



Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina.

Departamento de Farmacología y Fisiología

Estudio sistemático de una población de pacientes con Hipertensión Pulmonar

TESIS DOCTORAL

Raquel Ridruejo Sáez

Zaragoza 2008

Estudio sistemático de una población de pacientes con Hipertensión Pulmonar

Memoria presentada por

Raquel Ridruejo Sáez

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía
por la Universidad de Zaragoza

DIRIGIDO POR LOS DOCTORES:

PEDRO SERRANO AISA
MD, PhD, FESC.

MIGUEL A. SUAREZ PINILLA
MD, PhD.

ISAAC PASCUAL CALLEJA
MD, PhD

Facultad de Medicina
Universidad de ZARAGOZA
Departamento de FARMACOLOGÍA y FISIOLOGÍA

Los Doctores:

PEDRO SERRANO AISA
MD, PhD, FESC.

MIGUELA. SUAREZ PINILLA
MD, PhD.

ISAAC PASCUAL CALLEJA
MD, PhD.

ACREDITAN: Que D^a. Raquel Ridruejo Sáez ha realizado bajo su dirección, la memoria de esta tesis doctoral titulada:

Estudio sistemático de una población de pacientes con Hipertensión Pulmonar

La originalidad del trabajo, el riguroso estudio clínico, así como la extensa revisión bibliográfica realizada, permiten considerarlo adecuado para su presentación como trabajo de Tesis Doctoral para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Zaragoza a,
a 30 de abril de dos mil ocho.

PEDRO SERRANO AISA
MD, PhD, FESC.

MIGUEL. A. SUAREZ PINILLA
MD, PhD.

ISAAC PASCUAL CALLEJA
MD, PhD.

A Juan Carlos: por los cientos de horas robadas.

**Sin su amor, su comprensión y su apoyo, nada de esto
hubiera sido posible.**

AGRADECIMIENTOS:

A mis Directores por el continuo apoyo, estímulo y dedicación a lo largo de este tiempo de trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Medicina Intensiva del H.C.U. de Zaragoza por su colaboración y enseñanzas a lo largo de estos años, especialmente a la Dra. Begoña Zalba por la confianza depositada y su apoyo continuo. Gracias por creer en mí.

A todo el departamento de Fisiología de Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza (María, Mónica, Conchi, Milagros, Marisol) por la ayuda prestada en el trabajo de campo y en especial a las doctoras Beatriz Puisac y M^o Pilar Ribate y al técnico de laboratorio Jesús Legarreta, sin cuya colaboración hubiera sido imposible realizar esta tesis.

Al Servicio de Cardiología del H.C.U. de Zaragoza y a su Sección de Ecocardiografía. En especial al Dr. Mariano González, por permitir el acceso a la base de datos ecocardiográficos. También a la Sección de Hemodinámica y a la Sección de Arritmias por su inestimable ayuda.

A todos los miembros del Servicio de Neumología del H.C.U. en especial a la Dra. Carmen Tarancón y al Dr. Alfonso Pérez Trullén por facilitar el acceso a las pruebas funcionales respiratorias, y a la enfermera Pilar por su constante disponibilidad y dedicación a la hora de realizarlas.

Al Servicio de Radiología, Servicio de Medicina Nuclear y Servicio de Radiología Intervencionista del H.C.U. por su colaboración a la hora de llevar a cabo estudios diagnósticos.

A la Enfermera Raquel por su ayuda desinteresada en la obtención de

muestras.

A Elena Aguas, por su aportación en el inicio del trabajo de campo.

A mi familia, por el estímulo y apoyo recibidos a lo largo de mi vida, que me ha hecho llegar hasta aquí.

Gracias a todos ellos.

ÍNDICE

Índice	1
Abreviaturas y signos	9
1.-INTRODUCCIÓN	13
1.1- HISTORIA	15
1.2.- PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	18
1.3.- HISTOPATOLOGÍA	21
1.4.- GENÉTICA	26
1.5.- CLASIFICACIÓN	30
1.6.- DIAGNÓSTICO	32
1.6.1.-SOSPECHA CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR	33
1.6.2.- DETECCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR	34
1.6.2.1.- Radiografía de tórax	36
1.6.2.2.- Electrocardiograma	36
1.6.2.3.- Ecocardiografía	37
1.6.2.4.- Ecocardiografía transesofágica	42
1.6.2.5.- Ecocardiografía de ejercicio	43
1.6.3.- CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LA CLASE CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR	44
1.6.3.1.- Determinaciones analíticas	44
1.6.3.2.- Ecografía abdominal y doppler de la vana porta	45
1.6.3.3.- Exploración funcional respiratoria	45
1.6.3.4.- Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión	48
1.6.3.5.- Tomografía axial computerizada.(TAC)	49
1.6.3.6.- Resonancia magnética nuclear (RMN)	51
1.6.3.7.- Biopsia pulmonar	51
1.6.4.- EVALUACIÓN FUNCIONAL Y HEMODINÁMICA	52

1.6.4.1.- Valoración del estado funcional.....	52
1.6.4.2.- Valoración hemodinámica.....	55
1.6.4.3.- Valoración de la severidad.....	60
1.6.4.4.- Valoración de la respuesta al tratamiento.....	61
1.7.-TRATAMIENTO.....	63
1.7.1.- Medidas generales.....	64
1.7.2.- Anticoagulación.....	67
1.7.3.- Oxigenoterapia.....	69
1.7.4.- Diuréticos.....	70
1.7.5.- Digital y dobutamina.....	71
1.7.6.- Calcioantagonistas.....	72
1.7.7.- Prostanoides.....	73
1.7.8.- Antagonistas de los receptores de endotelina.....	81
1.7.9.- Antagonistas selectivos de los receptores ET _A de la endotelina.....	86
1.7.10.- Inhibidores de las fosfodiesterasas.....	89
1.7.11.- Tratamiento combinado.....	93
1.7.12.- Nuevos tratamientos.....	95
1.7.13.- Tratamiento no farmacológico.....	98
1.8.- PRONÓSTICO.....	100
2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	100
3.-PACIENTES Y MÉTODOS.....	107
3.1.- PACIENTES.....	107
3.1.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	107
3.1.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	107
3.1.3.- TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	107
3.2.- MÉTODOS.....	108
3.2.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	108

3.2.1.1.- Electrocardiograma.....	109
3.2.1.2.- Radiografía de tórax.....	109
3.2.1.3.- Analítica completa: hemograma, bioquímica, coagulación, serologías virales, autoanticuerpos y función renal.....	109
3.2.1.4.- Gasometría arterial.....	109
3.2.1.5.- Estudio Genético.....	109
3.2.1.6.- Test 6 minutos.....	118
3.2.1.7.- Función respiratoria con DLCO y test broncodilatador.....	121
3.2.1.8.- TAC torácico.....	121
3.2.1.9.- Gammagrafía de ventilación-perfusión.....	121
3.2.1.10.- Cateterismo de cavidades derechas, test de vasorreactividad, doppler de extremidades inferiores, arteriografía, ecografía abdominal u otras pruebas si se consideran necesarias.....	121
3.2.2.- VARIABLES DEL ESTUDIO.....	122
3.2.2.1.- Datos basales.....	122
3.2.2.2.- Datos del seguimiento.....	123
3.3.- ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	125
4.-RESULTADOS.....	127
4.1.- DESCRIPCIÓN INICIAL DE LA POBLACIÓN.....	129
4.1.1.- Datos sociodemográficos.....	129
4.1.2.- Factores de riesgo cardiovascular.....	130
4.1.3.- Antecedentes cardiovasculares.....	132
4.1.4.- Antecedentes neumológicos.....	134
4.1.5.- Otros antecedentes.....	134
4.1.6.- Ingresos previos relacionados con la Hipertensión pulmonar.....	135
4.2.- DATOS EN EL MOMENTO DE INICIO DE NUESTRO ESTUDIO (1ª VISITA).....	136

4.2.1.- Datos clínicos.....	136
4.2.2.- Tratamiento habitual.....	139
4.2.3.- Servicio responsable del paciente.....	140
4.2.4.- Diagnóstico etiológico de sospecha.....	140
4.2.5.- Primer test de la marcha de los 6 minutos.....	142
4.3.- SEGUIMIENTO.....	144
4.3.1.- Duración.....	145
4.3.2.- Ingresos durante el seguimiento.....	145
4.3.3.- Causa del fin del seguimiento.....	146
4.4.4.- pruebas realizadas.....	147
4.4.4.1.- Electrocardiograma.....	148
4.4.4.2.- Radiografía de tórax.....	149
4.4.4.3.- Analítica.....	149
4.4.4.4.- Estudio genético.....	152
4.4.4.5.- Ecocardiograma.....	154
4.4.4.6.-TAC torácico.....	169
4.4.4.7.- Gammagrafía de ventilación/perfusión y otras pruebas relacionadas con la enfermedad tromboembólica.....	170
4.4.4.8.-Estudio de función respiratoria con DLCO y test broncodilatador.	171
4.4.4.9.- Cateterismo de cavidades derechas y test de vasorreactividad.....	177
4.4.4.10.- Otras.....	182
4.4.- SEGUNDA VISITA.....	183
4.4.1.- Datos clínicos.....	183
4.4.2.- Cambios de tratamiento.....	184
4.4.3.- Segundo test de la marcha de los 6 minutos.....	191
4.4.4.- Diagnóstico final.....	202
5-DISCUSIÓN.....	207

5.1.- PACIENTES Y MÉTODOS	209
5.1.1.- Pacientes.....	209
5.1.2.- Métodos.....	211
5.2.- RESULTADOS	215
5.2.1.- Descripción inicial de la población.....	215
5.2.1.1.- Datos sociodemográficos.....	215
5.2.1.2.- Factores de riesgo cardiovascular.....	216
5.2.1.3.- Antecedentes cardiovasculares.....	218
5.2.1.4.- Datos neumológicos.....	221
5.2.1.5.- Tromboembolismo pulmonar	227
5.2.1.6.- Enfermedades del Tejido conectivo.....	228
5.2.1.7.- Hipertensión portopulmonar.....	229
5.2.1.8.- Enfermedades tiroideas.....	230
5.2.2.- Datos en el momento de inicio del estudio.....	232
5.2.3.- Seguimiento.....	235
5.2.3.1.- Ingresos, finalización de seguimiento y mortalidad.....	236
5.2.3.2.- Pruebas realizadas.....	237
5.2.3.2.1.- Datos electrocardiográficos.....	237
5.2.3.2.2.- Datos ecocardiográficos.....	240
5.2.3.2.3.- Datos hemodinámicos.....	245
5.2.3.2.4.- Estudio genético.....	250
5.2.4.- Segunda visita.....	253
5.2.4.1.- Datos clínicos.....	253
5.2.4.2.- Tratamientos.....	258
5.2.4.3.- Test de los 6 minutos.....	264
5.2.4.4.- Etiologías finales.....	269
6.-CONCLUSIONES	275
7.-BIBLIOGRAFÍA	279

ABREVIATURAS

A

AD: Aurícula derecha.

AI: Aurícula izquierda.

B

BCRDHH: Bloqueo completo de rama derecha del haz de Hiss.

BCRIHH: Bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss.

C

CVF: Capacidad vital forzada.

CO₂: dióxido de carbono.

D

DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono.

DTDVD: Diámetro telediastólico del VD.

DTDVI: Diámetro telediastólico del VI.

DTSVD: Diámetro telesistólico del VD.

DTSVI: Diámetro telesistólico del VI.

E

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ETC: Enfermedad de tejido conectivo.

ETE: ecocardiograma transesofágico.

ETT: ecocardiograma transtorácico.

EVO: enfermedad venooclusiva.

F

FA: Fibrilación auricular.

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer minuto.

Abreviaturas 10

FEy: Fracción de eyección del VI.

H

HTP: Hipertensión pulmonar.

HC: hemangiomatosis capilar.

HPPEC: Hipertensión tromboembólica crónica.

HTPS: Hipertensión pulmonar sistólica.

I

IAM: Infarto Agudo de Miocardio.

IMC: Índice de Masa Corporal.

IM: Insuficiencia mitral.

IT: Insuficiencia tricúspide.

K

KCO: DLCO en función del volumen alveolar.

L

O₂: Oxígeno.

P

PAP: Presión arterial pulmonar.

PAPm: Presión arterial pulmonar media.

PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

PFP: pruebas de función pulmonar.

PP: Pared posterior del VI.

PSAP: Presión sistólica en arteria pulmonar.

PSVD: Presión sistólica de ventrículo derecho.

T

TACAR: Tomografía axial computerizada de alta resolución.

TAP: Tiempo de aceleración pulmonar.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

TIV: Tabique interventricular.

V

VI: Ventrículo izquierdo.

VD: Ventrículo derecho.

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- HISTORIA

La hipertensión pulmonar (HTP) ha sido motivo de estudio desde hace más de un siglo. Fue Ernest Von Romberg en 1891, el primero en describir las alteraciones morfológicas de esta enfermedad en una autopsia, describiéndola como esclerosis vascular pulmonar (1).

En 1901, el doctor Abel Ayerza describía asociación de la esclerosis de la arteria pulmonar con el síndrome de cianosis crónica, disnea y policitemia. Fue denominado Síndrome de Ayerza por el doctor F.C. Arrialla (2).

Los primeros casos de lo que luego fue hipertensión pulmonar se atribuyeron a la endarteritis sífilítica y las teorías acerca de la implicación de las espiroquetas en el desarrollo de la enfermedad de Ayerza progresaron en el tiempo hasta que Brenner en 1931 implicara la vasorreactividad de los vasos pulmonares en el desarrollo del morbo (3).

Durante los años treinta se prodigaron los estudios postmortem de los vasos pulmonares, pero fue durante los años cuarenta cuando se avanzó en el conocimiento de los aspectos funcionales, mediante experimentos en gatos y otros animales, demostrando que la hipoxia aguda inducía vasoconstricción pulmonar (4,5).

Ya en los años cincuenta, Dresdale, Michton y Schultz profundizaron en el estudio de la vasorreactividad pulmonar, poniendo de manifiesto la mejora que la tolazolina producía en pacientes con hipertensión pulmonar (6).

Harris, mediante estudios realizados con acetilcolina intravenosa, demostró que dicho fármaco carecía de efecto en el territorio pulmonar con presión normal pero que inducía vasodilatación si el tono pulmonar estaba incrementado, lo cual se conseguía experimentalmente mediante la inhalación de una mezcla de aire hipóxico (7).

También Wood (8) realizó importantes experimentos induciendo vasodilatación pulmonar mediante la infusión de acetilcolina en pacientes con estenosis mitral, introduciendo la teoría de la vasoconstricción como mecanismo patogénico de la hipertensión pulmonar.

En los años sesenta, surge un nuevo interés por esta patología debido al brote epidemiológico de hipertensión pulmonar secundaria a la ingesta del anorexígeno aminorex. El aminorex fumarato (2 amino 5 fenil 2 oxazolina) es un derivado catecolamínico que se vendía como supresor del apetito e inducía una descarga de noradrenalina en la terminación nerviosa elevando los niveles de serotonina en la circulación sistémica (9). Las lesiones a nivel de la vasculatura pulmonar de los pacientes fallecidos por hipertensión pulmonar inducida por aminorex, eran similares a las desarrolladas en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Además la enfermedad no se desarrollaba en todos los pacientes que habían consumido el fármaco, lo que hacía pensar en la predisposición individual subyacente, a pesar de que el mecanismo patogénico último nunca se conoció (10).

La primera reunión mundial para tratar el tema se desarrolló en Génova en 1973 promovido por el evento epidemiológico del aminorex.

Posteriormente la OMS organizó una reunión de expertos en hipertensión pulmonar, que supuso la creación del Registro Nacional Americano en 1981. Este registro está compuesto por tres núcleos: uno estadístico y epidemiológico, otro centrado en la patología y otro compuesto por 32 centros clínicos, cuya misión era caracterizar de manera adecuada la enfermedad (11).

En España hubo otro brote epidemiológico de casos de hipertensión pulmonar reaccionados con el Síndrome del aceite tóxico en 1981.

La segunda reunión promovida por la OMS fue la de Evian en Francia en 1998. Allí se realizó un documento de consenso fundamental en la clasificación y manejo de la hipertensión pulmonar. En rasgos generales, se hacían 5 grupos: Hipertensión pulmonar arterial, Hipertensión pulmonar venosa, Hipertensión pulmonar arterial asociada a alteraciones del sistema respiratorio y con hipoxemia, Hipertensión arterial pulmonar causada por enfermedad trombótica crónica ó enfermedad embólica y Hipertensión arterial pulmonar provocada por alteraciones de la vasculatura pulmonar (11).

En los últimos años ha habido importantes avances en el conocimiento de

la genética y la biopatología de la hipertensión pulmonar, teniendo como resultado la aparición de nuevos tratamientos. Por este motivo, en el año 2003 se llevó a cabo en Venecia, el tercer Simposium Mundial de Hipertensión Arterial Pulmonar, para actualizar las recomendaciones diagnóstico-terapéuticas y modificar algunos aspectos de la clasificación de Evian.

En este año 2008, se ha producido una nueva reunión a nivel mundial en Dana Point cuyos resultados están aún por publicar.

1.2.- PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La circulación pulmonar es diferente a la sistémica en varios aspectos. Anatómicamente las arteriolas pulmonares carecen de una gruesa capa muscular lisa, que da lugar a un lecho vascular pulmonar de muy baja resistencia al flujo en reposo, pudiéndose reducir aún más ante situaciones en las que el flujo pulmonar aumente, como en el ejercicio. Por otro lado, la diferencia fisiológica fundamental es la presencia de un reflejo vasoconstrictor ante la hipoxia en el lecho pulmonar, en contraste con la circulación sistémica, en la que la hipoxia produce vasodilatación por la autorregulación de los distintos órganos.

La Hipertensión pulmonar es una enfermedad que se caracteriza por afectar a las arterias pulmonares de pequeño calibre, y que provoca el adelgazamiento y estrechamiento del lecho vascular conduciendo hacia un incremento de la resistencia vascular pulmonar. Esto acaba repercutiendo sobre el ventrículo derecho, acostumbrado a trabajar a menores presiones.

El incremento de la resistencia vascular pulmonar es debida a un triple mecanismo: vasoconstricción, trombosis y remodelado de la pared vascular pulmonar (12).

La patogénesis de la hipertensión pulmonar es compleja y en ella concurren factores genéticos (que explican la susceptibilidad individual) y factores exógenos desencadenantes (fármacos, virus, tóxicos, etc). El vaso pulmonar está alterado en sus componentes. La luz vascular presenta una diátesis protrombótica, el endotelio produce un exceso de vasoconstrictores y las células musculares lisas están despolarizadas y cargadas de calcio por alteraciones en los canales de potasio voltaje dependientes. Todos estos cambios producen aumento del tono vasomotor e inducen proliferación celular que determinan los típicos cambios obliterativos observados en el árbol vascular pulmonar. En la mayoría de las formas de hipertensión pulmonar se describe proliferación de células endoteliales dando lugar a lesiones plexiformes. El estímulo inicial que condiciona esta proliferación endotelial es

desconocido, pero parecen estar implicados la hipoxia, el estrés de la pared (shear stress), la inflamación y la respuesta a drogas o toxinas, todo ello bajo el amparo de la susceptibilidad genética (13-17). Dentro de las lesiones plexiformes de pacientes con HTP idiopática se han encontrado defectos en diferentes genes supresores de crecimiento, como el receptor 2 del factor de crecimiento Beta (TGF- β) y el gen relacionado con la apoptosis, Bax (18).

En el 30% de las lesiones plexiformes se describe una mutación del receptor tipo 2 del factor de crecimiento tipo beta (TGF- β R2). Más allá, en el 90% de las lesiones plexiformes no se expresa el TGF- β R2, a diferencia de la elevada expresión que tiene en las células endoteliales fuera de estas lesiones.

En este sentido, se ha propuesto la hipótesis de que determinadas mutaciones somáticas en genes reguladores del crecimiento induzcan la proliferación, a modo de expansión clonal, de las células endoteliales que contribuyan a la formación de lesiones plexiformes y a la obliteración vascular (18).

También en los pacientes con HTP idiopática se ha relacionado el herpes virus humano tipo 8, con el crecimiento monoclonal de las células endoteliales de las lesiones plexiformes (19). En los pacientes con HTP se describen otros disturbios inmunológicos, así como la presencia en sus sueros de autoanticuerpos circulantes, incluidos los antinucleares, y niveles circulantes elevados de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y IL-6, que hacen relevante la posibilidad del importante papel que juega la inflamación en la fisiopatología de esta enfermedad, especialmente en la relacionada con conectivopatías y la infección por el VIH (20).

La adventicia presenta remodelado excesivo, que se asocia con hiperactividad de metaloproteinasas y elastasas (14). Existe una mayor producción de matriz extracelular (colágeno, elastina, fibronectina y tenascina). Además, las metaloproteinasas vasculares pueden promover vasoconstricción. En la hipertensión pulmonar la actividad de las plaquetas está aumentada con incremento de la actividad de serotonina, inhibidor del activador del plasminógeno y fibrinopéptido A y disminución de los niveles de trombosmoduli-

-na (21). Es frecuente observar la formación de trombos in situ en las arteriolas pulmonares. Es difícil determinar si este estado protrombótico es primario ó secundario, pero lo que no hay duda es de que la trombosis contribuye a la progresión de la enfermedad (22).

Trabajos continuos en el rol de la serotonina como mitógeno celular han mostrado que la internalización de la 5 H-T (5 hidroxitriptamina o serotonina) por el transportador de la serotonina conduce a la activación de la cascada MAPK que finalmente conduce a la proliferación celular (23).

La disfunción endotelial que se observa en la hipertensión pulmonar se expresa con un desequilibrio entre vasodilatadores, como prostaciclina (PGI₂), óxido nítrico (NO) y péptido intestinal activo (VIP), y vasoconstrictores, como tromboxano A₂ y endotelina ET-1. La endotelina es un vasoconstrictor y mitógeno potente. Existe una mayor expresión de ET-1 en las células del endotelio vascular pulmonar, lo que sugiere que la producción local de ET-1 puede contribuir a la patogenia de la hipertensión pulmonar idiopática (24).

Muy recientemente ha cobrado gran interés el estudio de las vías metabólicas que incluyen unas pequeñas proteínas citoplasmáticas, las proteínas G, fundamentalmente en la vía de la Rho-Kinasa, que está fuertemente implicada en la vasoconstricción arterial (25).

En un intento de vincular todas las observaciones biopatológicas previamente expuestas, cabría especular, desde un punto de vista conceptual, que la génesis de la hipertensión pulmonar parece requerir un genotipo permisivo, un fenotipo susceptible (disfunción endotelial) y, en muchos casos, un agente externo desencadenante (26).

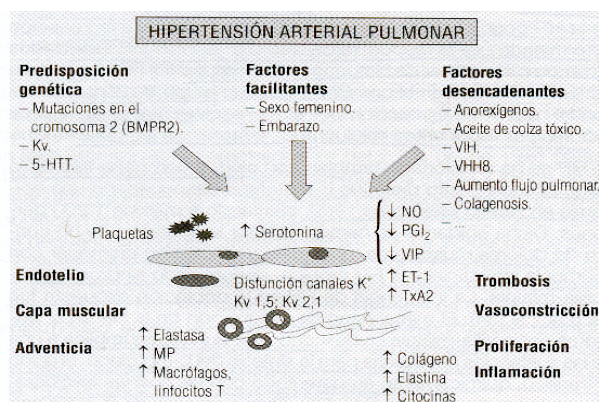


Figura 1: Fisiopatología de la hipertensión pulmonar.

1.3.- HISTOPATOLOGÍA

Según la clasificación de Evian (27), que está basada en la etiología, la presentación clínica y los datos funcionales, se asume que todos los subtipos de HTP tienen un patrón común de lesiones patológicas. Sin embargo distintos estudios morfométricos muestran claras diferencias en la distribución, extensión y prevalencia de las lesiones arteriales dependiendo de la etiología (28,29). De hecho, en algunos casos de HTP, la afectación es tal que las venas y vénulas pulmonares muestran engrosamiento e incluso arterialización de la íntima y de la media (30).

Se describen unos hallazgos comunes presentes en todos los tipos de HTP independientemente de la etiología que son fundamentalmente: la hipertrofia del ventrículo derecho, la dilatación y aparición de ateromas en la íntima y la hipertrofia de la muscular media y de la elástica de las arterias pulmonares (29). Aunque el engrosamiento de la íntima y la media pueden aparecer como hallazgos aislados y no específicos en determinadas áreas del pulmón normal o en relación a enfermedades intersticiales, obstructivas y tumorales de la vía aérea, relacionadas o no con la HTP.

La hipertensión pulmonar se caracteriza por una serie de cambios patológicos consistentes en lesiones constrictivas y complejos lesionares que

afectan en diferente grado a las arterias pulmonares pre e intraacinares (31,32).

Respecto a las **lesiones constrictivas**, se incluyen dentro de ellas la hipertrofia de la media y el engrosamiento de la íntima y de la adventicia. Se cree que esta evolución patológica es debida a un desequilibrio entre fenómenos de proliferación y de apoptosis de los diferentes tipos celulares que constituyen la pared arterial. Dado que se trata de lesiones extensas se les atribuye repercusión hemodinámica merced a que empeoren la función vasodilatador del sustrato (prostaciclina, óxido nítrico) o a que aumenten la función vasoconstrictora (endotelina) (29).

La hipertrofia de la media es debida a la hiperplasia de las fibras musculares lisas y a un incremento del tejido conectivo de la matriz y de las fibras elásticas a nivel de la capa media de las arterias muscularizadas, y se acompaña de la extensión de las fibras musculares lisas hacia las arterias intraacinares que no deberían estar muscularizadas. En esta alteración hay cambios tanto numéricos como estructurales de las fibras musculares siendo el punto evolutivo final el desarrollo de atrofia de la media en aquellas arterias que tienen un marcado engrosamiento de la íntima y acaban dilatándose.

El engrosamiento de la íntima puede ser de tres tipos diferentes: laminar concéntrico, excéntrico y no laminar. El engrosamiento laminar concéntrico es característico de la denominada arteriopatía plexogénica y de la arteriopatía de la esclerodermia. Los engrosamientos intimal excéntrico y concéntrico no laminar se componen principalmente de fibroblastos y tejido conectivo de la matriz. Estos cambios se consideran propios de la arteriopatía tromboembólica, pero se cree que también son producidos por la proliferación local de los fibroblastos de la íntima estimulados por factores de crecimiento inducidos por cambios que ocasionen estrés hemodinámico.

El engrosamiento adventicial resulta difícil de evaluar merced a su mala delimitación en las secciones histológicas convencionales y parece relacionarse con la persistencia de la circulación fetal en el neonato.

El término de **complejos lesionares** engloba las lesiones plexiformes, dilataciones y lesiones arteríticas. Suponen cambios focales importantes de cara a comportarse como marcadores de la severidad y de la rápida progresión de la hipertensión pulmonar (33, 34).

La *lesión plexiforme* es una proliferación de canales endoteliales revestidos de miofibroblastos, células musculares lisas y una matriz tisular de colágeno. Suele localizarse en las arterias pulmonares pre e intraacinares y asociarse con la destrucción parcial de la pared arterial con extensión de la lesión plexiforme hacia el tejido conectivo perivascular. Dentro de ellas son frecuentes la trombosis de fibrina y plaquetas.

Las lesiones plexiformes no se consideran patognomónicas de HTP, dado que se observan en otras HTP asociadas con otras enfermedades y también con el tromboembolismo pulmonar crónico (35).

Dentro de las lesiones plexiformes, se hallan células endoteliales que expresan factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y sus receptores (36) y se cree que en la HTP estas lesiones son debidas a angiogénesis inducida por la proliferación monoclonal y autónoma endotelial (34).

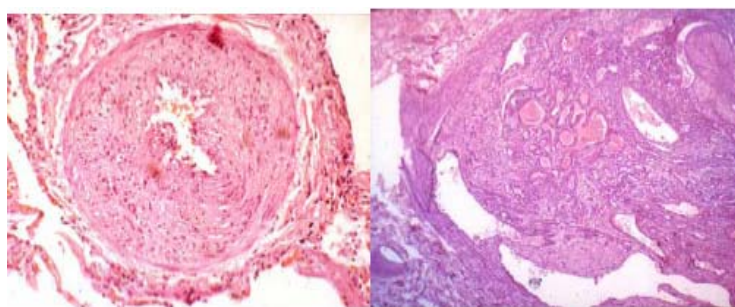


Figura 2: características anatomopatológicas de la hipertensión arterial pulmonar. (A) arteria pulmonar con hipertrofia de la capa muscular y proliferación intimal que produce una marcada reducción de la luz vascular. (B) Lesión plexiforme.

Las *dilataciones* se distribuyen de modo distal a las lesiones plexiformes, y tienen tendencia a la hemorragia y a la subsecuente organización y fibrosis.

La arteritis suele verse incluida dentro de complejos lesionales: se

engruesa la pared arterial y pueden aparecer exudados fibrinoides e infiltrado de células inflamatorias.

La enfermedad venooclusiva pulmonar (PVDO) supone una proporción pequeña dentro de la casuística de HTP. El diagnóstico de PVDO in vivo es difícil y no se plantea salvo que se trate de pacientes con signos de severa HTP. Resulta útil en su diagnóstico el uso del TACAR que se basa en el hallazgo de alteraciones características tales como opacidades parcheadas centrolobulillares, engrosamiento de líneas septales, efusión pleural y adenopatías mediastínicas, pero el diagnóstico de confirmación es histopatológico (37).

La alteración predominante que se encuentra en PVDO es la oclusión difusa de las vénulas y venas pulmonares de diferentes tamaños y de diferentes territorios (29, 32).

El acontecimiento final es la oclusión luminal por trombos, que pueden ser sólidos o excéntricos.

La capa media de las vénulas y venas puede engrosarse debido al incremento de las fibras elásticas y de las células musculares lisas, que es el proceso denominado arterialización.

La utilidad fundamental de estos hallazgos morfológicos radica en poder diferenciar la PVDO de la hipertensión venosa crónica pulmonar.

También resulta frecuente encontrar en la PVDO, depósitos de hemosiderina en el citoplasma de los macrófagos alveolares y de los neumocitos tipo II, así como en el intersticio, y puede llegar a ser tal que puede llegar a remedar a la Granulomatosis de Wegener o a la Hemosiderosis primaria. Puede detectarse mediante lavado broncoalveolar (37,38).

Los vasos capilares pulmonares son prominentes y tortuosos y se asemejan a los de la hemangiomasia (39,40).

Las arterias y arteriolas pulmonares muestran remodelado en aproximadamente el 50% de los casos con hipertrofia de la media y arterialización. En este proceso no se han descrito arteritis fibrinoide ni lesiones

plexiformes (41).

La HTP se apunta como un enfermedad angioproliferativa y la PVOD y la microvasculopatía pulmonar representarían la angiogénesis incontrolada, bien de novo o debido a un proceso hiperplásico reactivo.

El intersticio pulmonar presenta edema localizado principalmente en los septos lobulares con progresión hacia fibrosis intersticial. Los vasos linfáticos del interior del pulmón y de la pleura suelen estar dilatados.

La microvasculopatía pulmonar se trata de una situación en la que los capilares pulmonares proliferan en el interior del pulmón invadiendo el intersticio pulmonar, los propios vasos y, más raramente, las vías aéreas (42).

Suele distribuirse de manera parcheada y lobar y puede semejar a la congestión pulmonar (43).

La proliferación de estos microvasos puede pseudoorganizarse en lesiones glomerulares y nodulares que se proyectan hacia la luz de las venas y los linfáticos y dentro de los espacios aéreos. Pueden llegar a verse microvasos en las dos caras de la pared alveolar. A pesar del aspecto proliferativo de estas lesiones en ningún momento se llegan a ver mitosis en las lesiones. La proliferación vascular infiltra las paredes de arterias, arteriolas, venas y vénulas, invadiendo las paredes vasculares y ocluyendo su luz. Esta proliferación también se extiende hasta la pleura (44).

La patogénesis de la microvasculopatía pulmonar es controvertida y se le ha atribuido naturaleza neoplásica (45). En este sentido, resulta interesante considerar la respuesta terapéutica que algunos pacientes tienen con el uso de interferón alfa, que presumiblemente actúa disminuyendo la proliferación endotelial. Parece responder a algún estímulo angiogénico desconocido por el momento. La enfermedad venooclusiva pulmonar y la microvasculopatía son enfermedades poco frecuentes pero que están en aumento. Representan parte del espectro de las vasculopatías pulmonares pero deben ser diferenciadas de las causas precapilares de HTP (46, 47).

1.4.- GENETICA

La asociación familiar de la HTP fue descrita por Dresdale en 1954 (6) sólo tres años después del descubrimiento de la enfermedad.

El patrón de herencia es autonómico dominante con expresión muy variable y penetrancia incompleta alrededor del 20% (48), es decir que puede saltar generaciones y simular casos esporádicos, predominancia femenina, fenómeno de anticipación genética y desarrollo clínico indistinguible de la HTP no familiar (49).

Aproximadamente e 10% de los pacientes diagnosticados de HTP sin una causa demostrable tiene una historia familiar de enfermedad y son incluidos en HTP familiar, mientras el resto son clasificados como HTP idiopática (50). Su incidencia es baja, estimándose un 6,4% de los casos del Registro del NIH (51) y un 3,9% del Registro Nacional Francés (52).

El curso clínico de la hipertensión pulmonar familiar, su severidad hemodinámica y sus hallazgos histopatológicos son similares a los de los casos esporádicos (53), salvo por un diagnóstico más precoz en la HTP, producto de un mayor nivel de sospecha (54).

Se ha identificado mutaciones en el gen asociado a un tipo de receptor de la superfamilia de los TGF-beta, el BMPR2 (55) en el brazo corto del cromosoma 2q 31-32 (56). BMPR2 tiene 4 dominios, unión de ligandos, kinasa, transmembrana y dominios citoplasmáticos. Este gen codifica una subunidad del receptor de la proteína morfogénica del hueso tipo II. Sus principales ligandos son proteínas morfogénicas óseas (BMP) 2,4 y 7. Estos factores de crecimiento fueron inicialmente descritos como reguladores del crecimiento y diferenciación de huesos y cartílagos, pero hallazgos más recientes evidencian su papel en la regulación de otros muchos tipos celulares incluyendo células musculares lisas y células endoteliales (57). La activación del receptor BMPR1 y BMPR2 conduce a la fosforilación de una serie de mediadores citoplasmáticos, entre los que se incluye la familia Smad. Las proteínas 1,5 y 8 de esta familia son fosforiladas y en conjunto con Smad 4 actúan sobre el

núcleo que regula la transcripción génica. La señal Smad parece participar en la inhibición del crecimiento celular y la inducción de la apoptosis.

Además de la vía S-mad, la activación de receptores BMPR1 y BMPR2 activa a otros sustratos que incluyen MAPKs (proteín kinasa mitogénica activada), NH- Terminal kinasa y otras (23).

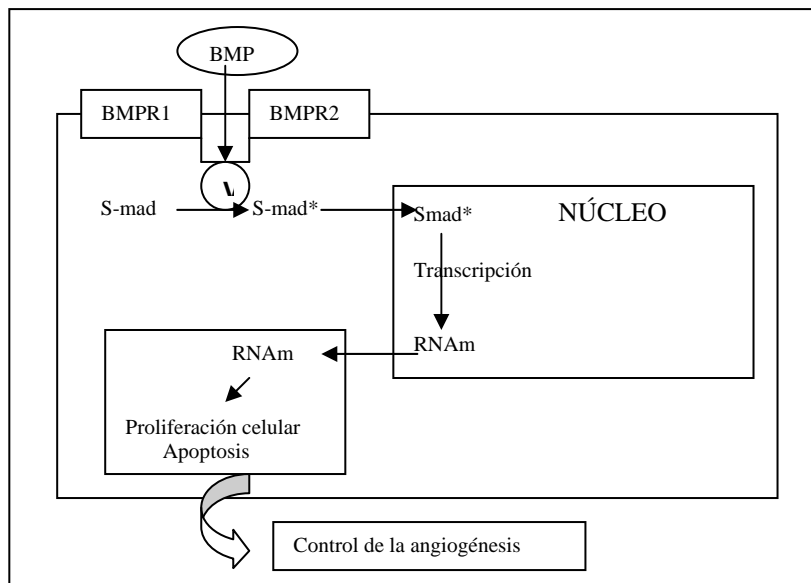


Figura 2: Representación esquemática de la vía de transducción de BMPR2.

Yang et al (58) mostró que mutaciones en el dominio kinasa de BMPR2 encontrados en pacientes con HTP producía una baja regulación de la señal S-mad en células musculares lisas de arterias pulmonares, con resultado de pérdida de efecto antiproliferativo. Por todo esto, el efecto de las mutaciones sobre la función de S-mad y MAPk puede conducir a efectos pro-proliferativos y antiapoptoicos que promueven el desarrollo de HTP.

El BMPR2 tiene 13 exones. Los exones 1 a 3 codifican el dominio extracelular; el exon 4 codifica el dominio transmembrana; los exones 5-11 codifican el dominio de la serin-treonin quinasa; y los exones 12 y 13 codifican un dominio intracelular muy grande del que se desconoce la función. Se han descrito mutaciones en la HTP familiar en todos los exones excepto del 5 y del 13 (55). Hay datos de 144 mutaciones diferentes que alteran la secuencia del gen BMPR2 identificados en 210 sujetos independientes con HTP (59).

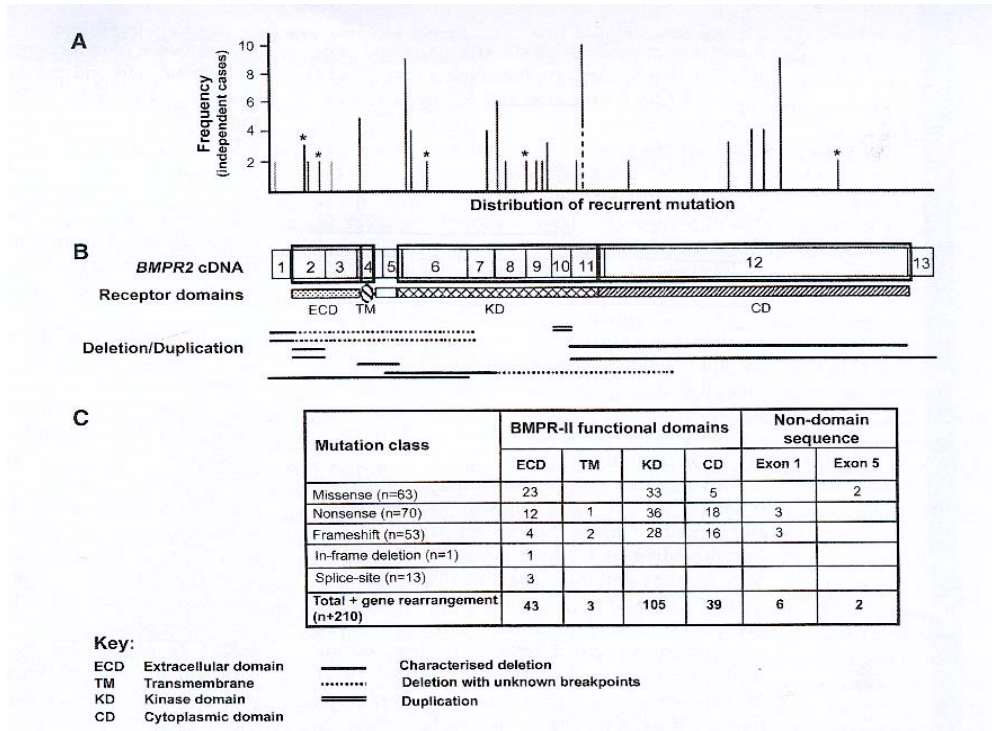


Figura 3: Distribución de las mutaciones en el gen BMPR2. (A) Gráfica que ilustra la distribución y frecuencia de las mutaciones recurrentes. El eje x representa la posición de la mutación relativa al cDNA de BMPR2 que se halla debajo y el eje y define el número de sujetos no emparentados observados para cada mutación. (B) Representación proporcional del cDNA de BMPR2, con los exones 1-13 indicados. Debajo se indican los dominios del receptor BMPR2: extracelular (ECD), transmembrana (TM), Kinasa (KD) y citoplasmático (CD). Las deleciones y duplicaciones identificadas en HTP en cDNA se muestran bajo lo anterior. (C) Tabla resumen con el total de las mutaciones observadas que causan HTP en cada dominio funcional y secuencias codificantes no dominio. Tomado de Machado RD, Human mutación 2006; 27 (2): 121-32.

Hasta un 40-50% de las familias presentan mutaciones exónicas del gen, mientras que sólo el 10-15% de la HTP idiopática las muestran (60). Según otros estudios usando técnicas más avanzadas como MLPA (sondas de amplificación de múltiple ligando) pueden encontrarse mutaciones en el 70% de los casos familiares y en más del 15% de las idiopáticas (48, 61).

También han sido descritas mutaciones en BMPR2 en al menos el 10% de pacientes con

HTP asociada a fenfluramina (62) y en 6% de pacientes con enfermedad cardiaca congénita (63). No se conoce la frecuencia de estas mutaciones en la población general, aunque se cree que debe ser muy baja, dado que no se han encontrado mutaciones entre varios cientos de controles (64). Tampoco se han encontrado mutaciones en pacientes con HTP asociada a la infección por VIH, a hipertensión portal, o enfermedades del colágeno (60)

Las mutaciones en el gen BMPR2 confieren una posibilidad de desarrollo de la enfermedad de un 15% a un 20% en los llamados portadores asintomáticos.

