

CARACTERÍSTICAS DE LOS  
PACIENTES EN EL  
DIAGNÓSTICO DE  
HIPERTENSIÓN PULMONAR  
(HTP). VALORACIÓN DE  
CREACIÓN DE UNA UNIDAD DE  
HTP

---

**SERVICIO NEUMOLOGÍA**  
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

# PROYECTO FIN DE MÁSTER INICIO A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

---

ALUMNO: SANDRA GARCÍA SÁEZ  
Residente de Neumología

TUTOR: Dr SALVADOR BELLO DRONDA  
Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Miguel Servet

Junio 2012

## INDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	Pag. 5
2. CLASIFICACIÓN.....	Pag 6
3. CLÍNICA.....	Pag 8
4. DIAGNÓSTICO.....	Pag 9
5. TRATAMIENTO.....	Pag 11
6. OBJETIVOS.....	Pag 12
7. MATERIAL Y METODOS.....	Pag 13
8. RESULTADOS.....	Pag 17
9. DISCUSIÓN.....	Pag 23
10. CONCLUSIONES.....	Pag 24
11. BIBLIOGRAFÍA.....	Pag 25

## **LISTADO DE ABREVIATURAS EMPLEADAS**

HTP Hipertensión pulmonar

HAP Hipertensión arterial pulmonar

HPTEC Hipertensión arterial tromboembólica crónica

HAPI Hipertensión arterial idiopática

PAPm Presión arterial pulmonar media

PCP Presión capilar pulmonar o presión pulmonar de oclusión

SEPAR Sociedad española de Neumología y Cirugía Torácica

SEC Sociedad española de Cardiología

VIH Virus de Inmunodeficiencia Humana

HTA Hipertensión arterial

PAPs Presión arterial pulmonar sistólica

VI Ventrículo izquierdo

VD Ventrículo derecho

AI Aurícula izquierda

AD Aurícula derecha

TAPSE Excursión sistólica del anillo tricuspídeo

TEP Tromboembolismo pulmonar

TC Tomografía computerizada

TCAR TC de alta resolución

CF Clase funcional

ECG Electrocardiograma

# INTRODUCCIÓN

La circulación pulmonar presenta unas características muy diferentes a la circulación sistémica, siendo un sistema de baja resistencia y baja presión, con gran distensibilidad vascular y escaso control vasomotor. La resistencia vascular pulmonar está muy disminuida y representa casi un sexto de la resistencia vascular sistémica, siendo la presión arterial media pulmonar en un sujeto sano de 13 mmHg.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el individuo adulto y en situación de reposo se define como la elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mmHg, siendo la presión precapilar normal.

Es una enfermedad infrecuente, progresiva, asociada a mal pronóstico y elevada mortalidad. La supervivencia media tras el diagnóstico en los pacientes no tratados se sitúa en una media inferior a los tres años. La introducción de nuevos tratamiento antihipertensivos pulmonares desde la década de los años noventa, ha mejorado la supervivencia y la esperanza de vida en estos pacientes, pero su pronóstico a largo plazo conlleva una elevada mortalidad próxima al 40 % a los tres años.

La aparición de HAP se asocia a un incremento progresivo de las resistencias vasculares con elevación de la presión vascular en la circulación pulmonar y fallo del corazón derecho y muerte del paciente. La HAP se caracteriza por importantes cambios en la vascularización pulmonar que conducen a un remodelado progresivo de la pared de las arterias pulmonares de mediano y pequeño calibres, apreciándose: fibrosis concéntrica de la íntima, hipertrofia de la capa media, engrosamiento de la adventicia, incremento de la muscularización arteriolar y desarrollo de fenómenos trombóticos locales, con degeneración fibrinoide y reducción del lecho vascular pulmonar.

# CLASIFICACIÓN DE HTP:

**Tabla 1.** Hipertensión arterial pulmonar. Clasificación diagnóstica actualizada Dana Point 2008

<p><b>Grupo 1- Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Idiopática</li><li>2. Heredable<ul style="list-style-type: none"><li>BMPR2</li><li>ALK-1, endoglinina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)</li><li>Desconocido</li></ul></li><li>3. Inducida por fármacos y toxinas</li><li>4. Asociado a HAPA<ul style="list-style-type: none"><li>Enfermedades del tejido conectivo</li><li>Infección por el VIH</li><li>Hipertensión portal</li><li>Enfermedad cardíaca congénita</li><li>Esquistosomiasis</li><li>Anemia hemolítica crónica</li></ul></li><li>5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</li></ol> <p><b>Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVP) y hemangiomatosis capilar (HCP)</b></p> <p><b>Grupo 2 - Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Disfunción sistólica</li><li>2. Disfunción diastólica</li><li>3. Enfermedad valvular</li></ol> <p><b>Grupo 3 - Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li><li>2. Enfermedad pulmonar intersticial</li><li>3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos</li><li>4. Trastorno respiratorio del sueño</li><li>5. Trastornos de hipoventilación alveolar</li><li>6. Exposición crónica a la alta altitud</li><li>7. Anomalías del desarrollo</li></ol> <p><b>Grupo 4 - Hipertensión arterial tromboembólica crónica (HPTEC)</b></p> <p><b>Grupo 5 - Hipertensión pulmonar de mecanismo multifactorial o no aclarado</b></p> <p>Desórdenes:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Hematológicos:</b> desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía</li><li>2. <b>Sistémicos:</b> sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis</li><li>3. <b>Metabólicos:</b> enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos</li><li>4. <b>Otros:</b> obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis</li></ol>
--

De entre las distintas clases de hipertensión pulmonar, las que tienen peor pronóstico, y por consiguiente requieren un proceso diagnóstico y un tratamiento más intensivo, son la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Son los dos únicos grupos que pueden beneficiarse de tratamiento específico de la enfermedad, ya que en los grupos II, III y V el tratamiento se basa en mejorar la patología de base, ya sea cardíaca o pulmonar.

Por lo tanto nos centraremos en los grupos I y IV a lo largo del trabajo.

