

HIPERTENSIÓN PULMONAR. DE LAS MOLÉCULAS VASOMOTORAS AL TRATAMIENTO

PULMONARY HYPERTENSION. FROM VASOMOTOR MOLECULES TO TREATMENT

José Ramón de Berrazueta Fernández

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Cardiología

Palabras clave:

Hipertensión Arterial
Pulmonar;
Hipertensión
Pulmonar;
Óxido nítrico;
Prostaciclina;
Tromboxano A2;
Endotelina -1.

Keywords:

Pulmonary Arterial
Hypertension;
Pulmonary
hypertension;
Nitric oxide;
Prostacyclin;
Thromboxane A2;
Endothelin -1.

Resumen

La Hipertensión Pulmonar se caracteriza por la elevación de la presión sistólica Pulmonar por encima de 30 mm Hg o 25 de presión media. Distintas enfermedades generan cambios en la fisiología de la pared del vaso. El equilibrio entre moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, principalmente liberadas por el endotelio, se pierde a favor de las primeras, que además de generar una respuesta vasoconstrictora inadecuada, inducen cambios proliferativos de distintas estirpes celulares que modifican la estructura de la pared del vaso, desde la hipertrofia de la media hasta la progresiva oclusión de los lechos arteriolas, formación de lesiones angiomasos, micro aneurismas, lesiones plexiformes, oclusiones trombóticas y arteritis necrotizantes que corresponden con los distintos grados de hipertensión pulmonar. La clínica de fallo ventricular derecho, los datos de crecimiento o dilatación ventricular derecho radiográficos y electrocardiográficos, permiten sospechar el diagnóstico, que puede ser confirmado por ecocardiografía, midiendo la velocidad pico de la insuficiencia tricúspide que corresponde con la presión sistólica de la arteria pulmonar. La gravedad progresiva de las lesiones permite escalar el tratamiento en el que entran medidas para compensar la insuficiencia cardiaca con diuréticos de asa, anticoagulación permanente y vasodilatadores como Bloqueadores de los canales de calcio y con mayor gravedad, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, prostaciclina y derivados y combinaciones de varios de estos fármacos.

La creación de un cortocircuito derecha izquierda descomprime el lecho pulmonar, reduciendo la presión pulmonar, con desaturación y aumento del gasto sistémico, pero mejorando la tolerancia al esfuerzo y la sobrevida.

Abstract

Pulmonary Hypertension is characterized by the increase of the pulmonary systolic pressure above 30 mm Hg or 25 of mean pressure. Different diseases generate changes in the physiology of the vessel wall. The balance between vasoconstrictor and vasodilator molecules, mainly released by the endothelium, is lost in favor of vasoconstrictors, which in addition to generating an inadequate vasoconstrictor response, induce proliferative changes of different cell lines that modify the structure of the vessel wall, from the hypertrophy of the media until progressive occlusion of the arteriolar beds, formation of angiomasous lesions, micro aneurysms, plexiform lesions, thrombotic occlusions and necrotizing arteritis corresponding to the different degrees of pulmonary hypertension. The symptoms of right ventricular failure, the radiographic and electrocardiographic data of right ventricular growth or dilatation, allow us to suspect the diagnosis that can be confirmed by echocardiography, measuring the peak velocity of the tricuspid regurgitation that corresponds to the systolic pressure of the pulmonary artery. The progressive severity of the lesions allows the treatment to be staggered, including measures to compensate for heart failure with loop diuretics, permanent anticoagulation, and vasodilators such as Calcium Channel Blockers and to greater severity, endothelin antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, prostacyclin and derivatives and combinations of several of these drugs.

The creation of a right to left shunt decompresses the lung bed, reducing pressure, with desaturation and an increase in systemic output, but improving exercise tolerance and survival.