En los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria se ha descrito recientemente, un gen cuya mutación en receptor ALK1 (Activine Like Kinase Type-1) les confiere susceptibilidad para el desarrollo de HTP (65). Esta parece ser una causa poco frecuente de HTP hereditaria, pero dado que el ALK1 pertenece a la superfamilia de la TGF beta, puede también mostrar mutaciones como el BMPR2 (66,67).

También han sido identificadas en otros genes, otras mutaciones o polimorfismos ligadas a HTP idiopática como el del receptor (HTR2B) y transportador de la serotonina (SLC6A4), canales de potasio (KCNA5), canales de calcio (TRPC6) y angioproteína 1 (ANGPT1) (50).

Por consiguiente los triggers para el inicio y la progresión de la HTP en individuos con predisposición genética (mutaciones o polimorfismos en BMPR2 y otros genes), puede ser genética (por ejemplo combinación de mutaciones de varios genes como HTR2B, SLC6A4, KCNA5, TRPC6 y ANGPT1) factores ambientales o adquiridos (infecciones virales o bacterianas, anorexígenos...) o todo ello (50).

1.5.-CLASIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar tradicionalmente se clasificaba en 2 categorías: hipertensión pulmonar primaria o secundaria, dependiendo de la ausencia o presencia de causas identificables o factores de riesgo. El diagnóstico de hipertensión pulmonar primaria era de exclusión tras descartar todas las causas de hipertensión pulmonar.

En el Segundo Congreso Mundial sobre hipertensión pulmonar celebrado en Evian (Francia) en 1998, se propuso una clasificación de la hipertensión pulmonar que estuviera basada en datos clínicos. Con el propósito de poder individualizar diferentes categorías que compartieran similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica y en las posibilidades de tratamiento.

En el Tercer Congreso Mundial sobre hipertensión pulmonar celebrado en Venecia (Italia) en 2003 permitió valorar el impacto y la utilidad de la clasificación de Evian y de proponer algunas modificaciones.

Se decidió mantener la estructura general y la filosofía de la clasificación de Evian, pero se propusieron algunos cambios, en concreto: abandonar el término “hipertensión pulmonar primaria” y sustituirlo por “hipertensión arterial pulmonar idiopática”, reclasificar la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar, actualizar los factores de riesgo y enfermedades asociadas con la hipertensión arterial pulmonar y proponer algunas pautas para mejorar la clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.

Estas modificaciones se llevaron a efecto con el objeto de que la “clasificación clínica de Venecia” resultara más comprensible y fácil de seguir, y que se utilizara como herramienta habitual de trabajo (tabla1)(68-72).

Tabla 1: Clasificación clínica de Venecia.

1. Hipertensión arterial pulmonar.
 - 1.1. Idiopática.
 - 1.2. Familiar
 - 1.3. Asociada a:
 - Enfermedad del tejido conectivo.
 - Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.
 - Hipertensión portal.
 - Fármacos y toxinas.
 - Otros (enfermedades del tiroides, enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedad mieloproliferativa, esplenectomía)
 - 1.4. Asociada con afección venosa o capilar significativa
 - 1 Enfermedad venooclusiva pulmonar.
 - 2 Hemangiomatosis capilar pulmonar.
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
2. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del corazón izquierdo.
 - 2.1. Enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdos.
 - 2.2. Enfermedad de las válvulas del corazón izquierdo.
3. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades respiratorias pulmonares y/o hipoxia.
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - 3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar.
 - 3.3. Apnea del sueño.
 - 3.4. Enfermedad de hipoventilación alveolar.
 - 3.5. Exposición crónica a altitudes elevadas.
 - 3.6. Anormalidades del desarrollo.
4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica crónica.
 - 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales.
 - 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales.
 - 4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)
5. Miscelánea. Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosa).

1.6.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipertensión pulmonar pasa por diferentes etapas. En los primeros pasos de este proceso se encuentra la sospecha clínica.

El siguiente escalón es la de detección de la enfermedad, la determinación de la causa que provoca unos determinados síntomas al paciente o evidenciar la presencia de hipertensión pulmonar en un paciente de alto riesgo para desarrollarla.

Este proceso de diagnóstico concluiría en la caracterización del problema, determinar el contexto clínico específico de la hipertensión pulmonar, incluyendo los factores causales, enfermedades asociadas y alteraciones hemodinámicas.

Durante todo este proceso serán necesarios diferentes métodos algunos de ellos no invasivos y otros de naturaleza más cruenta (70). Tabla2.

Tabla 2: procedimientos diagnósticos en la HTP.

1	SOSPECHA-----	Síntomas y exploración física Pruebas de screening Hallazgos incidentales
2	DETECCIÓN-----	ECG Radiografía de tórax Ecocardiograma transtorácico
3	CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LA CLASE CLÍNICA -----	Analítica sanguínea + Autoanticuerpos Serologías VIH, VHC, VHB Ecografía abdominal Pruebas de función respiratoria Gammagrafía de ventilación/perfusión TAC pulmonar Angiografía pulmonar
4	EVALUACIÓN-----	Capacidad de ejercicio: Test de marcha 6 min Hemodinámica: cateterismo derecho+ vasorreactividad

1.6.1.- SOSPECHA CLÍNICA DE HTP.

Debemos sospechar la presencia de HTP en cualquier paciente que sienta dificultad al respirar y no se encuentren otros signos claros de enfermedad cardíaca o pulmonar. También se debe sospechar en aquellos pacientes que ya están diagnosticados de alguna enfermedad cardíaca o pulmonar pero cuando el estado de estabilización de ésta no justifique la disnea progresiva (70,71).

Entre los síntomas de la HTP también se pueden incluir el cansancio, la debilidad, la angina, el síncope y la distensión abdominal. La intolerancia al ejercicio se cuantifica mediante la clasificación de la OMS (73). Sólo en casos muy avanzados se ha comunicado la presencia de estos síntomas en reposo.

Para apreciar los signos físicos de la HTP, es necesario tener una amplia experiencia clínica. Entre estos signos se incluyen el impulso del borde paraesternal izquierdo, el aumento del componente pulmonar del segundo ruido, un soplo pansistólico de regurgitación tricúspide, un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar y un tercer ruido ventricular derecho. Los pacientes en un estadio más avanzado de la enfermedad y con insuficiencia del ventrículo derecho en reposo se caracterizan por la presencia de distensión venosa yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis y extremidades frías (72).

También se puede observar cianosis central (algunas veces cianosis periférica o ambas). La auscultación pulmonar suele ser normal. Aparece sospecha clínica cuando se observan estos síntomas y signos en pacientes con enfermedades que pueden estar asociadas con la HTP, tales como enfermedad del tejido conectivo (ETC), hipertensión portal, infección por VIH y enfermedades cardíacas congénitas con cortocircuitos sistémico-pulmonares. En presencia de estos condicionantes predisponentes, algunos especialistas proponen un control médico periódico que permita identificar a los pacientes asintomáticos en la fase temprana de la HTP (73).

Por último, se puede sospechar una HTP si en el transcurso de procedimientos realizados por otras razones clínicas se descubren hallazgos

anormales mediante exploraciones complementarias como: ECG, Rx tórax, ecocardiografía y otras.

1.6.2.- DETECCIÓN DE LA HTP.

En la fase de detección de la enfermedad es preciso realizar estudios que confirmen el diagnóstico de HTP. Los estudios incluyen el electrocardiograma (ECG), radiografía torácica y ecocardiografía transtorácica (ETT).

Se debe realizar un despistaje mediante la asistencia periódica a los pacientes que tengan predisposición a desarrollar la enfermedad, para poder realizar una intervención terapéutica lo antes posible o para realizar una vigilancia más agresiva sobre ellos, con el fin de poder detectar la progresión.

La realización de esta vigilancia mediante la ecocardiografía Doppler es justificable siempre que el riesgo sea suficiente como para justificar el gasto, o cuando ya se posea una cardiopatía que pueda llevar al desarrollo de hipertensión pulmonar (71-73).

Las situaciones sin cardiopatía conocida que pueden justificar la realización de un ecocardiograma para el cribado son cualquiera de los siguientes:

- Poseer una mutación genética asociada con hipertensión pulmonar.
 - Tener un familiar de primer grado que padezca la enfermedad.
 - Padecer algún síndrome esclerodermiforme.
 - Estar diagnosticado de cardiopatía congénita o cortocircuito sistémico-pulmonares.
- En la evaluación del paciente con hipertensión portal previo a realizar el trasplante ortotópico de hígado.

El planteamiento de la realización de esta prueba en otras circunstancias relacionadas con hipertensión pulmonar es más bien discutible, como en el caso de la toma de sustancias anorexígenas, la infección por el VIH o la residencia a grandes alturas, dada la baja incidencia de estas circunstancias y

la falta de evidencia de que la instauración del tratamiento en estadíos preclínicos mejore el pronóstico.

Distinto sería referirse a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pues dada la elevada incidencia de cardiopatía en estos pacientes, bien como epifenómeno o como consecuencia evolutiva de la enfermedad primero con afectación derecha y finalmente global, una detección precoz, la optimización de las medidas respiratorias y la coadyuvancia de tratamiento específico de la hipertensión pulmonar, podrían mejorar la evolución (70).

Una situación diferente y a tener en cuenta es el hallazgo incidental de la HTP. El significado clínico y la historia natural de la HTP asintomática son inciertos. También se desconoce la mejor manera de proceder y la conducta terapéutica en esta situación.

Las definiciones comunes, mediante la evaluación estimativa de la presión sistólica ventricular derecha, para el diagnóstico de hipertensión pulmonar son:

- *Una presión arterial sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) >35 mm Hg ó
- * Una presión arterial pulmonar media >25 mm Hg ó
- *Una presión arterial pulmonar media >30 mm Hg inmediatamente después del ejercicio.

Pero por otro lado, en pacientes sanos por encima de cincuenta años, la PSAP es >40 mm de Hg en alrededor del 6%, y en los pacientes con índice de masa corporal superior a 30 kg/m² es del 5% (74).

En general, debe ser sometido a estudio cualquier caso en el que se haya detectado HTP, cualquiera que sea el grado de esta, porque seguramente será la primera evidencia de algún substrato modificable subyacente.

Antes de comenzar una más extensa evaluación y la introducción de medidas más agresivas en el tratamiento, sería recomendable la confirmación mediante cateterismo de las cavidades derechas.

El diagnóstico no invasivo de la hipertensión pulmonar se basa en la realización escalonada de pruebas que permitan estimar su severidad y determinar la etiología. En todos los casos debiera ser confirmado mediante

cateterismo (75).

1.6.2.1.-Radiografía de tórax.

La radiografía de tórax es un método útil para sospechar la presencia de hipertensión pulmonar, ya que se pueden identificar alteraciones sugerentes en la mayoría de los pacientes; no obstante puede tratarse de una exploración que resulte compatible con la normalidad en hasta el 6-10% de los pacientes (75,76).

En el 90% de los pacientes con HTP, la radiografía torácica es anormal en el momento del diagnóstico. La exploración radiológica puede aportar signos de HTP como la elongación de la arteria pulmonar y el engrosamiento de sus ramas principales, la amputación de los vasos periféricos, así como el crecimiento auricular y ventricular derechos (71).

La radiografía torácica permite excluir, razonablemente, la asociación de enfermedad pulmonar moderada o severa o la hipertensión venosa pulmonar debida a alteraciones del corazón izquierdo. Sin embargo, una radiografía torácica normal no excluye la presencia de HTP postcapilar leve, que incluye enfermedad del corazón izquierdo o enfermedad pulmonar venooclusiva. También se deben considerar en la radiología los hallazgos de las patologías asociadas o desencadenantes de la hipertensión pulmonar, como derrame pleural y líneas septales debidas a hipertensión venosa secundaria a cardiopatía, enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomatosis pulmonar, la retención aérea del EPOC o patrón intersticial (71-73).

1.6.2.2.- Electrocardiograma.

En el ECG es frecuente encontrar alteraciones del tipo de la hipertrofia ventricular derecha, sobrecarga auricular y alteraciones del ritmo que son consecuencia de la patología que nos ocupa. Son frecuentes las alteraciones

del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas. Para algunos autores las alteraciones electrocardiográficas no guardan relación con la severidad de la hipertensión pulmonar (77).

El electrocardiograma puede sugerir la enfermedad o aportar información para sospecharla como hipertrofia ventricular derecha, bloqueo de rama derecha y onda p “pulmonale”. La hipertrofia ventricular derecha en el ECG se presenta en el 87% y la desviación hacia la derecha del eje en el 79% de los pacientes con HTP idiopática.

El ECG tiene sensibilidad (55%) y especificidad (70%) inadecuadas como para ser usado como técnica de despistaje para detectar la HTP. Un ECG normal no excluye la presencia de HP severa (71, 73, 78).

1.6.2.3.- Ecocardiografía transtorácica.

La ecocardiografía-Doppler es una técnica muy útil en la evaluación de la hipertensión pulmonar ya que además de ser el principal método de diagnóstico no invasivo, permite estimar la severidad de la hipertensión pulmonar. Resulta de importancia manifiesta porque permite valorar cardiopatías causantes de hipertensión pulmonar secundaria como disfunción ventricular, valvulopatías y cardiopatías congénitas (74).

El hecho de tener la distribución de los valores normales de PSVD no significa que se conozca el punto a partir del cual, la elevación de la PSVD adopta relevancia clínica o actúa como predictor de consecuencias futuras.

La medición de la PSAP admite modificaciones en función de las diferentes poblaciones en quien se mida y en las diferentes condiciones en las que se realicen las mediciones, incluyendo la edad el nivel de estrés al que se esté sometido y el ejercicio. No hay evidencia en ninguna de las guías publicadas en las que quede totalmente establecido, y en todas las circunstancias, la delimitación entre lo normal y lo patológico.

La hemodinámica pulmonar se puede estimar a través de la señal Doppler

regurgitante pulmonar, los patrones de llenado ventricular derecho y los intervalos de tiempo, incluyendo el periodo de preeyección, tiempos de aceleración y de desaceleración, y los tiempos de contracción y de relajación (71).

De acuerdo con estos datos, la HTP leve se puede definir como una PSAP de aproximadamente 36-50 mmHg o una velocidad de la regurgitación tricúspide en reposo de 2,8-3,4 m/s (asumiendo una PAD normal de 5 mmHg).

Cabe destacar que incluso con esta definición se pueden anticipar una serie de diagnósticos falsos positivos, especialmente en personas de edad avanzada, y es precisa la confirmación mediante cateterismo cardiaco derecho en pacientes sintomáticos (insuficiencia cardiaca de clase II-III de la NYHA) (72).

En sujetos asintomáticos (clase I de la NYHA) hay que excluir una enfermedad del tejido conectivo (ETC) concomitante y se debe repetir la ecocardiografía a los 6 meses.

Las Guías Europeas proponen un algoritmo para el manejo de los pacientes con hipertensión pulmonar ligera (PASP estimada de 36-50 mm de Hg), dada la alta frecuencia de este hallazgo en la práctica clínica.

Los pacientes asintomáticos con hipertensión pulmonar ligera deben ser evaluados periódicamente (cada 6 meses), con un nuevo ecocardiograma. En los pacientes sintomáticos con hipertensión pulmonar ligera se realizará un cateterismo derecho para confirmar el diagnóstico.

Es preciso señalar también que al definir el nivel de una PSVD elevada, no se define el punto en el que el incremento de la PSVD es clínicamente importante, es un predictor de futuras consecuencias y/o requiere tratamiento específico. Además, ante la posibilidad de un falso negativo en la ecocardiografía Doppler se debe considerar la posibilidad de HTP si la sospecha clínica es importante (79).

Para la confirmación del diagnóstico y la valoración de la severidad de la HTP son importantes los parámetros ecocardiográficos y Doppler, incluidos la

dimensión y función del ventrículo derecho e izquierdo, la presencia de anomalías en las válvulas tricúspide, pulmonar y mitral, la eyección del ventrículo derecho y las características de llenado del ventrículo izquierdo, las dimensiones de la vena cava inferior y el tamaño de un derrame pericárdico (80,81).

Aparte de la identificación de la HTP, la ETT permite establecer un diagnóstico diferencial al determinar posibles causas, lo que da inicio a las fases siguientes del proceso diagnóstico.

La ETT permite identificar enfermedades de las válvulas del corazón izquierdo y enfermedades miocárdicas, causantes de la hipertensión venosa pulmonar, y enfermedades cardíacas congénitas con cortocircuito sistémico-pulmonar.

La inyección intravenosa de suero salino agitado, utilizado como medio de contraste, puede ayudar a identificar un foramen oval permeable o una comunicación interauricular tipo seno venoso pequeña que pudiesen escapar a su detección mediante ETT convencional. Rara vez se requiere ETT, que normalmente se utiliza para confirmar la presencia y valorar el tamaño exacto de pequeños defectos del septo auricular (71).

La versatilidad del estudio ecocardiográfico reside en parte en la posibilidad que aporte de permitir la medición de diferentes aspectos (75):

Ventrículo derecho: En más del 90% de los pacientes con HTP severa existe hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho. Los parámetros válidos para el análisis de la función del ventrículo derecho se describen a continuación.

- 1- Índice de remodelado del VD. Es la relación entre el eje mayor y el eje menor del VD y refleja la deformación esférica que se asocia a la dilatación del ventrículo derecho.
- 2- Grosor parietal del VD, que mide el grado de hipertrofia ventricular.
- 3- Cambio porcentual del área de la cavidad ventricular derecha en sístole respecto a la diástole, como medida de la función sistólica.

es un parámetro que tiene importantes limitaciones debido a la elevada variabilidad de su medida y a la difícil geometría del VD.

4- Índice de funcionamiento ventricular derecho, es un indicador combinado de la función sistólica y diastólica que ha demostrado tener significado pronóstico en el seguimiento de los pacientes con HTP (82).

Ventrículo izquierdo: Los hallazgos ecocardiográficos comunes en el VI en pacientes con HTP son los que se muestran a continuación.

- 1- VI de tamaño reducido con aumento ligero del grosor del septo interventricular y función sistólica normal. Se describe un patrón de relajación reducida en el flujo transmitral como resultado de los cambios inducidos por la sobrecarga del ventrículo derecho (83).
- 2- Aplanamiento-inversión del septo interventricular en el 90% de los pacientes con HTP severa. El índice de excentricidad es una medida del grado de desviación septal reflejando la relación de presiones entre ambos ventrículos (84).

Flujo pulmonar y arteria pulmonar: En relación con el flujo pulmonar es importante tomar en consideración una serie de parámetros.

- 1- Tiempo de aceleración pulmonar (TA). Refleja la impedancia de los grandes vasos pulmonares y se encuentra acortado en la HTP; cuando refleja valores por debajo de 80 msec sugiere que la HTP es significativa, a pesar de que no permite estimar el valor de la presión pulmonar.
- 2- Colapso mesosistólico. Es producto de la onda de reflexión del pulso. Su presencia es muy específica, aunque resulta muy poco sensible para determinar la presencia de HTP.
- 3- Otros intervalos de tiempo en el análisis del flujo pulmonar como el periodo preeyectivo (PPE) y eyectivo (PE), son de escasa utilidad para predecir la presión pulmonar. La relación PPE / PE superior 0,35 sugiere la presencia de HTP, sin que aporte mayor información. Lo mismo

sucede con la relación TA / PE inferior a 40 (75, 85).

Gasto cardiaco: La determinación del gasto cardiaco mediante Ecocardiografía en pacientes con HTP es útil en la monitorización y seguimiento del efecto del tratamiento.

Insuficiencia tricúspide y presión sistólica pulmonar: La Ecocardiografía permite determinar y cuantificar la presencia de insuficiencia tricúspide, que generalmente es inherente a la dilatación y disfunción sistólica del ventrículo derecho.

La determinación de la presión sistólica pulmonar, se basa en que esta equivale a la presión auricular derecha más el gradiente sistólico entre aurícula y ventrículo derechos. Este último puede medirse mediante el Doppler continuo midiendo la velocidad máxima del chorro de regurgitación tricúspide (IT), mientras que la presión auricular derecha puede estimarse mediante diferentes métodos. (Figura 3)

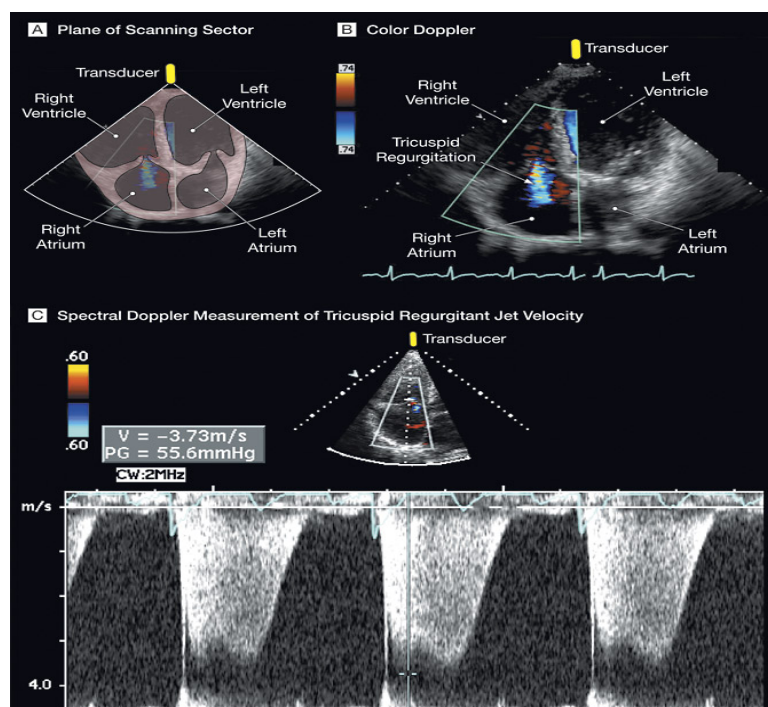


Figura 3: imagen de la medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea mediante eco-doppler

La fiabilidad de este método, tomando como patrón oro la medición invasiva de la presión sistólica de la arteria pulmonar, es elevada con unos coeficientes de correlación entre 0,87 y 0,97 y con una diferencia media de 5-10 mmHg (86).

La aplicabilidad de este método de determinación de la presión sistólica pulmonar oscila entre el 80-96% en pacientes con HTP, siendo menor en los que tienen presión pulmonar normal (57-86%) (80).

El empleo de contrastes, salino agitado, puede facilitar el registro de la curva Doppler de la insuficiencia tricúspide (87).

Existe una fórmula propuesta por Chemla para el cálculo de la PAPmedia a partir de la PAPS con sólo un 11% de falsos positivos (88).

Derrame pericárdico: Está presente en un 15% de los pacientes con HTP primaria en el momento del diagnóstico, y en fases más avanzadas aparece hasta en el 50% de los casos. Se asocia a fracaso del ventrículo derecho y su presencia es un marcador de mal pronóstico, excepto en los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedades de tejido conectivo en los que la presencia de derrame pericárdico es frecuente por la patología de base y no se relaciona con el pronóstico (89).

1.6.2.4.- Ecocardiografía transesofágica.

La ecocardiografía transesofágica es una técnica seminvasiva, segura y bien tolerada por los pacientes con HTP severa. Tiene una serie de aplicaciones concretas en el diagnóstico de la HTP.

- Diagnóstico de posibles cardiopatías causantes de HTP. Se trata de una técnica más sensible que la ecocardiografía transtorácica para el diagnóstico de defectos intracardiacos.
- Diagnóstico de la HTP tromboembólica crónica. La sensibilidad del ecocardiograma transesofágico para detectar trombos en las arterias

pulmonares es elevada, pero es menor su capacidad para definir anatómicamente las características y extensión de los trombos (90).

La rentabilidad diagnóstica de esta técnica se encuentra en el 25-50%, pero no está claro que haya que realizarla de manera sistemática a todos los pacientes con un ecocardiograma transtorácico previo normal (75)

1.6.2.5.- Ecocardiografía de ejercicio.

En poblaciones de riesgo para hipertensión pulmonar con presión normal en reposo y síntomas sospechosos, esta técnica permite valorar precozmente la alteración de la vasodilatación fisiológica del lecho vascular en relación con el ejercicio, necesaria para permitir un aumento de la capacitancia vascular pulmonar, y que conlleva un crecimiento de las presiones pulmonares durante el ejercicio.

1.6.3.- CARACTERIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LA CLASE CLÍNICA DE LA HTP.

Las pruebas de confirmación son fundamentales cuando se sospecha HTP, con el propósito de determinar los substratos potenciales de la HTP, la severidad y poder hacer una aproximación pronóstica y una selección adecuada del tratamiento.

El siguiente paso tras la detección de la HTP es la identificación de la clase clínica de acuerdo con la clasificación clínica de Venecia.

Esto puede realizarse a través del uso de pruebas esenciales, tales como analíticas específicas, pruebas de función pulmonar (PFP) (que incluyen la gasometría arterial), ecografía abdominal, gammagrafía de ventilación-perfusión.

En caso necesario, podrían realizarse pruebas adicionales en circunstancias particulares, tales como la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax, la tomografía computarizada (TC) espiral y la angiografía pulmonar (72).

1.6.3.1.- Determinaciones analíticas.

Es necesario realizar un estudio sistemático con hematología, bioquímica sanguínea y estudio de función tiroidea, así como serologías. Debe descartarse una posible trombofilia a través de anticuerpos antifosfolípidos y realizar un estudio de autoinmunidad; en un tercio de los pacientes con hipertensión pulmonar este estudio es positivo, pero con un título de anticuerpos antinucleares bajo (diluciones <1:80).

Otros biomarcadores útiles son el BNP (péptido natriurético cerebral) y su prohormona, el pro-BNP. Ambos están relacionados con los miocitos ventriculares en respuesta al aumento de la tensión de pared. Sus niveles dependen de la edad, sexo, grado de filtración glomerular y obesidad. Se han observado niveles elevados en HTP idiopática, asociada con esclerodermia, shunts cardiacos, HTP asociada a enfermedad intersticial pulmonar, EPOC y enfermedad tromboembólica crónica (91).

Los cambios en los valores basales o seriados se correlacionan con la supervivencia y otros marcadores como los cambios hemodinámicos, clase funcional y distancia del test de los 6 minutos (92).

1.6.3.2.- Ecografía abdominal y doppler de la vena porta.

Estudia de forma fiable la presencia de cirrosis hepática o datos de hipertensión portal. También es útil para diferenciar una hepatopatía secundaria a hígado de éxtasis por fallo ventricular derecho de la hipertensión portal asociada a cirrosis hepática (hipertensión portopulmonar) en la cual existe un gradiente venoso transhepático elevado.

1.6.3.3.- Exploración funcional respiratoria.

La exploración funcional respiratoria en estos pacientes tiene un objetivo doble. Por un lado detectar una posible enfermedad respiratoria subyacente como posible causa de la HTP y, por otro lado, evaluar la repercusión del proceso sobre la función pulmonar y la respuesta al tratamiento en los pacientes con HTP (93).

La hipertensión pulmonar por sí misma es capaz de producir alteraciones de la función pulmonar por lo que está indicada la exploración funcional respiratoria en el diagnóstico y en el seguimiento de todos los pacientes. Entre los exámenes funcionales respiratorios recomendados se encuentran: Medición de volúmenes pulmonares estáticos, espirometría forzada, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), medición de gases sanguíneos (gasometría arteria basal y tras respirar O₂ al 100%) (93).

Las alteraciones funcionales respiratorias que se describen en la hipertensión pulmonar son similares a las descritas en la patología intersticial, por lo que puede resultar difícil diferenciar el origen del trastorno funcional en

aquellas situaciones en que coexisten ambos procesos (71). En la hipertensión pulmonar es relativamente frecuente encontrar una alteración ventilatoria restrictiva con descenso de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total, así como DLCO disminuida (entre 40-80% del predecible).

Por este motivo es fundamental la realización de una espirometría forzada y la medición de los volúmenes pulmonares estáticos en todos los pacientes. La restricción suele ser moderada, por lo que debe sospecharse otra patología en los casos en los que sea de grado severo (73).

Se recomienda realizar un TAC de alta resolución en busca de alteraciones pulmonares parenquimatosas en los pacientes con una capacidad pulmonar inferior al 70% o un coeficiente de difusión de CO menor del 50%.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica causante de la HTP hipóxica se diagnostica con la evidencia de la obstrucción irreversible de las vías aéreas (94), lo que normalmente se mide a través del volumen espiratorio forzado por segundo (FEV1). Estos pacientes tienen una PaCO₂ normal o aumentada, junto con limitación de las vías aéreas y un incremento de los volúmenes residuales, así como una DLCO reducida. El enfisema se diagnostica actualmente mediante la TCAR.

En aquellos pacientes con un grado severo de hipoxemia, desproporcionado para el grado de la HTP y sin una patología pulmonar que lo justifique, acompañado de una marcada alteración de la difusión pulmonar de CO, hay que sospechar la presencia de enfermedad venooclusiva / hemangiomatosis capilar pulmonar.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con TEP crónico presentan parámetros restrictivos pero pueden presentar difusión de monóxido de carbono dentro de la normalidad.

La DLCO es un examen sensible del estado de la microcirculación por lo que su medición está indicada en el diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar (70). Hay que destacar que la Dlco <55% del teórico se ha asociado con el desarrollo futuro de HTP.

Esta disminución de la capacidad de transferencia de monóxido de

carbono se explica merced a la existencia de un menor volumen capilar disponible para el intercambio gaseoso, debido a la oclusión total o parcial de los segmentos periféricos del lecho vascular pulmonar (73).

En la hipertensión pulmonar también se producen alteraciones en el intercambio pulmonar de gases. En la gasometría arterial es habitual encontrar hipoxemia e hipocapnia. La hipoxemia se debe al desequilibrio en las relaciones ventilación perfusión pulmonares, debido a la perfusión de unidades alveolares con una relación disminuida o por la presencia de cortocircuito intrapulmonar (unidades alveolares no ventiladas) (95).

Las alteraciones en las relaciones ventilación perfusión se explican por la combinación de varios factores: la sobreperfusión de unidades alveolares normales, el efecto compresivo sobre la vía aérea que pueden ejercer las arterias pulmonares dilatadas y el flujo que perfunde de modo anómalo las lesiones plexiformes.

En situaciones con resistencia vascular pulmonar muy elevada en las que se llega a abrir el foramen oval, el paso de sangre de la aurícula derecha a la izquierda supone un incremento en la proporción del cortocircuito.

La fracción del shunt (Q_s/Q_t) puede estimarse con una fiabilidad aceptable a partir de una gasometría arterial efectuada mientras el paciente respira oxígeno a una concentración del 100% observando ausencia de incremento de la PaO₂ respecto a la gasometría basal y puede ser de interés en la evaluación de los pacientes con hipoxemia severa. (96).

El descenso del gasto cardiaco secundario a la hipertensión pulmonar da lugar a una reducción significativa de la presión venosa de O₂ (PvO₂), lo cual supone uno de los principales determinantes de la hipoxemia (89).

No es infrecuente que la administración terapéutica de vasodilatadores se acompañe de un descenso de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) debido al empeoramiento de las relaciones de ventilación perfusión, que se produce al inhibirse la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

Este efecto, sin embargo, puede verse compensado por el incremento del gasto cardiaco que se produce al reducirse la resistencia vascular pulmonar, lo

que supone un incremento de la PvO_2 (5, 6). Por este motivo es recomendable efectuar una gasometría arterial en todos los pacientes en los que se inicia tratamiento vasodilatador y en los que muestren hipoxemia severa con $PO_2 < 60$ mmHg, está indicada la administración de O_2 suplementario (97)

La hipocapnia resulta del estado de hiperventilación crónico dirigido a compensar la presencia de unidades alveolares cuya perfusión es escasa o nula. También podría venir explicada por el estímulo de receptores pulmonares sensibles al aumento de la presión intravascular y el consiguiente aumento de la actividad vagal aferente, y la consecuente hiperventilación (93, 95).

Si se sospecha clínicamente, la monitorización oximétrica durante la noche y la polisomnografía permitirán excluir una apnea/hipoapnea obstructiva del sueño y desaturación nocturna.

1.6.3.4.- Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión.

La gammagrafía pulmonar debe realizarse en todos los pacientes con HTP para el despistaje de la HTP tromboembólica crónica (HPPEC); en esta suele existir uno o más defectos de perfusión de localización lobar segmentaria. Por el contrario en la HTP primaria suele ser normal o con defectos parcheados pequeños, no segmentarios y periféricos en cuyo caso no son necesarias otras pruebas diagnósticas. La gammagrafía de ventilación-perfusión mostró una sensibilidad del 90-100% con una especificidad del 94-100% para distinguir entre la HTP idiopática y la HPTEC (98).

Los defectos de perfusión con ventilación normal también pueden observarse en la enfermedad venooclusiva. Estos pacientes requieren una cuidadosa investigación adicional. En pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa, los defectos de perfusión son parejos a los defectos de ventilación (72).

La sensibilidad de esta prueba en el diagnóstico de TEP es del 98% y la especificidad también del 98%, aunque su éxito se fundamenta en su elevado

valor predictivo negativo, de tal forma que una gammagrafía de V/P normal prácticamente excluye TEP.

Esta prueba resulta sin embargo pobre para establecer el grado de severidad de la obstrucción vascular en el caso de embolia pulmonar. Además puede tener falsos positivos como el sarcoma de arteria pulmonar, vasculitis pulmonares que afecten a grandes vasos, compresión vascular extrínseca y enfermedad venooclusiva pulmonar (93).

1.6.3.5.- Tomografía axial computerizada (TAC).

TAC torácica helicoidal con contraste intravenoso

La tomografía axial computerizada (TAC) resulta de gran importancia en el diagnóstico de la HTP de causa tromboembólica. La TAC helicoidal permite definir con precisión la presencia de los trombos en las arterias principales con una sensibilidad del 53-100%, especificidad entre el 81-100% y valor predictivo positivo del 95%. Sus principales ventajas son su rapidez, no invasividad y mayor especificidad diagnóstica que la gammagrafía pulmonar (99). Sus principales inconvenientes son el tener una menor rentabilidad diagnóstica en arterias de menor calibre (segmentarias), mejor estudiadas con la angiografía, y en la necesidad de una amplia experiencia para la correcta interpretación de las imágenes (72).

TAC torácica de alta resolución pulmonar (TACAR).

Una de las grandes utilidades del TAC torácico de alta resolución es la capacidad de diferencia entre la enfermedad vascular y la fibrosis intersticial pulmonar como causa de HTP, especialmente en el estudio de las colagenosis en las que son posibles ambas entidades.

La tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) pulmonar permite obtener imágenes muy detalladas del parénquima pulmonar y facilita el

diagnóstico de la EPI y del enfisema. La presencia de marcadores intersticiales similares a los observados en el fallo ventricular izquierdo avanzado, tales como opacificaciones difusas centrolobulares en forma de reloj de arena y engrosamiento del septo interlobular, sugieren la presencia de enfermedad venooclusiva pulmonar / hemangiomatosis capilar pulmonar; si dichas opacidades tienen distribución panlobular (regiones de atenuación de bordes bien definidos) no son específicas y pueden observarse con frecuencia en la HTP idiopática. La presencia de líneas septales subpleurales y las adenopatías mediastínicas también aparecen típicamente en la EVO/HC (72).

Tomografía computarizada espiral pulmonar mejorada con contraste y angiografía pulmonar.

La TC espiral (o helicoidal) mejorada con contraste está indicada en los pacientes con HP que presentan una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión en la que se encontraron defectos segmentarios o subsegmentarios de perfusión con una ventilación normal (ej.- evidencia de disparidad V/Q), y puede mostrar la presencia de tromboémbolos centrales pulmonares crónicos. En la TC, la enfermedad tromboembólica crónica se manifiesta con la oclusión completa de las arterias pulmonares, la presencia de defectos de llenado excéntricos compatibles con trombos, la recanalización y la presencia de estenosis o redes vasculares (100).

La angiografía pulmonar convencional todavía es necesaria en el diagnóstico de la HPTEC para una mejor identificación de los pacientes que pueden beneficiarse de una intervención con endarterectomía (98).

La angiografía pulmonar es más precisa en la identificación de obstrucciones distales y también está indicada en casos en los que la TC espiral mejorada con contraste proporciona resultados no concluyentes en pacientes con una sospecha clínica y basada en la gammagrafía pulmonar de HPTEC. Este procedimiento presenta solo un 1% de falsos negativos y puede ser realizado de forma segura por personal médico experimentado en los

pacientes que presentan HP severa. Algunos aspectos técnicos de utilidad incluyen el uso de medios de contraste modernos, la inyección selectiva en las ramas principales izquierda y derecha, y la realización de múltiples angulaciones (72).

1.6.3.6.- Resonancia magnética nuclear (RMN).

La resonancia magnética (RM) se usa de forma creciente en pacientes con HTP para valorar los cambios patológicos y funcionales, tanto en el corazón como en la circulación pulmonar. Una de estas aplicaciones y probablemente la más atractiva sea la posibilidad de valorar el tamaño, geometría y función del ventrículo derecho de forma muy fiable y reconocible (101).

También permite el estudio de parámetros hemodinámicos como el flujo pulmonar y su velocidad, la velocidad de propagación de la onda pulsátil y la distensibilidad arterial (102). Por otro lado, la angiografía-RMN puede detectar trombos en las arterias pulmonares. Sin embargo, se necesita experiencia adicional antes de incluir estas herramientas en la valoración sistemática de los pacientes con HTP.

1.6.3.7.- Biopsia pulmonar

Esta técnica no forma parte de la evaluación diagnóstica habitual de la HTP. La biopsia pulmonar abierta con toracoscopia entraña un alto riesgo para los pacientes con HTP severa (103) y debe recomendarse únicamente en aquellos pacientes con alta sospecha de vasculitis activa, enfermedad intersticial pulmonar, hemangiomatosis capilar, enfermedad venooclusiva en los que se requiere una confirmación diagnóstica histológica que no ha sido posible mediante otras técnicas de menor riesgo, cuyo diagnóstico pueda modificar las opciones terapéuticas.

1.6.4.- EVALUACIÓN FUNCIONAL Y HEMODINÁMICA

1.6.4.1.- Valoración del estado funcional.

Los síntomas producidos por la hipertensión pulmonar provocan una importante limitación de las actividades de la vida cotidiana y por consiguiente de la calidad de vida de los pacientes.

El hecho de conseguir una adecuada valoración de estos factores es importante de cara a determinar la severidad de la repercusión del proceso en el momento del diagnóstico, establecer parte de su pronóstico, monitorizar la evolución y evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Los objetivos de esta evaluación incluyen: la búsqueda de circunstancias alternativas o adyuvantes que expliquen, determinar el mayor grado de esfuerzo que son capaces de soportar, datos predictivos y evaluar la respuesta hemodinámica pulmonar en pacientes con HTP evidente (72).

El grado de limitación en las actividades de la vida cotidiana producido por la enfermedad suele establecerse empleando la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), que ha sido adaptada a los síntomas que presentan los pacientes con hipertensión pulmonar (24,70).(tabla 3)

TABLA 3. Adaptación de la Organización Mundial de la Salud (WHO) de la clase funcional NYHA a la Hipertensión pulmonar.

Clase	Descripción
I	Sin limitación(disnea, fatiga, angina o presíncope) durante la actividad física normal
II	Limitación leve de la actividad física. Ausencia de síntomas en reposo. La actividad ordinaria provoca disnea, fatiga, angina o presíncope.
III	Limitación marcada de la actividad física. Ausencia de síntomas en reposo. Mínimos esfuerzos provocan disnea, fatiga, angina o presíncope.
IV	Síntomas en reposos que aumentan con la mínima actividad física. Presencia de síncope. Presencia de signos de insuficiencia cardiaca derecha.

Se ha demostrado que la clase funcional en la escala de la NYHA se correlaciona con la supervivencia de los pacientes y con la respuesta al tratamiento (104,105). Por esto, es importante que en el momento del diagnóstico se registre la clase funcional, a fin de establecer el grado de severidad de la enfermedad y la pauta de tratamiento más adecuada. En las sucesivas visitas de seguimiento debe ser también registrada a fin de tener una referencia de la evolución del proceso.

En la valoración de la disnea crónica se emplean escalas categóricas simples como la del British Medical Research Council (MRC) que pueden ser los más útiles para la práctica clínica diaria o cuestionarios multidisciplinares complejos (93).

La valoración de la calidad e vida puede aportar una estimación importante sobre el impacto global de las alteraciones relacionadas con la enfermedad sobre el estado de salud y de bienestar de los pacientes.

En los últimos años se ha asistido a un interés creciente por el uso de instrumentos que evalúen la calidad de vida percibida por el paciente, con el fin de ampliar el espectro de variables que permiten valorar el beneficio de una intervención terapéutica.

Estos instrumentos de medida se han usado dilatadamente en la investigación de enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC, pero en la actualidad existen muy pocos estudios en los que se haya valorado la calidad de vida en los pacientes con hipertensión pulmonar (106). En los últimos tiempos el más conocido es el estudio CAMPHOR (107,108)

Esto se atribuye a la elevada mortalidad asociada al proceso, lo que ha supuesto que la eficacia de los tratamientos se ha evaluado en función de la tasa de supervivencia de los pacientes.

Es de prever que con el creciente empleo de los nuevos fármacos que han demostrado incrementar la supervivencia de los pacientes con hipertensión pulmonar, cobren importancia los instrumentos de medida de la calidad de vida en esta enfermedad. A colación de esto decir que hay ya investigaciones disponibles en las que se incluyen mediciones de la calidad de vida, en relación

con la evaluación de la eficacia del tratamiento con prostaciclina (109).