La Hipertensión arterial pulmonar, HAP (grupo 1) consta de enfermedades heterogéneas que comparten cuadros clínicos y hemodinámicos análogos y cambios patológicos en la microcirculación pulmonar prácticamente idénticos. La hipertensión pulmonar idiopática se corresponde con enfermedades esporádicas, sin ningún antecedente familiar de HAP ni desencadenante conocido. Cuando la HAP se desarrolla en el contexto familiar, se detectan mutaciones de línea germinal en el receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2 en al menos 70 % de los casos. Se han identificado un número de factores de riesgo para el desarrollo de la HAP y se definen como cualquier factor o enfermedad de los que se sospeche que puedan llegar a desempeñar un papel predisponente o facilitador en el desarrollo de la enfermedad.

Representa el tipo de HTP en el que se han producido más avances en cuanto a la comprensión y el tratamiento durante la última década. También es el grupo en el que la hipertensión pulmonar es la esencia de los problemas clínicos y se puede tratar con una terapia específica de fármacos.

La Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, HPTEC (grupo IV), es una de las formas más prevalentes. En estos casos, la enfermedad probablemente comience por lesiones trombóticas o inflamatorias en la vasculatura pulmonar. Una vez que la obstrucción del vaso es suficiente para causar aumentos en la PAP, se inicia un proceso de remodelado vascular pulmonar que autoperpetúa la evolución de la HP. Ciertas enfermedades se asocian a un aumento del riesgo de HPTEC, incluyendo la esplenectomía previa, la presencia de un cortocircuito ventriculoauricular para el tratamiento de la hidrocefalia, desórdenes mieloproliferativos y enfermedades inflamatorias intestinales. Todos los pacientes con HTP inexplicada deberían ser evaluados para confirmar la presencia de la HPTEC; así mismo, los pacientes que sobreviven a una embolia pulmonar aguda deberían tener un seguimiento tras el episodio aguda para detectar signos o síntomas de HPTEC.

Aunque el tratamiento óptimo de estos pacientes es la endarterectomía pulmonar, la terapia específica de fármacos para la HAP (grupo 1) puede desempeñar un papel en los pacientes de la HPTEC, principalmente para tres casos diferentes: si el paciente no es candidato a cirugía, si se considera que el tratamiento preoperatorio es apropiado para mejorar la hemodinámica, y si el paciente se presenta con HTP sintomática residual o recurrente tras la endarterectomía pulmonar.

# CLÍNICA

La sospecha clínica es el primer aspecto a tener en cuenta. Se trata de una enfermedad que, en sus fases iniciales, presenta muy pocos síntomas y la exploración física del paciente suele ser bastante anodina, por lo que es necesario estar atentos para poder sospecharla. En otras ocasiones, la sospecha clínica aparece ante algún hallazgo electrocardiográfico o en la radiografía de tórax de un paciente que se ha realizado estas pruebas por algún motivo ajeno a la sospecha clínica.

La clínica inicial en la mayoría de los pacientes suele ser la disnea de esfuerzo. Otros, aunque con menos frecuencia, presentan síncope o presíncope, cansancio, debilidad, dolor torácico o hemoptisis, aunque la clínica suele ser muy inespecífica. Debido a esta inespecificidad, el diagnóstico suele retrasarse, encontrándose la mayoría de los pacientes en una clase funcional avanzada en el momento del diagnóstico (clase funcional III y IV).

	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA
Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.

*Clasificación de la hipertensión pulmonar modificada según la clasificación funcional de la Asociación Cardíaca Internacional en Nueva York (NYHA), conforme a la IMS en 1998.*

En la exploración física del paciente rara vez aparecen síntomas que orienten al diagnóstico, pero en algunas ocasiones puede detectarse:

- Segundo ruido aumentado en la auscultación cardíaca
- Pulso en el borde paraesternal
- Soplo sistólico de regurgitación tricúspide
- Soplo diastólico de insuficiencia pulmonar
- Signos de insuficiencia cardíaca derecha: edema de miembros inferiores, hepatomegalia, ascitis, ingurgitación yugular o cianosis.



## DIAGNÓSTICO:

Los estudios iniciales que deben solicitarse para llegar a detectar una hipertensión pulmonar son analítica sanguínea con parámetros que indiquen insuficiencia cardiaca (ProBNP) o confirme TVP (Dímero D), electrocardiograma y radiografía de tórax.

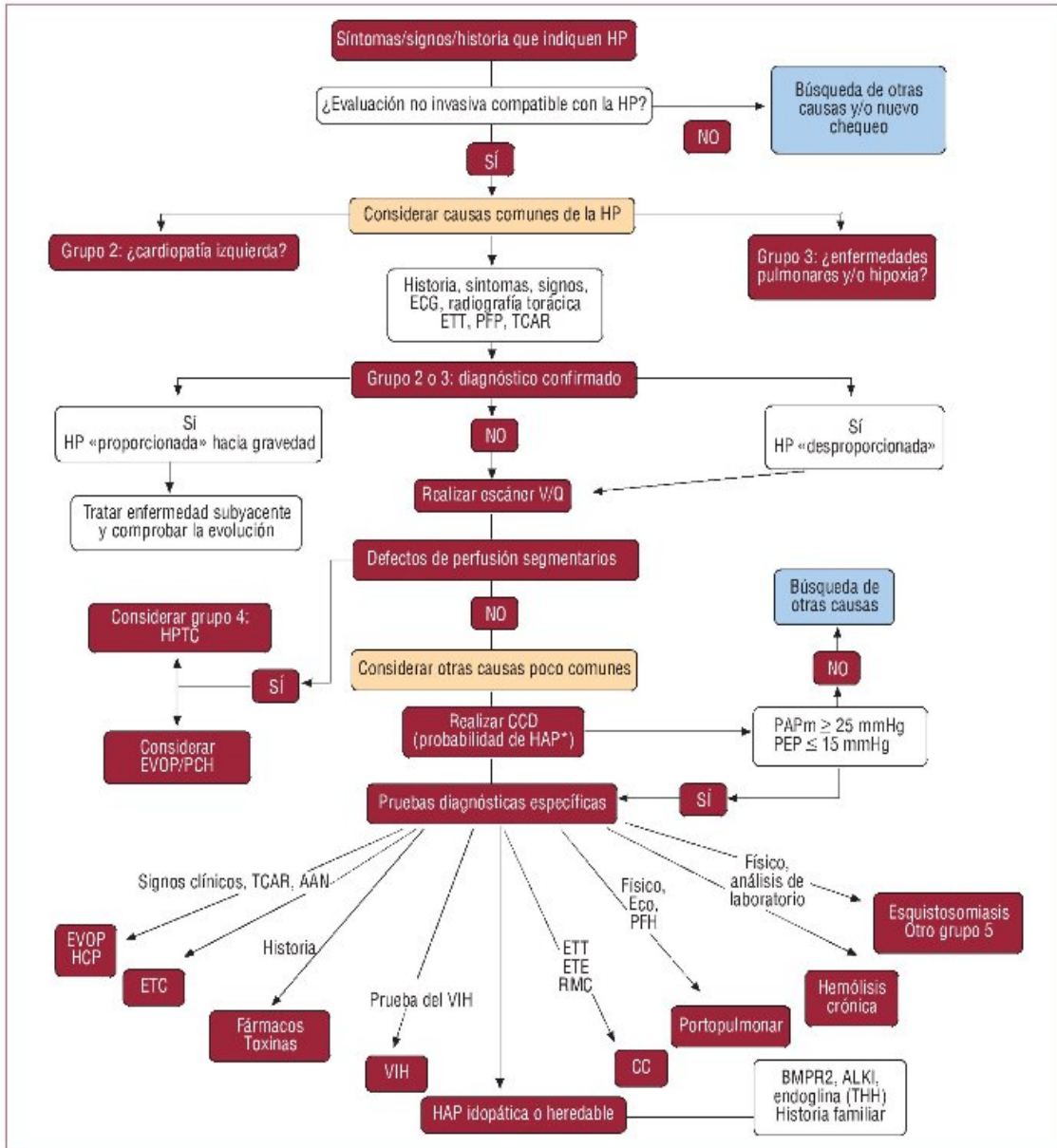
El ecocardiograma es una herramienta diagnóstica fundamental para el diagnóstico de sospecha. Al no ser invasiva, es una prueba excelente para detectar inicialmente una HTP. Con el ecocardiograma puede estudiarse la presión sistólica en la arteria pulmonar (PSP) a través del flujo de regurgitación de la válvula tricúspide. Aplicando el Doppler del ecocardiógrafo se puede estimar la presión en la arteria pulmonar. Se considera que puede existir HP si la PSP es mayor de 36 mmHg, aunque se considera significativa si es superior a 45-50 mmHg, que correspondería a una velocidad de regurgitación tricúspide de 2.8-3.4 m/seg.

