



Revisión

Diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia de pulmón y de la hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa

Francisco León-Román^{a,*}, Beatriz Pintado-Cort^a, Joan Albert Barberà^{b,c}, Jacobo Sellares^b, David Iturbe^d, Marco López-Zubizarreta^e, Teresa Peña-Miguel^f, Diego Durán-Barata^{g,h} y David Jiménez^{c,h,i}

^a Servicio de Neumología, Hospital Recoletas Salud Campo Grande, Valladolid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Clinic, Barcelona, España

^c CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

^e Servicio de Neumología, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^h Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de septiembre de 2024

Aceptado el 20 de enero de 2025

On-line el 6 febrero 2025

Palabras clave:

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas
Hipertensión pulmonar
Tromboembolia de pulmón
Diagnóstico
Tratamiento

R E S U M E N

La tromboembolia de pulmón (TEP) y la hipertensión pulmonar (HP) son comorbilidades frecuentes que empeoran el pronóstico de los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Pese a los avances en el diagnóstico y tratamiento de estas entidades, su impacto en el manejo y la progresión de la EPID no está suficientemente estudiado. Este artículo incluye una revisión y actualización del diagnóstico y tratamiento de la TEP y de la HP en pacientes con EPID de base.

© 2025 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism and Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Disease

A B S T R A C T

Pulmonary embolism (PE) and pulmonary hypertension (PH) are common comorbidities that worsen the prognosis of patients diagnosed with interstitial lung disease (ILD). Despite advances in the diagnosis and treatment of these entities, their impact on the management and progression of ILD is not sufficiently studied. This article includes a review and update of the diagnosis and treatment of PE and PH in patients with underlying ILD.

© 2025 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franciscoleonroman19@gmail.com (F. León-Román).

Introducción

Los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) presentan un mayor riesgo de manifestar tromboembolia de pulmón (TEP) e hipertensión pulmonar (HP)¹⁻³. La inmovilización, el estado procoagulante, el cáncer o la progresión propia de la EPID podrían explicar la aparición de TEP e HP⁴. En un estudio prospectivo se realizó una angiotomografía computarizada (angioTC) de tórax y una ecografía venosa de extremidades inferiores a 57 pacientes con EPID idiopática o asociada a conectivopatías; 15 pacientes presentaron enfermedad tromboembólica venosa (ETV), incluyendo 3 casos de trombosis venosa profunda (TVP) y 12 de TEP durante el ingreso hospitalario o en el seguimiento a los 3 meses⁵. En un estudio retrospectivo se evaluaron los resultados obtenidos en la angioTC de 48 individuos con EPID; 7 pacientes fueron diagnosticados de TEP, siendo la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) la entidad con mayor número de casos (4/7), seguida de la EPID asociada a conectivopatías (2/7) y la neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (1/7)⁶. Sin embargo, las estimaciones sobre la prevalencia de la TEP en los pacientes con EPID podrían ser imprecisas debido a la dificultad para diferenciar ambas entidades en la práctica habitual⁷. Por otro lado, la HP se identifica inicialmente en aproximadamente el 8-15% de pacientes con FPI, y en el 60% de casos con la misma enfermedad en fase avanzada⁸. La prevalencia de la HP puede ser variable en las distintas EPID: en la neumonía intersticial no específica se describe una prevalencia del 31%, mientras que es del 44% en la neumonitis por hipersensibilidad fibrótica⁹. En la actualidad disponemos de distintos métodos diagnósticos y tratamientos para las EPID y sus comorbilidades, como la TEP y la HP. No obstante, el infradiagnóstico y la dificultad para el acceso a distintos fármacos sigue siendo un reto en el tratamiento combinado de dichas entidades.

El objetivo de esta revisión es proporcionar una actualización en el diagnóstico y tratamiento de la TEP y de la HP en la EPID. La fisiopatología de las distintas entidades no se contempla en esta revisión.

Diagnóstico de la tromboembolia de pulmón en la enfermedad pulmonar intersticial difusa

Los síntomas de la TEP son inespecíficos e incluyen disnea, hemoptisis, dolor torácico, presíncope, síncope o inestabilidad hemodinámica, y con frecuencia se solapan con los de la agudización de la propia EPID¹⁰. El diagnóstico de la TEP requiere la combinación de la sospecha clínica, los resultados del dímero D (DD) y las pruebas de imagen (fig. 1)¹¹. Por tanto, la TEP queda excluida con seguridad al combinar la sospecha clínica baja o intermedia (escala de Wells <6 o escala de Ginebra <11) y un DD negativo; mientras que si el DD es positivo o la probabilidad clínica es alta se requerirá de un estudio de imagen como la angioTC¹². En la actualidad, las guías de práctica clínica no hacen recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento de la TEP en pacientes con EPID.

Escalas de probabilidad clínica de tromboembolia de pulmón

La escala de Wells y la escala de Ginebra se han validado extensamente para la estimación de la probabilidad clínica de TEP. Sin embargo, existen estudios con resultados contradictorios acerca de la utilidad de dichas escalas en pacientes diagnosticados de EPID^{5,7}. Los autores de esta revisión recomiendan el empleo de las mencionadas escalas hasta la disponibilidad de nuevos estudios concluyentes al respecto.

Dímero D

El DD puede elevarse en casos de agudización de EPID debido a la afectación de la cascada de la coagulación relacionada con el daño tisular y no necesariamente por la presencia de ETV¹³. Sin embargo, en la actualidad no disponemos de estudios exclusivos que determinen un punto de corte del DD que mejore su especificidad en pacientes con EPID. Ante la escasez de evidencia se recomienda mantener el criterio de un punto de corte fijo del DD de 500 ng/ml, a partir del cual será necesario progresar a estudios de imagen. Existen otros puntos de corte que han demostrado seguridad y eficiencia para descartar la TEP cuando el valor es inferior al límite ajustado. El uso de punto de corte de DD de 1.000 ng/ml en pacientes con probabilidad clínica baja de TEP, y de 500 ng/ml en probabilidad clínica moderada según la escala de Wells, o el uso de un punto de corte de DD ajustado a la edad en pacientes mayores de 50 años con sospecha de TEP ($\text{edad} \times 10$) han demostrado disminuir el número de pruebas de imagen necesarias¹⁴. La estrategia YEARS emplea un punto de corte del DD de 1.000 ng/ml si no existen ni hemoptisis, ni signos clínicos de TVP, ni la TEP es el diagnóstico más probable; en caso contrario se utiliza el punto de corte habitual de 500 ng/ml¹⁵. No existen estudios en la actualidad acerca del uso del DD ajustado en pacientes con sospecha de TEP y EPID concomitante, pero se consideran estrategias válidas en este ámbito.