La mejor prueba más habitual para la evaluación la capacidad de tolerancia al ejercicio es el **test de los seis minutos**. Sirve como predictivo para la supervivencia de estos pacientes, se correlaciona de modo directo con el estado funcional cardiovascular e inverso con la resistencia pulmonar, pero no para la presión arterial pulmonar media, también de modo positivo con el pico de consumo máximo de O₂ durante el ejercicio. El descenso de la saturación arterial de O₂ de más del 10% durante la prueba de los seis minutos supone un incremento del riesgo de mortalidad de 2,9 veces (72, 110, 111). Tiene como ventaja ser un ejercicio sencillo de realizar, sin necesidad de instrumental complejo y la ausencia de invasividad, pudiendo así repetirse con el fin de monitorizar la evolución clínica. Presenta como desventajas que no está adecuadamente estandarizada y que no existen valores de referencia convenientemente contrastados (93).

El **ecocardiograma Doppler post ejercicio** se ha utilizado para la evaluación de la presión sistólica ventricular derecha. En hombres sanos, la velocidad de regurgitación tricuspídea aumenta con el ejercicio desde 1,72 m/s en el estado basal y hasta 2,46 m/s con ejercicio medio y hasta 2,27 con ejercicio máximo (240W); en pacientes atletas entrenados el valor basal es de 2,25 m/s y se eleva hasta 3,41 m/s con el ejercicio máximo (112).

No hay criterios establecidos claros de respuesta anormal mediante estudios invasivos durante el ejercicio (72).

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

La menor tolerancia al ejercicio es uno de los síntomas principales que aquejan los pacientes con hipertensión pulmonar. Por este motivo la medición objetiva del grado de tolerancia al esfuerzo y de los cambios fisiológicos que se producen durante el mismo constituyen un elemento básico de la valoración del estado funcional en los pacientes con hipertensión pulmonar (26). Su realización es muy compleja y requiere un elevado grado de entrenamiento y

experiencia para interpretarla. Puede llevarse a cabo en cinta sin fin o en cicloergómetro. En cinta, el valor del VO₂ pico es de un 5-10% superior. Los cicloergómetros de freno electromagnético realizan una estimación precisa de la carga de esfuerzo y los trazados electrocardiográficos y de parámetros espirométricos sufren menos interferencias.

Los protocolos de esfuerzo más empleados son los escalonados con incrementos de potencia cada minuto. Deben adaptarse individualmente con el fin de que la duración de la prueba sea de entre 8-12 minutos. Protocolos más cortos provocan una pérdida de la relación lineal entre VO₂ y la carga de esfuerzo y más prolongados causan detenciones por fatiga de grupos musculares o motivos ortopédicos (113).

Los pacientes con HTP presentan un pico de oxígeno reducido (que se correlaciona con el pronóstico), una disminución de la tasa de ejercicio y un umbral anaeróbico, una eficacia ventilatoria y un pico del pulso de oxígeno también reducidos.

Asimismo las pruebas de esfuerzo, pueden ser útiles en la detección de sujetos asintomáticos en quienes no se objetiva hipertensión pulmonar en reposo (114).

Las alteraciones en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se correlacionan con el estado funcional, evaluado mediante la escala funcional de la NYHA y con la situación hemodinámica pulmonar.

Habitualmente se emplea un protocolo de aumento de carga incremental hasta la máxima carga tolerada por el paciente. Es por ello que en pacientes en mala clase funcional esta tal vez no sea la prueba más aconsejable (115).

1.6.4.2.- Valoración hemodinámica.

El cateterismo cardiaco derecho (CCD) debe realizarse para confirmar el diagnóstico de HTP, para valorar la severidad del impacto hemodinámico y para medir la vasorreactividad de la circulación pulmonar (72). De este estudio

se derivan consecuencias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas (116).

El estudio hemodinámico se debe realizar de modo programado, habiendo suspendido cualquier tratamiento vasodilatador que hubiera sido pautado de modo empírico y, en la medida de las posibilidades, cuando el paciente se encuentre estable hemodinámicamente.

Según las diferentes guías publicadas (117,70,72,73) su realización está indicada en el diagnóstico de todos los pacientes con hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica (categorías I y IV de la clasificación de Venecia). En otras circunstancias su realización está justificada si de sus resultados se derivara un cambio en la situación clínica del paciente o del tratamiento. En los pacientes con HTP asociada a cardiopatía izquierda, El cateterismo derecho se realizará cuando haya dudas diagnósticas sobre si la hipertensión detectada en el ETT es precapilar ó asociada a enfermedad cardiaca izquierda (postcapilar). Asimismo en pacientes con HTP asociada a enfermedad respiratoria tampoco es necesario el estudio hemodinámico pulmonar, excepto en los casos en el que el valor de la PSAP estimado por ETT sea desproporcionadamente elevado (>55 mmHg) en relación con la gravedad de la enfermedad respiratoria y se considere que la HTP puede constituir un proceso concomitante, potencialmente tributario de tratamiento específico (117).

Los parámetros hemodinámicos que se valoran son: presión media en la aurícula derecha, presión ventricular derecha (sistólica y telediastólica), presión arterial pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión capilar pulmonar, gasto cardiaco y saturación de oxígeno sistémica y pulmonar.

Las presiones de cavidades derechas se miden con un catéter de Swanz-Ganz y el gasto cardiaco es deseable que sea medido por el método de Fick, pues la termodilución puede dar errores en casos con gasto cardiaco bajo.

La determinación de la presión capilar pulmonar permite excluir hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías del lado izquierdo (70, 71, 118).

La hipertensión arterial pulmonar se define como una PAP media > 25 mm

de Hg en reposo ó > 30 mm de Hg durante el ejercicio, acompañado por una presión capilar pulmonar (PCP) = 15 mm de Hg y por unas resistencias vasculares pulmonares (RVP) >3 mm de Hg / l / min (unidades Wood). El cateterismo cardiaco izquierdo es necesario en las raras circunstancias en las que no puede estimarse el PCP de forma segura (72).

Los casos debidos a vasculopatía pulmonar, la PCP será ≤ 12 mm de Hg. Sin embargo, muchos casos debidos a esta etiología, repercuten sobre el corazón izquierdo, induciendo disfunción diastólica del ventrículo izquierdo asociada, y se puede desarrollar PCP $>$ a 12 mm de Hg. En general, se acepta que por este mecanismo se pueden alcanzar PCP entre 12-16 mm de Hg, siempre y cuando por métodos no invasivos se descarte cardiopatía izquierda.

La existencia de gradiente entre PCP y presión de llenado de ventrículo izquierdo y la determinación de distintos valores de PCP atendiendo a distintos puntos pulmonares de enclavamiento, permite sospechar la existencia de enfermedad vascular pulmonar venooclusiva. En pacientes con hemangiomatosis capilar ó enfermedad venooclusiva, a pesar del aumento de presión postcapilar, la PCP suele ser normal, ya que las alteraciones anatómicas ocurren en venas pulmonares pequeñas que no alteran la medición de la PCP.

Cuando no se hayan descartado cortocircuitos mediante métodos no invasivos, se aprovechará para realizar las determinaciones oportunas mediante el procedimiento hemodinámico (118).

El diagnóstico de hipertensión portal puede realizarse si se obtiene un gradiente de presión entre las venas hepáticas libres y ocluidas (enclavamiento) o un gradiente hepático-venoso mayor de 10 mmHg.

La confirmación del diagnóstico mediante cateterismo se hace necesaria en los pacientes sintomáticos (clase II y III de la NYHA) con hipertensión pulmonar leve estimada mediante ecocardiografía Doppler para identificar a los sujetos que precisan otros procedimientos diagnósticos y terapéuticos adicionales.

El cateterismo tiene especial relevancia en aquellos pacientes que

presentan hipertensión arterial pulmonar de moderada a severa, ya que las variables hemodinámicas pueden tener una relevancia pronóstica (78).

En determinadas circunstancias puede estar indicada la realización de nuevos estudios hemodinámicos en pacientes previamente evaluados. Estas situaciones son: deterioros clínicos no justificados, evaluación de respuesta terapéutica o cambios en el tratamiento farmacológico.

El pronóstico de cada paciente puede ser estimado en base a las variables hemodinámicas que reflejan insuficiencia ventricular derecha (118):

- 1 Presión auricular derecha >10 mm de Hg sugiere una supervivencia media de 4 años, pero si es >20 mm de Hg la supervivencia media es de 1 mes.
- 2 Saturación de oxígeno en arteria pulmonar >63% presentan 55% de supervivencia a los 3 años, y con <63% de Sat. O₂ la supervivencia es del 17% a los 3 años.
- 3 Índice cardiaco <2,1 l/min*m² presentan supervivencia media de 17 meses.
- 4 PAP media <85 mm de Hg: supervivencia media de 48 meses, y >85 mm de Hg: supervivencia media de 12 meses.
- 5 La ausencia de respuesta vasodilatadora en el test agudo es en sí misma indicador de mal pronóstico.

Test de vasorreactividad.

Se recomienda realizar un test agudo de vasodilatación a todos los pacientes con hipertensión pulmonar en el momento del cateterismo de cavidades derechas al diagnóstico (119), ya que identifica a los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento crónico con calcioantagonistas.

Sin embargo, se ha propuesto que la identificación definitiva de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con calcioantagonistas requiere tanto la demostración de una respuesta vasorreactiva aguda positiva como la confirmación de una respuesta sostenida a largo plazo al tratamiento

con altas dosis de antagonistas del calcio.

Las pruebas de vasodilatación aguda deberían hacerse únicamente mediante vasodilatadores pulmonares de acción rápida durante el CCD inicial en centros con experiencia para minimizar los riesgos potenciales (72).

El test agudo vasodilatador se puede llevar a cabo con prostaciclina intravenosa, adenosina intravenosa u óxido nítrico inhalado. Se acepta la realización con cualquiera de estos vasodilatadores, pero la tendencia actual es a que el óxido nítrico inhalado se convierta en la práctica más extendida por su mayor selectividad por el lecho pulmonar (120, 121).

La respuesta vasorreactiva aguda positiva se define como una reducción de la PAP media ≥ 10 mmHg respecto a la basal ó un valor absoluto de PAP media ≥ 40 mmHg con un gasto cardiaco aumentado o sin cambios. En general, sólo un 10-15% de los pacientes con HTP idiopática cumplirá estos criterios (72).

Se considera que una disminución de al menos el 20% de la presión arterial pulmonar media sin reducción significativa de la presión arterial sistémica y sin disminución del gasto cardiaco o una reducción del 20% en las resistencias arteriales pulmonares, aún en ausencia de una respuesta de esa magnitud en la presión pulmonar supone una forma de respuesta vasodilatadora (122).

Se asume que ha existido una respuesta negativa al test vasodilatador cuando no se reducen la presión o la resistencia pulmonar o si se genera deterioro hemodinámico.

La verdadera utilidad del test agudo vasodilatador es la implicación terapéutica directa que implica su resultado. Una respuesta positiva con una presión auricular derecha menor de 10 mm de Hg, un índice cardiaco mayor de $2,1$ l/min/m² y una saturación de oxígeno en la arteria pulmonar mayor de 63%, permite el empleo de calcioantagonistas por vía oral (118).

Los pacientes con respuesta aguda positiva presentan una mayor posibilidad de mostrar una respuesta sostenida al tratamiento a largo plazo con dosis altas de calcioantagonistas, y son los únicos que pueden ser tratados de

forma segura con este tipo de fármacos. El tratamiento empírico con calcioantagonistas sin la realización previa del test vasodilatador agudo es totalmente desaconsejable debido a los posibles efectos adversos severos.

Los pacientes con respuesta positiva a largo plazo al tratamiento con dosis altas de calcioantagonistas se definen como los que se encuentran en la clase funcional I o II de la NYHA, con valores hemodinámicos prácticamente normales tras varios meses en tratamiento sólo con calcioantagonistas. Cerca de la mitad de los pacientes con HTP idiopática y respuesta aguda positiva mantienen la respuesta positiva a largo plazo al tratamiento con estos fármacos y únicamente en estos casos se precisa su continuación como único tratamiento (72).

La utilidad del test vasodilatador agudo y del tratamiento a largo plazo con calcioantagonistas en pacientes con HTP asociada a enfermedades subyacentes, tales como ETC o enfermedad cardíaca congénita, es menos clara que con la HTP idiopática. De todas formas, los expertos sugieren que también en estos casos se realice el test vasodilatador agudo y se busque una respuesta a largo plazo a los calcioantagonistas en los sujetos adecuados (122).

1.6.4.3.- Valoración de la severidad.

Se han descrito diferentes variables que poseen un valor pronóstico en la valoración basal de los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática (82,104, 111). (Tabla 4)

TABLA 4. Datos de mal pronóstico en la valoración inicial de la HTP
<p>Parámetros clínicos y analíticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clase funcional de la WHO avanzada (III, IV). - Historia de insuficiencia cardíaca derecha. - Hiperuricemia. - Péptido natriurético cerebral, endotelina 1, noradrenalina, troponina elevados.
<p>Capacidad de ejercicio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desaturación de oxígeno >10% durante el test de 6 minutos - Distancia recorrida en el test de 6 minutos < 325m. - Consumo pico de oxígeno <10,4 ml/k/min o TA sistólica < 120 mmHg durante la prueba de esfuerzo.
<p>Parámetros ecocardiográficos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de derrame pericárdico. - Area de aurícula derecha en cm²/m de altura >20cm²/m. - Índice de excentricidad del ventrículo izquierdo >1,9. - Índice Tei del ventrículo derecho >0,83

No se conoce como influyen estas variables en el pronóstico de la HTP asociada a otras enfermedades pero se sabe que en pacientes con HTP asociada a enfermedades del tejido conectivo la evolución es peor y es necesario un inicio más temprano del tratamiento. Asimismo en la HTP asociada a síndrome de Eissenmenger la evolución es más lenta que en pacientes con HTP idiopática.

1.6.4.4.- Valoración de la respuesta al tratamiento.

En pacientes en tratamiento crónico con calcioantagonistas por una respuesta positiva vasodilatadora aguda es necesario realizar un nuevo

cateterismo derecho a los 3-6 meses de tratamiento. Se define como beneficioso un tratamiento con estos fármacos cuando además de una respuesta positiva en el test vasodilatador existe una respuesta hemodinámica sostenida (aquellos pacientes que persisten en clase funcional I-II NYHA con parámetros hemodinámicas normales tras 3-6 meses de tratamiento). Sólo la mitad del 10-15% que presenta una respuesta vasorreactiva aguda positiva tiene respuesta sostenida a largo plazo.

El seguimiento clínico debe realizarse cada 3 meses. El seguimiento funcional mediante test de 6 minutos y el estudio ecocardiográfico pueden realizarse cada 6 meses si el paciente se encuentra estable y será más estrecho cuando exista cambio de dosis ó de tratamiento. Se considera que el paciente está estable y ha tenido una respuesta satisfactoria al tratamiento si:

- 1- Alcanza y mantiene una clase funcional I-II WHO.
- 2- Distancia recorrida >400m con tensión arterial sistólica en el pico de ejercicio mayor o igual a 120 mmHg y sin desaturación de O₂ mayor del 10% en el test de 6 minutos.
- 3- Ausencia de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca.
- 4- Valores de péptido natriurético cerebral en descenso respecto a los valores basales previos al tratamiento.

La ausencia de estos datos de mejoría clínica y funcional indica que se debe intensificar el tratamiento (117).

1.7.- TRATAMIENTO

El tratamiento de la HTP tradicionalmente se ha caracterizado por la dificultad respecto a diferentes aspectos. La Sociedad Europea de Cardiología en sus guías de práctica clínica (71) a las que se adhiere la Sociedad Española de Cardiología (SEC) (72) y más recientemente el documento de consenso elaborado por esta sociedad en conjunto con la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)(117) han establecido la utilidad o eficacia de los distintos tratamientos, basándose en los estudios publicados para cada fármaco.

En líneas generales el tratamiento de la HTP se inicia con la anticoagulación oral (si no hay contraindicación), diuréticos y oxígeno (para mantener saturación de O₂>90%). En ese momento es recomendable referir al paciente a un centro con experiencia en el manejo de la HTP para realizar un test vasodilatador agudo. Los pacientes respondedores serán tratados con antagonistas del calcio, reevaluándose su eficacia a los 3-6 meses de tratamiento, y los no respondedores o con falta de eficacia de los calcioantagonistas, son considerados candidatos a tratamiento con prostanoides, sildenafil o inhibidores de la endotelina.

La elección concreta del fármaco depende de :1) la aprobación por las autoridades sanitarias locales; 2) La vía de administración; 3) Los efectos secundarios producidos; 4) La experiencia y conocimiento del fármaco por el médico responsable del paciente, y 5) la preferencia del paciente.

1.7.1.- Medidas generales.

A diferencia de las otras estrategias terapéuticas, el impacto de estos cambios del estilo de vida no han sido contrastados científicamente y estas recomendaciones se basan en la opinión de los expertos. Grado de recomendación IIa, y un nivel de evidencia C (72,73).

El **ejercicio** puede aumentar la PAP m, por lo que debe limitarse a aquel que presente una intensidad tal que permita al paciente estar libre de síntomas graves, pero lo suficiente para tratar de mantener una adecuada condición física; Se recomienda ejercicio aeróbico y progresivo, no debe realizarse inmediatamente después de las comidas ni bajo temperaturas extremas. (72,73).

Los **viajes y las estancias a elevadas alturas** son otros factores que deben ser tenidos en cuenta. Dado que la hipoxia empeora drásticamente la HTP, se debe advertir a estos pacientes que tienen que evitar altitudes superiores a 1500 ó 2000 metros pues es alrededor de estas alturas, cuando se calcula que la hipoxia hipobárica comienza a ser relevante. En este sentido los aviones de líneas comerciales están presurizados para mantener una situación en su interior equivalente a presiones entre 1600 y 2500 metros, por lo que se recomienda que estos pacientes cuando tengan que viajar en avión, lo hagan con suplementos de oxígeno si se realiza un viaje prolongado >2h o si hay insuficiencia respiratoria (72).

La **prevención de infecciones** es un aspecto de importante relevancia, ya que los pacientes con HTP tienen una mayor tendencia a contraer infecciones de vías respiratorias altas y neumonías, llegando ésta a ser la causa del fallecimiento en el 7% de los casos. Se recomienda la vacunación para la gripe y para la neumonía neumocócica.

Respecto a la **gestación**, esta situación suele ir acompañada de un deterioro clínico y muchas veces desencadena fatales desenlaces (123, 124). Se aconseja que se empleen métodos eficaces para evitar el embarazo.

Existe un consenso entre la American Heart Association y el American Collage of Cardiology, que recomienda evitar en la medida de las posibilidades la gestación y en el caso de producirse esta, interrumpir el embarazo en pacientes con cardiopatías congénitas cianósicas, HTP y Síndrome de Eisenmenger (72,73).

El documento de consenso de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología acerca del manejo de las enfermedades cardiovasculares durante la gestación suscribe que la mortalidad materna puede llegar a alcanzar el 30-50% (125).

No hay acuerdo dentro del comité de expertos respecto al método anticonceptivo de elección para estos sujetos. La seguridad de la anticoncepción hormonal es dudosa por la tendencia al estado protrombótico y a incrementar los fenómenos tromboembólicos, pero de otra parte, la existencia de preparados con dosis muy bajas de estrógenos asociados al tratamiento anticoagulante por vía oral, puede reducir el riesgo trombogénico en estas pacientes. Algunos expertos aconsejan el uso de métodos barrera, la administración de preparados libres de estrógenos o la esterilización quirúrgica.

Respecto a las **mujeres postmenopáusicas** con HTP, no está claro si es aconsejable el uso de terapia hormonal sustitutiva. Probablemente esté indicada únicamente en caso de intolerancia a los síntomas de la menopausia y en asociación con anticoagulación.

Los pacientes con HTP son muy sensibles a la reducción de los **niveles de hemoglobina**. Cualquier tipo de anemia, aunque leve-moderada, debe ser tratada de manera precoz.

Por otro lado, los pacientes con hipoxia de largo tiempo de evolución, así como aquellos que tienen cortocircuitos derecha-izquierda, tienden a

desarrollar eritrocitosis con niveles elevados de hematocrito, estando indicadas en estas ocasiones las flebotomías como tratamiento, si el hematocrito se sitúa por encima del 65% o si el paciente muestra síntomas de claros de hiperviscosidad (cefalea, dificultad de concentración...).

Se debe tener un exquisito cuidado con la administración de cualquier **medicación concomitante** a estos pacientes de cara a evitar la interferencia con el tratamiento anticoagulante y el sangrado digestivo.

La eficacia de los tratamientos habituales de la insuficiencia cardíaca como los IECAS y los betabloqueantes no se ha demostrado en los pacientes con HTP, pero debemos tener en cuenta que el uso de estos agentes, a dosis bajas, puede ser de gran ayuda sintomática (72,73).

Dadas las características evolutivas de la enfermedad, el **soporte psicológico** es de gran relevancia.

El riesgo de estos pacientes al someterse a **cirugía electiva o procedimientos invasivos** por cualquier problema añadido es muy elevado y se incrementa conforme empeora la clase funcional y cuando se trata de intervenciones de cirugía torácica o abdominal.

1.7.2.- Anticoagulación.

La utilización del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con HTP se basa en la presencia de factores de riesgo tradicionales de tromboembolia venosa, tales como la insuficiencia cardiaca, la vida sedentaria, la demostración de predisposición trombofílica (126) y de cambios trombóticos en la microcirculación pulmonar (6, 127) y en las arterias elásticas pulmonares (122).

La terapia anticoagulante reduce el ambiente trombogénico, como ha sido expresado, que se genera en la HTP, y puede disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad. La anticoagulación con derivados dicumarínicos ha demostrado aumentar la supervivencia en los pacientes con HTP primaria (109).

Dado que en otras causas de HTP como cardiopatías congénitas, conectivopatías y cardiopatías valvulares, también existe un ambiente protrombótico, es aconsejable asumir el efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante (120).

En este sentido los pacientes con HTP deben ser anticoagulados de modo crónico, siempre y cuando no existan contraindicaciones para ello como las alteraciones importantes de la coagulación, hemoptisis de repetición, historia de sangrado digestivo.

El nivel de anticoagulación a alcanzar es de 2 a 2,5 veces el control, y si se trata de formas de etiología tromboembólica el objetivo es 2,5 a 3 veces (72, 128).

La evidencia que apoya la anticoagulación en pacientes con HTP idiopática puede ser extrapolada a otros pacientes con HTP, siempre que se sopesa con cuidado la relación riesgo/beneficio.

Los pacientes con HTP asociada con una enfermedad cardiaca congénita con cortocircuitos intracardiacos presentan mayor riesgo de hemoptisis, pero también pueden tener mayor riesgo de embolia paradójica en la arteria pulmonar y trombosis venosa cerebral (129).

Los pacientes con hipertensión portopulmonar pueden presentar mayor riesgo de sangrado gastrointestinal debido a la presencia de varices y bajo recuento plaquetario, por lo que no se recomienda. Los pacientes con HTP en tratamiento con epoprostenol intravenoso indefinido deben estar anticoagulados en ausencia de contraindicaciones, debido en parte al riesgo adicional de trombosis asociada con el cateterismo (72,73).

En recientes estudios clínicos aleatorizados se administraron anticoagulantes orales en el 51-86% de los pacientes. Se observó una mayor prevalencia del tratamiento anticoagulante oral en estudios con pacientes con HTPI e insuficiencia cardiaca en clases III y IV de la NYHA, mientras que la prevalencia menor se observó en un estudio en el que sólo se incluía a pacientes con esclerodermia (130).

El tratamiento anticoagulante es recomendación de clase IIa con nivel de evidencia C para la HTP idiopática, y recomendación de clase IIb con nivel de evidencia C para otras HTP.

1.7.3.- Oxigenoterapia.

El tratamiento con oxígeno mejora la clase funcional de los pacientes con hipoxemia, pues como ya es sabido, ésta induce vasoconstricción del lecho pulmonar.

No hay datos consistentes sobre los efectos del tratamiento prolongado con oxígeno en la HTP. Aunque se ha comunicado una mejoría en pacientes con HTP tratados con oxígeno suplementario a bajo flujo, lo que no ha sido confirmado en estudios controlados. Por lo general se considera importante el mantenimiento de una saturación de oxígeno > 90% en todo momento (73).

El uso del tratamiento con oxígeno en los pacientes con HTP asociada con cortocircuitos cardiacos es más controvertido. De hecho, en un estudio controlado en pacientes con el síndrome de Eisenmenger, la terapia nocturna con oxígeno no tuvo efectos en las variables hemodinámicas, en la calidad de vida ni en la supervivencia (131).

El tratamiento con oxigenoterapia es recomendación de clase IIa con nivel de evidencia C.

1.7.4.- Diuréticos.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha descompensada presentan retención de líquidos que conduce al aumento de la presión venosa central, congestión de órganos abdominales, edema periférico y, en casos avanzados, a la ascitis.

En caso de insuficiencia cardíaca derecha, un tratamiento apropiado con diuréticos ofrece beneficios clínicos y sintomáticos claros en pacientes con HTP. En recientes ensayos clínicos aleatorizados sobre nuevos tratamientos, el 49-70% de los pacientes fue tratado con diuréticos; sin embargo, la falta de estudios sobre el tratamiento con clases específicas de diuréticos en la HTP y la variabilidad de las respuestas individuales deja la elección de qué clase de diurético y qué dosis utilizar en casos individuales a la opinión del médico. En los pacientes tratados con diuréticos se debe controlar continuamente los electrolitos séricos y los índices de la función renal (72).

El tratamiento diurético es recomendación de clase I con nivel de evidencia C.

1.7.5.- Digital y dobutamina.

Debido a que la depresión de la contractilidad del miocardio parece ser uno de los eventos primarios en la progresión del fallo del corazón derecho, se tiene en consideración la administración de agentes inotrópicos para el tratamiento de esta enfermedad (132).

No hay datos disponibles acerca de los efectos del tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, el uso de la digital en pacientes con HTP y fallo refractario del corazón derecho depende básicamente de la opinión del médico, y no de la evidencia científica sobre la eficacia del tratamiento. La digital se puede utilizar en los escasos pacientes con HTP y con fibrilación o aleteo auricular para conseguir una frecuencia ventricular más lenta. En cuanto a la digoxina, se administró en el 18-53% de los pacientes participantes en los ensayos clínicos aleatorizados sobre la HTP más recientes. En la mayoría de los centros especializados en la HTP, los pacientes con HTP terminal son tratados con dobutamina intravenosa (133).

Este tratamiento normalmente produce mejoría de los síntomas clínicos durante un período variable, como en el caso de insuficiencia cardiaca izquierda avanzada.

El tratamiento con inotropos positivos es recomendación de clase IIb, con nivel de evidencia C.

1.7.6.- Calcioantagonistas.

Se ha demostrado que sólo en una minoría de los pacientes con HTP idiopática, el uso de los vasodilatadores tradicionales como los calcioantagonistas puede conseguir una reducción significativa de la PAP asociada con un beneficio clínico mantenido a largo plazo (72, 73). Los efectos favorables clínicos y pronósticos del tratamiento con altas dosis de calcioantagonistas en pacientes vasorreactivos con HTP idiopática han sido demostrados en varios estudios monocéntricos no controlados y no aleatorizados (134).

Los calcioantagonistas más utilizados en los ensayos clínicos publicados son el nifedipino y el diltiazem, y la elección de uno de ellos puede basarse en la frecuencia cardíaca basal del paciente (una bradicardia relativa favorece la elección de nifedipino y una taquicardia relativa la de diltiazem). Las dosis que han demostrado ser eficaces en la HTP idiopática son relativamente elevadas, hasta 120-240 mg/día de nifedipino y 240-720 mg/día de diltiazem (134, 135).

En general, alrededor de un 10-15% de pacientes con HTP idiopática cumple criterios de respuesta vasorreactiva positiva (reducción de 10 mmHg del valor basal de la PAPm, obteniendo un valor por debajo de 40 mmHg con mantenimiento o elevación del gasto cardíaco (71). La utilidad del test vasodilatador agudo y del tratamiento indefinido con calcioantagonistas en pacientes con HTP asociada con la ETC o con la enfermedad cardíaca congénita está menos clara si la comparamos con la HTP idiopática (136).

Sin embargo, los expertos sugieren que incluso en estos casos se realice el test vasodilatador agudo y se trate a los pacientes vasorreactivos con calcioantagonistas con mucha precaución y estrecha vigilancia para determinar la eficacia y seguridad de dicha terapia.

El tratamiento con calcioantagonistas es recomendación de clase I con nivel de evidencia C para la HTP idiopática, y es recomendación de clase IIb con nivel de evidencia C para otras variedades de HTP.

1.7.7.- Prostanoides.

La prostaciclina, descubierta en 1976, es un derivado del ácido araquidónico que es endógenamente producido por el endotelio vascular. Está producida fundamentalmente por las células endoteliales y es un potente y muy importante inductor de la vasodilatación del lecho vascular pulmonar y también sistémico. Este componente es el inhibidor endógeno más potente de la agregación plaquetaria y, además, realiza una actividad citoprotectora y antiproliferativa (137).

Su déficit ha sido implicado, de manera parcial, en la génesis de la HTP. Christman y colaboradores describieron un déficit de prostaciclina y exceso de tromboxano A₂ en los pacientes con HTP (138). Tudor y colaboradores advirtieron una disminución de la prostaciclina sintasa en los pulmones de pacientes con HTP severa (139). Este desequilibrio favorece la presencia de vasoconstricción, la proliferación, la trombosis y la inflamación de los vasos pulmonares y podría tener gran importancia en el desarrollo y progresión de la enfermedad. La terapia con prostaciclina sintética representa por tanto, una sustitución de un déficit endógeno que desempeña un importante papel en esta patología.

Inicialmente, el uso clínico de la prostaciclina se basaba en sus propiedades vasodilatadoras pulmonares, que fueron demostradas en estudios a corto plazo; este efecto agudo se utiliza actualmente en las pruebas de vasorreactividad de la circulación pulmonar. Por otro lado, incluso los pacientes que no han manifestado una respuesta vasodilatadora aguda al epoprostenol han experimentado una mejoría clínica y hemodinámica con el tratamiento prolongado (72,109).

De hecho, la administración prolongada de epoprostenol intravenoso reduce la resistencia vascular pulmonar mucho más que los valores que se alcanzan en el test vasodilatador agudo (126).

La hipótesis que explica estos resultados está basada en los efectos

inhibidores de la prostaciclina sobre el crecimiento vascular, el remodelado y la obliteración que podrían facilitar el restablecimiento parcial de las funciones alteradas de la microcirculación pulmonar. Sin embargo, se desconoce el mecanismo de acción exacto de la administración de prostaciclina en la HTP y se cree que puede ser un mecanismo multifactorial; podría incluir la relajación (aguda) de las células musculares lisas, la inhibición y/o normalización de la agregación plaquetaria, la dispersión de los agregados plaquetarios, la mejora de las lesiones de las células endoteliales, la inhibición de la migración y la proliferación de las células vasculares al facilitar el remodelado inverso de los cambios vasculares pulmonares, la mejora del aclaramiento pulmonar de la ET-1 los efectos inotrópicos directos, la mejoría de la utilización periférica del O₂ por el músculo esquelético y la mejoría hemodinámica durante el ejercicio (72, 140).

El uso clínico de la prostaciclina en los pacientes con HTP se ha extendido por la síntesis de análogos estables que poseen propiedades farmacocinéticas diferentes pero que comparten efectos farmacodinámicos equiparables. Inicialmente, la experiencia en humanos se refiere sobre todo al epoprostenol, una sal sintética de la prostaciclina.

La implicación directa estaría basada en los derivados prostanoideos y su empleo en el ámbito de la terapéutica. Los métodos empleados son la administración crónica intravenosa de epoprostenol, la infusión crónica subcutánea de treprostinil, ilioprost inhalado y beraprost oral (137).

Epoprostenol.

El epoprostenol está disponible como preparado liofilizado estable, que ha de ser disuelto en un tampón alcalino (glicina) que permite que dicha solución pueda ser administrada por vía intravenosa. El epoprostenol tiene una vida media corta en la circulación (3-5 min), se convierte rápidamente en fragmentos estables o metabolitos y es estable a temperatura ambiente durante sólo 8

horas (137). La duración de los efectos, una vez suspendida la infusión, es menor de 30 minutos, por lo que es necesaria su administración por medio de bombas de infusión continua intravenosa y la interrupción de la administración puede producir efecto de rebote de vasoconstricción intensa.

La eficacia de la administración continua por vía intravenosa del epoprostenol (prostaciclina sintética) ha sido probada en 3 estudios clínicos controlados abiertos sobre la HTPI y sobre la HTP asociada con el espectro de enfermedades de la esclerodermia (72, 73, 109, 137).

El epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica en ambas enfermedades. Recientemente se han comunicado los datos relativos a 2 grandes series de pacientes con HTP idiopática tratados con epoprostenol (141, 142).

Los datos muestran una supervivencia de alrededor del 65% a los 3 años, que fue relacionada con la severidad basal de la enfermedad y la respuesta a la terapia a los 3 meses.

Los efectos adversos del tratamiento indefinido con epoprostenol son muy comunes y entre ellos se incluyen rubor, dolor o malestar en distintas partes del cuerpo (mandíbula, cabeza, espalda, pies y piernas), cólico abdominal, náuseas y rara vez hipotensión. Además se añaden las complicaciones derivadas del sistema de administración iv continua por medio de catéteres permanentes tunelizados.

A pesar de que los ensayos clínicos aleatorizados han sido realizados solamente en la HTPI y en la HTP asociada con la esclerodermia, se han observado resultados favorables en estudios no controlados en otros subgrupos, como en la HTP idiopática pediátrica, el lupus sistémico eritematoso y otras enfermedades del tejido conectivo, en la HTP asociada con defectos cardíacos congénitos con cortocircuitos sistémico-pulmonares, reparados o no, en la hipertensión portopulmonar, la HTP asociada con la enfermedad de Gaucher y en la infección por VIH (72, 142-146).

No hay consenso entre los especialistas sobre la efectividad del tratamiento con epoprostenol en pacientes con HP asociada a tromboembolia

crónica no operable, aunque se han observado algunos efectos positivos (147).

En Europa, el epoprostenol no ha sido registrado a través del procedimiento centralizado de la Unión Europea (Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos [EMA]), pero en algunos países está aprobado para la HTPI en clase funcional III y IV de la NYHA. En Estados Unidos y Canadá, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la utilización del epoprostenol para la HTPI y la HTP asociada con ETC en clase funcional III y IV de la NYHA (70, 72, 73).

El tratamiento con epoprostenol es recomendación de clase I con nivel de evidencia A para la HTP idiopática y la HTP asociada con ETC; y es recomendación de clase IIa con nivel de evidencia C para otras etiologías de la HTP.

Treprostinil.

El treprostinil es un bencideno tricíclico análogo del epoprostenol, con suficiente estabilidad química para ser administrado a temperatura ambiente diluido en una solución fisiológica. Estas características permiten la administración del compuesto por vía intravenosa y también subcutánea (137). Su vida media es de 240 minutos cuando se infunde por vía subcutánea, por lo que una interrupción del tratamiento no tiene efectos tan deletéreos.

Los efectos de la administración subcutánea continuada del treprostinil en la HTP han sido estudiados en el mayor ensayo clínico internacional aleatorizado realizado hasta el momento, en el que se observó una mejoría de la capacidad de ejercicio y de los eventos hemodinámicos y clínicos. En un primer estudio piloto controlado realizado con treprostinil en 26 pacientes se observó una tendencia a la mejoría en la prueba de la marcha de 6 min y en la

reducción de la RVP (73).

El efecto secundario más común fue el dolor en la zona de infusión. La mortalidad total fue del 3% y no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento (148).

También se han realizado estudios con treprostinil intravenoso como el publicado por Tapson et al en 2006 que mostraba una mejoría en el test de los 6 minutos de 89m (149) y otros pequeños estudios que parecen mostrar buenos resultados cuando se usa el treprostinil inhalada a dosis entorno a 30-45 mcg/6h cuando se añade a otros fármacos (150).

En 2002, la FDA aprobó el uso del treprostinil en pacientes con HTP en clase funcional II, III y IV.

El tratamiento con treprostinil es recomendación de clase Ila con nivel de evidencia B para la HTP.

Iloprost inhalado.

El iloprost es un análogo de la prostaciclina químicamente estable, preparado para su administración intravenosa, oral e inhalada. Su vida media es inferior a la del treprostinil, en torno a los 30 minutos. Esto supone la necesidad de al menos 6 dosis diarias cuando se usa la vía inhalatoria, lo que implica problemas de cumplimiento.

La terapia inhalada es muy atractiva y en teoría cuenta con la ventaja de ser selectiva para la circulación pulmonar. De hecho, debido a que las arterias intraacinares pulmonares están estrechamente rodeadas de unidades alveolares, se puede dilatar estos vasos mediante la deposición alveolar del vasodilatador (137).

A este preparado se le ha atribuido cierto efecto vasodilatador sobre las arteriolas pulmonares intraacinares, rodeadas al menos de modo parcial, por

surfactante alveolar, merced al depósito alveolar directo que permite la administración inhalada del fármaco.

Tras la inhalación de iloprost se observó una reducción del 10-20% de la PAP media, que se mantuvo durante 45-60 min. La corta duración de su acción hace necesarias frecuentes inhalaciones (de 6 a 12 veces al día) para obtener un efecto persistente con la administración a largo plazo (151).

En un ensayo clínico aleatorizado se evaluó el iloprost inhalado (6-9 veces; 2,5-5 μ g/inhalación, 30 μ g de media diaria) comparado con la inhalación de placebo en pacientes con HTP Idiopática y Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad tromboembólica crónica. El estudio mostró un aumento de la capacidad de ejercicio y una mejora de los síntomas, de las resistencias vasculares pulmonares y de los eventos clínicos solamente en pacientes con HTPI. En general, el iloprost inhalado fue bien tolerado: la presencia de tos fue más frecuente en el grupo de tratamiento con iloprost, así como el rubor y las cefaleas (152).

Se han comunicado los resultados de un estudio a largo plazo, no controlado, en 25 pacientes con HTP Idiopática tratados durante al menos 1 año con 100-150 mg diarios de iloprost inhalado; los datos mostraron un aumento medio de 85 m en la prueba de la marcha de 6 min, una reducción de 7 mmHg en la PAP media y un aumento del índice cardiaco de 0,6 l/min/m² (72, 73).

La vasodilatación pulmonar selectiva ya había sido descrita con el NO, pero la potencia vasodilatadora de este agente es menor que la demostrada por los derivados prostanoides en pacientes con HTP Idiopática (153).

En los pacientes con HTP severa se consigue una reducción sustancial de la presión en la arteria pulmonar así como de las resistencias pulmonares y un incremento en el gasto cardiaco, con la administración de Ilioprost inhalado (137).

En la fibrosis pulmonar severa, la utilización de epoprostenol se puede ver limitada por la presencia de un shunt sanguíneo importante, mientras que la administración de ilioprost es segura. En estudios no aleatorizados, se observó

que iloprost inhalado era efectivo en descompensaciones de insuficiencia cardiaca derecha y mejoraba el comportamiento hemodinámico a largo plazo. En un pequeño estudio realizado en 8 pacientes con HP y fibrosis pulmonar, la administración aguda de iloprost inhalado provocó una marcada vasodilatación pulmonar, con mantenimiento del intercambio gaseoso y de la presión arterial sistémica, lo que apunta a la posible utilidad del tratamiento en este subgrupo particular de pacientes (72,73,137).

El tratamiento con iloprost inhalado ha sido aprobado en Europa por la EMEA para la HTP idiopática en clase III de la NYHA y en Australia y Nueva Zelanda para la HTP y la HPTEC no operable en clase III y IV.

Iloprost intravenoso.

La administración intravenosa continua de iloprost parece ser tan efectiva como el epoprostenol, según los resultados de algunos estudios pequeños en pacientes con HTP y HPTEC. El iloprost tiene la ventaja de ser estable a temperatura ambiente y no necesita ser reconstituido o refrigerado (72).

La administración intravenosa continua de iloprost ha sido aprobada en Nueva Zelanda para la HTP y clase funcional III y IV de la NYHA.

El tratamiento con iloprost IV es recomendación de clase IIa con nivel de evidencia C para la HTP.

Beraprost.

El beraprost sódico es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y oralmente activo. Se absorbe con rapidez cuando se toma en ayunas, la concentración pico se alcanza a los 30 min y la vida media de eliminación es de 35-40 min después de una administración oral única. Administrado a altas

dosis parece que tiene efecto inotrópico y cronotrópico (137).

El beraprost (un análogo de la prostaciclina oralmente activo) ha sido evaluado en pacientes con HTP en 2 ensayos clínicos aleatorizados realizados en Europa y en Estados Unidos (154,155).

En el primer estudio, el fármaco se administró oralmente 4 veces al día con la dosis tolerada más alta (dosis media de 80 mg 4 veces al día); el aumento de la capacidad de ejercicio se observó solamente en los pacientes con HTP idiopática después de 3 meses.

En el segundo estudio aleatorizado, que se desarrolló durante 12 meses, la mejora en la capacidad de ejercicio se observó a los 3 y 6 meses, pero no se mantuvo después de este período. No se observó mejoría hemodinámica en el estudio a largo plazo y sólo se apreció una reducción de los eventos clínicos en el seguimiento a los 6 meses (72).

El beraprost sódico ha sido aprobado en Japón y Corea del Sur para la HTP idiopática, pero en Europa y Estados Unidos su aprobación parece que ha sido paralizada.

El tratamiento con beraprost es recomendación de clase IIb con nivel de evidencia B para la HTP idiopática.

1.7.8.- Antagonistas de los receptores de la endotelina.