Las limitaciones de esta prueba son la presión calculada aumenta con la edad del paciente y con el índice de masa corporal, lo que puede dar lugar a la existencia de falsos positivos.

El cateterismo cardiaco derecho es necesario para confirmar el diagnóstico de la HTP, valorar la gravedad del deterioro hemodinámico y analizar la vasorreactividad de la circulación pulmonar. Esta prueba tiene bajos índices de morbilidad (1.1 %) y mortalidad (0.055%) cuando se lleva a cabo en centros especializados. Las variables que deben registrarse son: presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media, presión auricular derecha, presión de enclavamiento pulmonar y presión del ventrículo derecho. Además debe determinarse el gasto cardiaco, la saturación de oxígeno de la vena cava superior, de la arteria pulmonar y de la sangre arterial sistémica.

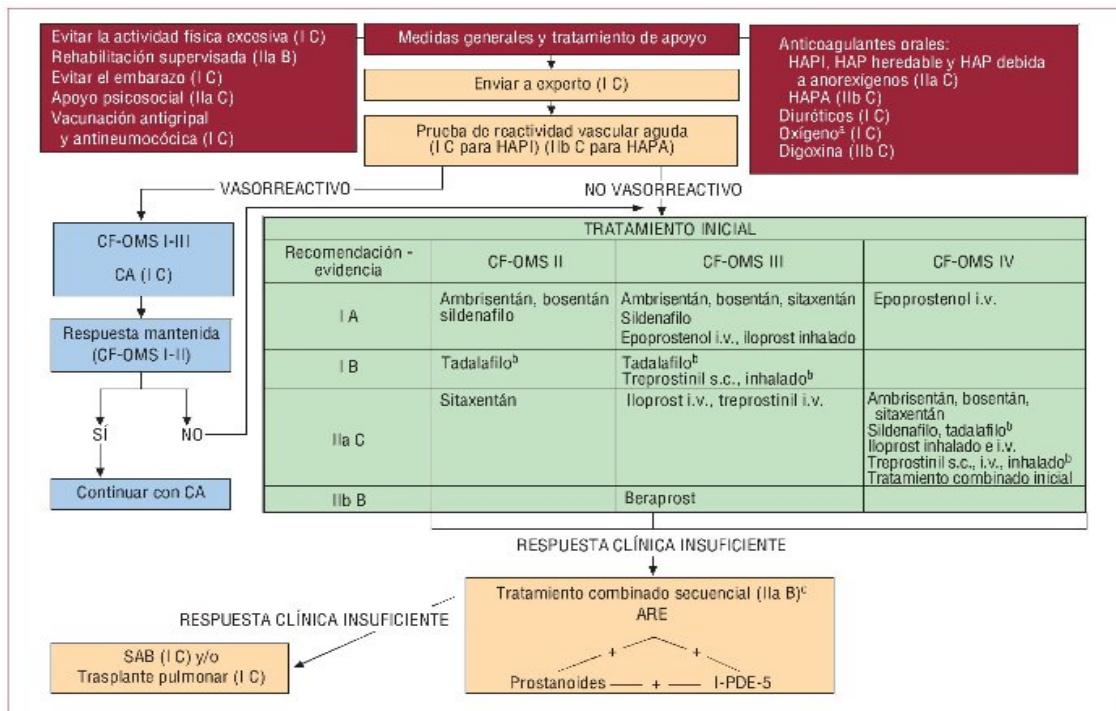
En la HTP, las pruebas de vasorreactividad deben realizarse en el momento del diagnóstico para identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de una terapia a largo plazo con bloqueantes de los canales del calcio. La exposición a vasodilatadores se debe llevar a cabo con fármacos de acción inmediata, seguros y fáciles de administrar, sin efectos sistémicos. Los más utilizados son el óxido nítrico, el epoprostenol intravenoso y la adenosina intravenosa.