Autor para la correspondencia

José Ramón de Berrazueta Fernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: joseramon@berrazueta.com

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5-HT: 5 hidroxitriptamina. Serotonina
AD: Aurícula Derecha
AMPc: Adenosín monofosfato cíclico.
AP: Arteria Pulmonar
ARE: Antagonista del receptor de la endotelina
Ca⁺⁺: Calcio
CLM: Célula lisa Muscular
CO: Monóxido de carbono
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ET-1: Endotelina-1
EVOP: Enfermedad vascular oclusiva pulmonar.
GCs: Guanilato Ciclasa Soluble
GMPc: Guanosín monofosfato cíclico
HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar
HP: Hipertensión Pulmonar.
HPTC: HP irromboembólica crónica
ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
IP3: Inositol trifosfato
NO: Óxido nítrico
PAP: Presión Arterial Pulmonar.
PDE-5: Fosfodiesterasa 5
PGI₂: Prostaciclina
PLC: Fosfolipasa C
Ps: Presión sistólica.
REA: Receptor Endotelina A
REB: Receptor Endotelina B
TxA₂: Tromboxano A₂
VPs: Venas pulmonares
VD: Ventrículo Derecho

1. INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Pulmonar (HP) es un complejo síndrome secundario a numerosas enfermedades cardiovasculares y pulmonares que desencadenan cambios moleculares que inducen respuestas vasoconstrictoras y procesos proliferativos del lecho vascular pulmonar, que inducen la elevación de la Presión Arterial Pulmonar (PAP) por encima de 30 mm Hg de presión sistólica (Ps) o 25 mm de Presión media (Pm). (1). El conocimiento de estas moléculas y la evolución de las lesiones (2) ha permitido avanzar en el tratamiento que ha mejorado el pobre pronóstico que presentan los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (3).

2. MOLÉCULAS VASOMOTORAS

Cuando la HAP se hace progresiva, se producen cambios anatomopatológicos que pueden llegar a hacerla irreversible, pero en el inicio la alteración está en el desequilibrio del tono del músculo liso vascular (MLV) que regula el endotelio, manteniendo el equilibrio en la síntesis entre las principales, que no las únicas, moléculas dilatadoras: óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂), Monóxido de carbono (CO) y los mediadores

intracelulares como Adenosín Monofosfato cíclico (AMPc) y Guanosín monofosfato cíclico (GMPc), y las moléculas constrictoras: tromboxano A₂ (TxA₂), endotelina -1 (ET-1) y serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT).

Las moléculas dilatadoras tienen también un efecto antitrombótico y antiproliferativo, y las vasoconstrictoras, son proagregantes y estimulantes proliferativos (4).

2.1 Los vasoconstrictores acaban favoreciendo la entrada al interior de la célula muscular de Ca⁺⁺, que activa la cadena de miosina ligera y la interacción actina miosina produciendo la constricción.

La ET-1 liberada por el endotelio vascular activa los receptores ET_A en las CLM de arteriolas pulmonares grandes. Aparece sobreexpresada en las arterias con lesiones por HP y se correlaciona con niveles plasmáticos más elevados en estos pacientes. Produce vasoconstricción, proliferación y migración celular, remodelado de la matriz extracelular, secreción de factores de crecimiento y mediadores inflamatorios en las células lisas Musculares (CLM) (5).

La 5-HT es un potente agente angiogénico, vasoconstrictor pulmonar y mediador inflamatorio, sobreexpresado en las células endoteliales de pacientes con HP. Activa la Fosfolipasa C que se une a Proteína G, produciendo diacilglicerol e inositol trifosfato (IP3) liberando calcio (Ca²⁺) intracelular(6).

El TxA₂ endotelial activa los receptores de TxA₂, acoplados a la Proteína G en la membrana del MLV que conduce a un aumento de Ca²⁺ intracelular, induciendo la vasoconstricción y elevación de la PAP (7). La inhibición del TxA₂ reduce la hipertensión pulmonar (8).

2.2 La Vasodilatación se realiza por la salida del Ca⁺⁺ intracelular hacia el espacio extracelular y el aumento de la ATPasa de la miosina que induce la relajación de la CLM.

El vasodilatador endógeno más potente producido por las células endoteliales es el **óxido nítrico (NO)** que estimula el enzima intracelular Guanilato Ciclasa Soluble (GCs) y produce Guanosín Monofosfato Cíclico (GMPc) que induce la vasodilatación (9).

El **Monóxido de Carbono (CO)** sintetizado también en el endotelio ante diversos estímulos estimula también la GCs.