Las endotelinas están compuestas por 21 aminoácidos y representan un papel importante en la regulación del tono vascular. Hay tres isopéptidos derivados de la endotelina: ET1, ET2 y ET3; y de estos el que mayor relevancia tiene en la regulación vascular es el ET1 (156,157). Este es un potente vasoconstrictor producido por el endotelio. Actúa incrementando los niveles de calcio citosólico y activando el aparato contráctil de la célula muscular lisa. Es un importante inductor del remodelado vascular, produce hipertrofia de la media, proliferación de fibroblastos (fibrosis) e incrementa la reacción inflamatoria (aumenta la permeabilidad vascular, la producción de citoquinas y la quimiotaxia)(158).

Se describen dos tipos diferentes de receptores de la endotelina, el tipo A y el tipo B. Pertenecen a la familia de los receptores unidos a proteínas G (guanidina). Los receptores de tipo A se localizan en las células musculares lisas de los vasos pulmonares, mientras que los receptores de tipo B se ubican también en las células del endotelio vascular.

La acción o estímulo de los receptores sobre la célula muscular lisa produce vasoconstricción y proliferación. El estímulo sobre el receptor de la célula endotelial activa la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina y produce vasodilatación. El efecto sobre los receptores ETA es vasoconstrictor y proliferativo.

En pacientes con HTP primaria se han demostrado niveles más altos de endotelina 1 y gradientes arteriovenosos elevados respecto a los valores de los controles sanos. Además estos niveles elevados de endotelina se correlacionan con las alteraciones propias en la hemodinámica pulmonar (159).

En la HTP relacionada con cardiopatías congénitas y en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, también hay niveles elevados de ET1 que se atenúan después de instaurados los correspondientes tratamientos (160).

La activación del sistema de la ET-1 se ha observado tanto en el plasma como en el tejido pulmonar de los pacientes con HTP. Aunque no se ha determinado si el aumento de las concentraciones de ET-1 en el plasma es una causa o una consecuencia de la HTP, los estudios sobre la expresión tisular del sistema de la ET sugieren que la ET-1 tiene un papel importante en la patogenia de la HTP (161, 162).

Bosentán.

Se trata de un antagonista tanto de los receptores de la endotelina de tipo A y de tipo B. Se han realizado varios ensayos clínicos que se exponen a continuación de forma resumida:

***Estudio piloto**(163) incluía 32 pacientes en clase funcional III de la NYHA. Fueron randomizados para recibir 125 mg/12h de bosentan o placebo. A las 12 semanas se objetivó un incremento de 76m en la distancia recorrida en el test de 6 minutos a favor de los pacientes con bosentan que se mantuvo hasta la semana 20. También se observaron mejoras en el perfil hemodinámico, la clase funcional, la escala de Borg para la disnea y el número de eventos clínicos relacionados con la HTP.

* El ensayo clínico **BREATHE-1** (164) (bosentan randomized trial of endothelin antagonist therapy for pulmonary hypertension) 213 pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos para recibir placebo o 62,5 mg de bosentán 2 veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 o 250 mg de bosentán 2 veces al día, durante un período mínimo de 12 semanas. Aunque ambas dosis de bosentán indujeron efectos significativos del tratamiento, se observó una mejoría más pronunciada en el grupo con la dosis de 250 mg frente al de 125 mg (+54 Y + 35m respectivamente en el test de los 6 min). Si bien se observó un efecto similar del tratamiento en los pacientes con HTP idiopática y en los

pacientes con HTP asociada con esclerodermia, el bosentán mejoró la distancia caminada, comparada con la distancia basal, en los pacientes con HTP idiopática mientras que solamente previno el deterioro de la distancia caminada en los pacientes con esclerodermia. Se produjo elevación de las aminotransferasas hepáticas en el 10% de los sujetos, que demostraron ser dependientes de la dosis y reversibles tras la reducción o interrupción de la dosis. Sobre la base de estos resultados, se confirmó la dosis de 125 mg de bosentán 2 veces al día como la dosis terapéutica recomendada. En una ampliación de este estudio se administró bosentán a 29 pacientes: los pacientes evaluados en el seguimiento a los 6 meses mostraron una mejoría en la distancia caminada y el tratamiento prolongado con bosentán (>1 año) se asoció con la mejoría de los parámetros hemodinámicos y la clase funcional de la NYHA (165).

***En estudios abiertos posteriores** (166) con bosentan 169 pacientes con HTP idiopática fueron seguidos durante una media de $2,1 \pm 0,5$ años. Durante ese tiempo, el 19% de los pacientes recibieron tratamiento combinado con prostanoïdes y el 4% suspendieron el tratamiento. Se observó un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes con HTP tratados con Bosentan como primera intención. Así la supervivencia media estimada fue del 96% a los 12 meses y del 89% a los 24 meses, mientras que la supervivencia teórica estimada mediante la ecuación del NIH fue del 69 y 57% respectivamente.

* Ensayo clínico **BREATHE-3** (167) Se estudiaron de forma prospectiva no controlada a 19 niños con HTP idiopática y asociada a cardiopatías congénitas en clase funcional II-III. Algunos de ellos usaban previamente epoprostenol (52%). Se les administraron dosis diferentes según 3 grupos de peso y al evaluarlos a los 12 semanas se encontró una mejora significativa del perfil hemodinámico (disminución de 3,7 UW en el índice de resistencias vasculares pulmonares).

*Ensayo clínico **BREATHE-4** (168) Se estudiaron de forma prospectiva 16 pacientes con HTP asociada a infección por VIH en clase funcional III y IV durante 16 semanas, observando mejora de parámetros hemodinámicos, en test de 6 minutos (91 ± 60 m) y variables ecocardiográficas.

* Ensayo clínico **BREATHE-5** (169). Se incluyeron 54 pacientes en clase III de la NYHA, con comunicación interauricular o interventricular en situación de Eisenmenger, a los que se les administró bosentan o placebo. En la semana 16, los pacientes tratados con bosentan no deterioraron la saturación periférica de oxígeno, incrementaron 34m la distancia recorrida en el test de los 6 minutos y redujeron significativamente el índice de las resistencias vasculares pulmonares.

*También otros estudios con reducido número de pacientes (170,171) han objetivado una evolución favorable en pacientes con HTP portopulmonar y tromboembólica crónica tratada con bosentan.

El bosentán tiene un metabolismo hepático en el citocromo P450 en concreto en los sistemas CYP3A4 y CYP2C9, y su aclaramiento renal es prácticamente inapreciable. Los pacientes en tratamiento con este fármaco deben ser monitorizados analíticamente para detectar elevaciones de las enzimas hepáticas y en los pacientes con congestión hepática severa por fallo cardiaco derecho, deben estar estabilizados adecuadamente con el correspondiente tratamiento diurético previo a la administración del fármaco.

Está contraindicado en el embarazo. Otros efectos secundarios descritos son anemia de causa desconocida, cefalea y enrojecimiento que son de causa desconocida (156).

Debido al potencial incremento de enzimas hepáticas, la FDA exige la realización de pruebas de la función hepática al menos 1 vez al mes. La EMEA recomienda el control mensual de las pruebas hepáticas; estos datos están siendo recogidos en una base de datos accesible en Internet (TRAX). Es

recomendable también vigilar regularmente la hemoglobina y los hematocritos, ya que el uso de bosentán puede estar asociado con el desarrollo de anemia, aunque ésta suele ser leve. Además, se ha observado retención de líquidos y edema de las extremidades inferiores en pacientes tratados con bosentán. Se debe prestar especial atención al uso de anticonceptivos en las mujeres en edad fértil, debido al potencial efecto teratogénico del bosentán. Este fármaco puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y por esta razón se debe buscar una mayor protección.

Hay la preocupación de que los antagonistas de la endotelina como clase puedan causar atrofia testicular e infertilidad del varón, por lo que los varones en edad fértil deben ser aconsejados con respecto a este tema antes de tomar la medicación. También se desaconseja administrar bosentan con antidiabéticos orales del grupo de la glibenclamida y la ciclosporina A por potenciar el riesgo de toxicidad.

El bosentán ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con HTP en clase funcional III y IV de la NYHA en Estados Unidos y Canadá. En Europa, la EMEA ha aprobado el bosentán para el tratamiento de pacientes en clase funcional III de la NYHA, especificando que la eficacia del tratamiento sólo ha sido demostrada en pacientes con HTP idiopática y con HTP asociada con colagenosis sin fibrosis pulmonar significativa.

El tratamiento con bosentán es recomendación de clase I con nivel de evidencia A para la HTP idiopática en clase funcional III de la NYHA y para la HTP asociada a colagenosis sin fibrosis pulmonar significativa.

El tratamiento con bosentán es recomendación de clase IIa con nivel de evidencia B para la HTP idiopática en clase funcional IV de la NYHA y para la HTP asociada a colagenosis sin fibrosis pulmonar significativa.

1.7.9.- Antagonistas selectivos de los receptores ET_A de la endotelina.

Sitaxsentán.

El sitaxsentán es un antagonista selectivo y oralmente activo del receptor ETA, con una selectividad ETA: ETB 6500:1. Tiene metabolismo hepático y puede aumentar la INR o el tiempo de protrombina debido a la inhibición de la enzima CYP2C9 P450, la principal enzima hepática que interviene en el metabolismo de la warfarina (cumarínicos). Esta interacción se puede controlar reduciendo la dosis de warfarina para alcanzar la INR deseada.

*Ha sido evaluado en pacientes con HTP en un ensayo clínico aleatorizado (**STRIDE-1**) en el que se incluyó a 178 pacientes con HTP en clase funcional II, III y IV de la NYHA (172).

La etiología incluía la HTPI y la HTP asociadas con ETC o con enfermedades cardíacas congénitas. Los pacientes fueron aleatorizados en 1:1:1 para recibir placebo, 100 mg de sitaxsentán o 300 mg de sitaxsentán oral 1 vez al día durante 12 semanas. El estudio demostró una mejoría en la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y los eventos clínicos (172).

La incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática, que revirtieron en todos los casos, fue del 0% para 100 mg y del 9,5% para 300 mg. En un estudio piloto adicional con este componente realizado en 20 pacientes con HTP se obtuvieron resultados similares (173).

* En un segundo estudio (**STRIDE-2**) (174) doble ciego con 245 pacientes de HTP idiopática, familiar y asociada a ETC o enfermedades congénitas, se aleatorizó a los pacientes a placebo, sitaxsentan (50 mg o 100mg/día) o bosentan (62,5 mg/12h durante 1 mes y luego 125mg/12h). Los brazos de sitaxsentan 100 mg y bosentan

mostraron incrementos significativos en la distancia del test de los 6 minutos y mejora de la clase funcional.

* Otro estudio que compara sitaxsentam 50 o 100 mg ha sido finalizado en latino América, Polonia y España (**STRIDE-4**) (175). En el los pacientes del grupo placebo mejoraban 34m la distancia en el test de los 6 minutos. La dosis de 100mg experimentó mejora en la distancia del test de los 6 minutos, clase funcional y escala Borg de disnea.

* Otros estudios en relación a este fármaco son **STRIDE 1X, 2X , 6** (176-178) y **STRIDE 3**, estudio a largo plazo que incluye entorno a 800 pacientes, actualmente pendiente de publicar resultados.

En las guías de 2005 no se establece el grado de recomendación porque el sitaxsentán sólo estaba disponible para pacientes que participan en ensayos clínicos. Ha sido recientemente autorizado (2007) por lo que la experiencia es todavía escasa.

Ambrisentán.

La utilización del ambrisentán, un antagonista selectivo y oralmente activo del receptor ETA, con una vida media de 9 a 15h, aproximadamente más afín para el receptor ETA que para el receptor ETB.

Ha sido evaluada en un estudio piloto ciego de comparación de dosis en 64 pacientes con HTP idiopática, asociada a colagenosis o al SIDA, en clase funcional III-IV de la NYHA. Los resultados muestran una mejoría en la capacidad de ejercicio y en la hemodinámica que parece similar a las obtenidas con otros antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE) (179).

No se observó interacción farmacológica con anticoagulantes dicumarínicos. La toxicidad hepática reversible fue del 3%.

Otros estudios en relación a este fármaco son **ARIES 1 y 2** (180,181).

En la actualidad se han completado estudios clínicos aleatorizados con ambrisentán para evaluar más a fondo la eficacia y los efectos secundarios y la Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado su uso en junio de 2007. En España está pendiente de obtener la aprobación de las autoridades competentes.

El tratamiento con ambrisentán es recomendación de clase no determinada en la actualidad, con nivel de evidencia C.

1.7.10.- Inhibidores de las fosfodiesterasas.

Los pacientes con HTP tienen disminuida la síntesis del óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador pulmonar. Se ha demostrado una disminución de la expresión de la sintasa del NO y un incremento de la arginasa H, enzima que disminuye la L-arginina, indispensable para la síntesis del NO. El NO activa la guanilato ciclasa para formar GMP-c, que produce relajación de la célula muscular lisa pulmonar y por tanto vasodilatación. La degradación del GMP-c es a través de una isoenzima, la fosfodiesterasa 5 (PDE-5). Por tanto, la inhibición de esa enzima alargaría la vida del GMP-c y por tanto prolonga el efecto vasodilatador (182).

Sildenafil.

El sildenafil es un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 oralmente activo, que ejerce su efecto farmacológico por el aumento de la concentración intracelular de la GMPc. El aumento de este nucleótido induce efectos de relajación y antiproliferación en las células musculares lisas vasculares (183).

En varios ensayos clínicos no controlados se han comunicado los efectos favorables del sildenafil en la HTP, en la Hipertensión pulmonar asociada con enfermedad tromboembólica crónica y en la HP asociada con fibrosis pulmonar. Este fármaco, en dosis de 25-75 mg 3 veces al día, parece mejorar tanto la hemodinámica cardiopulmonar como la capacidad de ejercicio. En dichos estudios se observaron relativamente pocos efectos secundarios leves (cefalea, congestión nasal y alteraciones en la vista) (72, 184-187).

La administración de 25-100 mg de sildenafil 3 veces al día en 22 pacientes con HTP en clase II y III de la NYHA, en un estudio aleatorizado con diseño cruzado, mejoró los síntomas de la enfermedad al cabo de 6 semanas,

así como la capacidad de ejercicio que fue evaluada mediante el protocolo Naughton en la cinta de ejercicio y los parámetros hemodinámicos (187).

En otro estudio realizado en 14 niños con HTP idiopática y asociada a cardiopatía congénitas con clase funcional II-IV de la NYHA. Se observó una mejora en la distancia recorrida en el test de los 6 minutos a los 12 meses de 154 m de media, así como una reducción de la PAPm de 10 mmHg y de las resistencias vasculares pulmonares de 3 UWm² (188).

*Los datos del ensayo clínico **SUPER-1**, aleatorizado y realizado en 278 pacientes con HTP idiopática, asociada a colagenosis o a cardiopatías congénitas corregidas quirúrgicamente en clase II y III de la NYHA, mostraron de que los efectos del tratamiento (corregido por placebo) en la prueba de la marcha de 6 min fueron de alrededor de 45 m para dosis de 20, 40 y 80 mg de sildenafil 3 veces al día. Todos los rangos de dosis redujeron la PAP media en la semana 12 de tratamiento entre 3 y 5 mm de Hg (189).

En un estudio abierto de continuación con sildenafil, se incluyeron 253 pacientes usan dodosis de 80 mg/8h . El análisis preliminar de 222 pacientes que completaron un año de monoterapia con sildenafil, el incremento del test de 6 minutos fue de 51m respecto a su situación basal.

Otros inhibidores de la PDE-5, tadanafilo y vardenafilo, se han probado en HTP, aunque hay todavía poca información. Parecen tener efectos muy similares al sildenafil. Su mayor vida media haría más cómoda la posología. En breve se dispondrá de los resultados de un ensayo controlado con placebo y tadanafilo.

El tratamiento con sildenafil es recomendación de clase I con nivel de evidencia A para la HTP.

A continuación se muestran las recomendaciones actuales de los tratamientos específicos para la HTP en monoterapia aceptados mediante consenso en un documento elaborado por la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (117). Las indicaciones y recomendaciones se han dividido en 4 categorías, teniendo en cuenta el grado de evidencia disponible, la autorización por las agencias reguladoras, las recomendaciones de las guías clínicas y la información científica existente:

1- *Indicación establecida*: en guías clínicas actuales y autorizada por agencias reguladoras de medicamentos.

2- *Aceptable*: Indicaciones aceptadas por expertos y que forman parte de la práctica clínica habitual, no comprobadas todavía mediante ensayos clínicos controlados, pero con alguna evidencia de eficacia en estudios no controlados.

3- *Experimental*: Indicaciones no reconocidas ni validadas en la comunidad científica, por lo que deben considerarse experimentales. Se recomienda su utilización únicamente por personal experto en el tratamiento de la HTP, preferiblemente en el contexto de ensayos clínicos o registros que permitan analizar los resultados obtenidos.

4- *No recomendado*: Indicaciones no reconocidas ni validadas en la comunidad científica que se consideran no apropiadas.

TABLA 5. Fármacos específicos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP)

	Prostanoides		
	Epoprostenol	Treprostinil	Iloprost
Indicado	<i>CF III-IV</i> HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos	<i>CF III</i> HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos	<i>CF III</i> HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos
Aceptable	<i>CF III-IV</i> HAP: HP en VIH, cardiopatías congénitas HPTEC no quirúrgica o con HP residual tras cirugía Hipertensión portopulmonar en candidatos a trasplante hepático	<i>CF III</i> HAP: HP en VIH, cardiopatías congénitas HPTEC no quirúrgica o con HP residual tras cirugía Otros ^a <i>Cualquier HP en CF IV</i> Hipertensión portopulmonar	<i>CF III</i> HAP: HP en VIH, cardiopatías congénitas HPTEC no quirúrgica o con HP residual tras cirugía Otros ^a <i>Cualquier HP en CF IV</i> Hipertensión portopulmonar
Experimental	HP venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar ^b	HP venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar ^b	HP venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar ^b
No recomendado	<i>Cualquier HP en CF I-II</i> HP asociada a cardiopatía izquierda HP asociada a enfermedades respiratorias	<i>Cualquier HP en CF I-II</i> HP asociada a cardiopatía izquierda HP asociada a enfermedades respiratorias	<i>Cualquier HP en CF I-II</i> HP asociada a cardiopatía izquierda HP asociada a enfermedades respiratorias
		Antagonistas de los receptores de la endotelina	
	Bosentán	Sitaxsentán/ambrisentán ^c	Inhibidores de la fosfodiesterasa-5
	Sildenafil		
Indicado	<i>CF III</i> HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos y cardiopatías congénitas	<i>CF III</i> HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos	<i>CF III</i> HAP: idiopática, familiar, ETC, fármacos o tóxicos
Aceptable	<i>CF II</i> HAP: idiopática, familiar, ETC <i>CF III</i> HAP: HP en VIH HPTEC no quirúrgica o con HP residual tras cirugía Otros ^a		<i>CF II</i> HAP: idiopática, familiar, ETC <i>CF: III</i> HAP: HP en VIH HPTEC no quirúrgica o con HP residual tras cirugía Otros ^a
Experimental	<i>Cualquier HP en CF IV</i> HP venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar ^b Hipertensión portopulmonar Child A o B HP desproporcionada (PAPm > 40 mmHg) en fibrosis pulmonar HP secundaria a cardiopatía izquierda, viabilidad trasplante cardíaco y perioperatorio de cirugía cardíaca		<i>Cualquier HP en CF IV</i> HP venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar ^b Hipertensión portopulmonar HP desproporcionada (PAPm > 40 mmHg) en fibrosis pulmonar y EPOC HP secundaria a cardiopatía izquierda, viabilidad trasplante cardíaco y perioperatorio de cirugía cardíaca
No recomendado	<i>Cualquier HP en CF I</i> HP asociada a cardiopatía izquierda HP asociada a enfermedades respiratorias con PAPm < 40 mmHg Hipertensión portopulmonar Child C	<i>Cualquier HP en CF I</i> HP asociada a cardiopatía izquierda HP asociada a enfermedades respiratorias	<i>Cualquier HP en CF I</i> HP asociada a enfermedades respiratorias con PAPm < 40 mmHg

CF: clase funcional de la New York Heart Association-Organización Mundial de la Salud; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETC: enfermedades del tejido conectivo; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: presión media en la arteria pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aHP en anemias hemolíticas, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía, enfermedad de Rendu-Osler, enfermedad de Gaucher. ^bExtremar precaución por el riesgo de aparición de edema agudo de pulmón. Realizarlo sólo en centros con experiencia. ^cAprobado recientemente (15 de junio de 2007) por la Food and Drug Administration de EE.UU., las indicaciones en Europa no están todavía establecidas.

1.7.11.- Tratamiento combinado.

La terapia combinada consiste en la iniciación simultánea de 2 o más tratamientos o en la adición de un segundo (o tercer) tratamiento a una terapia previa si ésta se considera insuficiente. Es una opción atractiva para el manejo de los múltiples mecanismos fisiopatológicos que están presentes en la HTP y puede estar indicada cuando no se consigue un perfil de bajo riesgo en monoterapia (sin evidencia de insuficiencia cardiaca derecha, con enfermedad estable, distancia recorrida en test de 6 minutos >500 m, péptidos natriuréticos en rango normal o cercano a la normalidad y con parámetros de disfunción leve de ventrículo derecho en ecocardiograma y estudio hemodinámica) (190). También se recomienda una derivación preferente a un centro de referencia de HTP ante un fracaso de la monoterapia (117).

*Una de las combinaciones más interesantes por su comodidad es la de un **antagonista de la endotelina y un inhibidor de la fosfodiesterasa**. En un ensayo clínico no controlado durante 12 semanas, se añadió sildenafil a pacientes que habían empeorado a pesar del tratamiento con bosentán. Se observó un aumento en el test de los 6 minutos de 115 m que se mantuvo 12 meses después (191).

*La eficacia y seguridad de la iniciación concurrente de **bosentán y epoprostenol** fueron investigadas en un ensayo clínico (**BREATHE-2**) que incluía a 33 pacientes con HTP en clase III y IV de la NYHA. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo de tratamiento con epoprostenol + placebo o al grupo de epoprostenol + bosentán. En ambos grupos se observó una mejoría de los parámetros hemodinámicas, la capacidad de ejercicio y la clase funcional. Los datos muestran una tendencia hacia una mejora mayor (aunque no significativa) en los parámetros hemodinámicos en el grupo de epoprostenol + bosentán (192).

Sin embargo, también se observó un aumento de los eventos adversos en el grupo de terapia combinada comparado con el grupo con tratamiento con epoprostenol solo.

*Otra asociación factible es asociar **bosentan** a un prostanoides inhalado como el **iloprost**. El estudio **STEP** mostró que la asociación de ambos durante 12 semanas mejoraba de forma significativa la capacidad de ejercicio (incremento de 30 m en el test de los 6 min) y parámetros hemodinámicos (193). Otros estudios han tenido resultados diferentes no consiguiendo demostrar cambios sustanciales con esta asociación (194).

*También se han publicado recientemente resultados favorables a la adición de **teprostinil inhalado** (30 o 45 mcg cada 6h) a **bosentan**. Se observaron una mejoría en el test de los 6 minutos de 39m pre-dosis y 67m tras la inhalación respecto a la situación previa (195).

*La adición de **sildenafil** al tratamiento con **iloprost** en pacientes que se habían deteriorado también se ha descrito con mejora tanto en la clase funcional como en la capacidad de esfuerzo (196). Otro estudio que también valoraba el tratamiento combinado de iloprost y sildenafil constató una mejora de 95m en el test de los 6 minutos que se mantuvo durante los 12 meses que se siguió a los pacientes (197).

* En un estudio español se ha observado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados crónicamente con prostanoides (parenterales y no parenterales) que habían iniciado deterioro clínico, incremento en su capacidad funcional, remodelado favorable del ventrículo derecho y disminución de los episodios de insuficiencia cardíaca derecha descompensada al añadir sildenafil al tratamiento (198).

El tratamiento combinado es recomendación de clase IIb para la HTP, con nivel de evidencia C.

1.7.12.- Nuevos tratamientos.

Gracias a los avances en el conocimiento de la patogenia de la HTP , existen varias dianas terapéuticas que probablemente en poco tiempo puedan permitir obtener nuevos fármacos con mecanismos de acción muy diferentes a los actuales (199,200).

* El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), parece jugar un papel importante en la proliferación vascular en los pacientes con HTP. **Imatinib**, es un fármaco que bloquea el receptor del PDGF en su porción tirosín-quinasa, mostrando una eficacia notable en revertir la HTP experimental inducida por monocrotalina (201). Existen varios casos publicados de pacientes no respondedores a triple terapia que mejoraron de forma espectacular con Imatinib (202).

* El péptido intestinal vasoactivo (PIV) es otra sustancia posiblemente implicada en la patogenia y que se encuentra disminuída tanto en el tejido pulmonar como en el suero de pacientes con HTP (203). La inhalación de PIV ha mostrado disminuir la PAP media en un pequeño grupo de pacientes con HTP severa. Actualmente se realizan dos ensayos con un análogo más estable del PIV (**Ro25-1553**) que actúa selectivamente sobre el receptor VPAC2.

* También se ha implicado en la patogenia al sistema Rho kinasa. Estudios experimentales han observado como el **fasudil**, un potente inhibidor de la Rho kinasa, reduce de forma significativa la presión arterial en ratas con HTP inducida por monocrotalina o hipoxia (204). Existen algunos datos preliminares en humanos con buenos resultados sin efectos adversos.

* La **adrenomedulina** es un péptido inicialmente aislado en feocromocitomas pero que se expresa en el corazón, pulmones y vasos sanguíneos. Es un potente vasodilatador mediante un mecanismo dependiente del NO. Se ha ensayado la administración tanto endovenosa como inhalada de esta sustancia con resultados hemodinámicos favorables. En un estudio de 11 pacientes con HTP idiopática la inhalación de 10 mcg/kg de adrenomedulina produjo una disminución del 13% en la presión arterial media y un 22% en las resistencias vasculares (205).

* Se están investigando otras sustancias como la **angiopoyetina**, un factor de crecimiento vascular estimulado por la familia del TGF- β . En pacientes con HTP está aumentada, existiendo correlación entre su concentración y la gravedad de la HTP (206).

* Las **estatinas** en virtud de sus múltiples efectos, se consideran candidatas potenciales para el tratamiento de la HTP. De hecho, en modelos murinos, la simvastatina inhibe el remodelado de la vasculatura pulmonar y es capaz de revertir la formación de neointima en la arteria pulmonar.

* También se realizan numerosos estudios con **serotonina**, aunque existe mucha controversia respecto al papel terapéutico que pueda tener. El sistema de la serotonina ejerce propiedades vasoconstrictoras y mitogénicas, a su vez, en pacientes con HTP, se encontró aumento de la concentración de este mediador. Por su parte algunos supresores del apetito se asociaron con aparición de HTP y la mayor expresión de serotonina se relacionó con aumento de riesgo de HTP en pacientes con EPOC. Sin embargo, el sistema serotoninérgico es complejo y su modulación en el contexto de la HTP no es fácil. De hecho, los inhibidores de la recaptación de la serotonina que inhiben su transporte y aumentan su concentración no se asocian con mayor riesgo de la patología. En algunos casos, ejercerían efecto protector (23).

A continuación se muestran las distintas vías implicadas en la fisiopatología de la HTP en relación con los distintos tipos de tratamientos.

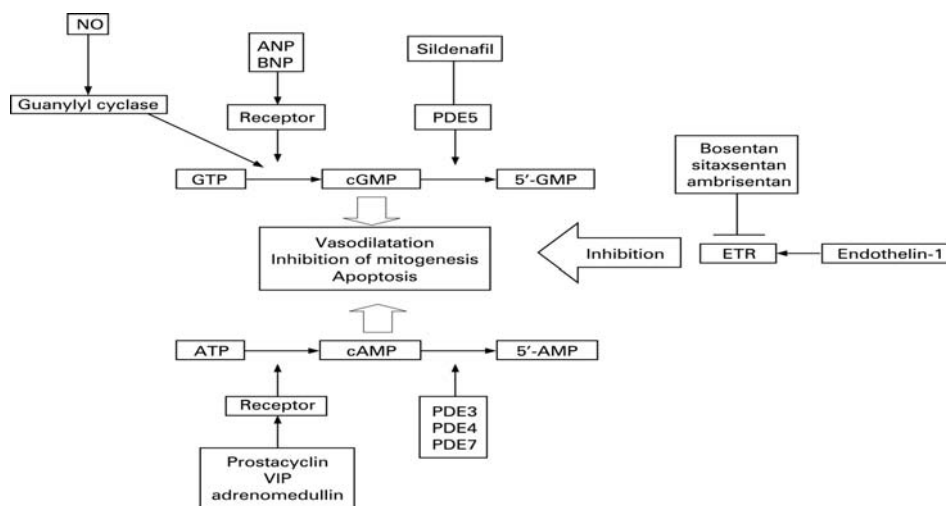


Figura 4: Fisiopatología de la HTP y su relación con el tratamiento. ANP, péptido natriurético atrial; AMP, adenosin monofosfato; ATP, adenosin trifosfato; BNP, péptido natriurético cerebral; GMP, guanosina monofosfato; GTP, guanosina trifosfato; NO, óxido nítrico; PDE, fosfodiesterasa; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

1.7.13.- Tratamiento no farmacológico.

Septostomía auricular: consiste en crear un cortocircuito derecha-izquierda a través de la fosa oval, con lo que se consigue descompresión de ventrículo derecho y aumentar la precarga izquierda, mejorando el gasto cardiaco y el transporte tisular de O₂, a pesar del descenso de la PO₂. Mortalidad inmediata al procedimiento 5-13%. Sus indicaciones son:

1- Pacientes en clase funcionales II-IV, con síncope recurrente o insuficiencia cardiaca derecha, refractarios a tratamiento médico.

2- Pacientes considerados para trasplante pulmonar, como puente o como tratamiento paliativo si no hay ninguna opción alternativa.

Las contraindicaciones son situación de muerte inminente, saturación de O₂ menor de 90% y hemoglobina menor de 12 g/dl.

Recomendación de clase IIa; nivel de evidencia C

Tromboendarterectomía pulmonar: Es el tratamiento específico de la enfermedad tromboembólica crónica. Para su realización son necesarios los siguientes requisitos (117):

- 1- Clase funcionales III-IV de la NYHA-OMS.
- 2- Resistencia vascular pulmonar mayor de 300 dinxscm⁵.
- 3- Trombos organizados accesibles quirúrgicamente (arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias).
- 4- Ausencia de enfermedades asociadas graves.

Trasplante pulmonar y cardiopulmonar: Es la última opción en el algoritmo terapéutico de la HTP. La elección del procedimiento depende de la enfermedad subyacente y la situación hemodinámica. El procedimiento preferido es el trasplante bipulmonar cuya supervivencia a los 5 años es del 50%. El trasplante cardiopulmonar se indica cuando hay afectación cardiaca grave que desaconseja el

trasplante pulmonar aislado. En el caso de la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar, el trasplante es la primera opción terapéutica al no disponerse de tratamiento médico de eficacia demostrada.

* El trasplante pulmonar se indica cuando:

- Edad <55-60 años.
- Ausencia de afectación significativa de órganos extratorácicos.
- Pacientes con tratamiento médico máximo (epoprostenol intravenoso)
- Persistencia de clase funcional III-IV.
- Distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos <380m.
- Enfermedad rápidamente progresiva
- Índice cardiaco <2,1 l/min/m².
- Presión en aurícula derecha >15 mmHg

* Trasplante cardiopulmonar si:

- Disfunción importante de ventrículo izquierdo u otras estructuras cardiacas.
- Síndrome de Eisenmenger con IC derecha grave, refractaria al tratamiento.
- Saturación de O₂ durante el ejercicio <60%
- Defecto cardiaco de corrección compleja
- IC derecha grave (F. eyección VD <0,20)
- Insuficiencia tricuspídea grave.

Recomendación de clase I; nivel de evidencia C

1.8.- PRONÓSTICO.

Clásicamente se ha considerado que el pronóstico de la hipertensión pulmonar primaria no tratada es infausto. La media de supervivencia tras el diagnóstico es de 2,5 años, aunque hay pacientes que pueden sobrevivir más tiempo, sobre todo con los nuevos fármacos.

Actualmente las recomendaciones se dirigen hacia un diagnóstico lo más precoz posible de la enfermedad, para conseguir la instauración del tratamiento cuanto antes. Se considera que esto podría influir claramente en el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.

La anticoagulación mejora la supervivencia en rango de tres años y los pacientes que responden al tratamiento con calcioantagonistas tienen una supervivencia a los cinco años del 95%. El epoprostenol incrementa la supervivencia en los que no responden al tratamiento con vasodilatadores orales y se asocia a una supervivencia a los cinco años que algunos comparan con el trasplante de pulmón (199).

Los predictores de supervivencia en la hipertensión pulmonar primaria a largo plazo incluyen los datos que traducen severidad de la enfermedad, como los datos hemodinámicos basales alterados, clase funcional y tolerancia al ejercicio, tratamiento anticoagulante, respuesta a vasodilatadores y fenómeno de Raynaud (72).

En lo que respecta a la hipertensión pulmonar relacionada con cardiopatías izquierdas, dentro de la historia natural de la enfermedad el desarrollo de este problema condiciona un mal pronóstico, constituyendo una de las indicaciones de recambio valvular en las secundarias a valvulopatía (200).

El desarrollo de hipertensión pulmonar en el contexto de diferentes neumopatías: EPOC, intersticiales y tromboembólicas, supone un dato de severidad relevante, siendo uno de los peores indicadores de mala evolución de la enfermedad (199).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La hipertensión arterial pulmonar es una patología poco conocida, con reducida incidencia y prevalencia en la población, pero de mal pronóstico en términos de calidad de vida y morbimortalidad.

La etiología de la hipertensión arterial pulmonar es muy diversa, así como la patología acompañante, por lo que estos pacientes son llevados por distintos especialistas: internistas, cardiólogos, neumólogos, reumatólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, etc, lo que dificulta que existan profesionales realmente expertos y entrenados en el manejo de estos pacientes, así como la realización de un estudio diagnóstico sistemático.

En un estudio reciente realizado por nuestro grupo (tesis doctoral Isaac Pascual Calleja, Valladolid 2006), hemos comprobado la alta mortalidad y la pobre calidad de vida de los pacientes diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar en nuestro medio, y hemos podido constatar que la ausencia de un diagnóstico y tratamiento adecuados es generalizada. Pensamos que esto no es algo genuino de nuestro medio, sino que es reflejo de la práctica médica habitual en los países más desarrollados.

Por todo ello nos planteamos los siguientes **objetivos**:

1.- Realizar un estudio diagnóstico etiológico sistemático, según las guías de práctica clínica aceptadas internacionalmente, de todos los pacientes diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar severa (PAP > 60mm Hg) mediante ecocardiografía entre enero de 1995 y agosto de 2007, en el Área de salud nº 3 del Servicio Aragonés de Salud, y que tengan menos de 75 años de edad.

2.- Evaluar el rendimiento en la práctica clínica habitual del estudio sistemático de pacientes con HTP, en términos de porcentaje de pacientes con diagnóstico etiológico demostrado.

3.- Determinar cómo se tratan estos pacientes en nuestro medio, y el nivel de concordancia entre estos tratamientos y los recomendados por las directrices de las sociedades científicas internacionales, para el manejo y tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar severa.

4.- Estudiar la calidad de vida de estos pacientes.

5.- Investigar la posible predisposición genética de esta patología, realizando estudio de las mutaciones más frecuentemente asociadas en los pacientes con HTP familiar e idiopática.

6.- Valorar el estado funcional de los pacientes con HTP mediante el test de la marcha de 6 minutos, así como la variación del mismo tras un periodo de 4-6 meses.

7.- Valorar la influencia de los posibles tratamientos sobre el test de los 6 minutos y la clase funcional NYHA.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1.- PACIENTES

3.1.1.- Criterios de inclusión.

En nuestro hospital, desde el 30 de enero de 1995 se introducen todos los informes de las ecocardiografías realizadas, en una base de datos informatizada.

Para nuestro trabajo, se incluyeron todos aquellos pacientes con PAP estimada >60 mm de Hg. De ellos se seleccionaron los que a fecha de 1 de junio de 2006 continuaban vivos, con una edad inferior a 75 años, y tras entrevista telefónica aceptaban ser incluidos en nuestro estudio.

3.1.2.- Criterios de exclusión.

Aquellos pacientes que no tenían teléfono, en los que el seguimiento telefónico era imposible de realizar y los que, a pesar de haber sido diagnosticados en el hospital, su historia clínica no estuviera disponible.

Los fallecidos a fecha de junio de 2006, cuando se inician las entrevistas con los pacientes incluidos en nuestro estudio.

3.1.3.- Tamaño de la muestra.

Al tratarse de un estudio de diseño observacional y de cohortes, en un principio no nos planteamos recoger un número predeterminado de pacientes a estudiar, sino estudiar aquellos con una PAP >60 mm de Hg, es decir, aquellos con hipertensión pulmonar severa, diagnosticados en el hospital, ya que ésta sería la población que reflejaría el impacto de esta patología y en principio susceptible de beneficiarse de sus tratamientos.

3.2.- MÉTODOS.

3.2.1.- Diseño del estudio.

Se trata de un estudio de cohortes descriptivo y longitudinal prospectivo con recogida de los datos iniciales retrospectiva.

El inicio del periodo de seguimiento consideramos que comienza en el día que se realizó la primera ecocardiografía diagnóstica con PAP >60 mm de Hg.

A partir del 1 de junio de 2006, se comienza a realizar entrevistas clínicas a los pacientes que aceptan telefónicamente la inclusión en el estudio. En dicha entrevista se recopilan datos clínicos actualizados del paciente, se explican los objetivos del estudio, las distintas pruebas que se van a realizar y se obtiene consentimiento informado de las mismas. Asimismo se realiza un test de marcha de 6 minutos para una valoración funcional inicial. Las pruebas se detallan a continuación:

1. Electrocardiograma.
2. Radiografía de tórax
3. Analítica completa: hemograma, bioquímica, coagulación, serologías virales, autoanticuerpos y función renal.
4. Gasometría arterial.
5. Estudio Genético.
6. Test 6 minutos
7. Función respiratoria con DLCO y test broncodilatador.
8. TAC torácico.
9. Gammagrafía de ventilación-perfusión.
10. Cateterismo de cavidades derechas, test de vasorreactividad, doppler de extremidades inferiores, arteriografía, ecografía abdominal u otras pruebas si se consideran necesarias.

Tras un periodo no inferior a 4 meses, en los que se llevan a cabo las pruebas previstas, se realiza nueva entrevista, en la que se vuelven a valorar los mismos parámetros, se realiza nuevo test de marcha de 6 minutos, y se contabilizan ingresos y cambios de tratamiento si los ha habido.

El seguimiento termina cuando el paciente completa el estudio, fallece, o bien cuando se niega a continuar ya sea telefónicamente o por incomparecencia.

A continuación se describen más detalladamente las pruebas realizadas en este estudio.

3.2.1.1.- Electrocardiograma.

3.2.1.2.- Radiografía de tórax.

3.2.1.3.- Analítica completa: hemograma, bioquímica, coagulación, serologías virales, autoanticuerpos y función renal.

3.2.1.4.- Gasometría arterial.

Estas pruebas se realizaron con los aparatos disponibles y siguiendo los protocolos establecidos en el HCU lozano Blesa.

3.2.1.5.- Estudio genético.

Se estudiaron posibles mutaciones contenidas en el gen que codifica la proteína BMP2 en el brazo corto de del cromosoma 2q 31-32, que son las que con más frecuencia se han asociado a HTP. Dicho gen está compuesto por 13 exones o regiones codificantes, en el que se han descrito hasta 144 mutaciones diferentes que alteran la secuencia génica (59). En este estudio se analizan los 13 exones, utilizando las muestras de pacientes con HTP idiopática ó familiar. No se analizaron las muestras de otras etiologías ni mutaciones en otros genes por el excesivo coste económico, unido a la baja

probabilidad de encontrar mutaciones que, según distintos estudios, muestran el resto de causas de HTP (60).

Para el estudio de las mutaciones se obtenía una muestra de sangre (tubo de 6 ml con K2E 10,8 mg; tapón morado) y se realizaban los siguientes pasos:

- 1 Extracción del DNA
- 2 Cuantificación del ADN
- 3 Amplificación del DNA mediante PCR.
- 4 Electroforesis de DNA en geles de agarosa
- 5 Purificación de DNA
- 6 Secuenciación de DNA

1.- EXTRACCIÓN DEL DNA

La extracción del DNA en sangre requiere la lisis de las células y la purificación posterior del ácido nucleico. Se debe procurar que el DNA quede libre de contaminantes y que se rompa lo menos posible. La ruptura de la célula se puede conseguir mediante métodos físicos ó químicos. Este último es el más utilizado y es con el que hemos trabajado. La membrana celular se lisa con Tritón Sucrosa. Posteriormente las proteínas y el RNA se degradan por el tratamiento con proteasas y con RNAsas. El DNA se separa de los enzimas añadidos y fragmentos proteolíticos resultantes por tratamiento con fenol. Posteriormente se precipita con etanol en frío o con isopropanol, separándose así también de oligo y ribonuclótidos que no precipitan.

La técnica empleada para este proceso de extracción del DNA a partir de sangre periférica se denomina "Salting out" (Miller et al, 1988) (207) con una modificación realizada por Müllenbach et al, 1989) (208). El protocolo seguido ha sido el siguiente:

- Agitar la sangre para homogenizarla.
- Separar la sangre en tubos de 50 ml, aproximadamente 4 ml por tubo.

- Añadir 10 volúmenes de **Tritón Sucrosa ***, (aproximadamente 40ml).