# ALGORITMO DIAGNÓSTICO:



Algoritmo diagnóstico tomado de Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2009; 62 (12): 1464.e1-e58

## TRATAMIENTO



Algoritmo diagnóstico tomado de Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2009; 62 (12): 1464.e1-e58

En los últimos años se han producido importantes avances en la atención clínica de la hipertensión pulmonar, especialmente en el tratamiento, que ha dado lugar a una mejoría significativa en las expectativas de supervivencia de los pacientes con las formas más graves de la enfermedad. La disponibilidad de nuevos tratamientos específicos, ha incrementado la supervivencia de estos pacientes en un 20 %, como objetiva el reciente metaanálisis realizado de Galié y cols. Por otra parte, las técnicas quirúrgicas (trasplante pulmonar/ cardiopulmonar/ septostomía) también se han venido perfeccionando, e incluso algunas de ellas – como la tromboendarterectomía- pueden resultar potencialmente curativas en formas seleccionadas de HP tromboembólica.

Este impacto descrito en la supervivencia resulta pues de crucial importancia, al enfrentarnos ante una enfermedad rara y de fatal pronóstico. Además sigue siendo diagnosticada todavía en estadios avanzados (clases funcionales III y IV de la OMS), como demuestran los diversos registros – incluyendo el registro español REHAP-, y para el que no existían fármacos realmente eficaces, exceptuando el epoprostenol y los bloqueantes de los canales de calcio, en los escasos pacientes respondedores a estos.

# OBJETIVOS

En el año 2009 se creó en nuestro hospital la Unidad de Hipertensión Pulmonar (UHTP), formada por los servicios de Neumología y Cardiología.

La HTP, sobre todos las formas HAP y HPTEC, precisa de cuidados de elevado grado de especialización. La creación de la unidad se justifica por los siguientes motivos:

- Es una enfermedad muy poco prevalente. La HTP tiene una prevalencia de 15 casos 1.000.000 de habitantes, con lo que cumple los criterios de enfermedad rara. Se estima que en España pueden presentar HTP entre 600 y 800 personas.
- La HAP y la HPTEC son procesos graves con mortalidad muy elevada.
- La atención adecuada de los pacientes requiere de técnicas y procedimientos diagnósticos y terapéuticos complejos, disponibles sólo en centros específicos.
- Los fármacos específicos disponibles en la actualidad tienen un coste muy elevado, que oscila entre 460 y 23000 euros mensuales, y se administran crónicamente.

Los requisitos que precisa una UHTP, atendiendo a las características de la organización sanitaria en España, son mínimo de dos especialistas que puedan cubrir las necesidades asistenciales; volumen mínimo de 30 pacientes en seguimiento clínico activo; equipamiento y recursos adecuados: ecocardiografía, hemodinámica cardiaca, laboratorio de función pulmonar, prueba de esfuerzo cardiopulmonar, unidad del sueño, servicio de radiodiagnóstico con capacidad para realizar angiografía por tomografía computarizada helicoidal y de alta resolución, medicina nuclear, unidad de cuidados intensivos y unidades de hospitalización de neumología y cardiología.

- En este trabajo, analizamos las características clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad, y si existen diferencias dependiendo del tipo de HAP.
- Además investigamos si ha habido cambios en la cantidad y precocidad en los diagnósticos de la enfermedad desde la creación de la Unidad de Hipertensión Pulmonar.

# MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de todos los casos de hipertensión pulmonar del grupo I y IV de nuestra unidad, con un total de 35 pacientes.

En todos los pacientes incluidos, se siguió el protocolo diagnóstico de hipertensión pulmonar, creado por los servicios de cardiología y neumología en 2008.

- El **estudio inicial** incluye:

- Rx de tórax
- Gasometría arterial
- Perfil bioquímico básico y hematimetría
- ECG: criterios de hipertrofia AD y VD

- **Exploración avanzada no invasiva**. Aquí se incluyen las pruebas que se realizaron en los casos en los que, tras realizar las exploraciones básicas iniciales, se seguía sosteniendo la sospecha de HAP.

○ Ecocardiograma: es la prueba fundamental ante la sospecha clínica de HAP. Tiene una doble misión: confirmar la sospecha de HAP e iniciar la clasificación clínica del caso.

Los objetivos del ecocardiograma son:

1.- Excluir cardiopatía izquierda:

-Valvulopatía significativa

-Miocardiopatía

-Disfunción ventricular sistólica

-Disfunción ventricular diastólica significativa, cuyo diagnóstico es en ocasiones difícil.

2.- Excluir cardiopatía congénita con shunt izquierda-derecha significativo.

Fundamentalmente valorar el septo interauricular, interventricular y el flujo de arteria pulmonar. En casos determinados con ventana ecoica subóptima para una correcta exclusión de cardiopatía congénita es necesario ecocardiograma con suero salino agitado y si es preciso ecocardiograma transesofágico

3-Evaluar la severidad y repercusión en corazón derecho de la hipertensión pulmonar

○ Gammagrafía pulmonar de perfusión: su finalidad es descartar la existencia de TEP crónico como origen de la HAP. Aunque en el TEP agudo actualmente es el angio TC la técnica más utilizada, en el contexto del estudio de HAP se sigue recomendando actualmente el uso de la gammagrafía de ventilación/perfusión como complemento para descartar con seguridad el TEP crónico.

○ TC torácico: TCAR y TC helicoidal arterial pulmonar. Permiten descartar la existencia de enfermedades parenquimatosas pulmonares como origen de la HAP. Además, permiten una imagen cada vez más precisa de casos en los que sospecha CTEPH que permite anticipar la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

○ Valoración funcional pulmonar

- Exploración funcional: espirometría, difusión, volúmenes

- Test de marcha de 6 minutos El test de marcha es una prueba simple, económica, reproducible y está bien estandarizada. Además de la distancia caminada, se registran la disnea durante el ejercicio (escala Borg) y la saturación de O<sub>2</sub> con pulsioxímetro. Una distancia recorrida inferior a 300 m indica un pronóstico deficiente en la HAP.

○ Analítica:

- Determinación de troponina I y pro-BNP

- Serología: VIH, hepatitis B y C

- Hemostasia y Dímero D

- Autoinmunidad:

ANA, ssDNS, dsDNA, Sm , Ro, La, U1-RNP, Jo-1

ANCAs

Scl-70, anticentrómero

AC anticardiolipina, B2 glicoproteína I, AC Antifosfolípido

- Estudio de trombofilia en casos de CTEPH

**- Exploración invasiva:**

○ Cateterismo cardiaco derecho y test de vasorreactividad:

La evaluación hemodinámica del paciente en estudio por HAP es fundamental en el diagnóstico. De su resultado se obtiene información no sólo diagnóstica sino también pronóstica y terapéutica. El estudio se realiza con el paciente ingresado, en situación estable y sin recibir medicación vasodilatadora.