Estudios de imagen

A pesar de la falta de estudios que evalúen de forma exclusiva el empleo de la angioTC en el diagnóstico de la TEP en pacientes con EPID, la angioTC sigue siendo el estudio de imagen de elección y podría ser útil en el diagnóstico diferencial y para identificar signos radiológicos sugestivos de agudización de EPID¹. La gammagrafía de ventilación/perfusión se utiliza en casos de alergia a contraste o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), aunque su rentabilidad diagnóstica en EPID se ve limitada por la afectación parenquimatosa que conduce a una interpretación errónea de defectos de perfusión^{1,10}. La angiografía por resonancia magnética y la tomografía computarizada por emisión de fotón simple podrían llegar a considerarse alternativas; actualmente, están limitadas por su escasa disponibilidad y la necesidad de estudios robustos que validen su empleo y unifiquen criterios diagnósticos¹⁶.

El ecocardiograma transtorácico puede revelar signos de dilatación y disfunción del ventrículo derecho (VD), pero debe reservarse para el diagnóstico de la TEP aguda sintomática con inestabilidad hemodinámica¹⁷. Finalmente, la ecografía venosa de extremidades inferiores tiene indicación ante la sospecha de TVP en pacientes con TEP concomitante y como la primera prueba de imagen en embarazadas con sospecha de TEP^{10,18}.

Estratificación pronóstica de la tromboembolia de pulmón

La estratificación pronóstica tras el diagnóstico de la TEP es fundamental para la elección del tratamiento y del lugar apropiado para administrarlo (hospitalización, unidad de cuidados intensivos o unidad de cuidados respiratorios intermedios)¹⁹. La inestabilidad hemodinámica se define como parada cardiorrespiratoria, shock obstructivo (presión arterial sistólica [PAS] <90 mm Hg, uso de vasopresores para mantener PAS $\geq$ 90 mm Hg, en combinación de signos de hipoperfusión), o hipotensión persistente (PAS <90 mm Hg o una caída de $\geq$ 40 mm Hg de su PAS habitual durante > 15 minutos, no debida a sepsis, hipovolemia o arritmia)¹⁰. Estos pacientes son identificados como de riesgo alto y requieren reperfusión urgente²⁰. Por otro lado, los pacientes hemodinámi-

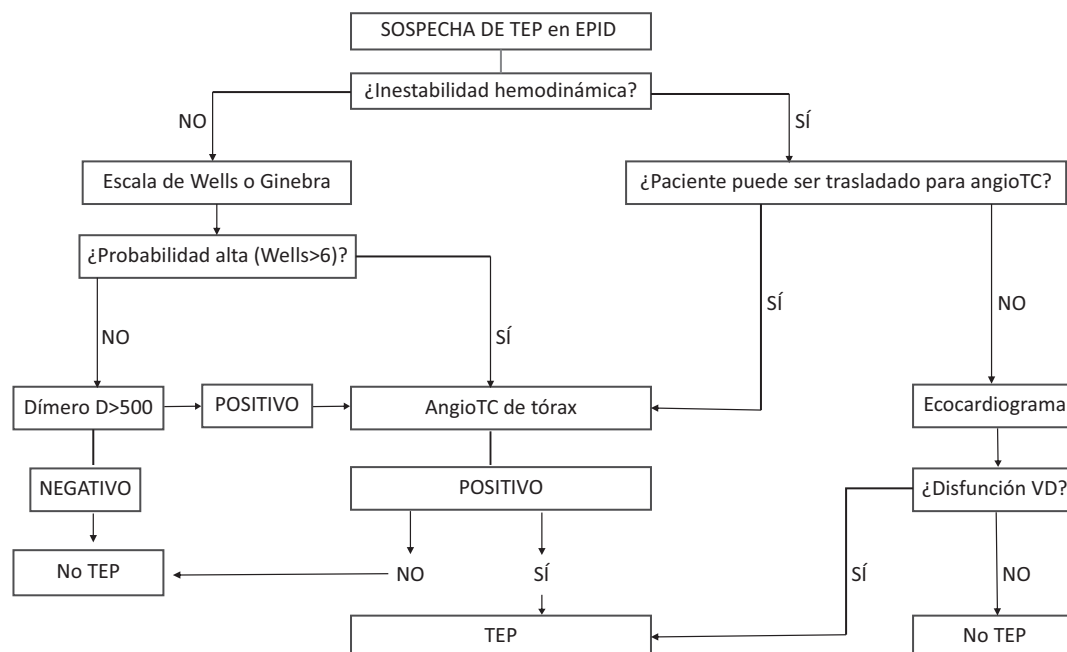


Figura 1. Aproximación diagnóstica ante sospecha de tromboembolia de pulmón (TEP) aguda sintomática en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. AngioTC: angiografía computarizada; VD: ventrículo derecho.