* Para dos litros:

- 20 ml TRITON X-100
- 219,07g SACAROSA
- 20 ml Tris HC11M (pH 7.8) [30,285gr trizma base en 250ml de H2O destilada]
- 10 ml MgCl2 1M [20,33 gr MgCl2 en 100ml de agua destilada]
- Incubar los tubos en el congelador durante 5 min.
- Centrifugar 10 min 2000 rpm a 0° C.
- Eliminar el sobrenadante. Resuspender el pellet en 6 ml de **tampón SE****

** Para 100 ml:

- 0,1 gr SDS.
- 15 ml NaCl 0,5M [2,92 gr NaCl en 100 ml de agua destilada]
- 5 ml EDTA 0,5M pH 8,0 [18,61 gr EDTA en 100 ml de agua destilada]
- 80 ml agua destilada.
- Añadir 120 µl de **Proteinasa K** (10 mg/ml).
- Incubar toda la noche a 37° C en la estufa o 2-3 horas en el baño a 55°C
- Añadir 2 ml de NaCl 6 M [35,07 gr NaCl en 100 ml agua destilada]
- Añadir 8 ml de Cloroformo
- Agitar en el rotor durante 30 min.
- Centrifugar 15 min 2500 rpm.
- Marcar tubos de 15 ml y eppendorf de 1.5ml.
- Recoger el sobrenadante en los tubos de 15 ml, entre 6-7 ml.
- Añadir **Isopropanol** 1:1. Agitar hasta la aparición de un ovillo de ADN.
- Absorber el ovillo con una pipeta de plástico y pasarlo al eppendorf. (Intentar eliminar la mayor cantidad de liquido posible).
- Añadir 1 ml de **Etanol 70%**.
- Agitar en el rotor durante 30 min.
- Centrifugar a 1200 rpm durante 5 min.
- Eliminar el etanol. Dejar secar el pellet.
- Añadir 300µl de **buffer TE *****

*** Para 100 ml:

- 1 ml Tris HCl 1M (pH 7,8)
- 0,2 ml EDTA 0,5 M (pH 8,0)
- 98,8 ml agua destilada
- Dejarlo en la estufa a 37° C toda la noche.

2- CUANTIFICACIÓN DEL ADN

La cuantificación del ADN extraído se obtuvo mediante un espectrofotómetro en función de la absorbancia con luz ultravioleta a una longitud de onda de 260 nm (específica para ADN). La cantidad total de ADN se calcula multiplicando la concentración ($\mu\text{g}/\text{ml}$) por el volumen total de la muestra (ml).

3- AMPLIFICACIÓN DE DNA: PCR

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR: Polymerase Chain Reaction) fue ideada por Kary Mullis en 1983 y permite amplificar el número de copias del segmento de DNA a estudio para poder analizarlo (209).

Para ello se acota la zona que se desea estudiar mediante 2 cebadores ó primers que son dos oligonucleótidos sintéticos diseñados por el investigador, cada uno complementario a secuencias de las hebras opuestas del DNA diana, y situadas justo en los extremos del segmento que debe amplificarse.

Los primers utilizados para la amplificación por PCR de los exones del gen BMPR2 y las zonas intrónicas adyacentes se indican en la tabla 6:

Tabla 6: Primers usados en la amplificación de los exones del gen BMPR2.

Nombre oligo	Secuencia 5´ a 3´
BMPR1F	AAC TAG TTC TGA CCC TCG CCC C
BMPR1R	GGA CGC ATG GCA AGG GCA A
BMPR2F	GAA GTC ATT CGG ATA AGA C
BMPR2R	TTA ACA TAC TCC CAT GTC C
BMPR3F	GCT TAC ACG TAC TCT CAC A
BMPR3R	ATC ACG GCC TGG CTT CAA C
BMPR4F	GGG CAG TCT GAG AGT ATTT
BMPR4R	TAC GTG ATA CTA TTG AGG C
BMPR5F	GGC ATA AAT CTT GCT GCT AA
BMPR5R	TTG AAT GAA GTC ACT GTT CC
BMPR6F	GCA ACA GAG AGC TGT AGC A
BMPR6R	CAC CTG CCT TAG CCT CCA A
BMPR7F	GGA ATC CTA GCC TAT TTG C
BMPR7R	AAT GCA TTT CAT GCT GAA TC
BMPR8F	GCA GAA AAA TAA TAC TTC TAT A
BMPR8R	GAT GTT TTA ATT AAA TTA TCA TTT
BMPR9F	AGA ATA TGC TAC GTT CTC TC
BMPR9R	ACA CTA GAT AGC AAT GAA CTA AAG G
BMPR10F	GTA TCA GAA ATA CCC CTG TT
BMPR10R	TTA GGC AAC TCC AAA AAC TAT
BMPR11F	GGT AAA CTG AAA AGC TCA ATA C
BMPR11R	CAT TGA ACT ATT AGG CTG GT
BMPR12-2	GAA CCT CAA GGA AAG CTC TG
BMPR12-2R	AGC ATG GGA GTT AAC ACT GT
BMPR12-3F	ACC TCA TGT GGT GAC AGT CA
BMPR12-3R	ATT GGA ATT AGT TCG GCC AC
BMPR12-4F	ATT CCA GTC CTG ATG AGC AT
BMPR12-4R	AGT TAT TTA AAT GGC CCC AA
BMPR13F	TTA CAT CCC TTA CCC GTT AT
BMPR13R	TTA AAG CAA GTC TTT GTT GC

Durante la PCR el DNA aislado es sometido a un ciclo con 3 fases consecutivas a distintas temperaturas:

1 Fase de desnaturalización: se calienta la muestra a una temperatura entre 93 y 97° C para separar la doble cadena de DNA.

2 Fase de hibridación: se enfría la muestra entre 50 y 65°C para favorecer la unión de los primers a las secuencias complementarias.

3 Fase de elongación: de nuevo se calienta la muestra a 72° C y se sintetizan nuevas cadenas del segmento de DNA que ha sido acotado. La

enzima que realiza este proceso es una DNA polimerasa termoestable, como la TAQ (esta enzima tiene la ventaja de permanecer activa después de cada calentamiento por lo que no tiene que ser reemplazada en cada repetición).

Este ciclo se repite hasta 35 veces permitiendo aumentar de modo exponencial el número de copias para poder ser analizadas.

Los componentes necesarios para la realización de PCR se recogen en la tabla 7:

<i>Reactivos</i>	<i>Cantidad</i>
DNA genómico	0,5 microlitros
MasterMix*(dNTP+TAQ polimerasa+MgCl)	10 microlitros
Primer F	1 microlitro
Primer R	1 microlitro
Agua estéril	7,5 microlitros

Tabla 7: Componentes de la reacción de amplificación

* En los exones 1,2,4,5,6,8,10,11,12-4 y 13 en lugar de Master mix se usa la mezcla :

Buffer tampon	2µl
Cl Mg 50 mM	0,6µl
DNTPs	5µl
TAQ polimerasa	0,5µl

Las condiciones generales de la PCR para la amplificación de los exones se recogen en la tabla 8:

	Temperatura	Tiempo	
Inicio	98°C	2 min	
Desnaturalización	95°C	30 seg	
Hibridación	Tª específica	30 seg	35 ciclos
Elongación	72°C	30 seg	
Elongación final	72°C	7 min	

Tabla 8: Condiciones de la PCR para la amplificación

A continuación las condiciones específicas de nuestro estudio:

EXONES	Tamaño / ph	[MgCl₂]/mM	T^a annealing/°C	Ciclos
BMPR 1	602	1,5		35
BMPR 2	337	1,5	56	35
BMPR 3	378	master mix	55	35
BMPR 4	322	1,5	56	35
BMPR 5	287			
BMPR 6	422	1,5	54	
BMPR 7	374	master mix	55	35
BMPR 8	319	1,5	51	35
BMPR 9	336	master mix	55	35
BMPR 10	328	1,5	53/55	35
BMPR 11	345	1,5	53	35
BMPR 12.1		master mix	55	35
BMPR 12.2	436	master mix	55	35
BMPR 12.3	316	master mix/ 1,5	54	35
BMPR 12.4	343	1,5	53	35
BMPR 13	454	1,5	53	35

Tabla 9: Condiciones de la PCR específicas para nuestro estudio.

4 ELECTROFORESIS DE DNA EN GELES DE AGAROSA

El método más común y eficaz para separar las moléculas de DNA en función de su tamaño, es la electroforesis en soporte de agarosa o acrilamida. En ambos casos las moléculas de DNA se aplican a una matriz semisólida, generalmente un polímero de agarosa o acrilamida, que actúa como una malla restringiendo el paso de las moléculas en función de su tamaño. La electroforesis se realiza en un tampón a pH básico, de forma que las moléculas de DNA están cargadas negativamente.

Para inducir el desplazamiento a través de la matriz, se aplica un campo eléctrico y las moléculas se desplazan hacia el polo positivo. Dado que la carga neta de cada molécula es la misma, sea cual sea su volumen, el único parámetro discriminatorio es el diámetro del poro de la matriz utilizada. El resultado final es la separación de moléculas de DNA en función de su tamaño. Las moléculas más pequeñas pasarán más fácilmente a través del poro, mientras que las grandes quedarán retenidas.

Para comprobar que las amplificaciones por PCR de los exones se ha realizado de forma correcta, se efectúa una electroforesis en gel de agarosa al 1%. El soporte es agarosa pura derivada de agar (agarosa MS-8 de pronadisa). Las disoluciones empleadas son el TBE 10X (tabla 10) y el tampón de carga 2X (tabla 11).

Reactivos	Cantidad
Tris	108 gr
Acido bórico	55 gr
EDTA 0,5 M	40 ml
Agua destilada	c.s.p. 1 L
<i>Ajustar el pH a 8.0</i>	

Tabla 10 : TBE 10X (Tris-borato-EDTA)

Reactivo	Concentración
Glicerol	30%
TBE	60%
Azul de Bromofenol	2,5%

Tabla 11: Tampón de carga 2X

La masa molecular de un fragmento de puede determinar, comparando su movilidad con la de marcadores de DNA de peso molecular conocido. Se ha usado el siguiente marcador:

7 100 pb Leadder (Boehringer-Manheim)

A continuación se exponen las etapas de preparación del gel y la electroforesis de exones.

- Pesar la cantidad de agarosa correspondiente e introducir en un erlenmeyer de 250 ml con tampón TBE. Para geles del 1%, se pesan 0,37 gramos de agarosa y se añaden 37 ml del tampón.

- Fundir agarosa en el microondas hasta su total disolución.

- Dejar enfriar y añadir bromuro de etidio hasta una concentración final de 0,5µg/ml.

- Trasvasar el gel al molde, que lleva un peine para formar los pocillos, evitando la formación de burbujas.

- Dejar solidificar durante 30-40 minutos.

- Colocar el gel dentro de la cubeta de electroforesis (BioRad) llena de TBE.

- Añadir a las muestras el tampón de carga.

- Cargar 6 µl de muestra por pocillo y 6 µl de marcador de pesos moleculares.

- Realizar la electroforesis a 70 Voltios dejando que el frente de avance llegue hasta 2/3 del gel.

- Las bandas de DNA se ven en el trasiluminador con luz ultravioleta. El bromuro de etidio se ancla en el DNA y es capaz de absorber luz UV a 310 nm.

5-PURIFICACIÓN DEL DNA.

Para que se pueda realizar la secuenciación es necesario purificar el DNA amplificado eliminando los primers y los desoxinucleótidos. Para ello se ha utilizado el kit "QIAquick PCR Purification" de QIAGEN, que permite purificar desde la reacción de PCR.

6-SECUENCIACIÓN DE DNA

La secuenciación de DNA es un método que permite conocer las bases de DNA y ver los nucleótidos que han cambiado. Es una técnica sencilla, basada

en el uso de los cuatro dideoxinucleótidos marcados con un fluorocromo diferente. Se necesitan entre 3 y 10 nanogramos para poder secuenciar un fragmento de entre 200 y 500 pb de DNA.

Nuestras muestras fueron enviadas para su secuenciación al CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas). El kit empleado para este proceso es el ABI Prism (Applied Biosystems) de terminadores fluorescentes Big Dye y el instrumento de electroforesis multicapilar ABI 3730.

Una vez secuenciado, se comparan las bases del DNA estudio con la secuencia normal de gen BMPR2 que hemos obtenido de la base de datos Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>), con el número de referencia NM_001204.3

3.2.1.6.-Test de la marcha de los 6 minutos

Realizado en la primera entrevista clínica y en la segunda, tras un periodo de tiempo no inferior a 4 meses, para valoración funcional del paciente y, en el caso de cambios de tratamiento como monitorización de la respuesta al mismo. Para su realización se utiliza el siguiente material: Esfingomanómetro (OMRON M3 Intellisense, HEM-7051E) fonendoscopio (Littmann classic II), cronómetro (ULTRAK T-1 Big DigitTimer) y pulsioxímetro (Medlab Nanox 2). Previo al inicio de la prueba es necesario 10 minutos de reposo, en los que se mide la frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial y saturación arterial de oxígeno. Posteriormente se camina al máximo de las posibilidades durante 6 minutos monitorizando frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno y al finalizar la prueba, tras un minuto de recuperación, se vuelven a medir los mismos datos. Además de esto se recoge si el paciente finaliza o no la prueba y el motivo y se calculan los siguientes parámetros:

- Consumo máximo de O₂ (VO₂ max): $0,1 \text{ ml/kg/min} \times \frac{\text{distancia (m)}}{\text{Tiempo (min)}} + 3,5 \text{ ml/kg/min}$
- Pulso de entrenamiento: $\text{FC máxima} - \text{FC reposo} \times 0,6 + \text{FC reposo}$.

- Doble producto: FC máxima x TA sistólica.

A continuación se muestran las mediciones del lugar donde se realizaron todos los test de 6 minutos y la hoja de recogida de datos del test.



**HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO
"LOZANO BLESA"**

Avda. San Juan Bosco, 15
50009-ZARAGOZA

Distancias en el pasillo de consultas de la primera planta.

_____ 76 metros _____ Fin _____ 0 metros _____

----- 11 metros ----- 11 metros -----

_____ 65 metros _____ Consulta de Oncología _____ 11 metros _____

----- 12 metros ----- 12 metros -----

_____ 53 metros _____ Consulta de Digestivo _____ 23 metros _____

----- 11 metros ----- 11 metros -----

_____ 42 metros _____ Consulta de Reumatología _____ 34 metros _____

----- 12 metros ----- 12 metros -----

_____ 30 metros _____ Consulta de Dermatología _____ 46 metros _____

----- 6 metros ----- 6 metros -----

_____ 24 metros _____ Consulta de Neurología _____ 52 metros _____

----- 12 metros ----- 12 metros -----

_____ 12 metros _____ Consulta de Cardiología _____ 64 metros _____

----- 12 metros ----- 12 metros -----

_____ 0 metros _____ Inicio _____ 76 metros _____



TEST DE LOS 6 MINUTOS.

Nombre:

Edad:

Exploración nº:

Peso:

Exploración de este paciente nº:

Talla:

Tiempo (minutos)	Distancia	Sat. O ₂	Frec. cardiaca
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Resumen:

Distancia total:

Sat. O₂ mín.:

Frec. cardiaca máx.:

Sensación de disnea:

TA inicio:

TA final:

Observaciones:

3.2.1.7.-Función respiratoria, DLCO y prueba broncodilatadora.

Realizado en el Servicio de Respiratorio del HCU Lozano Blesa con el aparato Master Scope (Masterscreen body/diff) de la compañía Jaeger.

3.2.1.8.- TAC torácico.

3.2.1.9.- Gammagrafía de ventilación-perfusión.

3.2.1.10.- Cateterismo de cavidades derechas, test de vasorreactividad, doppler de extremidades inferiores, arteriografía, ecografía abdominal u otras pruebas si se consideran necesarias.

Se realizaron con los equipos disponibles y según los protocolos del HCU Lozano Blesa. El cateterismo de cavidades derechas fue llevado a cabo por la Sección de Hemodinámica y en otras ocasiones por la Sección de Arritmias de Servicio de Cardiología del citado hospital.

3.2.2.- Variables del estudio.

3.2.2.1.- Datos basales.

En todos los pacientes, a través del informe de la ecocardiografía, la historia clínica, las pruebas realizadas y los informes de alta se ha recogido información sobre:

- Datos de sociodemográficos: nombre y apellidos, sexo, edad actual, y fecha de nacimiento, nº de historia clínica, teléfono, nº de ingresos con cuadros clínicos relacionados con el proceso a estudiar en el periodo de seguimiento, así como días totales de estancia en el hospital. fecha del eco diagnóstico, fecha del fin de la observación, causa del fin de la observación, causa en caso de muerte, servicio médico que solicita el eco diagnóstico, servicio que sigue al paciente en consultas, duración del seguimiento, ingresos previos al diagnóstico, ingresos durante el seguimiento.

- Antecedentes patológicos: factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad), exposición a fármacos ó tóxicos (alcohol, tabaco, anfetaminas, cocaína, aceite de colza, L-triptófano) enfermedad vascular periférica o cerebral, tromboembolismo pulmonar, arritmia, valvulopatía mitral o aórtica, cirugía cardíaca, portador de prótesis valvular, portador de marcapasos, sedentarismo, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea obstructiva del sueño, hepatitis, cirrosis, hipertensión portal, cardiopatía isquémica, trastornos mieloproliferativos crónicos y otras enfermedades hematológicas, enfermedades endocrinas y metabólicas, conectivopatías, infección por VIH y otras cardiopatías (miocardiopatías, endocarditis, congénitas...).

- Datos electrocardiográficos de ritmo y de crecimiento de cavidades.
- Pruebas que se le han realizado y si fueron diagnósticas de HTP: TAC toracico, gammagrafía de ventilación perfusión, doppler de miembros inferiores, prueba de función respiratoria, cateterismo cardíaco con medida de presiones intracavitarias.
- Variables ecocardiográficas referidas al último ecocardiograma realizado en un periodo inferior a 1 año desde la fecha de la entrevista clínica: Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo, diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo, tabique interventricular, pared posterior, Aurícula izquierda, diámetro de la raíz aórtica, Diámetro de la aorta ascendente , diámetro telediastólico del ventrículo derecho, fracción de acortamiento, fracción de eyección Teichold, 2D y 3D, masa del ventrículo izquierdo, índice de masa INDIMASA, área mitral, derrame pericárdico, onda E, onda A, índice E/A, gradiente medio mitral, THP , AREATHP , Insuficiencia mitral, área de insuficiencia mitral, velocidad máxima en la raíz de la aorta, gradiente máximo aórtico, gradiente medio aórtico, área aórtica, insuficiencia aórtica, área de insuficiencia aórtica, ANCHOIAO TSVI ACHOTSVI , gradiente medio tricúspide, insuficiencia tricuspídea, área de insuficiencia tricuspídea, velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea, gradiente ventrículo derecho-aurícula derecha, presión en la arteria pulmonar, tiempo de aceleración pulmonar, velocidad máxima en la pulmonar, gradiente máximo en la pulmonar, gradiente medio en la pulmonar, área pulmonar, insuficiencia pulmonar.
- Test de la marcha de 6 minutos: Saturación de O₂, Tensión arterial y frecuencia cardiaca en reposo. Metros totales recorridos. Saturación de O₂ y frecuencia cardiaca en cada minuto. Saturación de O₂ mínima y frecuencia cardiaca máxima durante la prueba. Saturación, TA y frecuencia cardiaca tras 1 minuto de finalizar la prueba. Además de esto se recoge si el paciente finaliza o

no la prueba y el motivo y se calculan los siguientes parámetros: consumo máximo de O₂, Pulso de entrenamiento y doble producto.

- Datos clínicos en el momento de la entrevista clínica: *Síntomas:* Disnea (grado según NYHA), síncope, dolor torácico. *Signos:* crepitantes a la auscultación pulmonar, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas en zonas declives.

- Etiología probable de la HTP, si se sabe ó sospecha.

- Tratamiento: tanto el que sigue el paciente en el momento de la primera entrevista como los cambios posteriores.

3.2.2.2.- Datos del seguimiento.

En todos los pacientes se realizó un seguimiento mediante contacto telefónico y una segunda entrevista clínica, donde se interroga sobre nuevos ingresos y causa de los mismos, estado actual del paciente (clase funcional NYHA), número total de ecocardiogramas y la PAP peor, cumplimiento y modificaciones del tratamiento, etiología al final del estudio y si es diferente a la sospecha inicial, así como la posible mortalidad y su causa.

3.3.- ANÁLISIS DE LOS DATOS.

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS 11.5.

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva de los datos, obteniendo los siguientes parámetros de cada variable: medidas de tendencia central (media aritmética), medidas de dispersión (desviación estandar, rango y varianza), valores máximo y mínimo y distribución de frecuencias (agrupando las variables cualitativas en función de las categorías existentes para cada una de ellas).

Las representaciones gráficas de los datos se hacen mediante histogramas y diagramas (de barras, columnas, circulares y de dispersión).

Todos los valores de la p son bilaterales, y la significación estadística utilizada es de $p < 0,05$.

Los datos categóricos fueron analizados con el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según fué lo más adecuado.

Si las variables cumplían las condiciones de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov y test de Shapiro-Wilks) y homocedasticidad (igualdad de varianzas, usando test de Levene), se usó el test de la t de Student para comparación de medias, y si no fué así, se usó la U de Mann-Whitney.

En el caso de determinaciones de las mismas variables cuantitativas en dos momentos diferentes, se utilizó el test de Wilcoxon para datos relacionados, ó la t de Student para datos apareados, según cumplieran o no condiciones de normalidad y homocedasticidad.

Para comparar más de 2 grupos independientes, se usó el test de Análisis de la varianza (ANOVA).

Entre variables cuantitativas se usó el analisis de correlación de Pearson cuando los datos seguían una distribución normal y el de Spearman cuando no lo eran.



4. RESULTADOS



4.1.- DESCRIPCIÓN INICIAL DE LA POBLACIÓN.

4.1.1.- Datos sociodemográficos.

Tamaño de la muestra: La tesis doctoral del Dr. Isaac Pascual Calleja, defendida en mayo de 2005, estudió retrospectivamente una cohorte de todos los pacientes con HTPs>60mmHg diagnosticados consecutivamente mediante ecocardiografía transtorácica desde enero de 1995 a enero de 2005 en el Area de salud nº 3 del Servicio Aragonés de Salud, que tiene como hospital de referencia al Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". En este estudio se vio cómo fueron diagnosticados inicialmente 400 pacientes, pudiendo completar el seguimiento en 332 y que al final un seguimiento medio de estos, de $38,8 \pm 24$ meses, habían fallecido el 63,6% de los pacientes quedando vivos 121.

Para seleccionar nuestra muestra, evaluamos inicialmente todos los pacientes vivos de esta muestra y con edad inferior a 75 años, así como todos los que con este criterio se fueron diagnosticando hasta enero de 2007. El final de la recogida de datos tras las pruebas realizadas se estableció en enero de 2008. De ellos, se excluyeron 5 pacientes por no desear participar en el estudio (3) o por tener dificultades para desplazarse al hospital (2). En total, participaron en nuestro estudio 58 pacientes.

Edad: La edad media de nuestra población fue de $63,88 \pm 11,88$ años (figura 5) y 75,9% de los pacientes tenía más de 60 años. La edad media fue mayor en mujeres ($65,81 \pm 11,95$) que en los varones ($61,50 \pm 11,58$) aunque no de forma significativa ($p 0,066$).

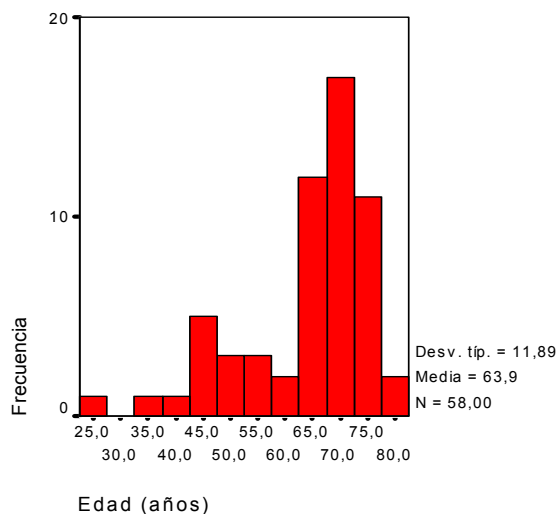


Figura 5.- Histograma de la edad de la población de estudio.

Sexo: 32 mujeres (55,2%) y 26 varones (44,8%).

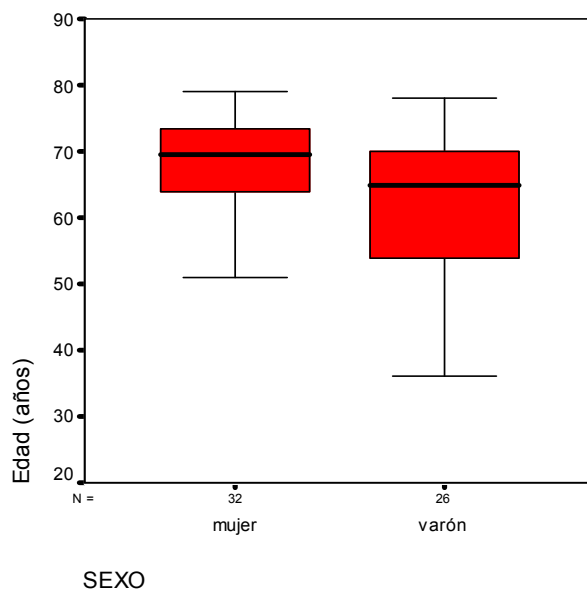


Figura 6: Diagrama de cajas de la edad de la población de estudio según sexo.

4.1.2.- Factores de riesgo cardiovascular.

Tabaco: Fumaban el 1,7% de los pacientes (1), y el 27,6% (16) eran

exfumadores. El único fumador activo era varón y eran ex fumadores el 53,8% (n=14) de los varones, significativamente superior a las mujeres: ninguna fumadora y 6,2% (n=2) exfumadoras ($p=0,0001$).

Alcohol: Eran tomadores habituales de más de 20 gr. de alcohol diario el 8,6% de la muestra (5), todos ellos varones ($p=0,014$).

Diabetes mellitus: El 22,4% de la población era diabética (n=13), siendo el 15,4% (2) tipo 1 y el 84,6% (11) tipo 2. La Hb A1C media de los pacientes diabéticos fue de $7,84\pm 2,16$ siendo significativamente más elevada en mujeres que en varones ($p=0,045$).

Hipertensión arterial: Eran hipertensos el 56,9% (n=33), (61,5% de los varones (16) vs. 52,1% de las mujeres (17); $p=n.s.$).

Dislipemia: El 30,8% (16) tenían colesterol total >200 mgr/dL, y el 56,5% (26) tenían colesterol LDL >100 mgr/dL. El colesterol total medio fue de $185\pm 43,3$ mgr/dL, y el colesterol LDL medio fue de $110\pm 37,5$ mgr/dL. El índice aterogénico medio fue $4,05\pm 1,3$ (Figura 7).

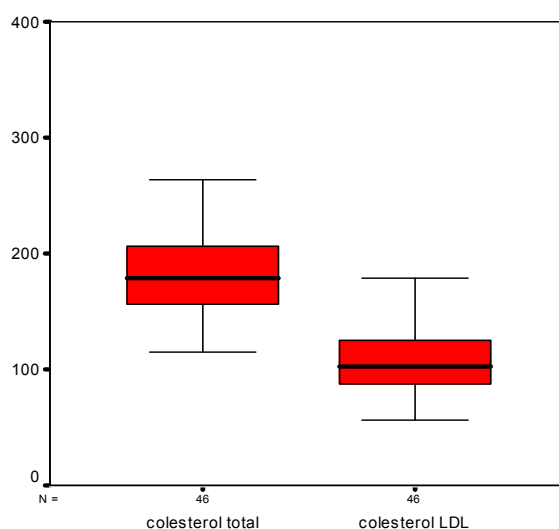


Figura 7.- Diagrama de cajas del colesterol total y LDL de la muestra.

Sobrepeso y obesidad: El IMC medio de nuestra población fue de $27,79 \pm 4,32$. Eran obesos el 27,6% y tenían sobrepeso el 61,9%.

Sedentarismo: Eran sedentarios (caminaban menos de 30 minutos diarios) el 24,6% de la población.

4.1.3.- Antecedentes cardiovasculares.

Valvulopatía mitral no ligera (considerada como tener un área mitral inferior a $2,5 \text{ cm}^2$, gradiente mitral medio superior a 4 mm Hg, regurgitación mitral grado III ó IV, ser portadores de prótesis mitral, o haber tenido endocarditis sobre la válvula mitral): la tenía el 58,9% de la población (n=33).

Valvulopatía aórtica no ligera (velocidad máxima aórtica mayor de 3 m/sg, gradiente aórtico máximo superior a 36 mm Hg, regurgitación aórtica grado III ó IV, ser portadores de prótesis aórtica, o haber tenido endocarditis sobre la válvula aórtica): la tenía el 21,4% de la población (n=21).

Valvulopatía izquierda no ligera (mitral, aórtica o ambas) tenía en total al menos el 70,7% (n=41) de nuestra población a estudio.

Portadores de prótesis valvulares cardiacas eran el 25,9% (n=15). Tras valorar las cifras de PAP sistólica medida en ecocardiograma previo a la cirugía y las medidas en el ecocardiograma realizado durante nuestro estudio (tras el recambio valvular), se observó que el 53,3% de los pacientes (n=8) mejoraron las cifras de PAP, mientras que el 46,7% (n=7) mantenían cifras similares a las previas, sin encontrar diferencias significativas por sexo.

La figura 4 muestra la prevalencia de valvulopatías no ligeras en la población a estudio, así como en varones y mujeres. La presencia de

valvulopatía mitral no ligera fue mayor en las mujeres ($p=0,014$).

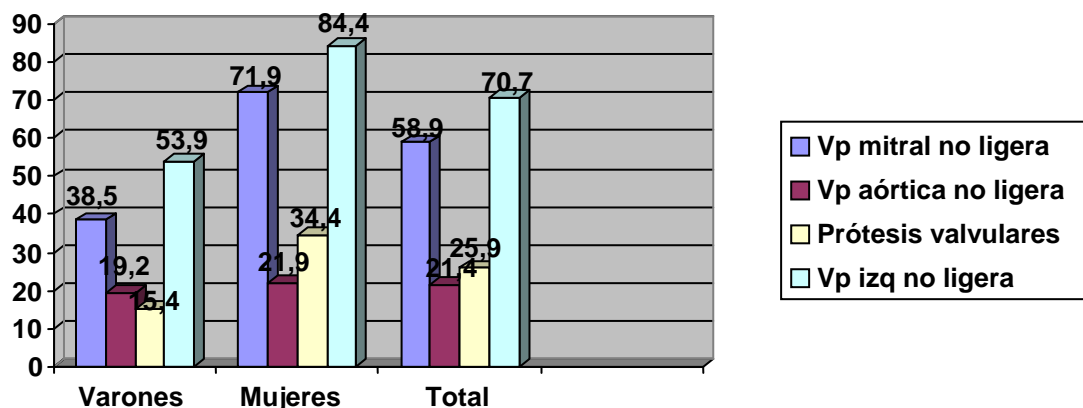


Figura 8.- Diagrama de barras referente a la prevalencia de valvulopatías no ligeras en la población a estudio, así como en varones y mujeres.

Cardiopatía isquémica como antecedente lo presentaba el 19% ($n=11$) (26,9% en varones (7) vs. 12,5%(4) en mujeres; $p=n.s.$). Dentro de éstos, tenían IAM previo el 45,5%(5) y ángor previo el 54,5%(6), (sin diferencias por sexo).

Otras cardiopatías presentaban un escaso número de pacientes: 1 paciente con miocardiopatía hipertrófica, 3 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, 1 paciente con cardiopatía con cortocircuito izquierda derecha (comunicación interauricular).

Otras patologías cardiovasculares presentes en la población incluyeron:

- Antecedentes de ictus: 19% ($n=11$) (23,1%(6) en varones vs. 15,6%(5) en mujeres; $p=n.s.$).
- Enfermedad vascular periférica: 15,5%($n=9$) (15,4% (4) en varones vs. 15,6% (5) en mujeres; $p=n.s.$).
- Insuficiencia renal crónica (creatinina plasmática >2 mgr/dL): 19% ($n=11$) (15,4% (4) en varones vs. 21,9% (7) en mujeres; $p=n.s.$).

4.1.4.- Antecedentes neumológicos.

En nuestra muestra se detectaron un total de 8,6% pacientes (n=5), en los que estaba presente el antecedente de **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC) (todos ellos varones p 0,014).

Enfermedad pulmonar intersticial como antecedente la presentaron el 10,3% de los pacientes (n=6) siendo en todos ellos del tipo fibrosis pulmonar (19,2% (5) en varones vs. 3,1%(1) en mujeres; p=n.s.). No hubo pacientes con diagnóstico de **sarcoidosis**.

Respecto al **síndrome de apnea obstructiva del sueño** (SAOS) se detectó como parte de la historia clínica del 5,2 % (n=3) de los pacientes (7,7% (2) en varones vs. 3,1%(1) en mujeres; p=n.s.).

Además, tenían antecedentes de **tromboembolismo pulmonar** previo el 6,9% de los pacientes (n=4) (todos ellos varones; p 0,035.),

4.1.5.- Otros antecedentes.

Enfermedades del tejido conectivo 2 pacientes (3,4%): lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Takayasu.

Hipertensión portal 5,2% de los pacientes (n=3). **Serología** se realizó a 48 pacientes, de ellos fue positiva para virus de **hepatitis A** 2,1% (1), **Hepatitis C** 8,3% (4) y ninguno positivo de **hepatitis B**. En un caso se añadía también serología positiva para **VIH**. Se había confirmado **cirrosis** en 6,9% (n=4) 2 de ellos de etiología viral, 1 de etiología alcohólica y otro que quedó sin filiación definitiva por fallecimiento del paciente.

Presentaban **enfermedad tiroidea** el 15,51% de los pacientes (n=9). De ellos el 88,8 % tenía hipotiroidismo (n=8), en 2 ocasiones secundario a tratamiento con trangorex, ya curado, y el resto en tratamiento hormonal sustitutivo. El otro caso presentaba hipertiroidismo, en tratamiento antitiroideo y estabilizado en el momento del estudio.

4.1.6.- Ingresos previos relacionados con la hipertensión pulmonar

El 96,5% de la población (56 pacientes) habían tenido algún ingreso previo relacionado con la hipertensión pulmonar. De nuestra población a estudio, la media de ingresos previos fue de $3,3 \pm 3,9$ ingresos: 2 pacientes no tenían ingresos previos relacionados, 19 pacientes (32,7%) tuvieron 1 ingreso previo, 13 pacientes (22,4%) tuvieron 2 ingresos previos y 24 pacientes (41,4%) 3 o más ingresos previos (ver figura 9).

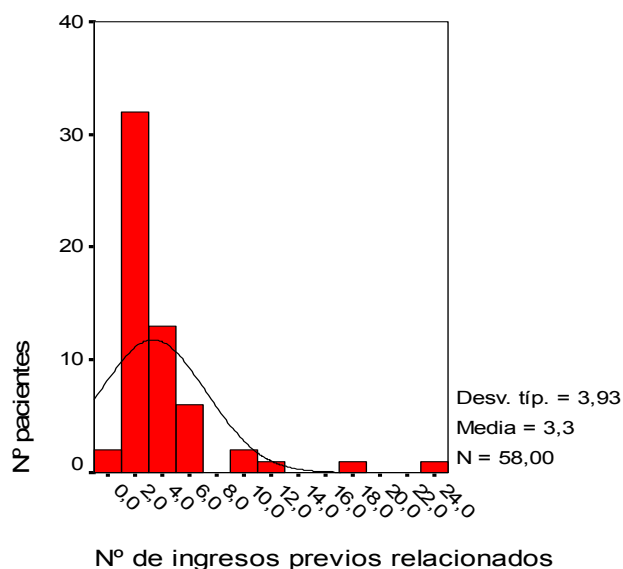


Figura 9.- Histograma de los ingresos relacionados previos al diagnóstico.

4.2.- DATOS EN EL MOMENTO DEL INICIO DE NUESTRO ESTUDIO. (1ª VISITA).

4.2.1.- Datos Clínicos

La figura 10 muestra los síntomas presentes en el momento del realizar la primera entrevista con el paciente tras aceptar su inclusión en el mismo.

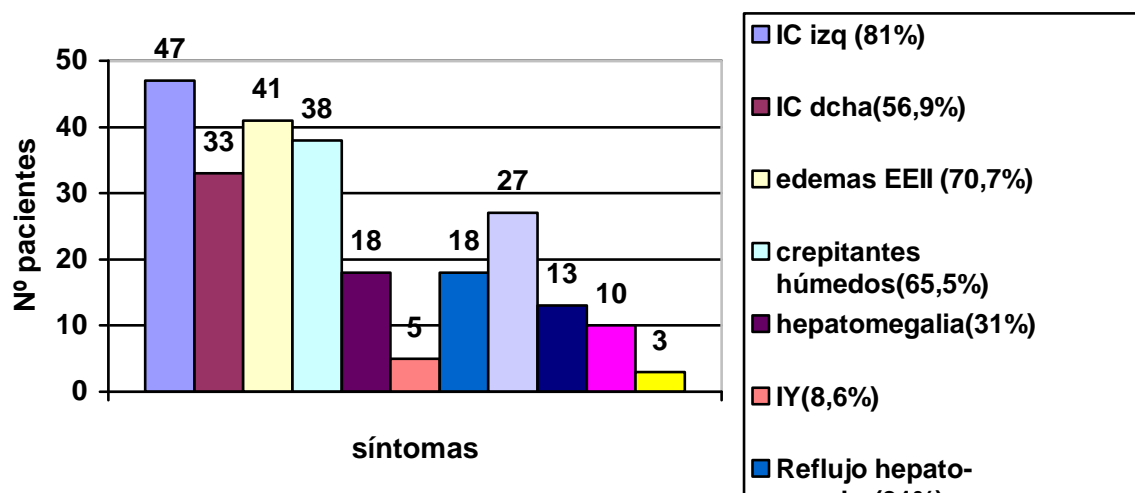


Figura 10: Síntomas en primera visita.

Presentaban **clínica de insuficiencia cardiaca derecha, congestión sistémica**, el 56,9% (33) de los pacientes, y **clínica de insuficiencia cardiaca izquierda, congestión pulmonar**, el 81% (47) de los pacientes. En total, el 82,8% de los pacientes (48) tenían **clínica de insuficiencia cardiaca al inicio del estudio**. La clínica de IC derecha se asoció de forma significativa con cifras más elevadas de PAP (p 0,037) y con mayor frecuencia de muerte (p0,032)

	IC derecha	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
presión aretria pulmonar (mmHg)	no	23	57,391	13,5202	2,8191
	si	33	68,000	23,3680	4,0678

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
presión aretria pulmonar (mmHg)	Se han asumido varianzas iguales	5,484	,023	-1,958	54	,055	-10,609	5,4194	-21,4739	,2565
	No se han asumido varianzas iguales			-2,144					52,504	,037

Tabla 12: Test de la T de Student entre presencia de insuficiencia cardiaca en la primera visita y cifras de PAPsistólica en ecocardiograma.

Tabla de contingencia IC derecha * muerto durante estudio

		muerto durante estudio		Total
		no	si	
IC derecha	no	25	0	25
	si	27	6	33
Total		52	6	58

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,070(b)	1	,024		
Corrección por continuidad(a)	3,299	1	,069		
Razón de verosimilitud	7,288	1	,007		
Estadístico exacto de Fisher				,032	,027
Asociación lineal por lineal	4,983	1	,026		
N de casos válidos	58				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,59.

Tabla 13: resultado de la tabla de contingencia entre la presencia de insuficiencia cardiaca derecha y la posibilidad de fallecer.

Respecto a los síntomas y signos de forma individualizada al diagnóstico la prevalencia fue: ingurgitación yugular el 8,6% (5), reflujo hepatoyugular el 31% (18), hepatomegalia 31% (18), edemas en las extremidades inferiores el 70,7% (41), crepitantes húmedos el 65,5% (38), astenia el 46,6% (27), dolor torácico el 22,4% (13), síncope o presíncope el 17,2% (10) y Fenómeno de Raynaud 5,2% (3).

La distribución de la **clase funcional para la disnea según la New York Heart Association (NYHA)** se detalla en la figura 7. El 53% de los pacientes (n=31) estaban en clase funcional I o II en la primera entrevista.

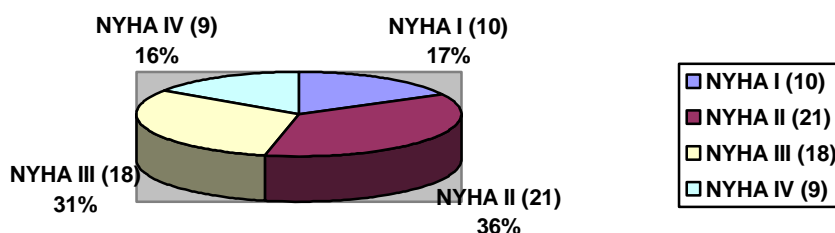


Figura 11.- Diagrama de sectores referente a la Clase funcional (NYHA) de la población de estudio en primera entrevista.

Respecto a la **calidad de vida** de la cohorte, el 27,6% (16) de los pacientes precisa de ayuda para actividades de la vida diaria como asearse, comer ó vestirse por sí mismos. El 1,7% (1) de estos pacientes nunca sale de casa, un 22,4% (13) lo hace menos de 3 veces a la semana, el 20,6% (12) lo hace entre 3 y 6 veces semanales, y únicamente el 55,2% (32) sale de casa más de siete veces cada semana, llevando una vida más o menos activa (ver figura 12).