Se realiza cateterismo y medida de presiones con cateter de Swan-Ganz y se mantiene al paciente con monitorización de tensión arterial (invasiva o no invasiva) y de ECG y Pulsioximetría.

Los valores que se obtienen en el cateterismo son:

- Presión auricular derecha media
- Presión ventricular derecha sistólica y telediastólica
- Presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media.
- Presión capilar pulmonar (medida en distintos puntos para descartar enfermedad venooclusiva)
- Saturación de oxígeno sistémica (pulsioxímetro si no se hace cateterismo izquierdo u oximetría en raíz aórtica) y pulmonar (oximetría en arteria pulmonar)
- Gasto cardiaco (termodilución o Fick)
- Resistencia vascular pulmonar
- Indice de resistencia vascular pulmonar
- Gradiente transpulmonar
- Si la PCP es elevada, se realizará cateterismo izquierdo para valorar la PTDVI y el funcionamiento del VI como posible origen de la HAP. Se valorará también la realización de test de sobrecarga de volumen para poner de manifiesto posibles casos de fallo diastólico izquierdo.

○ Test agudo vasodilatador: Se realiza como parte del estudio hemodinámica ya que permite identificar al subgrupo de pacientes que se pueden beneficiar de tratamiento vasodilatador. Se utiliza como fármaco vasodilatador el epoprostenol (Flolan®), por ser titulable y de acción rápida y fugaz. Se administra a dosis progresivas aconsejadas por las directrices de la SEPAR y la SEC hasta:

- Comprobar una respuesta vasodilatadora positiva

-Aparecer efectos secundarios de los fármacos

-Alcanzar dosis máxima sin obtener respuesta.

Se considera que un test de vasorreactividad es positivo si se verifica que se dan las siguientes condiciones (todas): un descenso de PAPm de al menos 10 mmHg quedando la PAPm por debajo de 40 mmHg y con un gasto cardiaco sistémico mantenido o que experimenta un aumento.

En todos los pacientes incluidos en el estudio se siguió el protocolo diagnóstico descrito, incluyendo finalmente a 35 pacientes diagnosticados mediante cateterismo derecho de hipertensión pulmonar de los grupo I y IV.

- Para analizar las características en el momento del diagnóstico, se registra información sobre el tipo de hipertensión pulmonar, clase funcional, clínica, ecocardiograma, test de marcha de 6 minutos y estudio hemodinámico. Se presentan distribución de frecuencias, medidas de tendencia central y se comparan variables cualitativas con Chi-cuadrado y cuantitativas con T de Student a dos colas para datos no apareados. Se realiza análisis de varianza para comparación del conjunto de grupos.
- Para analizar si ha habido cambios en el diagnóstico desde la creación de la Unidad se comparan los diagnósticos de HAP de nuestro servicio desde el año 2000 hasta la actualidad. Se analiza la frecuencia de casos/ año y se comparan los tipos de HAP y sus características clínicas y hemodinámicas. Se analizan las diferencias mediante tablas de contingencia y Chi-cuadrado para variables cualitativas y T de student a dos colas para variables cuantitativas.



## RESULTADOS

- De los 35 casos, 8 eran asociados a conectivopatía (22.9 %), 11 por tromboembolismo pulmonar crónico (31.4%), 3 pacientes con hipertensión portopulmonar (8.6 %) y 13 casos idiopáticos (37.1 %).

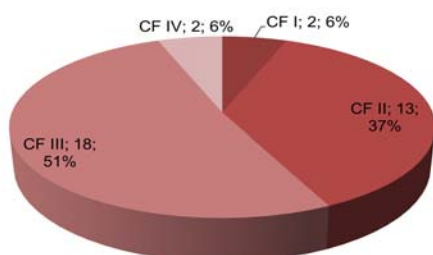
**Tipo HP**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos asociado a conectivopatía	8	22,9	22,9	22,9
idiopática	13	37,1	37,1	60,0
portopulmonar	3	8,6	8,6	68,6
TEP crónico	11	31,4	31,4	100,0
Total	35	100,0	100,0	

**Tabla de contingencia**

			Clase Funcional				Total
			I	II	III	IV	
Tipo HP	asociado a conectivopatía	Recuento	0	1	6	1	8
		% de Tipo HP	,0%	12,5%	75,0%	12,5%	100,0%
		% de Clase Funcional	,0%	7,7%	33,3%	50,0%	22,9%
		% del total	,0%	2,9%	17,1%	2,9%	22,9%
	idiopática	Recuento	2	6	4	1	13
		% de Tipo HP	15,4%	46,2%	30,8%	7,7%	100,0%
		% de Clase Funcional	100,0%	46,2%	22,2%	50,0%	37,1%
		% del total	5,7%	17,1%	11,4%	2,9%	37,1%
	portopulmonar	Recuento	0	2	1	0	3
		% de Tipo HP	,0%	66,7%	33,3%	,0%	100,0%
		% de Clase Funcional	,0%	15,4%	5,6%	,0%	8,6%
		% del total	,0%	5,7%	2,9%	,0%	8,6%
TEP crónico	Recuento	0	4	7	0	11	
	% de Tipo HP	,0%	36,4%	63,6%	,0%	100,0%	
	% de Clase Funcional	,0%	30,8%	38,9%	,0%	31,4%	
	% del total	,0%	11,4%	20,0%	,0%	31,4%	
Total	Recuento	2	13	18	2	35	
	% de Tipo HP	5,7%	37,1%	51,4%	5,7%	100,0%	
	% de Clase Funcional	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	5,7%	37,1%	51,4%	5,7%	100,0%	

**CLASE FUNCIONAL**



Los pacientes se diagnosticaron en fases muy avanzadas de la enfermedad, encontrándose el 57.1 % de los pacientes en clase funcional III y IV en el momento del diagnóstico.

- El síntoma más frecuente en los pacientes fue la disnea progresiva, siendo este el síntoma inicial en el 80 % de los pacientes. Con menos frecuencia los pacientes presentaban síncope o dolor torácico.