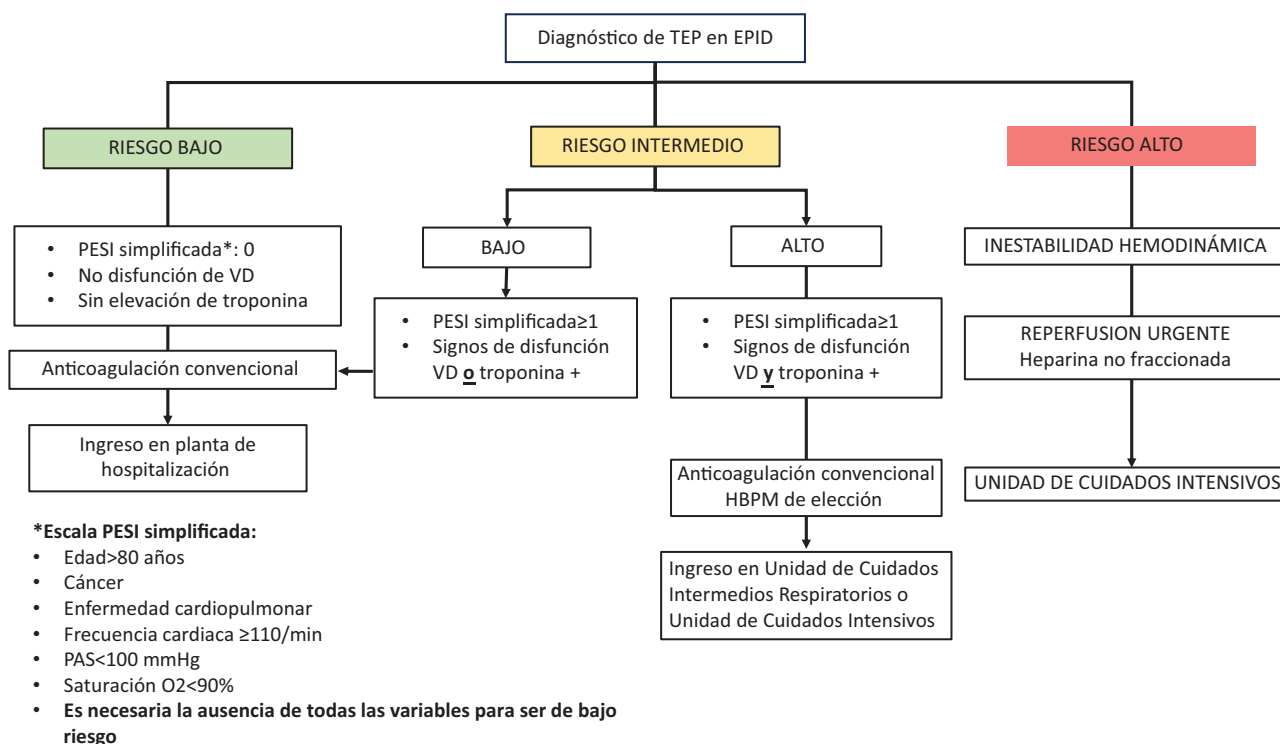


Figura 2. Estratificación y manejo del paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y diagnóstico de tromboembolia de pulmón (TEP) aguda HBPM: heparina de bajo peso molecular; PAS, presión arterial sistólica; VD: ventrículo derecho.

camente estables con signos de disfunción del VD (en angioTC o ecocardiograma) y/o elevación de biomarcadores que sugieren daño miocárdico (troponinas de elección) son considerados de riesgo intermedio y requieren ingreso hospitalario y tratamiento anticoagulante²¹. Finalmente, los pacientes considerados de riesgo bajo (escala *Pulmonary Embolism Severity Index* [PESI] simplificada negativa, sin disfunción de VD ni incremento de biomarcadores cardíacos) deben recibir tratamiento anticoagulante convencional y se podría considerar el alta precoz, o incluso el tratamiento ambula-

torio de su enfermedad (fig. 2)²². Los autores de esta revisión no recomendamos el alta precoz de los pacientes con EPID y TEP concomitante, debido a la inexistencia de estudios en este ámbito y la gravedad asociada a 2 enfermedades potencialmente mortales.

Medidas de soporte

La administración de oxigenoterapia está indicada en pacientes con TEP aguda y saturación de oxígeno menor a 90%; en casos

Tabla 1
Opciones de tratamiento anticoagulante en la tromboembolia de pulmón aguda

Fase inicial	Fase de continuación
Apixabán 10 mg/12 h vía oral durante 7 días	Apixabán 5 mg/12 h vía oral
Rivaroxabán 15 mg/12 h vía oral durante 21 días	Rivaroxabán 20 mg/24 h vía oral
HBPM subcutánea ajustada al peso (1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h)	
Administrada durante un mínimo de 5 días	Dabigatrán 150 mg/12 h vía oral
Administrada durante un mínimo de 5 días	Edoxabán 60 mg/24 h vía oral
Administrada durante un mínimo de 5 días más el antagonista de la vitamina K oral hasta un INR > 2	Antagonista de la vitamina K vía oral con objetivo de INR 2-3

HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: índice internacional normalizado. Adaptado de Kahn et al.¹¹.

de hipoxemia refractaria podría considerarse la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o la oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal¹⁰. Particularmente, la indicación de ventilación mecánica invasiva deberá individualizarse debido a la alta mortalidad asociada a la insuficiencia respiratoria refractaria en este grupo de pacientes.

Tratamiento de la tromboembolia de pulmón en pacientes estables con enfermedad pulmonar intersticial difusa

Los antagonistas de la vitamina K (AVK), los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) y las heparinas, como la heparina de bajo peso molecular (HBPM), o la heparina no fraccionada son los tratamientos de primera línea ante el diagnóstico de TEP²³. La anticoagulación parenteral (HBPM, heparina no fraccionada o fondaparinux) deberá emplearse antes del inicio del tratamiento con dabigatrán, edoxabán y solaparse cuando se emplean los AVK. Los ACOD, apixabán y rivaroxabán, pueden emplearse desde el momento del diagnóstico sin requerir otros tratamientos previos (tabla 1)²⁴. De forma general, los ACOD son los tratamientos de elección para los pacientes con TEP aguda sintomática, salvo en el síndrome antifosfolípido triple positivo, insuficiencia renal grave y durante el embarazo y la lactancia¹⁵. Los AVK se prefieren en casos de síndrome antifosfolípido triple positivo e insuficiencia renal grave y la HBPM en pacientes embarazadas y en la TEP de riesgo intermedio-alto^{11,15}. Aunque actualmente no existen estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de los AVK y ACOD en pacientes con EPID, los ACOD se han asociado a un riesgo menor de muerte o trasplante respecto a AVK en pacientes con EPID²⁵. A pesar de la posible interacción entre los fármacos antifibróticos y los anticoagulantes orales, algunos estudios sugieren que los ACOD son la opción más segura y efectiva en pacientes que reciben tratamiento con nintedanib, sobre todo en individuos con riesgo alto de complicaciones hemorrágicas^{26,27}. Finalmente, el filtro de vena cava recuperable se recomienda en casos de TEP aguda sintomática y contraindicación absoluta para cualquier tipo de anticoagulación¹⁵.