La **prostaciclina I₂ (PGI₂)** sintetizada por el endotelio tiene un importante papel vasodilatador induciendo la relajación del músculo liso, a través del estímulo del mediador intracelular adenilil ciclasa aumentado la Adenosin Monofosfato cíclico (AMPc) bloqueando la vía vasoconstrictora independiente de calcio y produciendo una potente vasodilatación de las arterias pulmonares (APs) (10).

3. CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE LA HAP

En 1958 Heath y Edwards describieron los cambios anatomopatológicos de la HP reactiva en cardiopatías con cortocircuito izquierda derecha (11). Establecieron 6 grados de severidad. Los cambios en los **grados 1 a 3**, son reversibles, y los de los grados 4,5 y 6 permanentes. En el **grado 1**, se produce hipertrofia de la media arteriolar, y aumento de grosor y fibrosis de la adventicia. En el **grado 2**, se añade proliferación de la íntima de las arteriolas de menos de 300 300 µm. En el **grado 3** la fibrosis concéntrica o excéntrica de la íntima, progresa a arterias de mayor calibre y llega a ocluir la luz de vaso. En este estadio deja de progresar

la hipertrofia de la media. En algunas arterias musculares proximales a las ocluidas se produce adelgazamiento y dilatación de la media. Estas dilataciones tienen cuatro formas de presentación: 1^a, Lesiones plexiformes, 2^a lesiones con pared adelgazada de apariencia venosa, 3^a Lesiones angiomasas y 4^a lesiones cavernosas con pared adelgazada. Estas dilataciones se mantienen en los **grados 4,5 y 6** y pueden llegar a formarse microaneurismas con proliferación endotelial y trombosis en su interior. En el **grado 4**, las dilataciones arteriales con lesiones plexiformes se hacen generalizadas. En el **grado 5**, se añaden acúmulos hemosideróticos y en el **grado 6**, el más avanzado, las lesiones anteriores se acompañan de arteritis necrotizante (Figura 1).