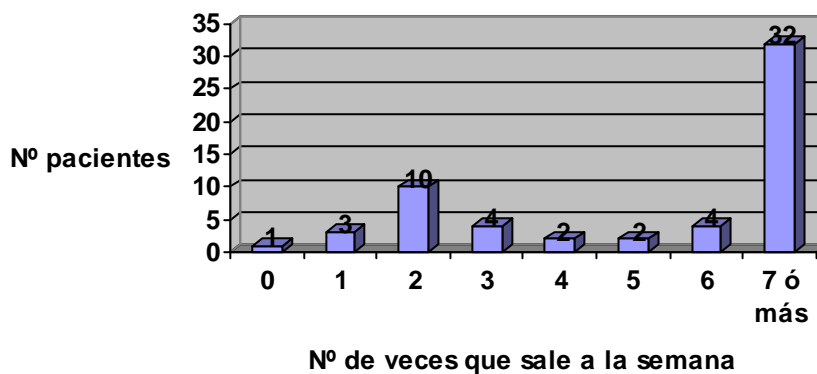


Figura 12: Diagrama de barras con el nº de veces que los pacientes de la cohorte salen de casa cada semana.

4.2.2.- Tratamiento habitual

Tratamientos hipocoagulantes:

- En el momento de la primera entrevista se encontraba bajo tratamiento anticoagulante oral el 75,9% (44) de la muestra.

- Antiagregación: el 17,2% (10) estaban bajo tratamiento antiagregante con ácido acetil salicílico y el 3,4% (2) estaba en tratamiento con clopidogrel.

Tratamientos cardioprotectores:

- Con fármacos betabloqueantes estaba tratado el 50% (29) de los pacientes.
- El 36,2% (21) estaba en tratamiento con IECA.
- El 17,2% (10) estaba en tratamiento con ARA-II.

Tratamientos clásicos de la insuficiencia cardiaca:

- Estaban con tratamiento diurético el 74,1%(43) de los pacientes.
- Tomaba digoxina el 29,3% (17).
- Llevaban tratamiento con nitratos en parche o por vía oral el 13,8% (8) de la muestra.

Tratamientos neumológicos: Tomaban oxígeno domiciliario el 10,3% (6), inhaladores el 13,8% (8) y corticoides por vía oral el 6,9% (4).

Tratamientos para la hipertensión pulmonar:

Antagonistas del calcio tomaban el 27,6% (16) de los pacientes. El 6,9% (n=4) estaban en tratamiento con bosentán, el 3,4% (n=2) con sildenafil y había un paciente en tratamiento con prostaciclina (1,7%).

4.2.3.- Servicio responsable del paciente

El paciente era seguido habitualmente por el Servicio de Cardiología en el 69% de los casos (n=40), por el Servicio de Neumología en el 13,8% (n=8), por Medicina Interna en el 12,1% (n=7) y por otros en el 5,2% (n=3) (uno por el Servicio de Enfermedades infecciosas y dos por el Servicio de Digestivo).

4.2.4.- Diagnóstico etiológico de sospecha.

En la primera entrevista con los pacientes de nuestra cohorte, tras una revisión exhaustiva previa de su historia clínica, existía una etiología posible o confirmada de su HTP en el 93,1% (n=54). En la siguiente tabla se muestran los resultados siguiendo la clasificación clínica de Venecia.

Tabla 14: Clasificación de Venecia.

1. <u>Hipertensión arterial pulmonar.</u>	
1.1. Idiopática.....	3 (5,2%)
1.2. Familiar.....	1 (1,7%)
1.3. Asociada a:	
- Enfermedad del tejido conectivo.....	2(3,4%)
- Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.	
- Hipertensión portal.....	3(5,2%)
- Infección por VIH.....	1(1,7%)
- Fármacos y toxinas.	
- Otros (enfermedades del tiroides, enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedad mieloproliferativa, esplenectomía)	
1.4. Asociada con afección venosa o capilar significativa	
- Enfermedad venooclusiva pulmonar.	
- Hemangiomas capilar pulmonar.	
1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.	
2. <u>Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del corazón izquierdo.</u>	
2.1. Enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdos.....	3(5,2%)
2.2. Enfermedad de las válvulas del corazón izquierdo.....	35(60,4%)
3. <u>Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades respiratorias pulmonares y/o hipoxia.</u>	
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	
3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar.....	1(1,7%)
3.3. Apnea del sueño.	
3.4. Enfermedad de hipoventilación alveolar.....	1(1,7%)
3.5. Exposición crónica a altitudes elevadas.	
3.6. Anormalidades del desarrollo.	
4. <u>Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica crónica.</u>	
4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales.....	4(6,9%)
4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales.	
4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)	
5. <u>Miscelánea.</u> Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosa)	
6. <u>Sin sospecha diagnóstica inicial</u>	4(6,9%)

4.2.5.- Primer test de la marcha de 6 minutos.

Al final de la primera entrevista con los pacientes de nuestro estudio se realizó una valoración de la capacidad funcional mediante el test de la marcha de los 6 minutos. Este primer test pudo ser realizado en el 65% de los pacientes (n=38), mientras que no fue posible en el 34,5% (n=20) por mala clase funcional NYHA en 55% y por no acceder a su realización en 45%.

Los resultados obtenidos en este test se muestran en la tabla 15:

Tabla 15: Resultados de primer test de la marcha de 6 minutos

FINALIZA LA PRUEBA	SI 34 (89,5%) NO 4 (10,5%)
MOTIVO DEL FIN DE LA PRUEBA	- Disnea 3(75%) - Bradicardia 1(25%) -Dolor torácico,Taquicardia ó Presíncope 0 (0%)
FRECUENCIA CARDIACA EN REPOSO (latidos por minuto: lpm)	Min 55 Max 120 Media 79,4±16,5 Varianza 270,9
SATURACIÓN O2 REPOSO (%)	Min 89 Max 99 Media 95±16,5 Varianza 7,7
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA EN REPOSO(mmHg)	Min 90 Max 160 Media 127,3±17,7 Varianza 312,5
METROS	Min 120 Max 610 Media 386,6±128,1 Varianza 16408,34
SATURACIÓN O2 MÍNIMA(%)	Min 65 Max 98 Media 89,1±7,9 Varianza 61,93
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA MÁXIMA(mmHg)	Min 110 Max190 Media 142,4±19,6 Varianza 382,9
FRECUENCIA CARDIACA MÁXIMA(lpm)	Min 77 Max 195 Media 120,2±27 Varianza 727,6
SATURACIÓN O2 EN PRIMER MINUTO DE RECUPERACIÓN (%)	Min 80 Max 99 Media 93.5±4,8 Varianza 22,8
FRECUENCIA CARDIACA EN PRIMER MINUTO DE RECUPERACIÓN (lpm)	Min 50 Max 158 Media 88,2±23,5 Varianza 551,9
CONSUMO MÁXIMO DE O2 (VO2 max) (ml/kg/min) 0,15ml/kg/min X <u>distancia</u> + 3,5ml/kg/min tiempo	Min 6,5 Max 25,1 Media 13.4±3,1 Varianza 9,9
PULSO DE ENTRENAMIENTO (lpm) (fc máx-fc reposo)X0,6+fc reposo	Min 72,6 Max 160,2 Media 103,49±21 Varianza 441,4
DOBLE PRODUCTO(fc máx X TA sist máx)	Min10350Max 26235 Media 16958,9+4148,3 Varianza 17208882

4.3.- SEGUIMIENTO

4.3.1.- Duración

1.A- El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la HTP mediante ecocardiograma hasta la primera visita de nuestro estudio fue de media $47 \pm 43,1$ meses, con un mínimo de 0 meses cuando el diagnóstico fue muy cercano a la primera entrevista y un máximo de 156 meses. El rango de tiempo en mujeres fue de 32,8 meses en mujeres frente a 25,4 en varones ($p=ns$).

1.B- La duración del seguimiento de los pacientes entre la primera visita y el fin del estudio fue de $5,1 \pm 4,4$ meses, con un mínimo de 1 y un máximo de 21 meses, tal como se muestra en la siguiente figura 13:

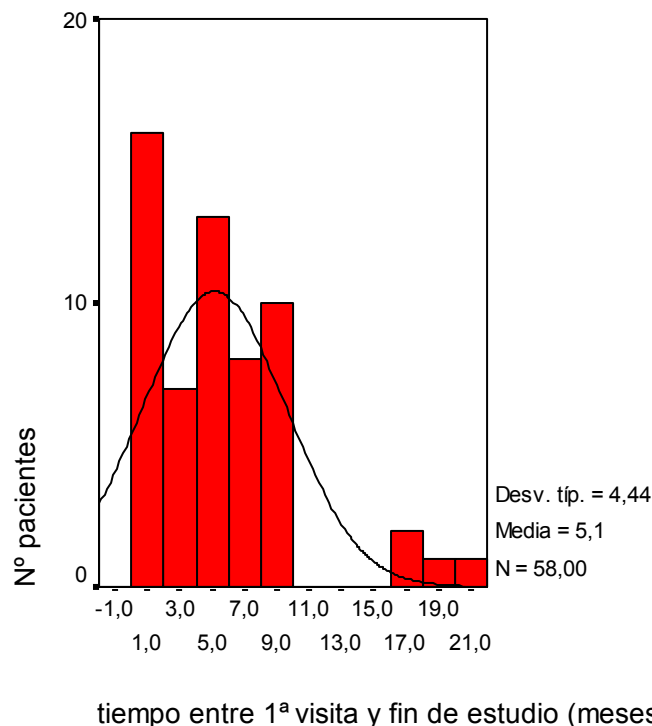


Figura 13: Tiempo transcurrido entre 1ª visita y finalización del estudio.

1.C- La duración total del seguimiento desde el diagnóstico de HTP hasta la finalización del estudio fue de $57,47 \pm 46,8$ meses con un mínimo de 1 mes y máximo de 178 meses. No se detectaron diferencias por sexos. (Figura 14).

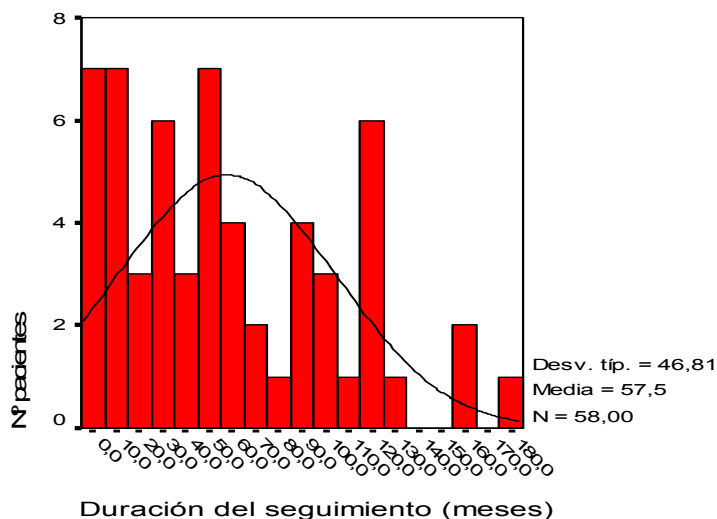


Figura 14: Tiempo transcurrido desde diagnóstico de la enfermedad al final del estudio

4.3.2.- Ingresos durante el seguimiento.

Desde la primera entrevista con los pacientes hasta el final del estudio se produjeron un total de 45 ingresos, que supone una media de $0,7 \pm 0,8$ ingresos por paciente, con mínimo de 0 y máximo de 3. (Figura 15):

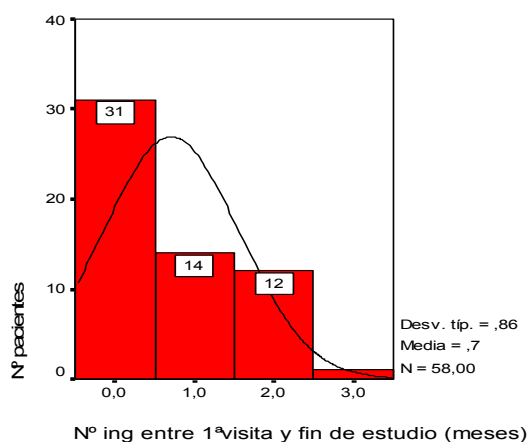


Figura 15: Ingresos por paciente entre 1ª visita y finalización de estudio

Añadidos a los ingresos relacionados con HTP, previos al inicio de nuestro estudio suponen un total de 237 ingresos en relación con HTP desde su diagnóstico hasta el fin de nuestro estudio. Media 4,1+3,9 ingresos, con mínimo de 1 ingreso y máximo de 24, sin apreciar diferencias significativas por sexos. (Figura 16)

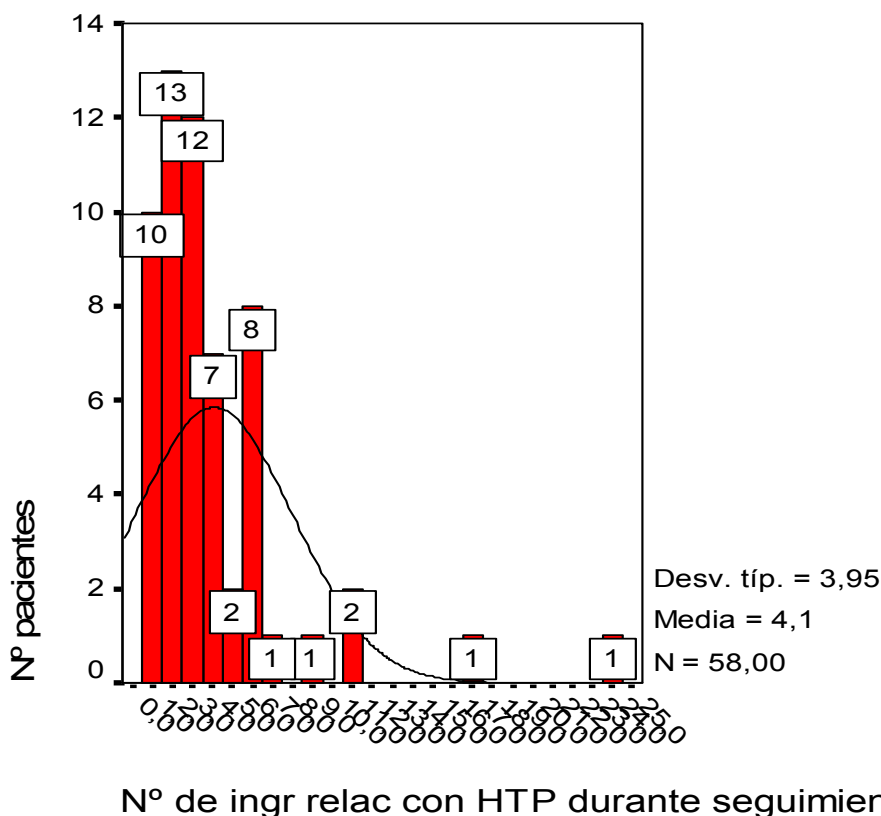


Figura 16: Número total de ingresos relacionados con HTP (desde diagnóstico a final de estudio).

4.3.3.- Causa del fin del seguimiento

El fin del seguimiento de los pacientes incluidos en este estudio se produjo en el 71,4% de los casos (n=40) por la realización de la segunda visita, en 19,6% (n=11) por negativa del paciente a continuar y en 10,3% (n=6) por fallecimiento del paciente.

Respecto a las causas de la muerte, el 50% (n=3) se produjeron por insuficiencia respiratoria, el 16,6% (n=1) por insuficiencia cardiaca y el 33,3% restante por otros motivos (una por insuficiencia hepática que no podía ser trasplantado por su HTP y otra por hemorragia masiva retroperitoneal).

4.3.4- PRUEBAS REALIZADAS.

4.3.4.1- Electrocardiograma

Todos los pacientes tenían al menos un electrocardiograma reciente (en el último año) ó se les realizó al inicio del estudio, cuyos datos expondremos a continuación.

Ritmo:

- 1 Ritmo sinusal: se encontraban en ritmo sinusal en el inicio del estudio
- 2 el 50% (29) de los pacientes.
- 3 Fibrilación auricular: el 53,4% (31) de los pacientes habían presentado fibrilación auricular en alguna ocasión. El 42,7% (25) tenía FA crónica y el 10,7%(6) tuvo fibrilación auricular paroxística.
- 4 Flúter auricular: lo presentaban el 1,7% (1) de los pacientes.
- 5 Eran portadores de marcapasos el 20,7% (12) de la muestra.

Trastornos de la conducción:

- 1 El 13,8% (8) tenían bloqueo completo de rama derecha.
- 2 El 19% (11) bloqueo completo de rama izquierda.

Otros trastornos: Presentaban criterios de hipertrofia ventricular derecha el 15,5% (9), hipertrofia ventricular izquierda el 10,3% (6) y alteraciones en la repolarización en las derivaciones precordiales derechas el 46,6% (27).

Realizamos un análisis mediante el test de la U de Mann Whitney para observar si había una mayor tendencia a tener distintos valores de hipertensión pulmonar en función de las variables del ECG alteradas, y encontramos que:

1- Los pacientes con hipertrofia ventricular derecha y los pacientes con alteraciones en la repolarización en precordiales derechas se asociaban a mayores valores de PAP (p 0,018 y p 0,032 respectivamente). Ver tabla 16.

2- El tener bloqueo de rama izquierda o derecha, estar en ritmo sinusal, fibrilación, flutter o ser portador de marcapasos no se asoció a valores de PAP significativamente mayores o menos

	hipertrofia ventricular dcha en el ecg	N	Rango promedio	Suma de rangos
PAP peor de todos los ecocardiogramas	no	49	27,28	1336,50
	si	9	41,61	374,50
	Total	58		

	PAP peor de todos los ecocardiogramas
U de Mann-Whitney	111,500
W de Wilcoxon	1336,500
Z	-2,360
Sig. asintót. (bilateral)	,018

	trastornos en la repolarización en precordiales dchas	N	Rango promedio	Suma de rangos
PAP peor de todos los ecocardiogramas	no	31	25,10	778,00
	si	27	34,56	933,00
	Total	58		

	PAP peor de todos los ecocardiogramas
U de Mann-Whitney	282,000
W de Wilcoxon	778,000
Z	-2,145
Sig. asintót. (bilateral)	,032

Tabla 16.- Tabla con el test de la U de Mann Whitney entre la variable PAP peor de todos los ecocardiogramas realizados y las variables referentes a los trastornos de la conducción ventricular de la población de estudio.

4.3.4.2- Radiografía de tórax.

Se realizó a todos los pacientes, siendo el hallazgo más frecuente el engrosamiento de las ramas pulmonares principales presente en el 90% de los pacientes.

4.3.4.3- Analítica.

A continuación se presentan los resultados de la analítica realizada a la población a estudio, que comprendía: Hemograma, Bioquímica, Estudio de coagulación, Gasometría arterial, Estudio del metabolismo del hierro, Hormonas tiroideas y Autoanticuerpos.

<i>Parámetro</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Media ± desviación típica</i>
Hematocrito (%)	25,4	54	40,5 _± 6
Hemoglobina (g/dl)	7,9	18,2	13,5 _± 2,1
Hematíes (mill/m ³)	3,42	6,3	4,6 _± 0,6
VCM (fl)	70,8	99	88,5 _± 5,6
VSG (mm)	1	120	24,4 _± 22,3
Glucosa (mg/dl)	60	447	113 _± 55,7
Hb glicosilada (%)	4,4	13,4	6,3 _± 1,8
Bilirrubina total (mg/dl)	0,2	4,9	1,1 _± 0,8
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,1	2,1	0,4 _± 0,3
Acido úrico (mg/dl)	2,7	12,3	6,8 _± 2,1
Urea (mg/dl)	0,6	156	48,7 _± 27,9
Creatinina (mg/dl)	0,5	2,6	1 _± 0,3
Proteínas totales(gr/dl)	5	32,4	7,8 _± 3,7
Colesterol total(mg/dl)	87	320	185 _± 43,4
Colesterol HDL(mg/dl)	22	96	49,8 _± 17,4
Colesterol LDL(mg/dl)	34	224	110,1 _± 37,5
Triglicéridos (mg/dl)	39	649	128,8 _± 90
Indice aterogénico	2,1	7,6	4,1 _± 1,4
AST (U/L)	14	123	29,3 _± 18,2
ALT (U/L)	9	254	32 _± 34,6
GGT (U/L)	8	378	65,1 _± 71,2
FA (U/L)	51	465	105,3 _± 65,7
CK (U/L)	18	547	92,3 _± 90,3
LDH (U/L)	235	1013	484,3 _± 161,6
Calcio total	8,3	10,5	9,4 _± 0,5
Na (meq/l)	130	150	140 _± 4,1
K (meq/l)	3,2	5,2	4,3 _± 0,5
Aclaramiento de creatinina (mg/dl)	22,5	124	66,6 _± 24,2

Tabla 17: Resultados de Hemograma y Bioquímica realizados a todos los pacientes (58)

Parámetro	Minimo	Máximo	Media \pm desviación típica
Actividad de protrombina (%)	11	104	51,50 \pm 29,9
INR-TP	0,9	5,5	2,1 \pm 1,1
Tiempo trombotoplastina parcial activada (segundos)	24,9	82	37,2 \pm 13,26
Fibrinógeno (mg/dl)	4,1	867	436,8 \pm 149,6
Plaquetas (mil/mm ³)	30	389	212,6 \pm 62,9
Dímero-D (microgr/ml)	199	486	301,6 \pm 106,2

Tabla 18: Resultados de estudio de coagulación (n=58).

Parámetro	Minimo	Máximo	Media \pm desviación típica
Ph	7,31	7,53	7,43 \pm 0,048
PO ₂ (mmHg)	49	104	72,13 \pm 12,83
PCO ₂ (mmHg)	27	62	38,66 \pm 7
Saturación O ₂ (%)	89	98,7	94,09 \pm 2,57
CO ₃ H(mmol/L)	18,1	36,3	26,02 \pm 4,19

Tabla 19: Resultados de gasometría basal (n=58)

Parámetro	Minimo	Máximo	Media \pm desviación típica
Hierro(μ g/dl)	10,72	211	66,9 \pm 37,1
Transferrina(mg/dl)	93,7	448	262,1 \pm 66
Cap. Saturación transferrina (%)	5,1	102	23,4 \pm 18
Ferritina sérica (ng/dl)	6,6	1294,9	122,4 \pm 195,2

Tabla 20: Resultados de metabolismo del hierro (n=50)

Parámetro	Minimo	Máximo	Media \pm desviación típica
TSH (microunidades/ml)(n=46)	0,02	7,62	2,52 \pm 1,80
T ₄ (n=9)	0,73	1,58	0,97 \pm 0,26
T ₃ (n=1)	3,20	3,20	

Tabla 21: Resultados de hormonas tiroideas indicando el número de pacientes con ese parámetro medido en la analítica durante el estudio.(En nuestro centro se determina TSH y si esta está alterada se miden T₃ yT₄).

Se objetivó **anemia** (Hb<12 g/dl) en el 20,7% de los pacientes (n=12), de ellos 8 eran mujeres y 4 varones (p=ns). Existía un **metabolismo del hierro** compatible con anemia ferropénica (sideremia< 40microgr/dl; feritina sérica<20 ngr/ml; capacidad saturación de trasferina>30%) en 8 ocasiones (13,8%). En una ocasión se sospechó hemocromatosis (2 hermanos con esa enfermedad) que fue descartada mediante dos determinaciones de metabolismo del hierro normales y estudio genético negativo)

Existía **hiperuricemia** (ácido úrico>5,7 mg/dl) en 37 pacientes (68,5%) siendo mujeres el 54% y (20) y varones el 46%(17) (p=ns).

Había elevación de **enzimas hepáticas de citolisis** (AST y/o ALT>31 U/L) en el 35,7% de la población a estudio (n=24), de enzimas de **colestasis** en el 60,7% (n=34) y de ambas en el 31,6% (n=18), sin apreciar diferencias por sexos en ninguno de los casos.

Los niveles de **bilirrubina** se encontraban por encima de los límites normales (Bilirrubina total>0,9 mg/dl; Bilirrubina directa>0,4 mg/dl) en el 46,5% de nuestros pacientes (n=20) 40%(8) mujeres y 60%(12) varones (p=ns)

Se realizó **serologías de virus de la hepatitis y VIH** a un total de 48 pacientes, resultando positivos 4 pacientes para virus de la hepatitis C (8,3%), 1 para virus de la hepatitis A (2,1%), otro positivo para VIH y ninguno positivo para el virus de la hepatitis B.

Respecto a la **función renal**, se detectaron cifras de creatinina patológicas (>1,1 mg/dl) en el 29,8% de los pacientes (n=17) y superior a 2 en el 3,5% (n=2) sin diferencias significativas por sexos. El aclaramiento de creatinina era>90 ml/min en el 21,1% (12), entre 50 y 90 ml/min en el 57,9% (33), entre 10 y 50 ml/min en el 21,1% (12) y en ninguna ocasión inferior a 10 ml/min. No se pudo obtener este dato en un caso.

De las determinaciones de **hormonas tiroideas** realizadas, se observaron alteración en los niveles de TSH en 6 pacientes (10,34%), 3 de ellos con enfermedad tiroidea conocida y en tratamiento hormonal sustitutivo, ya que en las tres ocasiones eran hipotiroideos y en los otros 3 casos se descubrió la

alteración durante nuestro estudio. De estos, en 2 ocasiones eran hipotiroidismo subclínico con TSH elevada pero T3 y T4 en rangos normales y en otra ocasión se trataba de un hipertiroidismo secundario a un gran bocio multinodular intratorácico. Los tres pacientes fueron derivados para estudio a Servicio de endocrino.

Respecto a los **Autoanticuerpos** los más frecuentemente positivos fueron los antitiroideos: se determinaron en 47 pacientes y se objetivó Ac contra tiroides tiroglobulina positivo en 13 pacientes (27,6%) y Ac contra tiroides microsomal positivo en 8 pacientes (17%). No se observó que los pacientes con enfermedad tiroidea tuvieran estos autoanticuerpos positivos con una frecuencia significativamente mayor respecto a los que no la presentaban (33,3% vs 28,5%).

Otros autoanticuerpos positivos fueron ANA en 5 casos (10,6%), AC contra células parietales 4 casos (8,5%), AC contra gliadina y AC contra cardiolipina 2 casos cada uno (4,25%), C-ANCA , P-ANCA, ENA, Ac contra DNA bicatenario, Ac contra histonas y Ac contra espermatozoides 1 caso cada uno (2,1%).

4.3.4.4.-Estudio genético.

Tras explicar el procedimiento, 41 pacientes (70,7%) accedieron a realizarse estudio genético, mediante la firma del consentimiento informado preparado a tal efecto.

De todos ellos se realizó la extracción de DNA siguiendo el procedimiento explicado en material y métodos. Dado el elevado coste económico del estudio genético de todas las posibles mutaciones, unido a la escasa frecuencia de hallazgo de mutaciones en etiologías que no sean idiopática o familiar, finalmente solo se realizó el estudio de las mutaciones en el gen BMPR-2 (que es el que con más frecuencia se asocia a HTP) en los pacientes que fueron diagnosticados tras nuestro estudio como etiología idiopática (7 pacientes), familiar (1 paciente), otro paciente

inicialmente catalogado como idiopática pero que resultó ser una disección de la arteria pulmonar y otro en el que su patología valvular no explicaba su HTP.

A partir de las muestras de sangre de estos 10 pacientes se extrajo su DNA genómico. A continuación fue cuantificado por espectrofotometría comprobando que su calidad era la adecuada (Absorbancia 260/280 = 1,8-2). Los diferentes exones fueron amplificados por PCR y comprobados por electroforesis en geles de agarosa. Finalmente los productos de la PCR fueron purificados y secuenciados. Un ejemplo de los resultados obtenidos se muestra en la imagen.

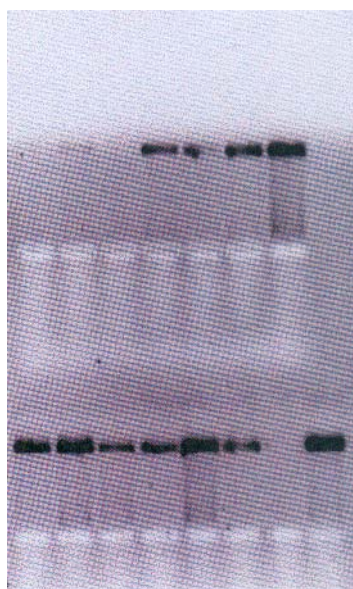


Figura 17: ejemplo de comprobación de la amplificación de DNA mediante electroforesis en geles de agarosa. En esta imagen se muestra la comprobación de tres exones (10, 11 y un fragmento del exón 12 (12-4)). Si la PCR es correcta aparece una banda (oscura en esta imagen) que se corresponde con el peso molecular esperado.

Tras varios intentos, no se consiguió una secuenciación correcta en los exones 1,5 y 6. Asimismo hubo que repetir la secuenciación de varias muestras quedando finalmente las muestras del exon 8 y 12-1 del caso 6, exon 11 y 12-4 del paciente 18, exon 10 del paciente 20, exon 11 del paciente 21 y exon 2 del

paciente 26 sin una lectura de secuenciación válida. En el resto de los 13 exones se consiguió una secuenciación válida lo cual supone más de un 80% del gen.

En los 10 pacientes estudiados genéticamente no se detectaron mutaciones en ninguno de los 13 exones que forman el gen BMPR-2 comparados con la secuencia génica normal.

Se encontraron varios polimorfismos ya reportados, aunque ninguno de ellos se ha asociado con una determinada manifestación de la enfermedad. En el paciente N°10 se encontró el polimorfismo exónico en heterocigosis c. 2811G>A, R937R y en el paciente N° 8 se encontró un polimorfismo intrónico también en heterocigosis c.529+64C>T. Ver imagen.

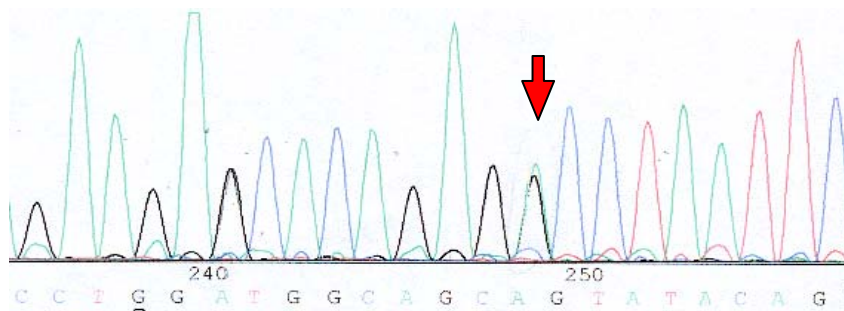


Figura 18: Fragmento de la secuenciación del exon 12-4 del caso n° 10 que muestra polimorfismo exónico en heterocigosis c. 2811G>A, R937R demostrado por el doble pico marcado por la flecha .

4.3.4.5.- Ecocardiograma.

Se realizó un ecocardiograma en un periodo no superior a 6 meses antes o después de incluir a nuestros pacientes en el estudio. El número medio de ecocardiogramas realizados por paciente a lo largo de su evolución fué de $4,36 \pm 2,43$ ecocardiografías.

A continuación se describen los parámetros medidos en esta prueba:

Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI): La media fue de $50,3 \pm 7,78$ mm. El 10,5% de los pacientes presentaba un DTDVI igual o superior a 60 mm (ver figura 19).

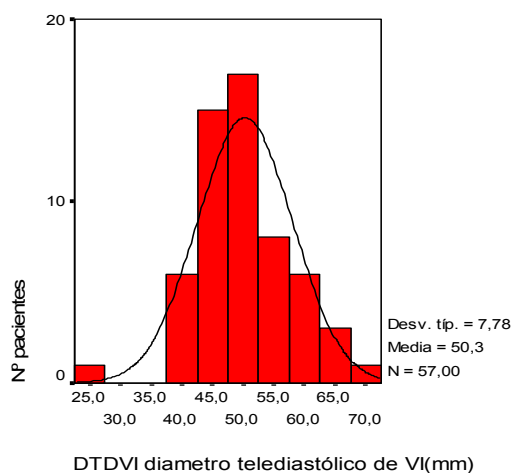


Figura 19: Histograma de los valores del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (mm) de la población a estudio.

Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI): La media fue de $32,76 \pm 9,33$ mm. El 18,2% de los pacientes presentaba un DTSVI igual o superior a 40 mm (ver figura 20).

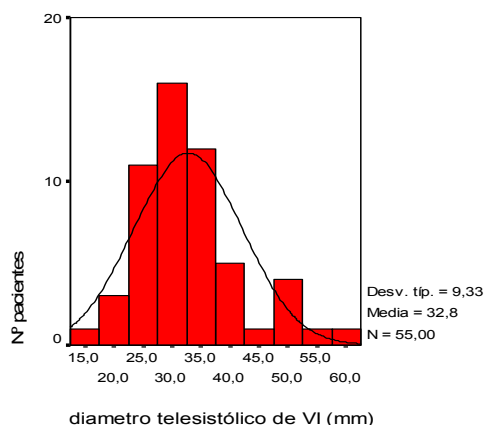


Figura 20: Histograma de los valores del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo de la población de estudio.

Tabique interventricular (TIV): TIV medio fue de $10,46 \pm 3,21$ mm. El

3,5% de los pacientes presentaba un TIV igual o superior a 15 mm (ver figura 21).

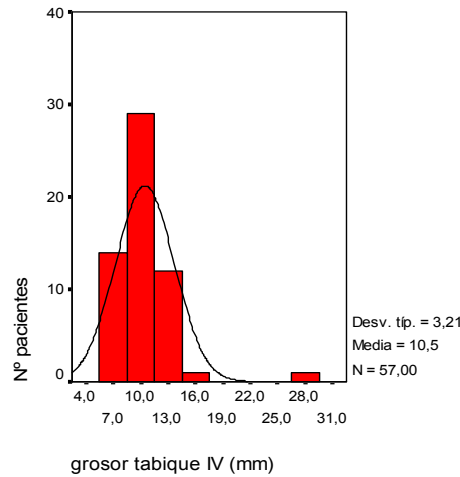


Figura 21: Histograma de los valores del tabique interventricular (mm) de la población a estudio.

Pared posterior (PP): La media fue de $9,75 \pm 2,04$ mm y el 3% de los pacientes presentaba una PP igual o superior a 15 mm (ver figura 22).

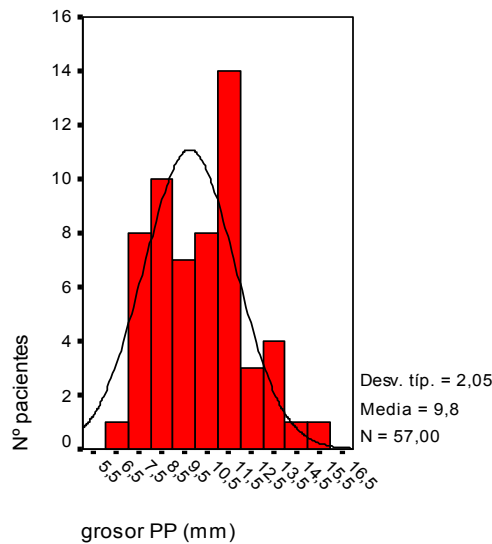


Figura 22: Histograma de los valores de la pared posterior ventricular izquierda (mm) de la población a estudio.

La figura 17 muestra la distribución del cociente TIV/PP en la población a

estudio. Se observa que 44 pacientes (77,2%) tenían un cociente TIV/PP > 1.

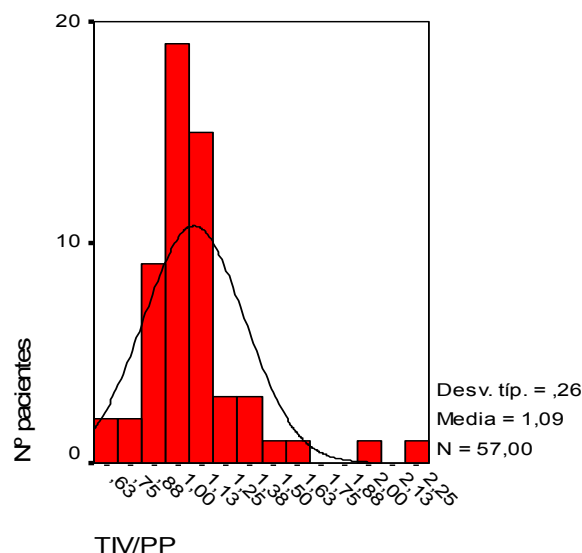


Figura 23: Histograma de los valores del cociente TIV/PP de la población de estudio.

Aurícula izquierda: El 40% de los pacientes presentaba un diámetro transversal de la aurícula izda igual o superior a 50 mm. La media fue $46,7 \pm 11,31$ mm (ver figura 24).

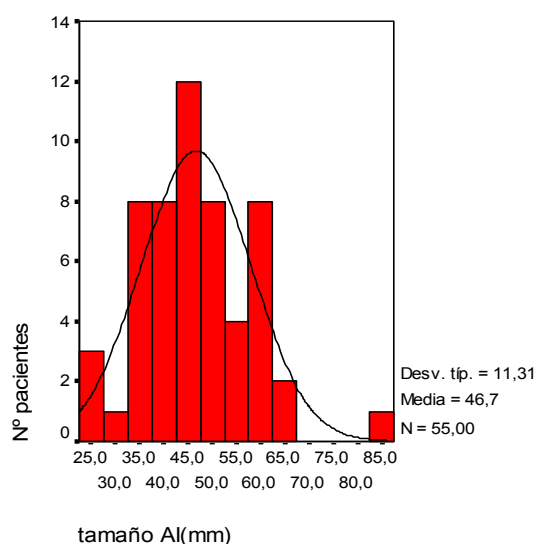


Figura 24: Histograma de los valores de la aurícula izquierda de la población de estudio.

Diámetro de la raíz aórtica: El 5,8% de los pacientes presentaba un

diámetro de la raíz aórtica igual o superior a 45 mm (ver figura 25).

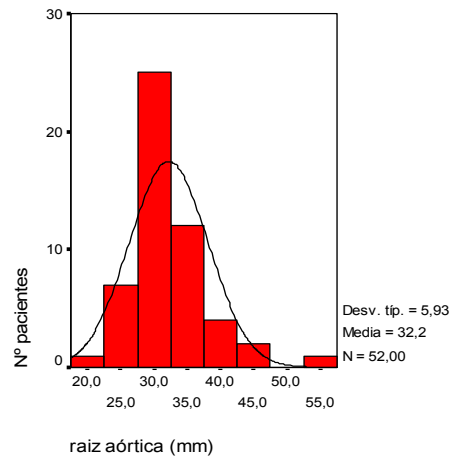


Figura 25: Histograma de los valores del diámetro de la raíz aórtica (mm) de la población de estudio.

Diámetro telediastólico del ventrículo derecho (DTDVD): El 18,5% de los pacientes presentaba un DTDVD igual o superior a 40 mm (ver figura 26).

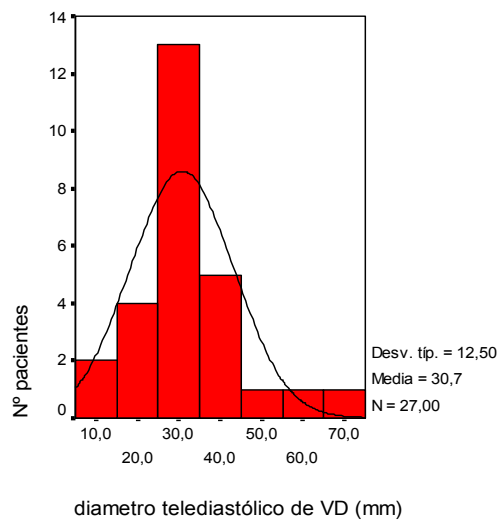


Figura 26: Histograma del diámetro telediastólico del ventrículo derecho (mm) de la población a estudio.

Fracción de eyección ventrículo izquierdo de Teichholz (FEy): El 6,9% de los pacientes presentaba una FEy inferior a 30%, un 20,7% la tenían entre un 30 y un 50% y el 72,4% restante la tenían mayor de 50% (ver figura 27).

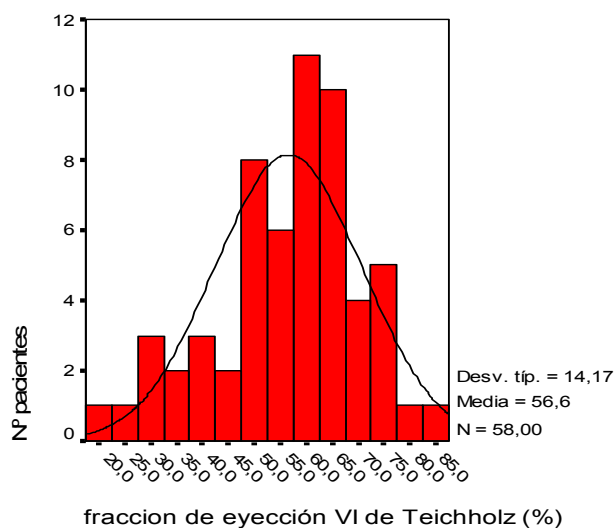


Figura 27: Histograma de la fracción de eyección ventricular izquierda de la población de estudio.

Masa del ventrículo izquierdo: la distribución de los valores de esta variable se muestra en la figura 28.