En caso de TEP y agudización de EPID concomitante, los autores de esta revisión recomiendan la HBPM en dosis terapéuticas debido a un menor riesgo de interacción con fármacos como los corticoides y antibióticos de amplio espectro empleados habitualmente en la agudización de EPID^{28,29}. Para los pacientes con TEP de riesgo alto se recomienda la anticoagulación con heparina no fraccionada y reperusión urgente con vigilancia estrecha en la unidad de cuidados intensivos³⁰. Las distintas terapias de reperusión urgente y los fármacos empleados exceden el objetivo de esta revisión. En casos

Tabla 2
Definición hemodinámica de la hipertensión pulmonar

Características hemodinámicas	Definición
PAPm > 20 mm Hg PAWP ≤ 15 mm Hg RVP > 2 UW	Precapilar aislada
PAPm > 20 mm Hg PAWP ≥ 15 mm Hg RVP ≤ 2	Poscapilar aislada
PAPm > 20 mm Hg PAWP > 15 mm Hg RVP > 2 UW	Combinada pre y poscapilar

PAPm: presión arterial pulmonar media; PAWP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; UW: unidades Wood. Adaptado de las guías de la ESC/ERS 2022⁸.

de EPID y TEP de riesgo alto concomitante los autores recomiendan seguir las indicaciones establecidas para la población general.

Hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar intersticial difusa

La HP es una comorbilidad frecuente en la EPID. Se clasifica dentro del grupo 3: HP asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia (HP-EPID)⁸. La presencia de HP ensombrece el pronóstico de los pacientes con EPID, siendo la HP-EPID una de las formas de HP con mayor mortalidad^{31,32}.

Diagnóstico de la hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar intersticial difusa

Aunque los síntomas de HP pueden confundirse con los de la propia EPID, se sospechará de HP-EPID en pacientes con empeoramiento sintomático respiratorio, signos de insuficiencia cardiaca derecha o una disminución desproporcionada de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) respecto a los hallazgos radiológicos y las mediciones espirométricas³³. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con EPID pueden tener HP de otro origen, por ejemplo, poscapilar o tromboembólica, por lo que ante la sospecha de HP deben descartarse estas posibilidades^{8,33}. Asimismo, también debe valorarse si existen comorbilidades que se asocian a hipertensión arterial pulmonar, como las enfermedades autoinmunes o sistémicas, la infección por VIH o la hipertensión portal³⁴.

El diagnóstico de HP-EPID se establece mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD), con valores de presión arterial pulmonar (PAP) media > 20 mm Hg, presión de oclusión de la arteria pulmonar ≤ 15 mm Hg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 2UW (tabla 2)⁸. De acuerdo con las últimas guías clínicas se considera que la HP-EPID es grave cuando la RVP es > 5 UW^{8,32}. No obstante, en la EPID inclusive la HP no grave tiene un impacto negativo en las exacerbaciones, los síntomas y la supervivencia^{8,35}. No existen criterios bien definidos para realizar un CCD en la HP-EPID, aunque estará indicado en caso de valoración para trasplante pulmonar, si existen dudas del posible origen poscapilar de la HP y si se espera que su realización modifique el manejo terapéutico^{8,32}.

Estudios complementarios iniciales

La sospecha de HP en la EPID es clínica. Reforzarán dicha sospecha los valores elevados de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y del péptido natriurético auricular tipo B (BNP); valores normales de BNP/NT-proBNP tienen un alto valor predictivo negativo sin excluir completamente la HP³⁶. En un estudio se identificó que valores inferiores a 95 ng/l de NT-proBNP permitían excluir HP en pacientes con EPID y que los niveles elevados de NT-proBNP, ácido úrico, troponina-T y DD se asocian a peor

pronóstico³⁷. El electrocardiograma muestra signos de hipertrofia ventricular derecha y desviación del eje hacia la derecha, además de ser útil en el diagnóstico diferencial⁸.

Pruebas de función respiratoria

Los valores de volúmenes pulmonares y de DLCO, y su relación con la afectación parenquimatosa evidenciada en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax, nos ayudarán en la sospecha de HP en la EPID^{8,38}. La capacidad vital forzada (FVC) > 70% acompañada de una disminución marcada de la DLCO, que no se corresponde con la afectación radiológica ni con la enfermedad de base, nos hará sospechar de HP^{39,40}. Los pacientes con HP-EPID tienen menor tolerancia al ejercicio en la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M), aunque su interpretación es compleja debido a que cualquier limitación puede reflejar tanto el componente vascular como el parenquimatoso^{33,41}.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar ha adquirido progresivamente un papel importante en el diagnóstico y seguimiento de la HP⁴². Los pacientes con HP-EPID tienen peor eficiencia ventilatoria, con menor presión parcial de dióxido de carbono (CO₂) al final de la espiración y mayor pendiente de la relación entre ventilación y producción de CO₂ (VE/VCO₂)^{42,43}.

Estudios de imagen

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es el estudio inicial de elección ante la sospecha de HP y para descartar otras causas asociadas, como la afectación cardíaca izquierda⁸. La velocidad de regurgitación tricuspídea > 2,8 m/s, así como la presencia de otros signos como el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) < 18 mm, la relación del diámetro VD/ventrículo izquierdo (VI) > 1,0 y el aplanamiento del septo interventricular son signos sugestivos de HP^{8,44}. Aunque cabe recalcar que la ETT deberá combinarse con los otros estudios complementarios mencionados previamente debido a las discrepancias en la correlación respecto a CCD en pacientes con EPID^{33,36}.

La TCAR de tórax se emplea para el diagnóstico, seguimiento y monitorización del tratamiento en pacientes con EPID. También puede poner de manifiesto signos sugestivos de HP como el incremento del diámetro de la arteria pulmonar (≥ 27 mm en mujeres o ≥ 29 mm en hombres), la relación entre los diámetros de arteria pulmonar y aorta ascendente > 1 o la hipertrofia del VD^{44,45}. No obstante, debido al rendimiento variable de estas medidas, la sociedad Fleischner propuso en 2021 medidas ajustadas al contexto clínico del paciente (hallazgo incidental vs. sospecha de HP)⁴⁶.