			Síntoma inicial					Total
			casual	disnea	disnea y síncope	disnea. Dolor opresivo torácico.	síncope	
Tipo HP	asociado a conectivopatía	Recuento	0	8	0	0	0	8
		% de Tipo HP	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de Síntoma inicial	,0%	28,6%	,0%	,0%	,0%	22,9%
		% del total	,0%	22,9%	,0%	,0%	,0%	22,9%
	idiopática	Recuento	1	10	1	1	0	13
		% de Tipo HP	7,7%	76,9%	7,7%	7,7%	,0%	100,0%
		% de Síntoma inicial	100,0%	35,7%	33,3%	50,0%	,0%	37,1%
		% del total	2,9%	28,6%	2,9%	2,9%	,0%	37,1%
	portopulmonar	Recuento	0	2	0	0	1	3
		% de Tipo HP	,0%	66,7%	,0%	,0%	33,3%	100,0%
		% de Síntoma inicial	,0%	7,1%	,0%	,0%	100,0%	8,6%
		% del total	,0%	5,7%	,0%	,0%	2,9%	8,6%
TEP crónico	Recuento	0	8	2	1	0	11	
	% de Tipo HP	,0%	72,7%	18,2%	9,1%	,0%	100,0%	
	% de Síntoma inicial	,0%	28,6%	66,7%	50,0%	,0%	31,4%	
	% del total	,0%	22,9%	5,7%	2,9%	,0%	31,4%	
Total	Recuento	1	28	3	2	1	35	
	% de Tipo HP	2,9%	80,0%	8,6%	5,7%	2,9%	100,0%	
	% de Síntoma inicial	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	2,9%	80,0%	8,6%	5,7%	2,9%	100,0%	

- En fases avanzadas de la enfermedad, los pacientes pueden presentar signos de insuficiencia cardiaca derecha como edemas, ascitis, hepatomegalia. En nuestra serie, los edemas estaban presentes en el 22.9 % de los pacientes en el momento del diagnóstico.

			Edemas		Total
			no	si	
Tipo HP	asociado a conectivopatía	Recuento	7	1	8
		% de Tipo HP	87,5%	12,5%	100,0%
		% de Edemass	25,9%	12,5%	22,9%
		% del total	20,0%	2,9%	22,9%
	idiopática	Recuento	11	2	13
		% de Tipo HP	84,6%	15,4%	100,0%
		% de Edemass	40,7%	25,0%	37,1%
		% del total	31,4%	5,7%	37,1%
	portopulmonar	Recuento	2	1	3
		% de Tipo HP	66,7%	33,3%	100,0%
		% de Edemass	7,4%	12,5%	8,6%
		% del total	5,7%	2,9%	8,6%
TEP crónico	Recuento	7	4	11	
	% de Tipo HP	63,6%	36,4%	100,0%	
	% de Edemass	25,9%	50,0%	31,4%	
	% del total	20,0%	11,4%	31,4%	
Total	Recuento	27	8	35	
	% de Tipo HP	77,1%	22,9%	100,0%	
	% de Edemass	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	77,1%	22,9%	100,0%	

- Las alteraciones más frecuentes en el ECG fueron la sobrecarga de cavidades derechas, encontrándose estas alteraciones en 15 pacientes. El ECG fue normal en un 28.6 % de los casos.

Tabla de contingencia

			ECG					Total	
			AC*FA	normal	signos de sobrecarga cavidades derechas.	signos de sobrecarga derecha	trastornos inespecíficos de repolarización		
Tipo HP	asociado a conectivopatía	Recuento	1	0	2	1	1	3	8
		% de Tipo HP	12,5%	,0%	25,0%	12,5%	12,5%	37,5%	100,0%
		% de ECG	50,0%	,0%	20,0%	100,0%	6,7%	75,0%	22,9%
		% del total	2,9%	,0%	5,7%	2,9%	2,9%	8,6%	22,9%
	idiopática	Recuento	0	2	2	0	9	0	13
		% de Tipo HP	,0%	15,4%	15,4%	,0%	69,2%	,0%	100,0%
		% de ECG	,0%	66,7%	20,0%	,0%	60,0%	,0%	37,1%
		% del total	,0%	5,7%	5,7%	,0%	25,7%	,0%	37,1%
	portopulmonar	Recuento	0	1	1	0	1	0	3
		% de Tipo HP	,0%	33,3%	33,3%	,0%	33,3%	,0%	100,0%
		% de ECG	,0%	33,3%	10,0%	,0%	6,7%	,0%	8,6%
		% del total	,0%	2,9%	2,9%	,0%	2,9%	,0%	8,6%
TEP crónico	Recuento	1	0	5	0	4	1	11	
	% de Tipo HP	9,1%	,0%	45,5%	,0%	36,4%	9,1%	100,0%	
	% de ECG	50,0%	,0%	50,0%	,0%	26,7%	25,0%	31,4%	
	% del total	2,9%	,0%	14,3%	,0%	11,4%	2,9%	31,4%	
Total	Recuento	2	3	10	1	15	4	35	
	% de Tipo HP	5,7%	8,6%	28,6%	2,9%	42,9%	11,4%	100,0%	
	% de ECG	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	5,7%	8,6%	28,6%	2,9%	42,9%	11,4%	100,0%	

- La radiografía de tórax no mostró alteraciones en 9 de los pacientes, mientras que en 23 casos se apreciaban signos compatibles con HAP, como aumento de los hilios pulmonares o cardiomegalia.

			Rx			Total
			Otras	Compatible con HAP	Normal	
Tipo HP	asociado a conectivopatía	Recuento	2	2	4	8
		% de Tipo HP	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
		% de Rx	66,7%	8,7%	44,4%	22,9%
		% del total	5,7%	5,7%	11,4%	22,9%
	idiopática	Recuento	0	12	1	13
		% de Tipo HP	,0%	92,3%	7,7%	100,0%
		% de Rx	,0%	52,2%	11,1%	37,1%
		% del total	,0%	34,3%	2,9%	37,1%
	portopulmonar	Recuento	0	2	1	3
		% de Tipo HP	,0%	66,7%	33,3%	100,0%
		% de Rx	,0%	8,7%	11,1%	8,6%
		% del total	,0%	5,7%	2,9%	8,6%
TEP crónico	Recuento	1	7	3	11	
	% de Tipo HP	9,1%	63,6%	27,3%	100,0%	
	% de Rx	33,3%	30,4%	33,3%	31,4%	
	% del total	2,9%	20,0%	8,6%	31,4%	
Total	Recuento	3	23	9	35	
	% de Tipo HP	8,6%	65,7%	25,7%	100,0%	
	% de Rx	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	8,6%	65,7%	25,7%	100,0%	

- En el ecocardiograma observamos dilatación del ventrículo derecho en 26 pacientes (74.2 %) y ventrículo derecho hipocontráctil en 16 casos (45.7 %). La afectación del ventrículo derecho es más severa en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a tromboembolismo crónico, aunque los resultados no son estadísticamente significativos.