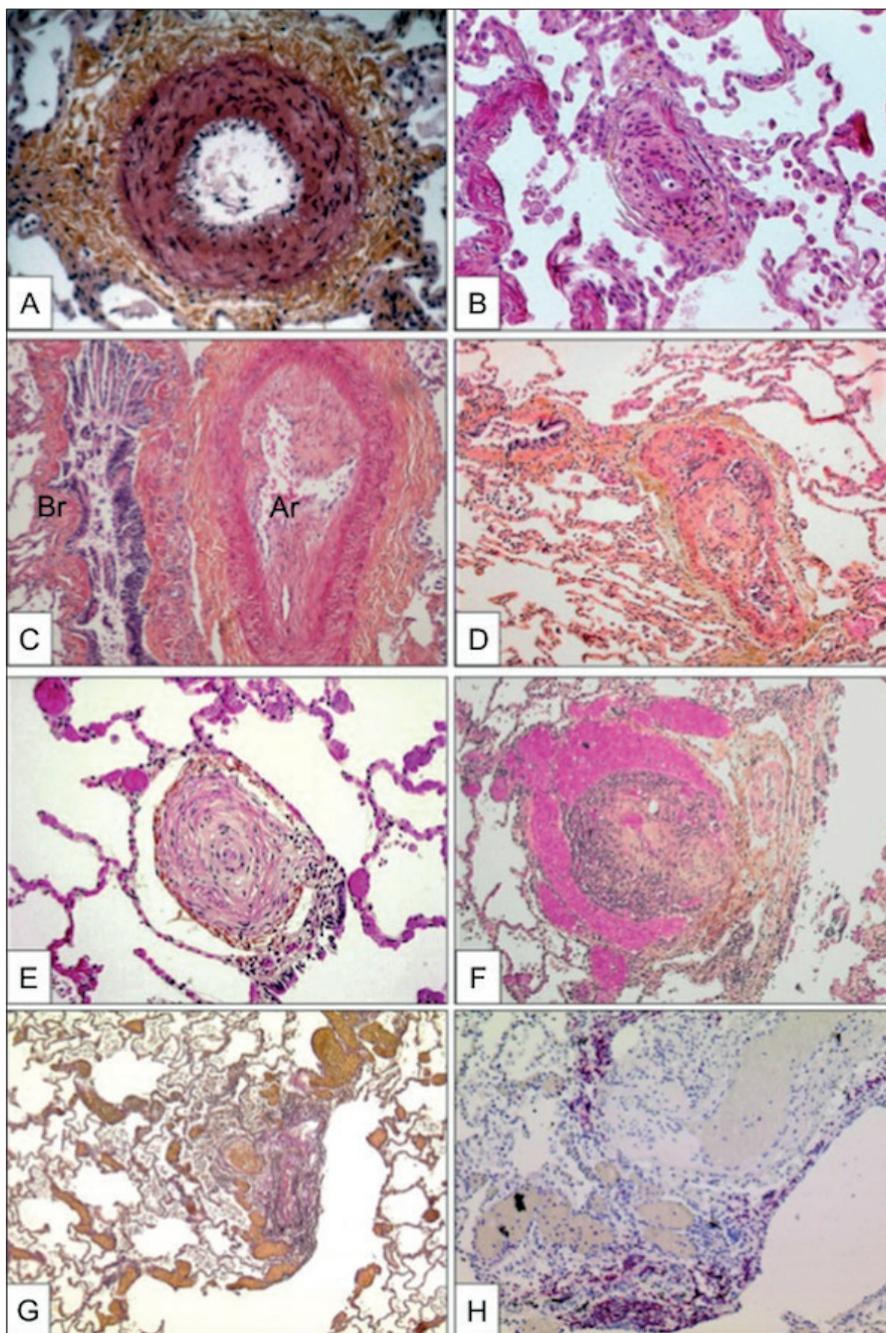


Figura 1. Cambios histológicos característicos observados pulmones afectados con HAP que muestran (A) hipertrofia de la media, (B) fibrosis íntima concéntrica, (C) fibrosis íntima excéntrica, (D) lesiones trombóticas, (E) fibrosis laminar concéntrica de la íntima, (F) lesiones plexiformes de pequeños vasos de tipo sinusoide, (G) lesiones de dilatación múltiple asociadas con lesiones plexiformes de localización central y (H) presencia de linfocitos T (CD-3 positivos) en una lesión plexiforme.

(Montani D, Günther S, Dorfmüller P, et al. Pulmonary arterial hypertension. Orphanet journal of rare diseases. 2013;8(1):97.)

Sobre esta base, se describen lesiones específicas de las nuevas clasificaciones de HP (12).

3.1 En el **grupo HAP** se afectan las arteriolas distales (< 500 µm de diámetro) y no suelen afectarse las venas pulmonares (VPs).

3.2 En **HP Grupo 1** las venas septales y preseptales presentan lesiones fibróticas oclusivas,

3.3 En **HP Grupo 2**, por cardiopatía izquierda las lesiones son similares a las del grupo anterior, pero en VPs de mayor tamaño, edema intersticial, hemorragia alveolar y aumento de tamaño de vasos y nódulos linfáticos.

3.4 En la **HP Grupo 3** aparecen cambios por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia, además de la hipertrofia de la media y proliferación obstructiva de la íntima de las APs distales.

3.5 En el **Grupo 4 HPTC** aparecen trombos organizados adheridos a la media de las APs elásticas, sustituyendo a la íntima normal. Producen oclusiones completas y distintos grados de estenosis. Se desarrollan vasos colaterales desde la circulación sistémica (arterias bronquiales, costales, diafragmáticas o coronarias), para reperfundir parcialmente las zonas distales a las obstrucciones (13).

3.6 La **HP Grupo 5**, con mecanismos poco claros, aparecen los cambios de la HP y los de las patologías específicas (14).

4. DIAGNÓSTICO

Se basa en la clínica, la exploración física, y las pruebas complementarias(15).

4.1 Clínica de la HP: Los síntomas son inespecíficos y relacionados con el fracaso del ventrículo derecho (VD). Comienza con disnea, síncope o ángor de esfuerzo y en alguna ocasión tos seca, náuseas y vómitos de esfuerzo. En estadios avanzados aparecen síntomas en reposo con signos de fallo del VD. Pueden aparecer hemoptisis por rotura de arterias bronquiales, y síntomas por compresión de la arteria pulmonar (AP) dilatada, como ronquera por compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo; sibilancias por la compresión de vías aéreas, o angina por isquemia miocárdica por compresión del tronco coronario común izquierdo.