Finalmente, la resonancia magnética cardíaca puede ofrecer una evaluación morfológica y hemodinámica del VD y de la HP, siendo una técnica prometedora en la estimación del pronóstico y efecto del tratamiento en HP-EPID^{44,47}.

Cribado de la hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa

En la actualidad no disponemos de guías de práctica clínica para el cribado de HP en las EPID. Parikh et al. han propuesto una herramienta para la detección temprana de HP en distintos tipos de EPID mediante datos clínicos, resultados de PFR y PM6M, hallazgos en TC de tórax y biomarcadores cardíacos con una alta sensibilidad y especificidad asociada⁴⁸. Dicha herramienta clasifica a los pacientes en: riesgo bajo (seguimiento), riesgo intermedio (ETT) y riesgo alto (ETT y valoración para CCD)⁴⁸. Un estudio DELPHI identificó que los niveles elevados en BNP/NT-proBNP y los signos sugestivos de HP en ETT ayudan a la detección temprana de esta enfermedad en EPID⁴⁹. Los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha, los hallazgos sugestivos de HP en la TCAR de tórax y el empeoramiento injustificado en las PFR y la PM6M podrían incrementar la sospecha de esta entidad⁴⁹. Ante la falta de estudios concluyentes para la detección de HP en pacientes con EPID, los autores de esta

revisión recomiendan realizar espirometría forzada y DLCO anuales y progresar a ETT y medición de BNP/NT-proBNP únicamente en caso de sospecha clínica (fig. 3).

Tratamiento: medidas de soporte

Dado el carácter crónico y la gravedad de la HP-EPID, estos pacientes deben recibir un apoyo psicológico adecuado⁵⁰.

Se recomienda la vacunación frente a neumococo, SARS-Cov-2 e influenza en este grupo de pacientes^{51,52}. Recomendamos igualmente la vacunación frente al virus respiratorio sincitial (VRS).

En los pacientes con HP debemos buscar e implementar el tratamiento de otros trastornos que puedan empeorar la oxigenación, incluyendo suplementación de hierro si existiera déficit^{8,50}. Dadas las características epidemiológicas de estos pacientes es frecuente la asociación de enfermedad cardíaca, fundamentalmente las arritmias, siendo las más frecuentes el *flutter* y la fibrilación auricular. En estos casos se ha visto que la mejor estrategia es el control de ritmo⁵⁰. Si a pesar de todas las medidas el paciente presenta una presión parcial de oxígeno < 60 mm Hg en la gasometría arterial basal deberá iniciarse oxigenoterapia domiciliaria, así como durante la realización de vuelos^{8,50,51}. La historia de hábito tabáquico se ha relacionado con una disminución de la supervivencia, e incluso con un empeoramiento de las RVP en modelos animales, por lo que es fundamental su abandono⁵¹.

En caso de insuficiencia cardíaca derecha se administrarán diuréticos. Para ello suelen emplearse diuréticos de asa y antagonistas de la adosterona^{8,50}.

No se recomienda la anticoagulación oral crónica en este grupo de pacientes, salvo que esté indicada por otras razones⁴⁰.

Tratamiento farmacológico

La optimización del tratamiento de la entidad subyacente es la estrategia inicial más importante, incluyendo inmunosupresores y antifibróticos si existiera indicación.

En general, los ensayos clínicos con fármacos aprobados para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) no han sido efectivos en la HP-EPID⁵¹. Incluso, 2 ensayos clínicos controlados tuvieron que interrumpirse por resultados desfavorables: un ensayo con riociguat (RISE IIP study) y otro con ambrisentán (ARTEMIS-IPF study), por lo que actualmente se desaconseja su uso en pacientes con HP-EPID^{8,51,53,54}.

En ensayos con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5), como sildenafil, se han obtenido resultados controvertidos, tanto el estudio STEP-IPF como el estudio INSTAGE fallaron en alcanzar su objetivo primario, aunque se observaron beneficios limitados en otros desenlaces^{40,54}.

El único ensayo clínico con resultados positivos hasta la fecha en pacientes con HP-EPID ha sido el estudio INCREASE, en el que se evaluó el treprostinil inhalado a dosis de 72 µg 4 veces al día en pacientes con HP-EPID, observándose una mejoría en la PM6M, en la concentración de NT-proBNP y en la FVC^{8,35,53}. Se especula si dicha mejoría es debida solo a un cambio en el lecho vascular o si podría ser por efecto antifibrótico³³. Actualmente, el treprostinil inhalado solo ha sido aprobado para el tratamiento de la HP-EPID en Estados Unidos^{52,53}. El fármaco se administra mediante un sistema de nebulización ultrasónico a pulsos, cada inhalación equivale a unos 6 µg de treprostinil⁵⁵. La dosis inicial es de 3 inhalaciones en 4 sesiones diarias (excluyendo horas de sueño) y se realiza una subida progresiva limitada por síntomas hasta un objetivo de 9 a 12 inhalaciones por sesión⁵⁵. Los principales efectos secundarios incluyen tos, disnea, alteraciones gastrointestinales y cefalea⁵⁵.