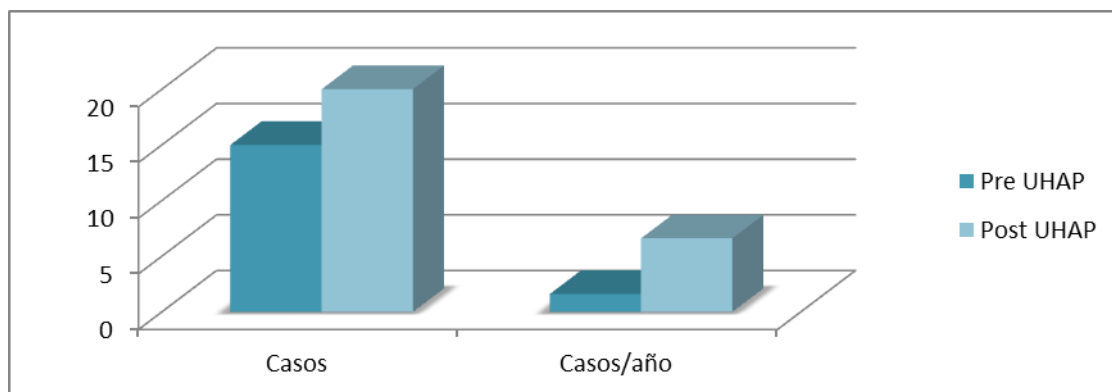
			VD dilat				Total
			I	II	III	no	
Tipo HP	asociado a conectivopatía	Recuento	4	0	1	3	8
		% de Tipo HP	50,0%	,0%	12,5%	37,5%	100,0%
		% de VD dilat	36,4%	,0%	25,0%	33,3%	22,9%
		% del total	11,4%	,0%	2,9%	8,6%	22,9%
	idiopática	Recuento	2	8	0	3	13
		% de Tipo HP	15,4%	61,5%	,0%	23,1%	100,0%
		% de VD dilat	18,2%	72,7%	,0%	33,3%	37,1%
		% del total	5,7%	22,9%	,0%	8,6%	37,1%
	portopulmonar	Recuento	1	0	1	1	3
		% de Tipo HP	33,3%	,0%	33,3%	33,3%	100,0%
		% de VD dilat	9,1%	,0%	25,0%	11,1%	8,6%
		% del total	2,9%	,0%	2,9%	2,9%	8,6%
TEP crónico	Recuento	4	3	2	2	11	
	% de Tipo HP	36,4%	27,3%	18,2%	18,2%	100,0%	
	% de VD dilat	36,4%	27,3%	50,0%	22,2%	31,4%	
	% del total	11,4%	8,6%	5,7%	5,7%	31,4%	
Total	Recuento	11	11	4	9	35	
	% de Tipo HP	31,4%	31,4%	11,4%	25,7%	100,0%	
	% de VD dilat	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	31,4%	31,4%	11,4%	25,7%	100,0%	

			VD hipocontract			Total
			no	si		
Tipo HP	asociado a conectivopatía	Recuento	0	5	3	8
		% de Tipo HP	,0%	62,5%	37,5%	100,0%
		% de VD hipocontract	,0%	27,8%	18,8%	22,9%
		% del total	,0%	14,3%	8,6%	22,9%
	idiopática	Recuento	1	6	6	13
		% de Tipo HP	7,7%	46,2%	46,2%	100,0%
		% de VD hipocontract	100,0%	33,3%	37,5%	37,1%
		% del total	2,9%	17,1%	17,1%	37,1%
	portopulmonar	Recuento	0	2	1	3
		% de Tipo HP	,0%	66,7%	33,3%	100,0%
		% de VD hipocontract	,0%	11,1%	6,3%	8,6%
		% del total	,0%	5,7%	2,9%	8,6%
TEP crónico	Recuento	0	5	6	11	
	% de Tipo HP	,0%	45,5%	54,5%	100,0%	
	% de VD hipocontract	,0%	27,8%	37,5%	31,4%	
	% del total	,0%	14,3%	17,1%	31,4%	
Total	Recuento	1	18	16	35	
	% de Tipo HP	2,9%	51,4%	45,7%	100,0%	
	% de VD hipocontract	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	2,9%	51,4%	45,7%	100,0%	

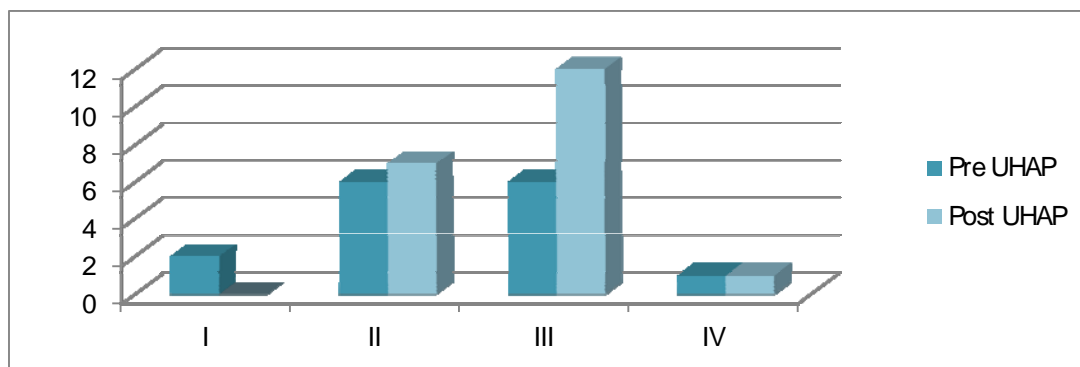
	<b>Idiopática</b>	<b>Conectivopatía</b>	<b>HPTEC</b>	<b>HOPPo</b>
PAPs Eco	66,4 (24,4)	62,5 (14,5)	73,5 (14,3)	76 (27,4)
PAPm	42,4 (14,4)	51,2 (12,3)	48,1 (13,8)	46 (7,5)
GC	5,14 (1,7)	5,3 (1,8)	5,6 (1,6)	4,9 (1,6)
PAD	9,5 (5,9)	7,1 (4,1)	9,5 (5,9)	6 (3,2)
RVP	5,9 (1,3)	7,2 (2,3)	7,01 (3,1)	6,5 (2,1)
T6m	331,7 (108)	261 (131,4)	326,9 (94,3)	367 (55,2)
Pro-BNP	1552 (1246)	1009 (177)	1331 (1159)	612 (108)