4.2 Exploración física: Signos de fallo derecho. Auscultación de segundo ruido cardiaco reforzado, tercer ruido derecho o soplos de insuficiencia tricúspide o pulmonar y otros signos orientativos de la etiología de la HP.

4.3 Pruebas complementarias:

4.3.1 En el **Electrocardiograma**, y la **radiografía de tórax** aparecen signos de crecimiento de

cavidades derechas y dilatación pulmonar. **Las pruebas de función pulmonar** muestran síndrome ventilatorio restrictivo y reducción de la difusión pulmonar de monóxido de carbono. La principal técnica diagnóstica es el **Ecocardiograma** que permite calcular la presión sistólica pulmonar (PsAP) midiendo la velocidad pico de regurgitación tricúspide (VRT) (gradiente VD-AD) más la presión auricular derecha (PAD), diagnóstica la cardiopatía asociada y permite el seguimiento de los pacientes con HP. La **Gammagrafía pulmonar** de ventilación/perfusión permite el diagnóstico en pacientes con sospecha de HPTC.

La **tomografía computarizada de tórax** confirma los signos radiológicos de HP e identifica las lesiones pulmonares o cardíacas.

4.3.2 No hay **determinaciones analíticas** específicas para el diagnóstico de HP. El hipertiroidismo puede causar HP o descompensar a los pacientes previamente estables por lo que deben determinarse los niveles de hormonas tiroideas. Las pruebas de función hepática pueden estar elevadas por la congestión hepática o si la HP es causada por una hepatopatía. La prueba del VIH es obligatoria en todos los casos de HAP. Las pruebas inmunológicas para descartar enfermedades autoinmunes y se determinan anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipina y anticoagulantes lúpicos en pacientes con HPTC. Por último la determinación de NT-proBNP es útil en el seguimiento del control de la enfermedad.

4.3.3 Ecografía abdominal en las sospechas de hipertensión portal, o para detectar ascitis subclínicas en casos avanzados de la enfermedad.

4.3.4 Genética: En los pacientes con HAP idiopática o de origen familiar, y en los pacientes con EVOP/HCTP, se aconseja realizar un estudio genético, ya que se han descrito mutaciones del gen BMPR2 y EIF2AK4 respectivamente.

4.3.5 Cateterismo cardiaco derecho: Debe realizarse a todos los pacientes en los que se sospecha HP para establecer el diagnóstico y valorar la severidad de la enfermedad (16).

5. TRATAMIENTO

La HAP continúa siendo una enfermedad crónica, sin cura y con una alta morbi-mortalidad a pesar de que los nuevos fármacos han mejorado la supervivencia de la enfermedad. EL tratamiento con fármacos específicos solo se aplica a los pacientes del grupo 1, y no se aplica a los pacientes de otros grupos clínicos, como los que tienen HP asociadas a cardiopatía izquierda, o a enfermedades pulmonares, ya que pueden empeorar los síntomas.

El tratamiento de la HAP se basa en la combinación de una serie de medidas generales, fármacos de apoyo y la administración de fármacos específicos (17).

5.1 Medidas generales:

Los pacientes con HAP necesitan consejos sobre las actividades cotidianas para adaptarse a una enfermedad crónica y grave que puede poner en peligro sus vidas. Entre estas medidas generales se consideran: regular la actividad física y una rehabilitación dirigida, evitando esfuerzos que produzcan síntomas. Controlar la natalidad, el embarazo está contraindicado en estas pacientes lo mismo que la terapia hormonal postmenopáusica. A los pacientes sintomáticos, se les debe explicar el riesgo de desplazarse a altitudes superiores a 1.500 - 2.000 m y que pueden necesitar apoyo de oxígeno portátil. Los trastornos de ansiedad y depresión deben ser manejados por profesionales adecuados, psicólogos, psiquiatras y grupos de apoyo. Deben ser vacunados contra la gripe, el COVID 19 y la neumonía neumocócica por la elevada mortalidad que producen en estos pacientes.