Dado que el treprostinil inhalado todavía no ha sido aprobado para el tratamiento de la HP-EPID en Europa, la guía clínica ESC-ERS recomienda que los pacientes con dicha enfermedad sean tratados en unidades expertas en HP y considerar el empleo de iPDE5 en los

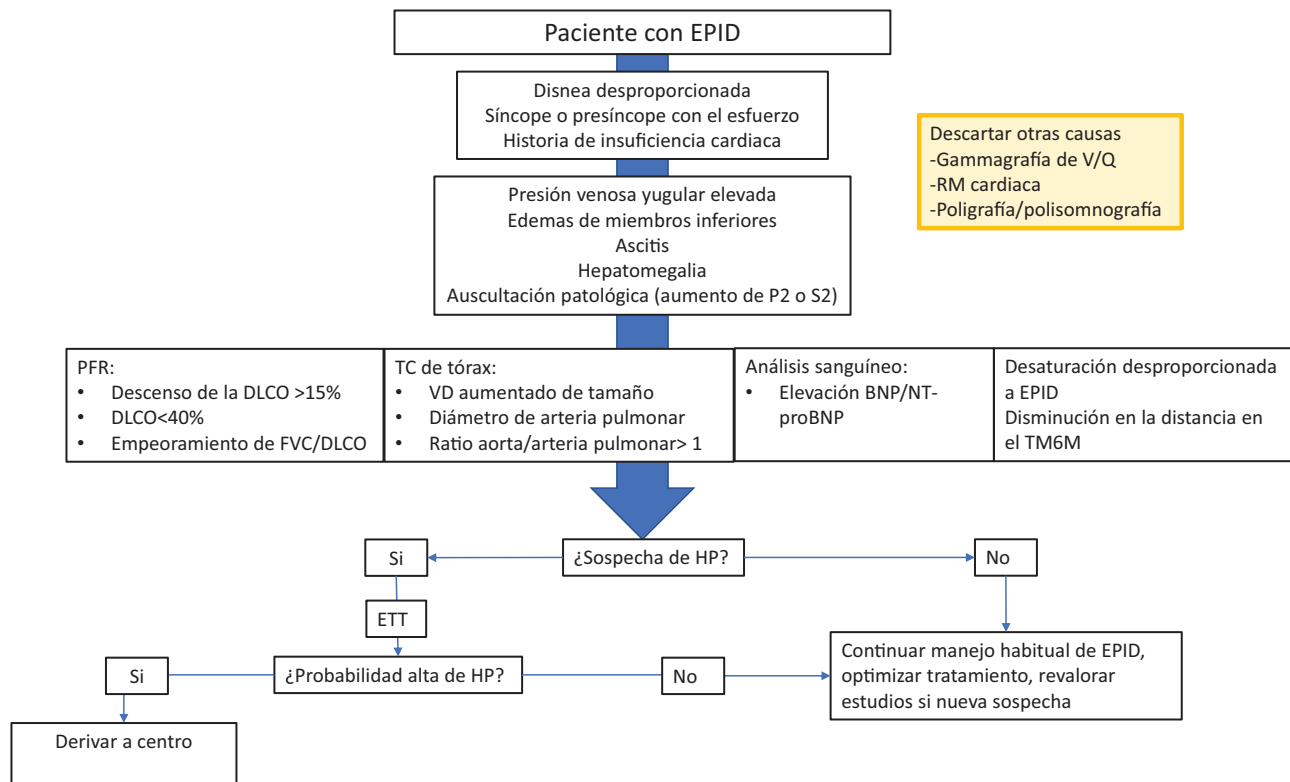


Figura 3. Algoritmo de cribado en hipertensión pulmonar-enfermedad pulmonar intersticial difusa.

BNP: péptido natriurético cerebral; DLCO: difusión de monóxido de carbono; ETT: ecocardiograma transtorácico; NT-proBNP: fracción N-terminal de propéptido natriurético cerebral; PFR: pruebas de función respiratoria; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; V/Q: ventilación/perfusión.

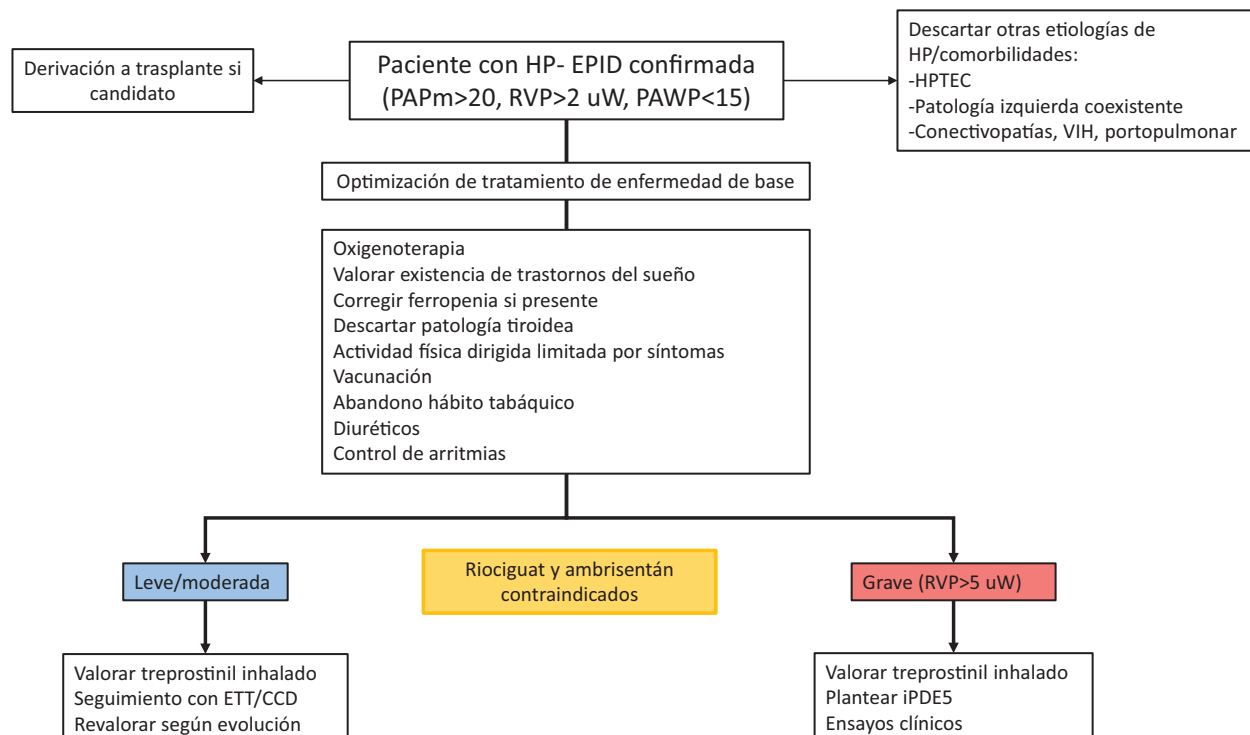


Figura 4. Algoritmo de manejo terapéutico en pacientes con hipertensión pulmonar-enfermedad pulmonar intersticial difusa

CCD: cateterismo cardíaco derecho; ETT: ecocardiograma transtorácico; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; iPDE5: inhibidores de la fosfodiesterasa-5; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAWP: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; UW: unidades Wood; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

pacientes con HP grave (RVP > 5 UW)⁸. No se recomienda el uso de fármacos para la HAP en pacientes con HP no grave (fig. 4).