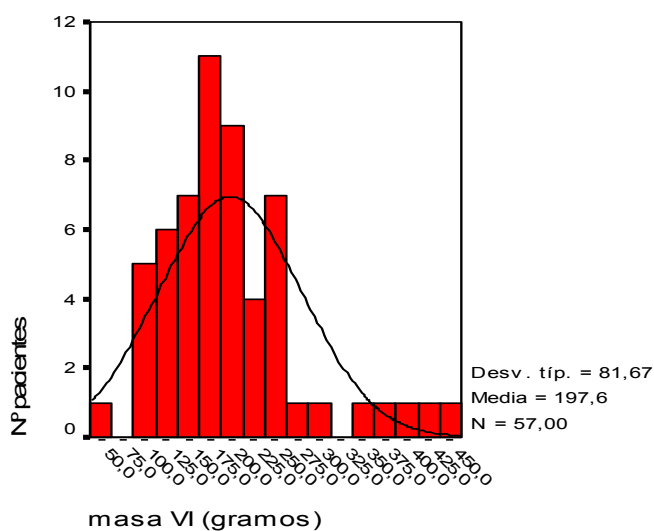


Figura 28.- Histograma masa ventricular izquierda de la población de estudio.

Índice de masa: La distribución de estos valores se muestra a continuación en la figura 29.

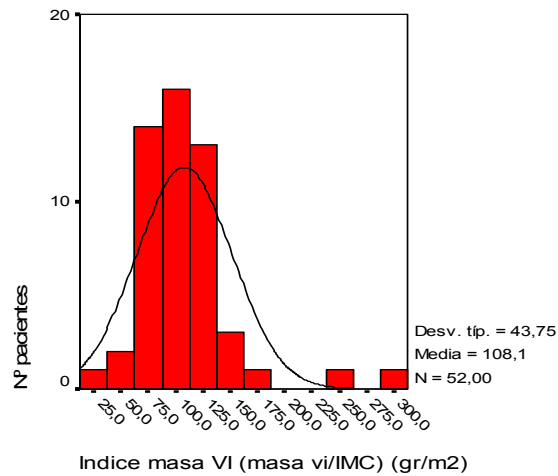


Figura 29: Histograma del índice de masa ventricular izquierda de la población.

Derrame pericárdico: tres pacientes (5,3%) tenían un derrame pericárdico superior a 10 mm de espesor total.

Índice E/A: 11 pacientes presentaban un índice menor de 1 (figura 30).

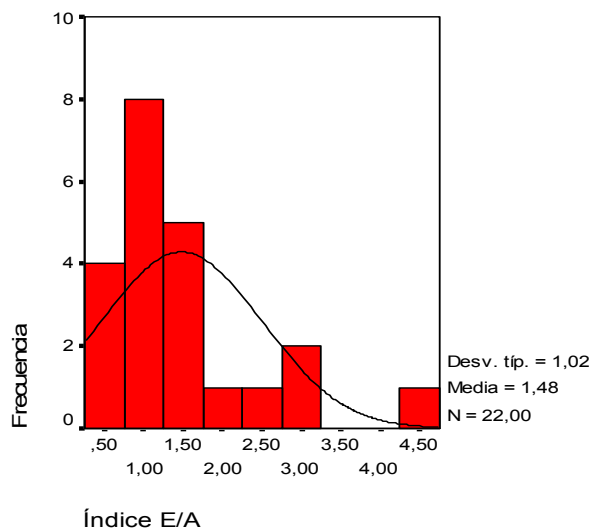


Figura 30: Histograma que muestra la distribución de los valores del índice E/A de la muestra.

Estenosis mitral: En nuestra población el 75,9% (n=22) de los pacientes a los que se les realizó esta medición tenían un gradiente mitral medio >4 (Figura 31).

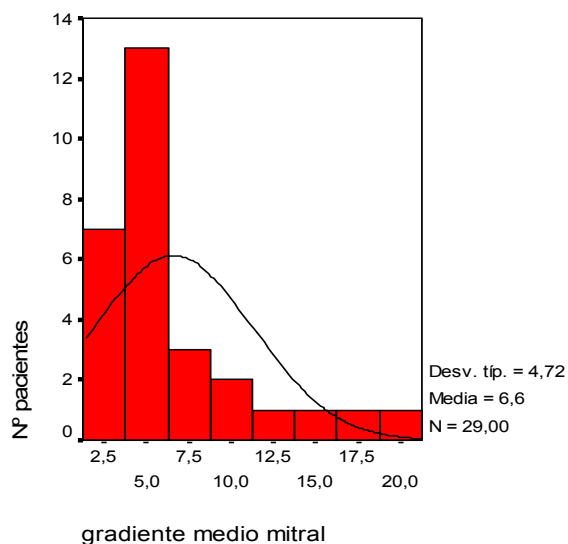


Figura 31: Histograma de los valores del gradiente mitral medio.

Grado de Insuficiencia mitral: 13 pacientes presentaron IM igual o superior a III (22,4%) (ver figura 32).

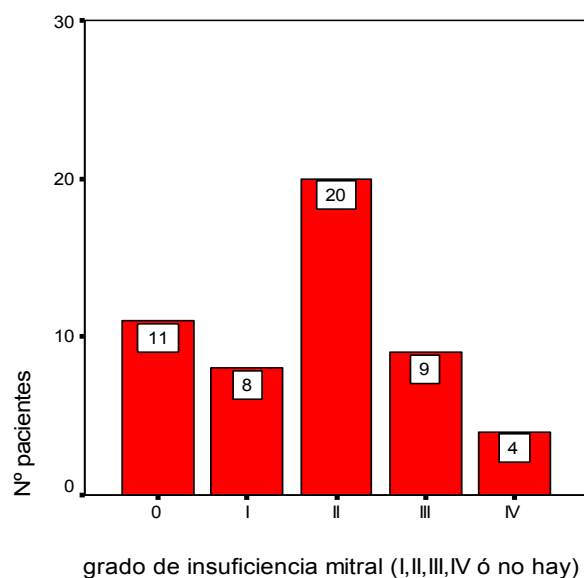


Figura 32: gráfico de barras del grado de la insuficiencia mitral de la muestra.

Estenosis aórtica: El 9,1% de los pacientes (n=2) estaba diagnosticado de estenosis aórtica con gradiente medio superior a 50 mmHg. (Figura 33).

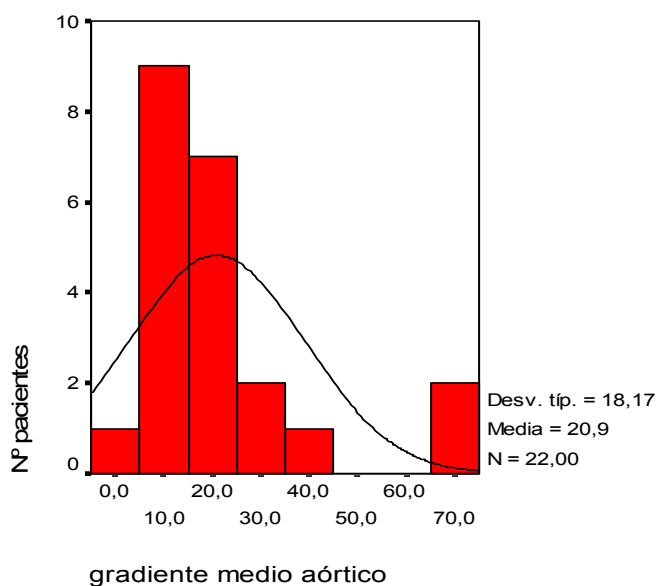


Figura 33.- Histograma del gradiente medio aórtico de la muestra.

Grado de Insuficiencia aórtica: hubo 2 pacientes con insuficiencia aórtica igual o superior a III (3,6%) (Figura 34).

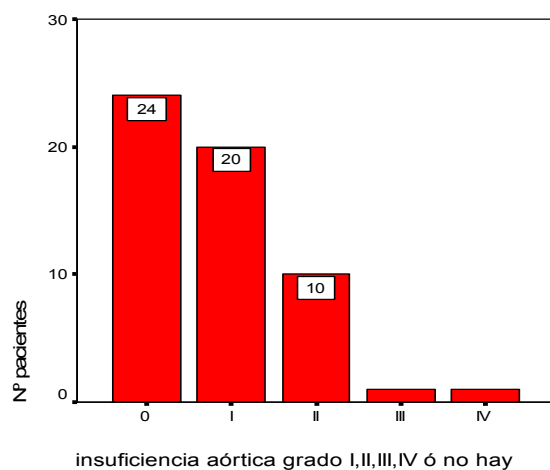


Figura 34: Diagrama de barras del grado de la insuficiencia aórtica de la muestra.

Grado de Insuficiencia tricúspide: presentaron insuficiencia tricúspide igual o superior a III el 60% de la población a estudio (Figura 35).

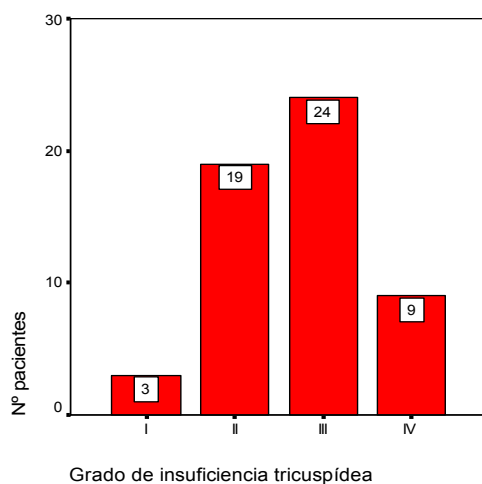


Figura 35: Diagrama de barras del grado de la insuficiencia tricúspide de la muestra.

Velocidad máxima de insuficiencia tricúspide: la distribución de los valores de la velocidad máxima de la insuficiencia tricúspide se muestra en la figura 36.

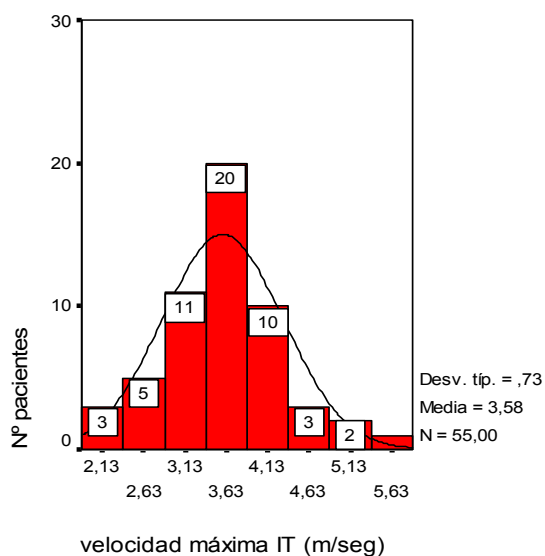


Figura 36: Histograma de la velocidad máxima de la insuficiencia tricúspide de la muestra.

Gradiente entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha: la figura 37 muestra la distribución de los gradientes entre VD y AD.

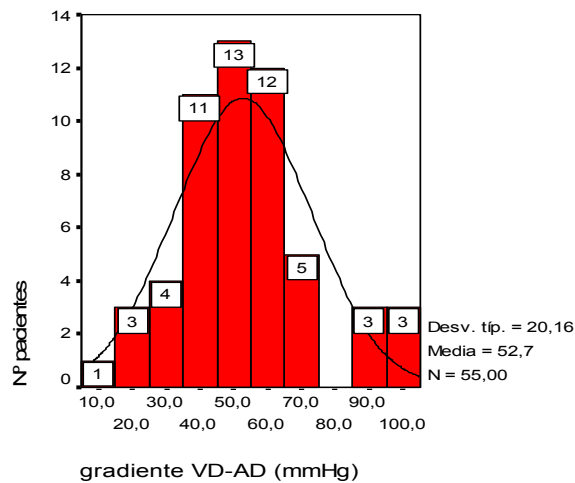


Figura 37: Histograma del gradiente entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha de la población de estudio.

Presión sistólica en la arteria pulmonar (PAP): La PAP media de nuestra población fue de $63,6 \pm 20,46$ mm de Hg según el ecocardiograma realizado durante nuestro estudio (ver figura 38).

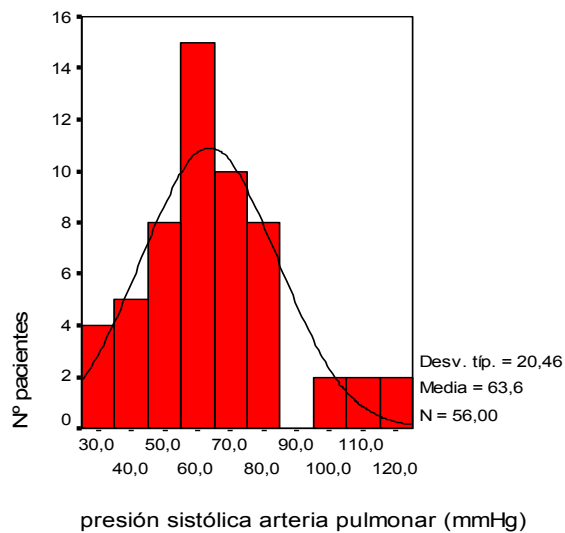


Figura 38: Histograma de los valores de PAP (mmHg) de la población, medidos en ecocardiograma durante el periodo de nuestro estudio.

Presión sistólica en la arteria pulmonar (PAP) más alta: La PAP sistólica más elevada entre todas las mediciones realizadas por ecocardiografía

a nuestros pacientes a lo largo de su evolución fue de media $75,2 \pm 19,28$. (figura 39).

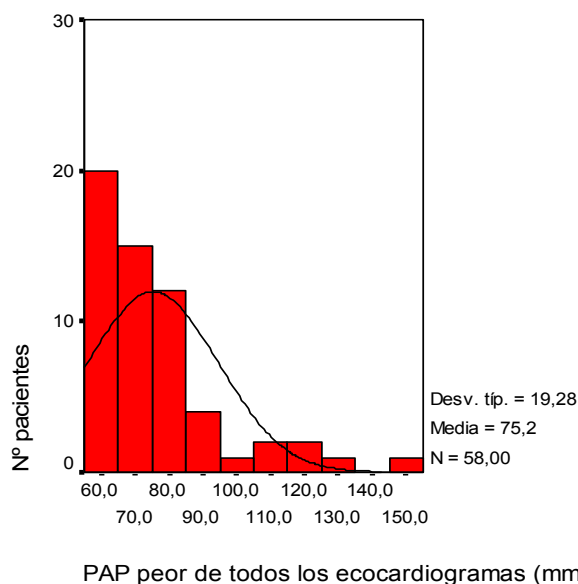


Figura 39: PAP sistólica más alta de todos los ecocardiogramas realizados.

Tiempo de Aceleración Pulmonar (TAP): En nuestra población el 79,1% de los pacientes tenía un TAP inferior a 100 mseg, y el 60,5% lo tenían inferior a 75 mseg (ver figura 40).

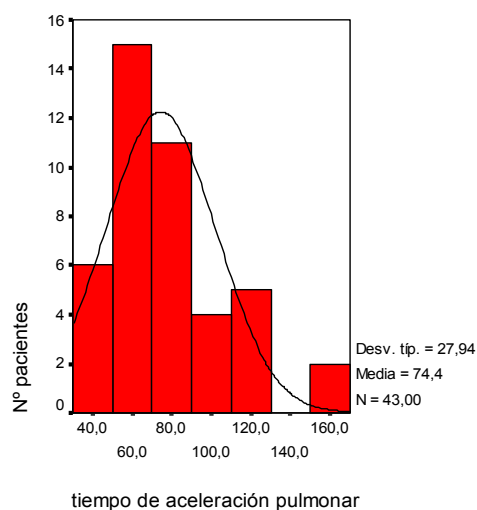


Figura 40: Histograma de los valores de TAP (mseg) de la población.

Grado de insuficiencia pulmonar: Fué valorada solo en 14 pacientes de los cuales se encontró insuficiencia pulmonar al menos moderada en 6.

Correlaciones entre las variables ecocardiográficas estudiadas:

Realizamos un estudio de las correlaciones paramétricas (de Pearson) entre todas las variables ecocardiográficas estudiadas, y dos variables ecocardiográficas: el DTDVD y la PAP.

Hallamos correlaciones estadísticamente significativas inversas del DTDVD, con el TAP, y correlaciones directas con la velocidad máxima de la IT y el gradiente VD-AD (ver tabla 22 a 24 y figuras 41 a 43).

Por otro lado, encontramos correlaciones estadísticamente significativas inversas de la PAP, con el TAP, y correlaciones directas con la velocidad máxima de la IT y el gradiente VD-AD (ver tabla 25 a 27 y figuras 44 a 46).

La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

		diámetro telediastólico de VD (mm)	tiempo de aceleración pulmonar
diámetro telediastólico de VD (mm)	Correlación de Pearson	1	-,473(*)
	Sig. (bilateral)	.	,026
	N	27	22
tiempo de aceleración pulmonar	Correlación de Pearson	-,473(*)	1
	Sig. (bilateral)	,026	.
	N	22	43

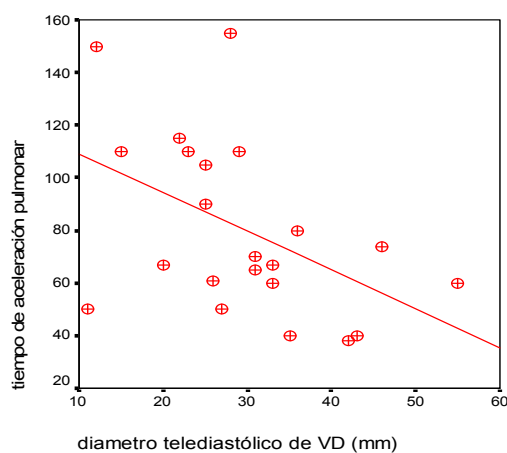


Tabla 22.-Correlacion paramétrica (de Pearson) entre el diámetro telediastólico del ventrículo derecho y el tiempo de aceleración pulmonar.

Figura 41.- Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación inversa entre el diámetro telefiastólico del ventrículo derecho (VD) y el tiempo de aceleración pulmonar.

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

		diametro telediastólico de VD (mm)	velocidad máxima IT (m/seg)
diametro telediastólico de VD (mm)	Correlación de Pearson	1	,581(**)
	Sig. (bilateral)	.	,002
	N	27	25
velocidad máxima IT (m/seg)	Correlación de Pearson	,581(**)	1
	Sig. (bilateral)	,002	.
	N	25	55

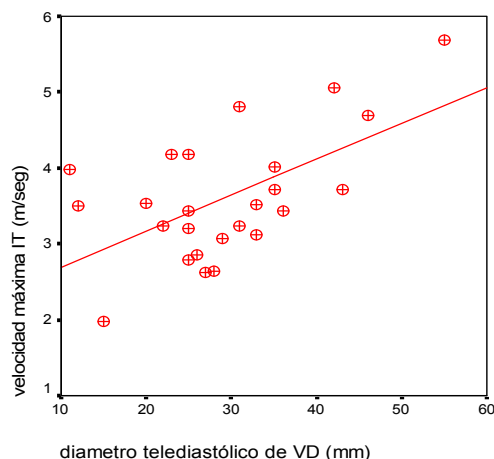


Tabla 23.-Correlacion paramétrica (de Pearson) entre el diámetro telediastólico del ventrículo derecho y la velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea (IT)

Figura 42.- Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación directa entre el diámetro telefíastólico del ventrículo derecho (VD) y la velocidad máxima de la IT

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

		diametro telediastólico de VD (mm)	gradiente VD-AD (mmHg)
diametro telediastólico de VD (mm)	Correlación de Pearson	1	,580(**)
	Sig. (bilateral)	.	,002
	N	27	25
gradiente VD-AD (mmHg)	Correlación de Pearson	,580(**)	1
	Sig. (bilateral)	,002	.
	N	25	55

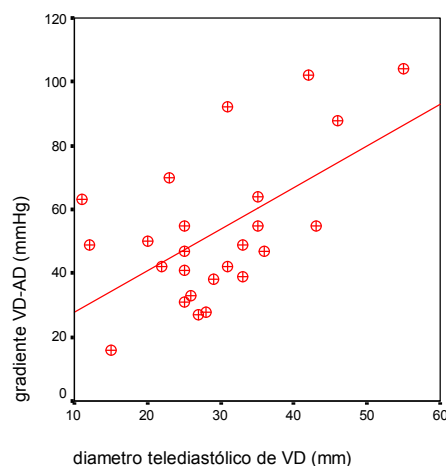


Tabla 24.-Correlacion paramétrica (de Pearson) entre el diámetro telediastólico del ventrículo derecho y el gradiente entre ventrículo derecho (VD) y aurícula derecha (AD).

Figura 43.- Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación directa entre el diámetro telediastólico de ventrículo dcho y el gradiente VD-AD.

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

		presión aretria pulmonar (mmHg)	tiempo de aceleración pulmonar
presión aretria pulmonar (mmHg)	Correlación de Pearson	1	-,379(*)
	Sig. (bilateral)	.	,012
	N	56	43
tiempo de aceleración pulmonar	Correlación de Pearson	-,379(*)	1
	Sig. (bilateral)	,012	.
	N	43	43

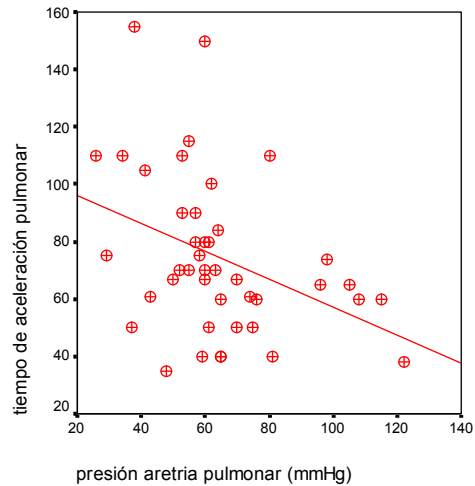


Tabla 25.-Correlacion paramétrica (de Pearson) entre la presión de la arteria pulmonar (PAP) y el tiempo de aceleración pulmonar (TAP)

Figura 44.- Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación inversa entre el PAP y el TAP

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

		presión aretria pulmonar (mmHg)	velocidad máxima IT (m/seg)
presión aretria pulmonar (mmHg)	Correlación de Pearson	1	,976(**)
	Sig. (bilateral)	.	,000
	N	56	55
velocidad máxima IT (m/seg)	Correlación de Pearson	,976(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	.
	N	55	55

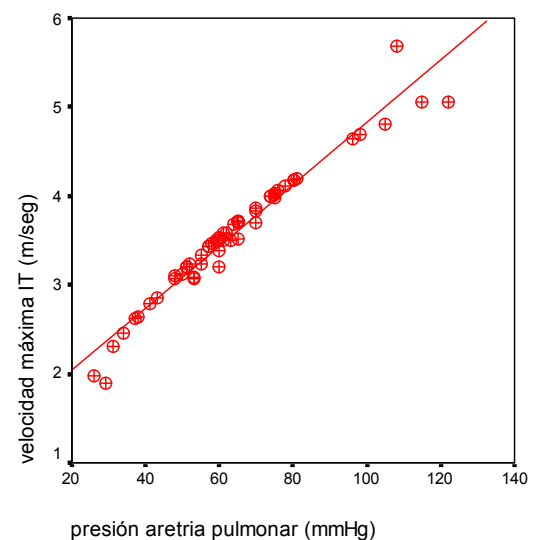


Tabla 26.-Correlacion paramétrica (de Pearson) entre la presión de la arteria pulmonar(PAP) y la velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea (IT).

Figura 45.- Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación directa entre la PAP y la velocidad máxima de la IT.

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

		presión aretria pulmonar (mmHg)	gradiente VD-AD (mmHg)
presión aretria pulmonar (mmHg)	Correlación de Pearson	1	,988(**)
	Sig. (bilateral)	.	,000
	N	56	55
gradiente VD- AD (mmHg)	Correlación de Pearson	,988(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	.
	N	55	55

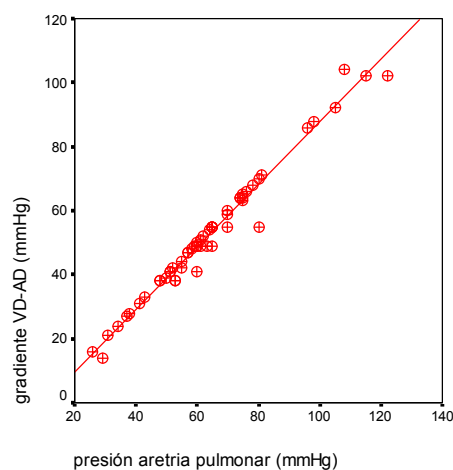


Tabla 27.-Correlacion paramétrica (de Pearson) entre la presión de la arteria pulmonar (PAP) y el gradiente entre ventrículo derecho (VD) y la aurícula derecha (AD).

Figura 46.- Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación directa entre el la PAP y el gradiente VD-AD.

4.3.4.6.- TAC torácico.

Se realizó TAC torácica en el 81% de los pacientes (n=47), de ellos demostró la etiología en el 29,8% (n=14).

Los hallazgos encontrados se resumen en la figura 13. Dentro de los hallazgos denominados como otros se incluyen hallazgos como nódulos pulmonares, bocio intratorácico, un caso de disección de arteria pulmonar o signos de insuficiencia cardiaca.

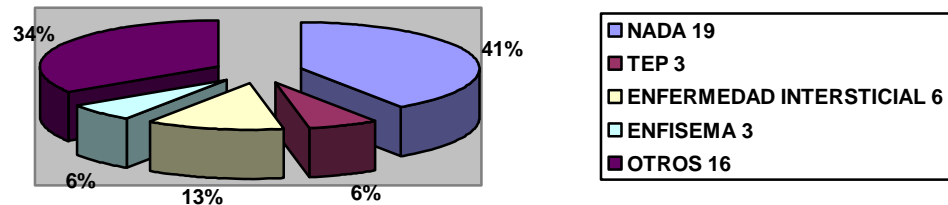


Figura 38: Hallazgos del TAC torácico.

4.3.4.7.- Gammagrafía de ventilación/perfusión y otras pruebas relacionadas con la enfermedad tromboembólica

Se realizó **gammagrafía de ventilación/perfusión** en el 56,9% de los pacientes (n=33). De ellos se detectó probabilidad medio/alta de TEP en el 27,3% de los casos (n=9), de los cuales se confirmó TEP en 5 ocasiones mediante TAC y/o arteriografía pulmonar.

Doppler de EEII fué realizado en 4 ocasiones (6,9%), con hallazgo de trombosis en 2 casos y fué necesaria la realización de **arteriografía pulmonar** en 4 ocasiones (6,9%), en 2 de ellas confirmó el diagnóstico de TEP y en las otras 2 ayudó a descartarlo.

De los pacientes incluidos en nuestro estudio 4 (6,9%), presentaban TEP como antecedente al inicio del estudio (casos 7,11,14,15), dos de ellos en relación a vasculitis (Lupus eritematoso sistémico con síndrome antifosfolípido y otro con enfermedad de Takayasu).

Durante la realización del estudio se realizaron 47 TAC torácicos y 33 gammagrafías V/Q encontrando hallazgos sugestivos de TEP en 10 pacientes, de los cuales se confirmó la existencia de TEP en 5, los 4 ya conocidos y otro paciente (caso 4) con TEP crónico además de una miocardiopatía dilatada.

De los 5 casos sospechados y no confirmados uno correspondía EPOC, otro fibrosis pulmonar (descartado TEP mediante arteriografía), otro se descartó TEP al realizar TAC torácico, en otra ocasión la imagen sospechosa de TEP correspondía a una parálisis diafragmática post-quirúrgica y en un caso no se pudo determinar la etiología que se concluyó como idiopática tras descartar TEP mediante arteriografía pulmonar.

*A se continuación se describen las pruebas realizadas a los pacientes con TEP confirmado:

2 pacientes tenían TAC torácico, Gammagrafía V/Q, doppler de EEII y arteriografía pulmonar.

2 pacientes tenían TAC torácico, Gammagrafía V/Q y doppler de EEII.

1 paciente tenía TAC torácico y Gammagrafía V/Q.

* Respecto a la concordancia entre los hallazgos de TAC y gammagrafía V/Q, de 9 casos sugestivos de TEP en gammagrafía V/Q solo en 4 (44,4%) se encontraron hallazgos concordantes en TAC torácico con contraste.

4.3.4.8.- Estudio de función respiratoria con DLCO y test broncodilatador.

Se realizó estudio de función respiratoria en 38 casos (65,5%). De los 20 pacientes restantes (34,5%), 8 no accedieron a su realización, 7 no se presentaron a la cita y 5 no se encontraban en buenas condiciones físicas para realizar la prueba.

Los valores obtenidos en la espirometría forzada se muestran en las figuras 47 a 51.

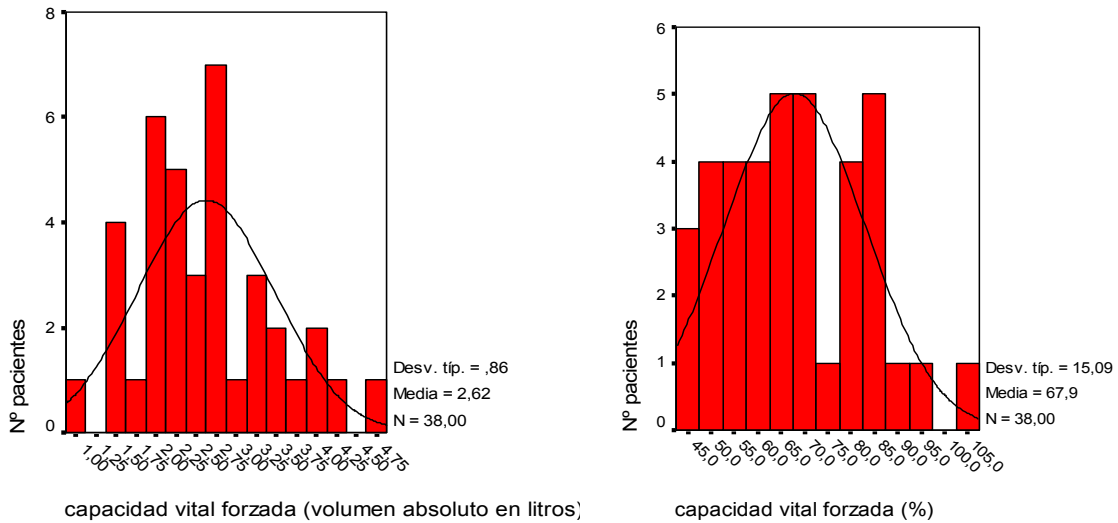


Figura 47: Histograma de los valores de la capacidad vital forzada en espirometría medida en valores absolutos (litros) y en porcentaje del valor predicho (%).

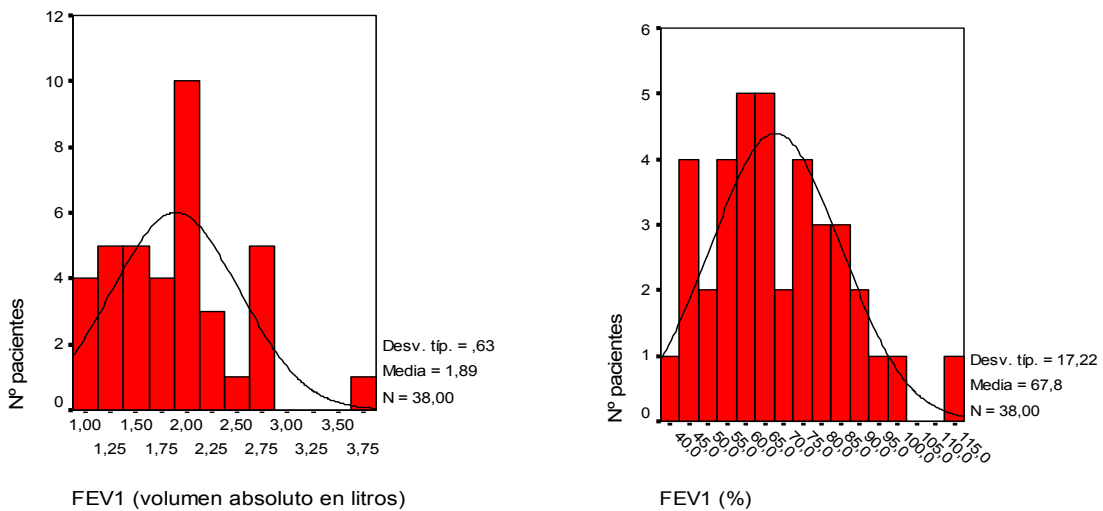


Figura 48: Histograma de los valores del volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV1) de la espiración forzada medida en valores absolutos (litros) y en porcentaje del valor predicho (%).

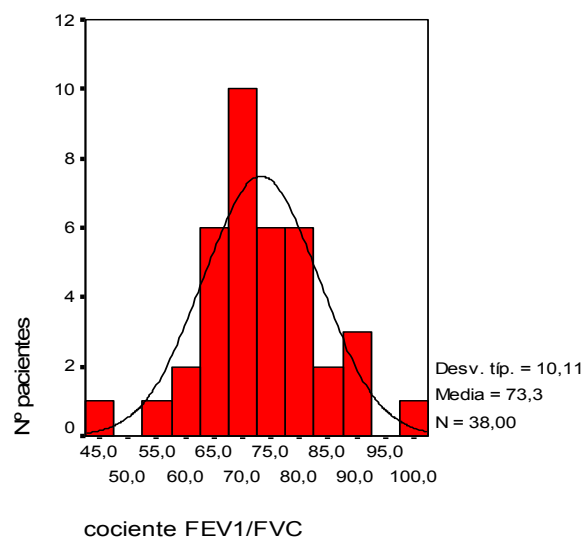


Figura 49: Histograma de los valores de la relación entre el volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC) expresado en porcentaje.

Según los datos espirométricos se objetivaron los siguientes patrones ventilatorios: normal en 31,6% (12), obstructivo en 5,3% (2), restrictivo 42,1%(16) y mixto en 21,4% (8) (figura 50)

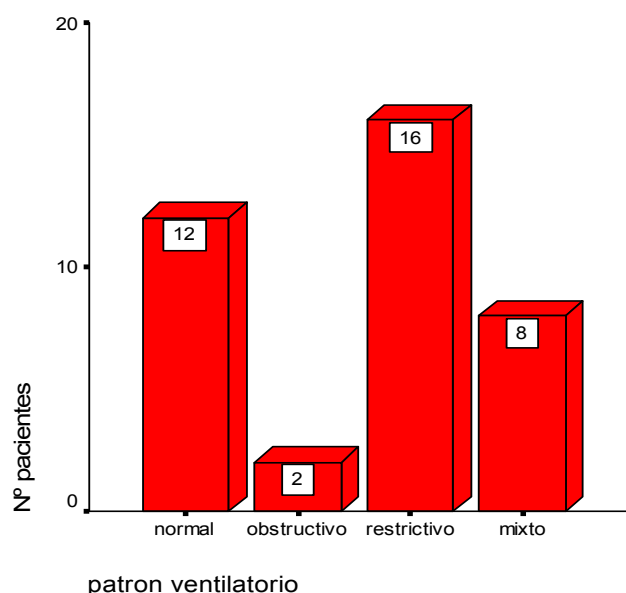


Figura 50: diagrama de barras que muestra los distintos patrones ventilatorios según los valores obtenidos en la espirometría.

Se realizó test broncodilatador en 36 ocasiones (62%) siendo positivo en 12 (33,3%) y negativo en 24 (66,7%).

La capacidad de difusión de CO fue valorada en 30 ocasiones (51,7%), de ellas en el 83,3% (25) de los casos fue inferior al 80% del valor predicho y en un 26,7% (8) fue inferior al 50%. A continuación se muestran los porcentajes de la difusión y su relación con el volumen alveolar. (figura 51)

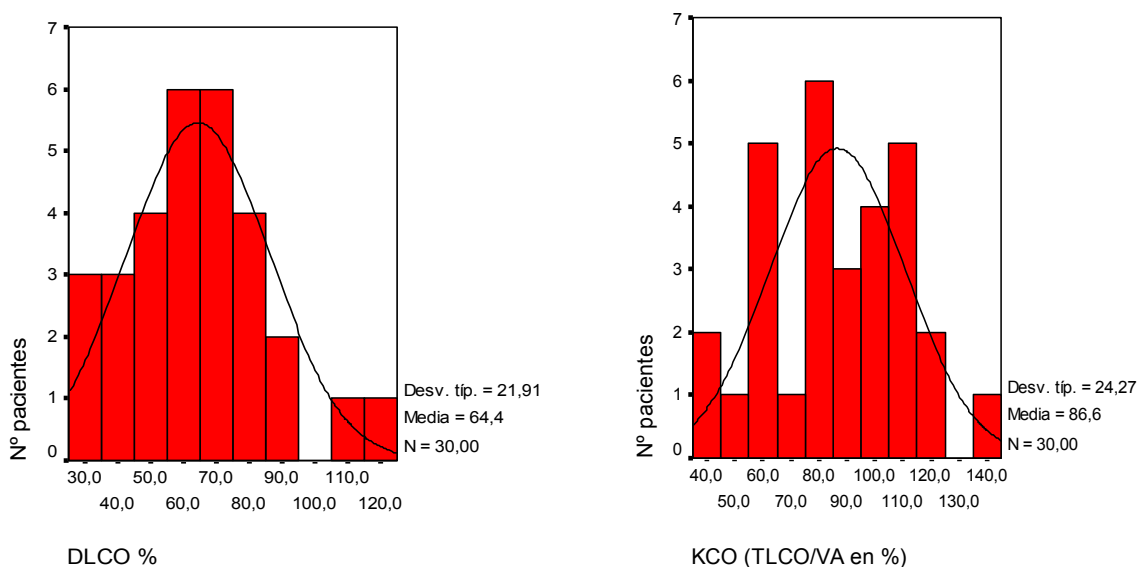


Figura 51: histograma que muestra el porcentaje de capacidad de difusión de CO (DLCO) en función del predicho y el coeficiente de transferencia de CO (KCO).

Tras valorar la posible correlación entre el DLCO y los parámetros del test de los 6 minutos, datos hemodinámicos, ecográficos, analíticos y gasométricos encontramos una correlación directa estadísticamente significativa entre DLCO y PO₂ y otra correlación inversa estadísticamente significativa entre DLCO y Presión pulmonar enclavada (tabla 28-29 y figura 52-53).

Por otra parte no se encontró relación significativa entre las cifras de DLCO y la mortalidad (p 0,27).

		DLCO %	Presión capilar pulmonar (mmHg)
DLCO %	Correlación de Pearson	1	-,666(*)
	Sig. (bilateral)	.	,025
	N	30	11
Presión capilar pulmonar (mmHg)	Correlación de Pearson	-,666(*)	1
	Sig. (bilateral)	,025	.
	N	11	31

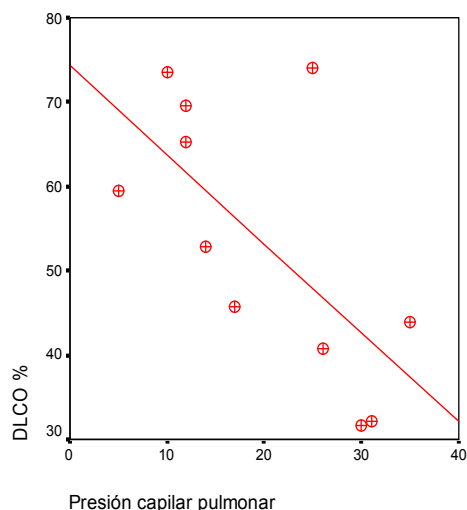


Tabla 28.-Correlacion paramétrica (Pearson) entre la DLCO y la presión pulmonar enclavada **Figura 52 .-** Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación inversa entre la DLCO y la presión enclavada.

** la correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

		DLCO %	po2 en gasometría
DLCO %	Correlación de Pearson	1	,534(**)
	Sig. (bilateral)	.	,004
	N	30	27
po2 en gasometría	Correlación de Pearson	,534(**)	1
	Sig. (bilateral)	,004	.
	N	27	43

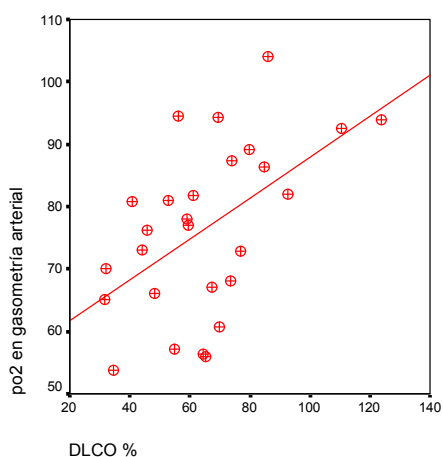


Tabla 29.-Correlacion paramétrica (Pearson) entre la DLCO y la PO2. **Figura 53.-** Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación directa entre la DLCO y la PO2.

Tras realizar test ANOVA entre DLCO % y los diferentes patrones ventilatorios, se observan diferencias significativas entre el patron ventilatorio y el porcentaje de difusión de CO, siendo la media de DLCO del patrón restrictivo más baja que el resto de patrones.

Descriptivos

DLCO %

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
normal	10	78,9900	26,10162	8,25406	60,3180	97,6620	37,00	123,80
obstruccion	1	59,0000	59,00	59,00
restrictivo	13	53,6000	16,73494	4,64144	43,4872	63,7128	31,60	78,00
mixto	6	64,3000	12,23895	4,99653	51,4560	77,1440	48,20	84,60
Total	30	64,3833	21,90538	3,99936	56,2037	72,5629	31,60	123,80

Prueba de homogeneidad de varianzas

DLCO %

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
1,946(a)	2	26	,163

a Groups with only one case are ignored in computing the test of homogeneity of variance for DLCO %.