5.2 Terapia de soporte:

Los pacientes con HP deben recibir **tratamiento anticoagulante permanente**, con dicumarínicos o nuevos anticoagulantes orales directos, aunque no existen estudios controlados aleatorizados con estos últimos (18). En los pacientes sintomáticos se deben administrar **diuréticos de asa** y en caso de refractariedad añadir antialdosterónicos. Cuando la desaturación de O₂ está por debajo de 90 %, deben estar en tratamiento con **Oxígeno domiciliario y ambulante**. En pacientes con trastornos del ritmo supraventricular o en situaciones de reducción aguda del gasto cardiaco, se recomienda emplear la digoxina, y tratamiento para mantener el ritmo sinusal. Debe monitorizarse la frecuente ferropenia y tratarla cuando los niveles de hierro sean bajos.

5.3 Terapia específica de fármaco

5.3.1 Bloqueadores de los canales de calcio (BCC): Sólo un pequeño número de pacientes con HAP idiopática muestran una respuesta favorable al tratamiento con BCC, y son aquellos que han tenido un test vasodilatador positivo en el cateterismo cardiaco derecho. Los BCC más empleados son el nifedipino, amlodipino y el diltiazem, comenzando con una dosis baja y progresivamente ir aumentando hasta la dosis máxima tolerada, limitada por hipotensión arterial sistémica y edemas en extremidades inferiores.

5.3.2 Antagonistas del receptor de la endotelina (ARE): La ET-1 tiene efecto vasoconstrictor potente, se une a dos receptores: A y B (REA y REB). Bloqueando los REA se obtiene un efecto vasodilatador.

Bosentán: primer antagonista dual de los REA y REB, activo por vía oral. Autorizado en pacientes con HAP en CF II y también en pacientes con HAP asociada a cortocircuitos sistémico - pulmonares congénitos y síndrome de Eisenmenger. El tratamiento se inicia con una dosis de 62,5 mg dos veces al día y con un ajuste ascendente hasta 125 mg dos veces al día, en 4 semanas. El 10% de los pacientes presentan

elevación de enzimas hepáticas dosis dependientes, que revierten al reducir la dosis.

Ambrisentán: Es un ARE selectivo para el REA y precisa vigilancia de las pruebas hepáticas.

Macitentan: Último fármaco de este grupo. No produce alteraciones de la función hepática.

5.3.3 Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5): La PDE-5 es la enzima que degrada el GMPC. Al inhibir la acción de la PDE-5, el óxido nítrico (NO) permanece activo más tiempo, lo que les da la potente acción vasodilatadora pulmonar. Los fármacos más empleados de este grupo son el **Sildenafil** que se administra dos veces al día, y el **Tadalafilo** que se administra una vez al día.

5.3.4 Riociguat: Tiene una doble vía de acción, disminuyendo la degradación del GMPC y estimulando la propia guanilato ciclasa, y por lo tanto, mantiene elevados los niveles de NO. Es el único fármaco aprobado para los pacientes con HPTC. Su efecto secundario más frecuente es la hipotensión arterial.

5.3.5 Prostanoides: La prostaciclina está producida predominantemente por las células endoteliales e induce una vasodilatación potente de todos los lechos vasculares.

Epoprostenol (prostaciclina sintética) está disponible para su administración endovenosa. Vida media corta, de 3-5 min, y por lo tanto se necesita administrar por bomba de infusión continua, con catéter permanente. El tratamiento se inicia a dosis de 2-4 ng/kg/min, y se debe aumentar al ritmo que permitan los efectos secundarios: enrojecimiento, cefalea, diarrea y/o dolor de piernas. La dosis óptima oscila entre 20 y 40 ng/ kg/min. Debe evitarse la interrupción repentina de la infusión de epoprostenol porque en algunos pacientes puede causar una HP de rebote con inestabilidad hemodinámica y riesgo de muerte.

Treprostinil es un análogo del epoprostenol que puede administrarse por vía i.v. y subcutánea por bomba de microinfusión y un pequeño catéter subcutáneo. El efecto adverso más común es el dolor local en el punto de infusión.

El iloprost análogo de la prostaciclina químicamente estable disponible para administración i.v., oral o en aerosol. La vía más atractiva es la terapia inhalada porque tiene la ventaja teórica de ser selectiva para la circulación pulmonar. En términos generales es bien tolerado.

Selexipag: Es un fármaco, que actúa por la misma vía que los anteriores, pero no es un análogo de la PGI₂, sino que actúa como agonista del receptor de las prostaciclinas, con posibilidad de su administración vía oral.