Dada la ausencia de alternativas terapéuticas en el grupo de pacientes con HP-EPID, en caso de fracaso ventilatorio y/o cardiocirculatorio severos recomendamos individualizar la situación, evitando la intubación orotraqueal (IOT) salvo causa reversible o paciente candidato a trasplante pulmonar^{56,57}.

Trasplante pulmonar

La sospecha de HP por ETT o confirmada mediante CCD en un paciente con EPID es por sí mismo un criterio para inclusión en lista de espera de trasplante pulmonar, por lo que deberá ser la primera consideración a efectuar en los pacientes con HP-EPID, siempre y cuando no existan contraindicaciones absolutas^{40,52,58}.

Financiación

No hemos recibido financiación para el artículo.

Contribuciones de los autores

Francisco León-Román y Beatriz Pintado-Cort: han contribuido por igual en la concepción, diseño y escritura del artículo; Joan Albert Barberà y David Jiménez: escritura y revisión crítica; Jacobo Sellarés-Torres, David Iturbe, Marco López-Zubizarreta, Teresa Peña-Miguel y Diego Durán-Barata: revisión.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés relacionados con este estudio.

Bibliografía

- Margaritopoulos GA, Antoniou KM, Wells AU. Comorbidities in interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160027.
- Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1257–61.
- Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Solomon JJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2012;39:125–32.
- Lee JH, Lee HH, Park HJ, Kim S, Kim YJ, Lee JS, et al. Venous thromboembolism in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, based on nationwide claim data. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17, 17534666231155772.
- Luo Q, Xie J, Han Q, Tang C, Chen X, Wu L, et al. Prevalence of venous thromboembolic events and diagnostic performance of the wells score and revised geneva scores for pulmonary embolism in patients with interstitial lung disease: A prospective study. *Heart Lung Circ*. 2014;23:778–85.
- Alsilmi R. The prevalence of pulmonary embolism in patients with interstitial lung disease: A cross-sectional retrospective study. *Cureus*. 2022;14:e23063.
- Shimoda M, Nunokawa H, Tanaka Y, Morimoto K, Moue I, Yoshimori K, et al. Predictive factors of the presence of pulmonary embolism in patients with interstitial lung disease: Observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103:e36828.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61:2200879.
- Haynes GA, Chandel A, King CS. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Updates in disease, diagnosis, and therapeutics. *Cells*. 2023;12:2394.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543–603.
- Kahn SR, de Wit K. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2022;387:45–57.
- Opitz CF, Meyer FJ. Pulmonary embolism: An update based on the revised AWMF-S2k guideline. *Hamostaseologie*. 2024;44:111–8.
- Takeshita Y, To M, Kurosawa Y, Furusho N, Kinouchi T, Tsushima K, et al. Usefulness of combined measurement of surfactant protein D, thrombin-antithrombin III complex, D-Dimer, and plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex in acute exacerbation of interstitial lung disease: A retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2024;13:2427.
- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Age-adjusted and clinical probability adapted D-Dimer cutoffs to rule out pulmonary embolism: A narrative review of clinical trials. *J Clin Med*. 2024;13:3441.

- Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. en nombre del Panel Multidisciplinar para el Manejo de la TEP. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:246–54.
- Pagkalidou E, Doundoulakis I, Apostolidou-Kiouti F, Bougioukas KI, Papadopoulos K, Tsapas A, et al. An overview of systematic reviews on imaging tests for diagnosis of pulmonary embolism applying different network meta-analytic methods. *Hellenic J Cardiol*. 2024;76:88–98.
- Spampinato MD, Portoraro A, Sofia SM, Luppi F, Benedetto M, D'Angelo L, et al. The role of echocardiography in pulmonary embolism for the prediction of in-hospital mortality: A retrospective study. *J Ultrasound*. 2024;27:355–62.
- Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR); Society Española Internal Medicine (SEMI); Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH); Spanish Society of Cardiology (ESC); Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES); Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:534–47.
- Thomas SE, Weinberg I, Schainfeld RM, Rosenfield K, Parmar GM. Diagnosis of pulmonary embolism: A review of evidence-based approaches. *J Clin Med*. 2024;13:3722.
- Pietrasik A, Kurzyńska P, Szwed P, Jasińska-Gniadzik K, Gąsecka A, Darocha S, et al. Treatment of high- and intermediate-high-risk pulmonary embolism by the Pulmonary Embolism Response Team: Focus on catheter-directed therapies. *Cardiol J*. 2024;31:215–25.
- Brunton N, McBane R, Casanegra AI, Houghton DE, Balanescu DV, Ahmad S, et al. Risk stratification and management of intermediate-risk acute pulmonary embolism. *J Clin Med*. 2024;13:257.
- Hobohm L, Anušić T, Konstantinides SV, Barco S, HoT-PE Investigators. Ambulatory treatment of low-risk pulmonary embolism in fragile patients: A subgroup analysis of the multinational Home Treatment of Pulmonary Embolism (HoT-PE) Trial. *Eur Respir J*. 2020;56:2000663.
- Falsetti L, Guerrieri E, Zaccone V, Viticchi G, Santini S, Giovenali L, et al. Cutting-edge techniques and drugs for the treatment of pulmonary embolism: Current knowledge and future perspectives. *J Clin Med*. 2024;13:1952.
- Rehman A, Bahk J, Baloch HNU, Salman S, Sharma V, Singh A, et al. Association of different anticoagulation strategies with outcomes in patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Cureus*. 2024;16:e61545.
- King CS, Freiheit E, Brown AW, Shlobin OA, Aryal S, Ahmad K, et al. Association between anticoagulation and survival in interstitial lung disease: An analysis of the pulmonary fibrosis foundation patient registry. *Chest*. 2021;159:1507–16.
- Grzešek G, Woźniak-Wisniewska A, Błażejowski J, Górny B, Wołowicz Ł, Rogowicz D, et al. The interactions of nintedanib and oral anticoagulants-molecular mechanisms and clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2020;22:282.
- Ruaro B, Gandin I, Pozzan R, Tavano S, Bozzi C, Hughes M, et al. Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: Tolerability and safety in a real life experience in a single centre in patients also treated with oral anticoagulant therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16:307.
- Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:265–75.
- León-Román F, Pintado-Cort B, Maíz-Carro L, Almonacid-Sánchez C, Mercedes-Noboa E, Rodríguez-Calle C, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an algorithmic approach to diagnosis and management. *J Intern Med*. 2021;289:930–2.
- Kadri AN, Alrawashdeh R, Soufi MK, Elder AJ, Elder Z, Mohamad T, et al. Mechanical support in high-risk pulmonary embolism: Review article. *J Clin Med*. 2024;13:2468.
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, et al. ASPIRE registry: Assessing the spectrum of pulmonary hypertension identified at a Referral centre. *Eur Respir J*. 2012;39:945–55.
- Montani D, Cifrián JM, Rojo RP, Nunes H, Meloni F, Ghio S, et al. Unmet need in pulmonary hypertension-associated interstitial lung disease (PH-ILD): A clinician survey of real-world management of PH-ILD in Europe. *ERJ Open Res*. 2024;10:00039–2024.
- Waxman AB, Elia D, Adir Y, Humbert M, Harari S. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2022;31:210220.
- Cullivan S, Boucly A, Jevnikar M, Lechartier B, Ulrich S, Bertoletti L, et al. ERS International Congress 2023: Highlights from the pulmonary vascular diseases assembly. *ERJ Open Res*. 2024;10:00847–2023.
- Piccarì L, Kovacs G, Jones S, Skaara H, Herms CR, Jeanneret GSB, et al. The European voice of the patient living with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: Diagnosis, symptoms, impacts, and treatments. *Pulm Circ*. 2024;14:e12405.
- Arslan A, Smith J, Qureshi MR, Uysal A, Patel KK, Herazo-Maya JD, et al. Evolution of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: A journey through past, present, and future. *Front Med (Lausanne)*. 2024;10:1306032.
- Andersen CU, Møllemejkær S, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, Simonsen U, Hilberg O. Diagnostic and prognostic role of biomarkers for pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Respir Med*. 2012;106:1749–55.

38. Maher TM. Interstitial lung disease: A review. *JAMA*. 2024;331:1655–65.
39. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53:1801914.
40. Shlobin OA, Shen E, Wort SJ, Piccari L, Scandurra JA, Hassoun PM, et al. Pulmonary hypertension in the setting of interstitial lung disease: Approach to management and treatment. A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's Innovative Drug Development Initiative-Group 3 Pulmonary Hypertension. *Pulm Circ*. 2024;14:e12310.
41. Nemoto K, Oh-Ishi S, Akiyama T, Yabuuchi Y, Goto H, Nonaka M, et al. Borderline pulmonary hypertension is associated with exercise intolerance and increased risk for acute exacerbation in patients with interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2019;19:167.
42. Joseph P, Savarimuthu S, Zhao J, Yan X, Oakland HT, Cullinan M, et al. Noninvasive determinants of pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Pulm Circ*. 2023;13:e12197.
43. Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Ryerson CJ, Guenette JA. Cardiopulmonary exercise testing in patients with interstitial lung disease. *Front Physiol*. 2020;11:832.
44. Averjanovaitė V, Gumbienė L, Zeleckienė I, Šileikienė V. Unmasking a silent threat: Improving pulmonary hypertension screening methods for interstitial lung disease patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023;60:58.
45. Altschul E, Remy-Jardin M, Machnicki S, Sulica R, Moore JA, Singh A, et al. Imaging of pulmonary hypertension: Pictorial essay. *Chest*. 2019;156:211–27.
46. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoepfer MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: A position paper from the Fleischner Society. *Radiology*. 2021;298:531–49.
47. Kato S, Sekine A, Kusakawa Y, Ogura T, Futaki M, Iwasawa T, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance derived right ventricular function in patients with interstitial lung disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:10.
48. Parikh R, Konstantinidis I, O'Sullivan DM, Farber HW. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease: A tool for early detection. *Pulm Circ*. 2022;12:e12141, <http://dx.doi.org/10.1002/pul2.12141>.
49. Rahaghi FF, Kolaitis NA, Adegunsoye A, de Andrade JA, Flaherty KR, Lancaster LH, et al. Screening strategies for pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease: A Multidisciplinary Delphi Study. *Chest*. 2022;162:145–55.
50. Grünig E, Benjamin N, Krüger U, Kaemmerer H, Harutyunova S, Olsson KM, et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:30–6.
51. Fabyan KD, Chandel A, King CS. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Management options to move beyond supportive care. *Curr Pulmonol Rep*. 2023;22:1–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s13665-023-00311-2>.
52. Oldroyd SH, Manek G, Bhardwaj A. Pulmonary hypertension [updated 2024 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482463/>
53. Singh N, Dorfmueller P, Shlobin OA, Ventetulo CE. Group 3 pulmonary hypertension: From bench to bedside. *Circ Res*. 2022;130:1404–22.
54. Kacprzak A, Tomkowski W, Szturmowicz M. Pulmonary hypertension in the course of interstitial lung diseases—a personalised approach is needed to identify a dominant cause and provide an effective therapy. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:2354.
55. Lee C, Hamlyn J, Porcelli J, Schmit A. Practical considerations in the management of inhaled prostacyclin therapy for pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease (WHO group 3). *Respir Med*. 2022;196:106806.
56. Savale L, Weatherald J, Jaïs X, Vuillard C, Boucly A, Jevnikar M, et al. Acute decompensated pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:170092.
57. Shlobin OA, Adir Y, Barbera JA, Cottin V, Harari S, Jutant EM, et al. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. *Eur Respir J*. 2024;64:2401200.
58. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40:1349–79.