Hassoun P, Ivy DD, Jone PN, Bwika J, Kawut SM, Lordan J, Lungu A, Mazurek J, Moledina S, Olschewski H, Peacock A, Puri GD, Rahaghi F, Schafer M, Schiebler M, Sreaton N, Tawhai M, Van Beek EJ, Vonk-Noordegraaf A, Vanderpool RR, Wort J, Zhao L, Wild J, Vogel-Claussen J, Swift A. EXPRESS: statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ* 2019;doi:10.1177/2045894019841990.
103. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM, Kiely DG. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015;70:382-387.
104. Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur Radiol Exp* 2018;2:35.