5.4 Combinaciones de fármacos de diversos tipos debe llevarse a cabo únicamente en centros especializados por la complejidad que conlleva (19).

5.5 Septostomía auricular con balón y Shunt pulmonar sistémico crean un cortocircuito interauricular o inter AP-Ao derecha a izquierda que descomprimen las cavidades cardíacas derechas, consiguen aumentar el gasto cardíaco, aunque con desaturación arterial de oxígeno y cianosis, por generar un shunt de derecha a izquierda, pero mejoran la tolerancia al esfuerzo y la sobrevida. Indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha refractaria o con síncope en tratamiento médico óptimo, o como puente al trasplante pulmonar cuando el tratamiento médico no es efectivo (20).

5.6 Endarterectomía y angioplastia pulmonar son el tratamiento de elección en pacientes con diagnóstico de HPTC. Las principales complicaciones son la aparición de edema pulmonar por reperfusión y la persistencia de HP. **La angioplastia pulmonar** consiste en la extracción de trombos en arterias pulmonares mediante cateterismo cardíaco terapéutico. Es una alternativa en pacientes con HPTC distal no subsidiarios de endarterectomía.

5.7 Trasplante pulmonar: Cada vez se indica menos este tratamiento, pero es más eficaz el bipulmonar aislado que el cardiopulmonar. Este último se reserva a las HAP asociadas a cardiopatías congénitas (21).

BIBLIOGRAFÍA

- Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801904 [https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018]).
- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801887 [https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018]).
- Sitbon O, Jais X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study *Eur Respir J* 2014; 43: 1691-1697 | DOI: 10.1183/09031936.00116313)
- Budhiraja R, Tuder RM, MD, Hassoun PM. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 2004;109: 159-165
- Chester AH, Yacoub MH. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014; 2014: 62-78.
- Hewes JL, Lee JY, Fagan KA, Bauer NN. The changing face of pulmonary hypertension diagnosis: a historical perspective on the influence of diagnostics and biomarkers. *Pulm Circ* 2020; 10. Doi:1177/ 2045894019892801
- Berrazueta J R. Papel del calcio en la regulación del tono vascular normal y en la hipertensión arterial. *Rev. Esp. Cardiol*. 1999; 52(sup 3):26-34. ISSN 0300-8932)
- Fike CD, Zhang Y, Kaplowitz MR. Thromboxane inhibition reduces an early stage of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in piglets. *J Appl Physiol* (1985). 2005; 99:670-6. doi: 10.1152
- Berrazueta JR, López Jaramillo P, Moncada S El óxido nítrico: de vasodilatador endógeno a mediador biológico. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 421-431. ISSN 0300-8932)
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263:663-5. doi: 10.1038/263663a0.
- Heath D, Edwards J. The Pathology of Hypertensive Pulmonary Vascular Disease. A Description of Six Grades of Structural Changes in the Pulmonary Arteries with Special Reference to Congenital Cardiac Septal Defects. *Circulation*, 1958; 18: 533 - 547
- Montani D, Günther S, Dorfmüller P, et . Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):97.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-72.
- Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:571-6
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69: 177.e1-e62.
- Frost A, Badesch D, Gibbs JSR et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 54: 180904 (https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018)
- Barbera JA, Roman A, Gomez-Sanchez MA, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018; 54: 205-215).
- Ezedunokwe IR, Enuh H, Nfonoyim J, Enuh CU. Anticoagulation therapy versus placebo for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD010695. DOI: 10.1002/14651858.CD010695.pub2
- Baliga RS, Mac Allister R, Hobbs AJ. New perspectives for the treatment of pulmonary hypertension. *Br j Pharmacol* 2011; 163: 125-140.
- Grady RM, Canter MW, Wan F et al. Pulmonary-to-Systemic Arterial Shunt to Treat Children With Severe Pulmonary Hypertension. *jacc*.2021.05.039 doi: 10.1016/
- Sandoval J. Terapias intervencionistas en hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2018; 71: 565-57.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Berrazueta Fernández JR. Hipertensión pulmonar. De las moléculas vasomotoras al tratamiento. An RANM. 2021;138(03): 208-213. DOI: 10.32440/ar.2021.138.03.doc01