- La mediana de presión arterial pulmonar en el cateterismo fue 43.6, con una desviación típica 12.2, lo que supone una hipertensión pulmonar moderada.
- En el análisis por grupos se objetivó un peor test de marcha de 6 minutos en los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a conectivopatía, con una media de 261 m respecto a 331 m en el resto de grupos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas probablemente por el limitado número de pacientes incluidos. Observamos también una tendencia a clase funcional más avanzada en este grupo en el momento del diagnóstico: 12.5 % clase funcional IV y 33% clase III ( $p>0.05$ ).
- En el grupo de HPTEPC encontramos dímero D elevado y ventrículo derecho dilatado de forma severa en el 50% de los pacientes ( $p>0.05$ ), aunque ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística, probablemente por el escaso número de pacientes.

- En el año 2009, se creó en nuestro hospital la Unidad de Hipertensión Pulmonar. Si analizamos los casos diagnosticados, vemos que 15 pacientes se diagnosticaron entre el año 2000 y 2008, mientras que 20 pacientes fueron diagnosticados posteriormente. Por lo tanto, el índice casos/año antes de la UHAP fue 1.6 y después de su creación ascendió a 6.6.



- Antes de la UHAP los tipos más frecuentes fueron hipertensión pulmonar idiopática (40%) y asociada a tromboembolismo crónico (33%); mientras que actualmente son HTP idiopática (35%) y HAP+conectivopatía (30%).



- La clase funcional (CF) en el momento del diagnóstico fue avanzada (III-IV) en un 46% de casos antes de la UHAP y en un 65% en la actualidad, como vemos en el anterior gráfico.
- No hubo diferencias al comparar la CF, clínica inicial, ECG, y tampoco las hubo al analizar el resto de parámetros hemodinámicas ni las características clínicas, test de marcha de minutos ni función pulmonar.

## DISCUSIÓN

Si comparamos nuestro estudio con los datos actuales de REHAP (*registro español de hipertensión arterial pulmonar*) y los datos de REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long Term Disease Management*) no encontramos diferencias en cuanto a incidencia y prevalencia de la enfermedad.

Presentamos porcentajes similares de pacientes en cada grupo de HAP, exceptuando los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (31.4 % en nuestra serie), que posiblemente es más elevada por el seguimiento estricto que realizamos a los pacientes con antecedentes de embolia pulmonar. Estos pacientes son seguidos de forma periódica en la consulta monográfica de circulación pulmonar, realizándose analítica sanguínea, ecocardiograma y TAC torácico de forma periódica, para poder diagnosticar de forma temprana las posibles complicaciones que puedan acontecer.

Aunque el número de pacientes diagnosticados ha aumentado mucho desde la creación de la unidad, los pacientes se siguen diagnosticando de forma muy tardía, por lo que es necesario idear nuevas estrategias que permitan un diagnóstico precoz, y por lo tanto, mejoren el pronóstico sombrío de esta enfermedad.

En nuestro centro, estamos empleando nuevas técnicas que permitan este diagnóstico temprano:

- Seguimiento estrecho en pacientes con tromboembolismo pulmonar.
- Búsqueda activa en pacientes con factores de riesgo: se realiza ecocardiograma y pruebas de función respiratoria anualmente en pacientes con conectivopatías, enfermedad cardíaca congénita y enfermedad hepática.
- Realización de protocolos diagnóstico de HAP en toda disnea de causa no filiada.

## CONCLUSIONES

Determinados grupos de pacientes con HTP parecen tener un comportamiento clínico diferente. Los pacientes con HTP secundaria a conectivopatía tienden a tener una clase funcional y un test de marcha peores que el resto de los grupos. Los pacientes con HTP secundaria a enfermedad tromboembólica parecen presentar mayores cambios en la exploración ecocardiográfica (ventrículo derecho grande e hipocontráctil). Futuros estudios, seguramente multicéntricos e incluyendo un mayor número de pacientes, podrían confirmar estas impresiones si alcanzaran significación estadística.

La existencia de una Unidad de HTP ha permitido el diagnóstico de un mayor número de casos de hipertensión pulmonar, al ser remitidos a la misma más pacientes con sospecha de la enfermedad. Sin embargo, no ha conseguido por el momento tener unos diagnósticos en fases clínicas y funcionales más precoces.



## BIBLIOGRAFÍA

- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S55.
- Nazzareno Galie, Marius M. Hoeper, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62 (12): 1464. e1 – e 58
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:40S.
- Rich S (ed). Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian, France, September 6-10, 1998, co-sponsored by The World Health Organization.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S43.
- 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.
- Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1088.
- Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100:520.
- Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, et al. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44:1502.
- Friedman WF. Proceedings of National Heart, Lung, and Blood Institute pediatric cardiology workshop: pulmonary hypertension. *Pediatr Res* 1986; 20:811.
- Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9:787.
- Hyduk A, Croft JB, Ayala C, et al. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005; 54:1.

- Abramowicz MJ, Van Haecke P, Demedts M, Delcroix M. Primary pulmonary hypertension after amfepramone (diethylpropion) with BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2003; 22:560.
- Rich S, Rubin L, Walker AM, et al. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117:870.
- Schaiberger PH, Kennedy TC, Miller FC, et al. Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of "crank" methamphetamine. *Chest* 1993; 104:614.
- Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:194.
- Nichols WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15:277.
- Deng Z, Haghghi F, Helleby L, et al. Fine mapping of PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1055.
- Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67:737.
- International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26:81.
- Grünig E, Janssen B, Mereles D, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000; 102:1145.
- Newman JH, Wheeler L, Lane KB, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345:319.