ANOVA

DLCO %

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	3674,213	3	1224,738	3,109	,044
Intra-grupos	10241,309	26	393,897		
Total	13915,522	29			

Tabla 30.- Test ANOVA entre el porcentaje de DLCO y los diferentes patrones ventilatorios

4.3.4.9.- Cateterismo de cavidades derechas y test de vasorreactividad.

Estudio hemodinámico cardiaco: se realizó en el 82,8% de los pacientes (n=48). De ellos, La mayoría fueron realizados en el contexto de valoración valvular y/o coronaria y pocos para estudio específico de HTP, de ahí el bajo número de test de vasorreactividad (se realizó en 7 ocasiones (14,6%), de ellas solo en dos el test resultó positivo (28,6%)).

La distribución de las variables hemodinámicas fue del siguiente modo:

Presiones en cavidades derechas: La distribución de los valores de presión en aurícula y ventrículo derechos se muestra en las figuras 39 a 41. En nuestra muestra el 48,3% presentaba presión auricular derecha ≥ 8 mm Hg, siendo mayor de 15 mm de Hg en el 14,3% y superior a 20 mmHg en 6,9% de la muestra.

La presión sistólica ventricular derecha fue superior a 60 mm de Hg en el 53,8% de los pacientes en los que se estudió y la presión telediastólica del ventrículo derecho fue igual o superior a 12 mm de Hg en el 23,1% de los pacientes a los que se les realizó cateterismo derecho.

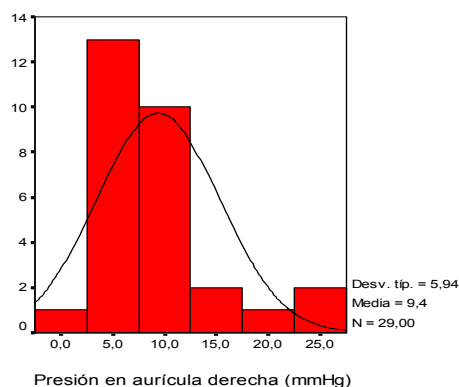


Figura 54: Histograma de los valores de presión en la aurícula derecha.

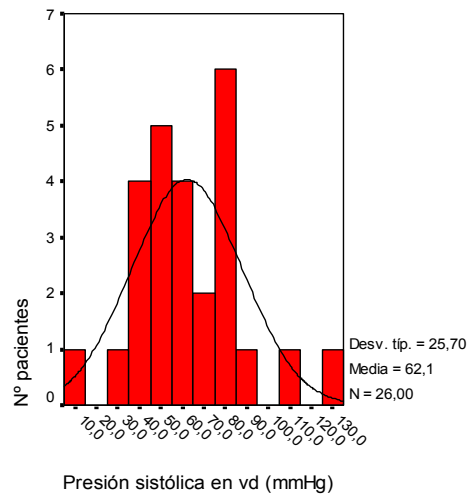


Figura 55: Histograma de los valores de presión sistólica en el ventrículo derecho (mm Hg) de la muestra.

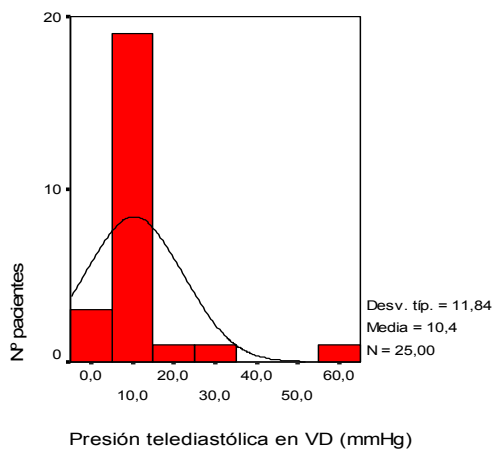


Figura 56: Histograma de los valores de presión diastólica en el ventrículo derecho (mm de Hg) de la muestra.

Presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP): El 67,7% tenía una presión sistólica pulmonar superior a 60 mm Hg. La distribución de esta variable se muestra en la figura 42. Ha de tenerse en cuenta que esta gráfica incluye las mediciones de PSAP medidas a algunos pacientes a los que se realizó arteriografía pulmonar (que no cateterismo cardiaco).

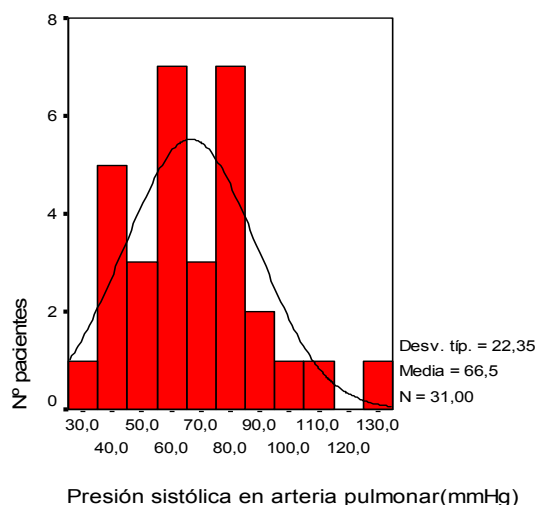


Figura 57: Histograma de los valores de presión sistólica en la arteria pulmonar (mmHg) de la muestra.

A continuación se muestra la correlación entre la presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP) medida por ecocardiografía y por estudio hemodinámico: La presión sistólica de la arteria pulmonar fue de media $63,64 \pm 20,45$ medida por ecocardiograma y de $66,5 \pm 22,5$ medida en estudio hemodinámico. La correlación entre ambas variables fué de 0,476 ($p=0,008$) (Tabla 31 y figura 58).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

		PASP en ecocardiograma (mmHg)	PSAP en Hemodinámica (mmHg)
PASP (mmHg) en ecocardiograma	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	1	,476(**)
	N	56	30
PASP (mmHg) en hemodinámica	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	,476(**)	1
	N	30	31

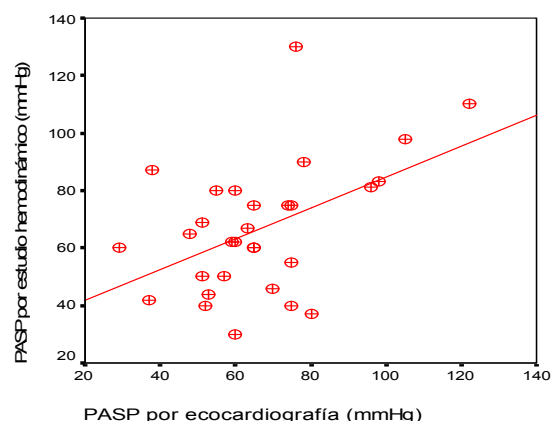


Tabla 31.- Correlación entre PASP en Ecocardiograma y en hemodinámica

Figura 58: Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación directa entre la PSAP en ecocardiografía y por hemodinámica.

Presión diastólica en la arteria pulmonar: La distribución de esta variable se muestra en la figura 44.

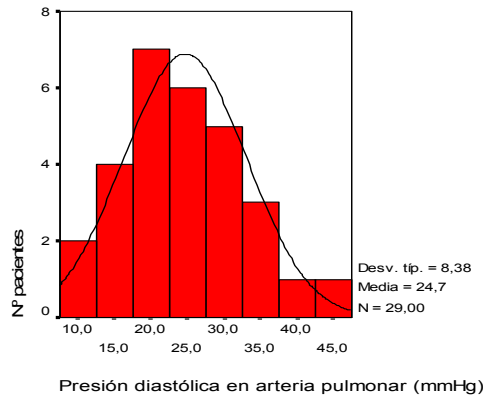


Figura 59: Histograma de los valores de presión diastólica en la arteria pulmonar (mm Hg) de la muestra.

Presión arterial pulmonar media: Fue superior a 25 mmHg en el 93,5% de los pacientes en que se estudió, mayor de 30 mmHg en el 87,1% y mayor de 40 mmHg en 61,3% (ver figura 60).

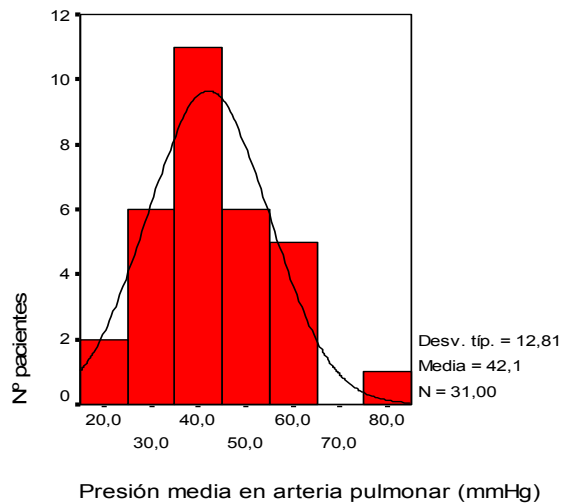


Figura 60: Histograma de los valores de presión media en la arteria pulmonar (mm Hg) de la muestra.

Presión capilar pulmonar: fue igual o superior a 15 mm de Hg en el 77,4% de los pacientes en los que se evaluó esta medición (ver figura 61).

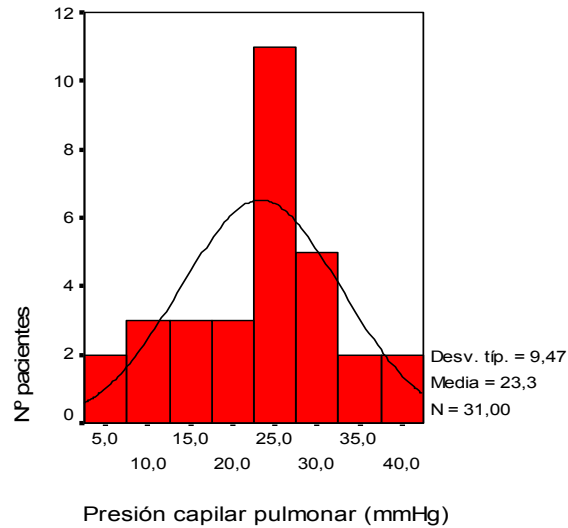


Figura 61: Histograma de los valores de presión capilar pulmonar (mmHg) de la muestra.

Gasto cardiaco: La figura 62 muestra la distribución del gasto cardiaco de los pacientes.

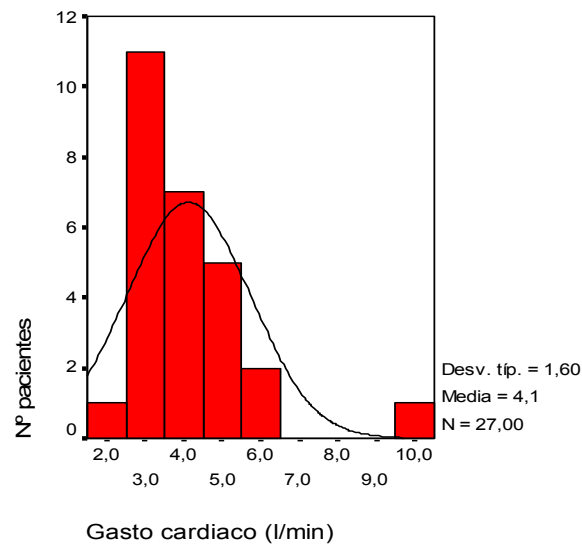


Figura 62: Histograma de los valores de gasto cardiaco (l/min) de la muestra.

Índice cardiaco: En el 45,8% de los pacientes se objetivó un índice cardiaco < 2,1 l/min/m². (Figura 63).

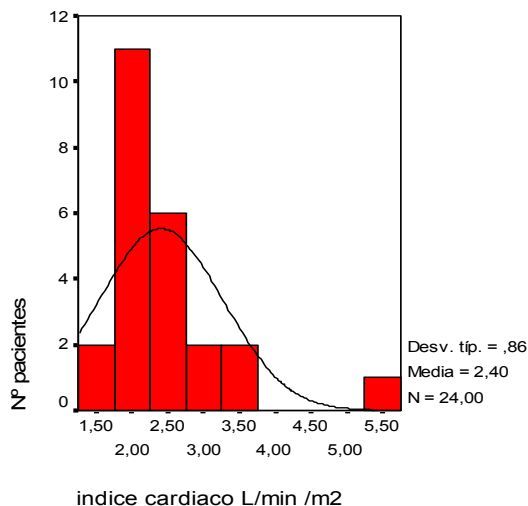


Figura 63: Histograma de los valores del índice cardiaco (l/min/m²) de nuestra muestra.

Índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP): se determinó en 6 pacientes, en ellos, la media de IRVP fue de $11,27 \pm 5,86$ WUm².

4.3.4.10.- Otras.

Se realizó **ecografía abdominal** en dos de nuestros pacientes durante el estudio, en una ocasión para valoración de posible cirrosis en paciente con VHC y en otra para valoración en el contexto de estudio por sospecha de hemocromatosis (varios antecedentes familiares) que finalmente no se confirmó.

El segundo test de la marcha de los 6 minutos se detalla en la segunda visita.

4.4.- SEGUNDA VISITA.

Tras un periodo de seguimiento variable, en el que se realizaron las distintas pruebas anteriormente descritas, se citó de nuevo a los pacientes para una segunda visita, en la que se valoraron cambios clínicos, de tratamiento y en el estado funcional mediante la realización de un segundo test de la marcha de los 6 minutos. Asimismo se les informó del resultado de las pruebas realizadas y del origen de su hipertensión pulmonar cuando se llegó al diagnóstico de la misma.

4.4.1.- Datos clínicos.

La valoración según la clase funcional de la NYHA en la primera y segunda visita se exponen en las figura 64 y 65. En la segunda visita, en los casos de fallecimiento del paciente se tomó como clase funcional la que tenía en los días previos al fallecimiento. Asimismo en los casos de abandono del estudio por parte del paciente, asumimos como clase funcional la que presentaba en ese momento.

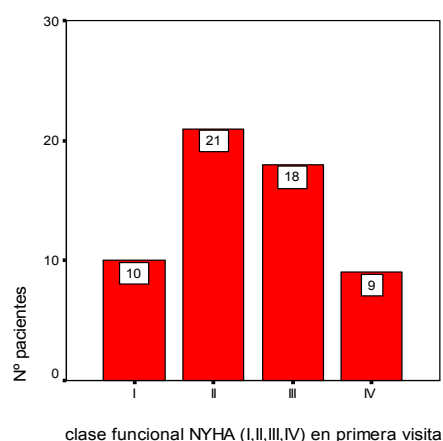


Figura 64: Clase funcional de la NYHA en la primera visita.

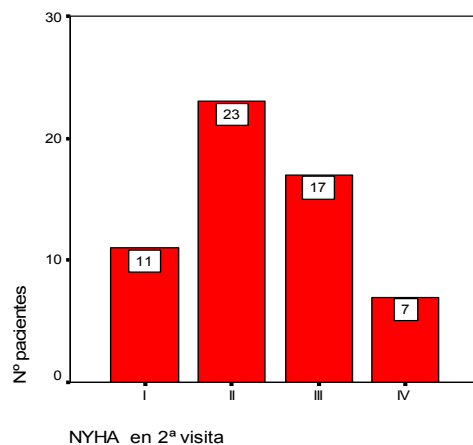


Figura 65: Clase funcional de la NYHA en la segunda visita.

El 24,1% de los pacientes (n=14) mejoraron de clase funcional de la primera a la segunda visita.

El número de individuos en clase funcional NYHA III o IV en la segunda visita fue menor que en la primera (27 en la primera y 24 en la segunda p 0,003).

La presencia de clase funcional III o IV no se asoció significativamente a una mayor frecuencia de muerte en primera o segunda visita (p 0,087 y p 0,072 respectivamente).

4.4.2.- Cambios de tratamiento.

Hubo modificación del tratamiento habitual de primera a segunda visita en el 38,9% de los pacientes (n=22) mientras que el 62,1% permanecieron con el mismo (n=36).

Los anticoagulantes orales fueron los fármacos más frecuentemente empleados en los pacientes de nuestra cohorte al igual que los diuréticos ya que hasta el 79,3% (46) había llevado alguna vez cada uno de estos fármacos. Le siguen en frecuencia los Beta-bloqueantes con el 62,1% (36), los IECAS

55,2% (32), los Antagonistas del calcio y la digoxina con 41,4% (24) cada uno, el AAS con 27,6% (16), los Nitritos 25,9% (15), el Oxígeno domiciliario e Inhaladores con 24,1%(14) cada uno, los corticoides 22,4%(13), los ARA-2 con 19%(11), el Sildenafil y los antagonistas de los receptores de la endotelina con 12,1% (7) cada uno, Clopidogrel con 8,6%(5) y Prostaciclina con 3,4%(2).

Respecto a la distribución por sexos, solo los Beta-bloqueantes son significativamente más frecuentes en mujeres ($p = 0,032$), sin encontrar diferencias significativas en el resto de tratamientos.

Tabla de contingencia

		SEXO		Total
		mujer	varón	
betabloq	no	8	14	22
alguna	si	24	12	36
vez				
Total		32	26	58

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,070(b)	1	,024		
Corrección por continuidad(a)	3,919	1	,048		
Razón de verosimilitud	5,113	1	,024		
Estadístico exacto de Fisher				,032	,024
Asociación lineal por lineal	4,983	1	,026		
N de casos válidos	58				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,86.

Tabla 31: Tabla de contingencia entre el tratamiento Beta-bloqueante y la distribución por sexos.

A continuación se describen los distintos grupos farmacológicos, y su frecuencia en primera visita, si se añaden posteriormente y si los ha llevado alguna vez a lo largo de la evolución de su enfermedad o por el contrario nunca han sido empleados.

Tratamientos hipocoagulantes:

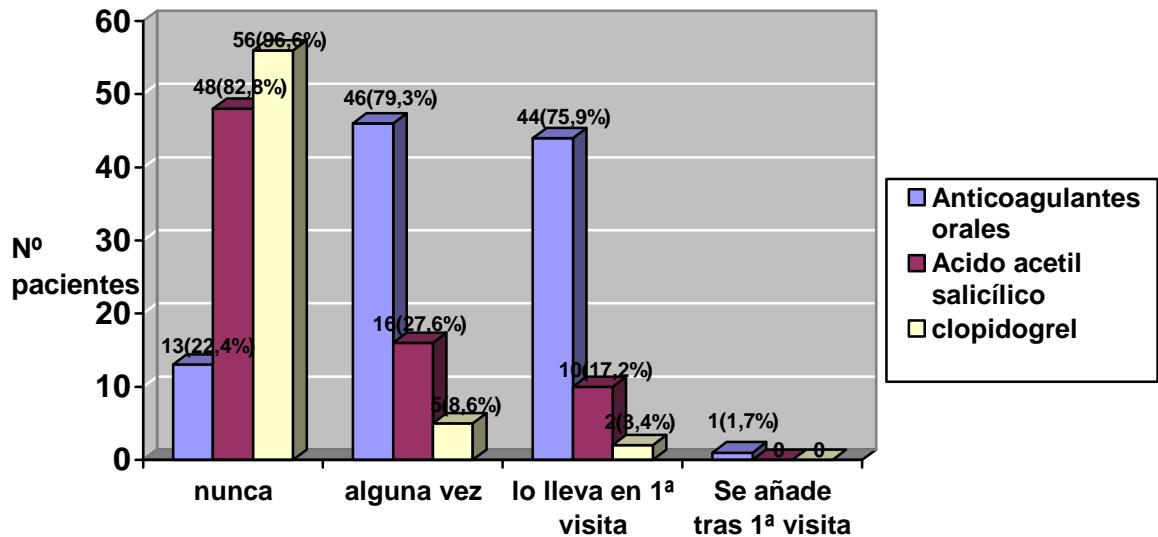


Gráfico 66: Distribución de los fármacos hipocoagulantes en los pacientes de nuestra cohorte

Tratamientos cardioprotectores:

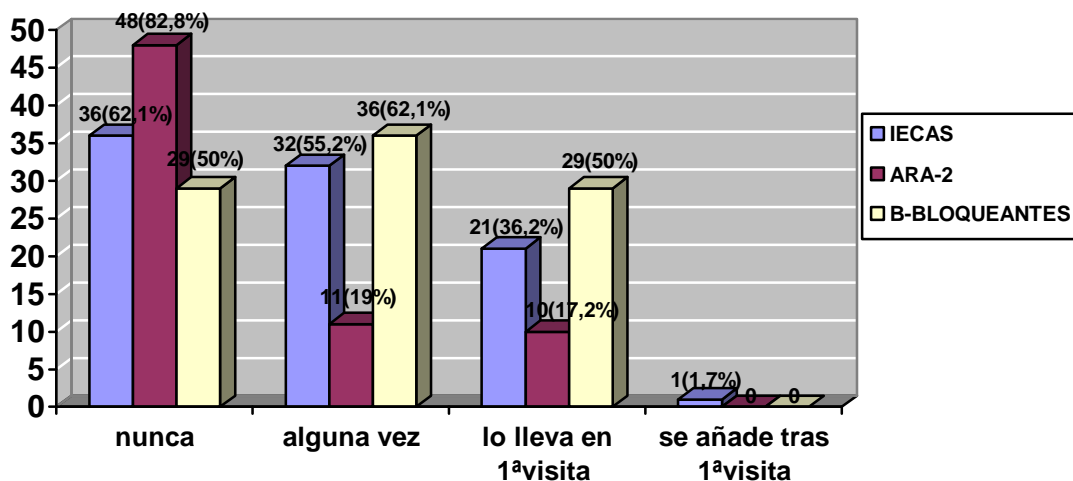


Gráfico 67: Distribución de los fármacos cardioprotectores en los pacientes de nuestro estudio.

Tratamientos clásicos de la insuficiencia cardiaca:

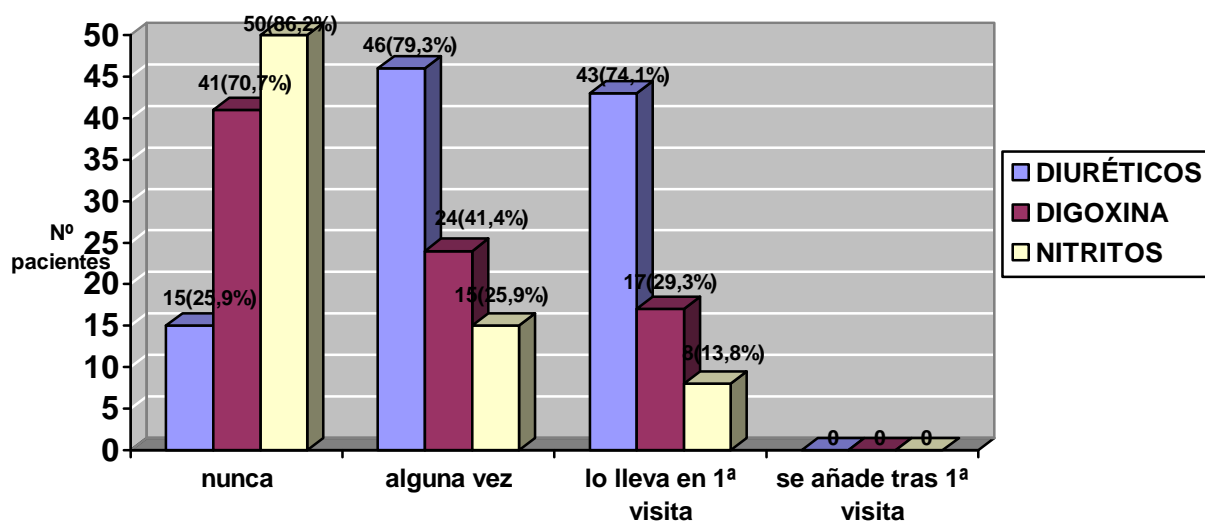


Gráfico 68: Distribución de los fármacos para la insuficiencia cardiaca de nuestra muestra.

Tratamientos neumológicos:

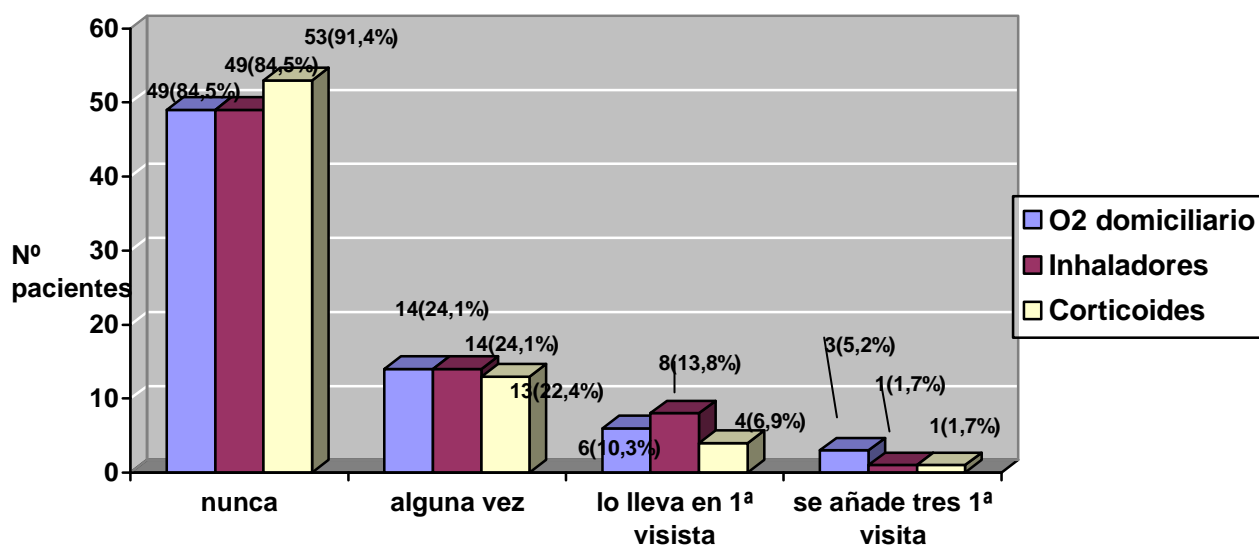


Gráfico 69: Distribución de los tratamientos neumológicos en la población a estudio.

Antagonistas del Calcio:

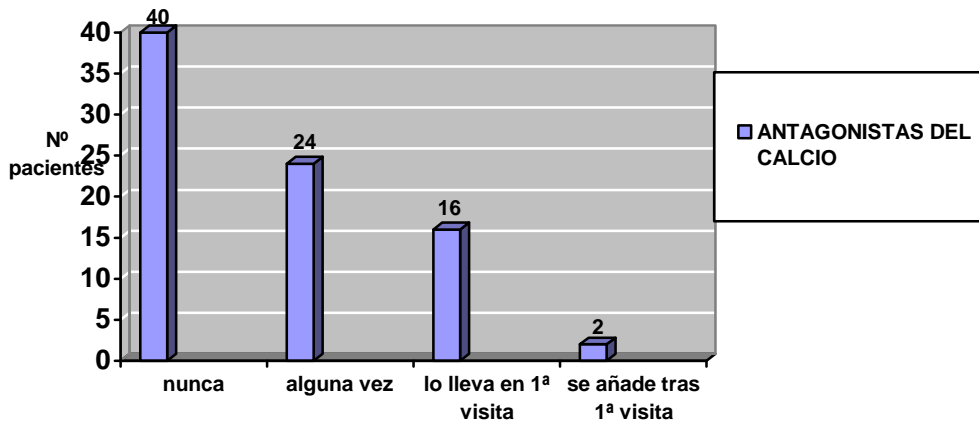


Gráfico 70: Distribución del tratamiento con Antagonistas del Calcio en la población a estudio.

De los antagonistas de calcio al inicio del estudio (16), en 11 ocasiones eran derivados de la dihidropiridina, y en 5 derivados de la benzotiazepina. De los 2 tratamientos iniciados tras la 1ª visita 1 fué derivado de la dihidropiridina y otro de la benzotiazepina.

Tratamientos para la hipertensión pulmonar:

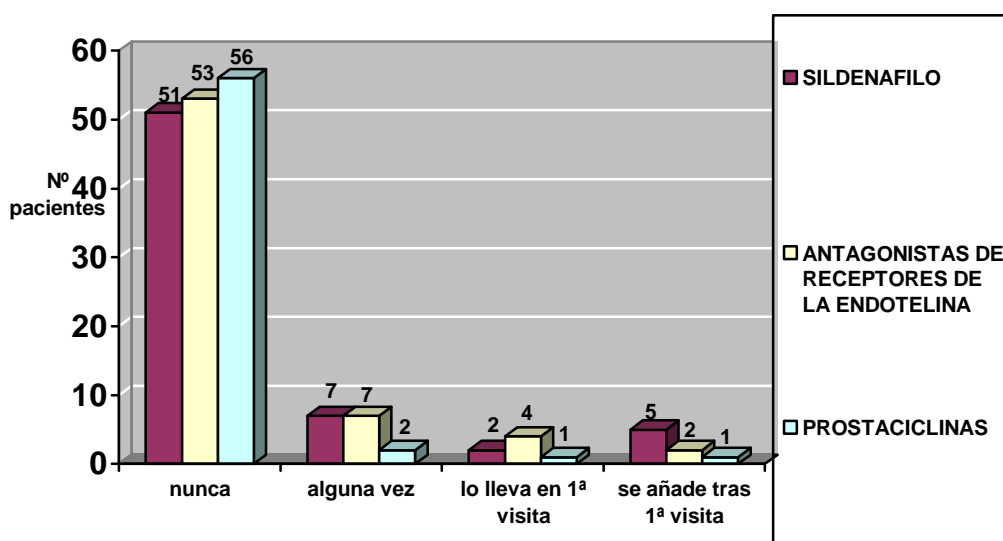


Gráfico 71: Distribución de los tratamientos específicos de HTP en la población a estudio.

Solamente el 12,06% (n=7 pacientes) de la población a estudio llevaba alguno de los **tratamientos específicos de HTP en la primera visita**. De ellos, los antagonistas de receptores de la endotelina 6,9% (4), eran los más frecuentes seguidos de, sildenafilo 3,4%(2) y prostaciclina 1,7%(1). Llevaba tratamiento combinado 1 paciente (1,7%) con sildenafilo más prostaciclina.

Durante el estudio se añadieron 8 tratamientos específicos de HTP (5 sildenafilo, 2 antagonistas de receptores de endotelina y 1 prostaciclina).

Al final del estudio en la segunda visita el 13,8% (n=8 pacientes) llevaba **algún tratamiento específico de HTP**. De ellos 7 pacientes (12,1%) con sildenafilo, 3 pacientes (5,2%) con antagonistas de los receptores de la endotelina (en otras 3 ocasiones se retiró este tratamiento, en dos ocasiones lo llevaban en primera visita y se modifica y en otra ocasión se retiró por intolerancia del paciente) y 2 pacientes con prostaciclina (3,4%). Llevaban tratamiento combinado 4 pacientes (6,9%), 2 sildenafilo y antagonista de los receptores de la endotelina, y 2 sildenafilo más prostaciclina.

Al analizar **el inicio de algún tratamiento específico de la HTP con la mejora de la clase funcional** no se obtienen datos significativos aunque si una tendencia en el inicio de Sildenafil (tabla 32)

		tto nuevo con sildenafilo tras 1ª visita		Total
		no	si	
NYHA	no	42	2	44
mejora de	si	11	3	14
1ª a 2ª visita				
Total		53	5	58

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,843(b)	1	,050		
Corrección por continuidad(a)	1,999	1	,157		
Razón de verosimilitud	3,246	1	,072		
Estadístico exacto de Fisher				,085	,085
Asociación lineal por lineal	3,777	1	,052		
N de casos válidos	58				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,21.

Tabla 32: Tabla de contingencia entre la mejora de clase funcional NYHA de la 1ª a la 2ª visita y el inicio de tratamiento con sildenafil.

Tras valorar los distintos tratamientos en relación con las cifras más elevadas de PAPs encontramos que los pacientes que han recibido alguna vez tratamiento con sildenafil presentan cifras de PAPs significativamente más altas que el resto de pacientes (p 0,031). No ocurre lo mismo con ninguno de los otros tratamientos.

Rangos

	viagra final	N	Rango promedio	Suma de rangos
PAPs peor de todos los ecocardiogramas	no	51	27,75	1415,00
	si	7	42,29	296,00
	Total	58		

Estadísticos de contraste(b)

	PAPs peor de todos los ecocardios
U de Mann-Whitney	89,000
W de Wilcoxon	1415,000
Z	-2,154
Sig. asintót. (bilateral)	,031
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,031(a)

a Variable de agrupación: viagra final

Tabla 33; Test de la U de Mann-Whitney entre la peor PAPs y la toma de sildenafil en alguna ocasión.

En cuanto a los fármacos empleados en relación con las distintas etiologías, se observa que el uso de O₂ domiciliario e inhaladores es más frecuente en la etiología de enfermedad pulmonar intersticial (p 0,006 y 0,012 respectivamente) y los diuréticos y la digoxina son más frecuentemente empleados en la etiología valvular (p 0,025 y 0,016 respectivamente) y los corticoides orales son más frecuentes en las enfermedades del tejido conectivo (p 0,047) como cabría esperar.

4.4.3.-Segundo test de la marcha de los 6 minutos.

Lo realizaron el 58,6% de los pacientes (n=34), mientras que no fue posible en el 41,4% (n=24), por mala clase funcional NYHA en 33,3% (8), por no acceder a su realización en 45,83%(11) y por fallecimiento en 20,8%(5).

Los resultados obtenidos en este test se muestran en la tabla 34.

Tabla 34: Resumen de los resultados obtenidos en los dos test de los 6 minutos.

PARÁMETROS MEDIDOS	PRIMER TEST 6 MINUTOS	SEGUNDO TEST 6 MINUTOS
FINALIZA LA PRUEBA	SI 34 (89,5%) NO 4 (10,5%)	SI 33 (97,1%) NO 1 (2,9%)
MOTIVO DEL FIN DE LA PRUEBA	- Disnea 3(75%) - Bradicardia 1(25%) -Dolor torácico, Taquicardia ó Presíncope 0 (0%)	- Disnea 1(100%)
FRECUENCIA CARDIACA EN REPOSO (latidos por minuto: lpm)	Min 55 Max 120 Media 79,4±16,5 Varianza 270,9	Min 54 Max 118 Media 78,7±14,9 Varianza 221,4
SATURACIÓN O2 REPOSO (%)	Min 89 Max 99 Media 95±2,8 Varianza 7,7	Min 90 Max 98 Media 96±2,1 Varianza 4,4
METROS	Min 120 Max 610 Media 386,6±128,1 Varianza 16408,3	Min 232 Max 610 Media 418,6±103,1 Varianza 10631,5
SATURACIÓN O2 MÍNIMA(%)	Min 65 Max 98 Media 89,1±7,9 Varianza 61,9	Min 80 Max 98 Media 92,3±4,5 Varianza 21
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA MÁXIMA (mmHg)	Min 110 Max190 Media 142,4±19,6 Varianza 382,9	Min 110 Max180 Media 143,8±21,1 Varianza 446,9
FRECUENCIA CARDIACA MÁXIMA (lpm)	Min 77 Max 195 Media 120,2±27 Varianza 727,6	Min 63 Max 180 Media 119,7±27,1 Varianza 734
SATURACIÓN O2 EN PRIMER MINUTO DE RECUPERACIÓN (%)	Min 80 Max 99 Media 93.5±4,8 Varianza 22,8	Min 92 Max 99 Media 96,2±5 Varianza 24,2
FRECUENCIA CARDIACA EN PRIMER MINUTO DE RECUPERACIÓN (lpm)	Min 50 Max 158 Media 88,2±23,5 Varianza 551,9	Min 55 Max 133 Media 88,7±20,2 Varianza 409,9
CONSUMO MÁXIMO DE O2 (VO2 max) (ml/kg/min) 0,15ml/kg/min X distancia + 3,5ml/kg/min tiempo	Min 6,5 Max 25,1 Media 13.4±3,1 Varianza 9,9	Min 9,3 Max 25,3 Media 14±2,6 Varianza 6,8
PULSO DE ENTRENAMIENTO (lpm) (fc máx-fc reposo)X0,6+fc reposo	Min 72,6 Max 160,2 Media 103,49±21 Varianza 441,4	Min 61 Max 129 Media 101,7±17,8 Varianza 318,8
DOBLE PRODUCTO(fc máx X TA sist máx)	Min 10350 Max 26235 Media16958,9±4148,3 Varianza 17208882	Min 8190 Max 165000 Media21900,6±26154,1 Varianza 684036159

Hicieron los dos test de la marcha de los 6 minutos un total de 29 pacientes (50%) de los cuales aumentaron los metros caminados del primero al segundo 14 pacientes (48,27%), anduvieron los mismos metros 2 (3,4%) y disminuyeron la distancia 13 (22,4%).

Hubo 8 pacientes (13,8%) que realizaron el primer test y no el segundo (4 por mala clase funcional, 2 porque rehusaron hacerlo y los 2 restantes por haber fallecido).

En 3 ocasiones (5,2%), se realizó el segundo test sin haber podido realizar el primero, siendo las tres veces por mala clase funcional que mejoró de la primera a la segunda visita.

La **distancia caminada** fue superior en varones tanto en el primero como en el segundo test de la marcha (p 0,049 y p 0,006).

Se observó correlación directa estadísticamente significativa entre los metros recorridos y la talla 0,351 (p 0,031), no así con la edad o el índice de masa corporal.

No se observó que ninguna etiología caminara menos de 325 metros con más frecuencia que el resto. Tampoco la presencia de ningún antecedente se asoció de forma significativa con una distancia recorrida inferior a 325m aunque si se encontró que los individuos con **clínica de insuficiencia cardiaca derecha** caminaban con más frecuencia distancias inferiores a los 325m en el primer test de los 6 minutos (p 0,010).

Se compararon las mediciones de los parámetros en primer y segundo test mediante la prueba de la T de Student para muestras relacionadas cuando los datos seguían distribución normal ó mediante el test de Wilcoxon para 2 muestras relacionadas cuando los datos no eran normales. Se encontró que la saturación de O₂ mínima era más elevada en el segundo test de los 6 minutos de forma significativa con respecto al primero (p 0,021). Tabla 35. No se encontraron diferencias significativas respecto a los metros caminados, el consumo de O₂ el pulso de entrenamiento ni el doble producto.

Rangos				
		N	Rango promedio	Suma de rangos
saturacion O2 mínima en segundo test 6 min - saturación O2 mínima en primer test 6 min	Rangos negativos	5(a)	8,70	43,50
	Rangos positivos	15(b)	11,10	166,50
	Empates	9(c)		
	Total	29		

a saturacion O2 mínima en segundo test 6 min < saturación O2 mínima en primer test 6 min

b saturacion O2 mínima en segundo test 6 min > saturación O2 mínima en primer test 6 min

c saturacion O2 mínima en segundo test 6 min = saturación O2 mínima en primer test 6 min

Estadísticos de contraste (b)

	saturacion O2 O2 mínima en segundo test 6 min - saturación O2 mínima en primer test 6 min
Z	-2,307(a)
Sig. asintót. (bilateral)	,021

a Basado en los rangos negativos.

b Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Tabla 35: Test de Wicolxon para muestras relacionadas en dos determinaciones de la saturación mínima de O2 en ambos test de los 6 minutos.

Teniendo en cuenta los parámetros del test de la marcha de los 6 minutos que, según se describe en la literatura, se asocian a **mal pronóstico (descenso de la saturación de O2 mayor del 10% durante la prueba; distancia recorrida inferior a 325m; Consumo de O2<10,4 ml/kg/min y TA sistólica<120 mmHg durante la prueba)** decidimos analizarlos mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según fueran los datos. Entre los pacientes fallecidos se observó una mayor frecuencia de desaturaciones>10% en el primer test de los 6 minutos (p 0,032) Tabla 36 no así en el segundo test de la marcha (p 1)

Tabla de contingencia desaturación >10% en primer test 6 min * muerto durante estudio

	muerto durante estudio		Total
	no	si	
desaturación >10% en primer test 6 min	30	0	30
	5	2	7
Total	35	2	37

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,061(b)	1	,003		
Corrección por continuidad(a)	4,335	1	,037		
Razón de verosimilitud	7,185	1	,007		
Estadístico exacto de Fisher				,032	,032
Asociación lineal por lineal	8,816	1	,003		
N de casos válidos	37				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,38.

Tabla 36: Tabla de contingencia entre los pacientes con desaturación >10% durante el test de la marcha y los fallecidos durante el estudio.

Respecto a la **relación de la clase funcional NYHA con los parámetros medidos en este test** encontramos que la mejora de clase funcional de la primera a la segunda visita se asocia de forma significativa a una distancia caminada mayor en el segundo test (p 0,002). Asimismo los pacientes en clase funcional avanzada (III o IV) caminaron una distancia significativamente menor y tuvieron un consumo de O₂ menor tanto en el primer como el segundo test de la marcha. La saturación de O₂ mínima fue significativamente menor en los pacientes con NYHA III o IV en el primer test. Ver tabla 37.

Estadísticos de grupo

	clase NYHA avanzada (III ó IV) en 1ª visita	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
metros caminados en primer test de los 6 minutos	no	23	431,3913	133,25360	27,78530
	si	15	318,0000	84,40210	21,79253

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
metros caminados en primer test de los 6 minutos	Se han asumido varianzas iguales	,190	,666	2,927	36	,006	113,3913	38,73427	34,83456	191,94804
	No se han asumido varianzas iguales			3,211	35,990	,003	113,3913	35,31199	41,77459	185,00802

Rangos

	clase NYHA avanzada (III ó IV) en 1ª visita	N	Rango promedio	Suma de rangos
saturación O2 mínima durante la 1ª prueba	no	23	23,50	540,50
	si	14	11,61	162,50
	Total	37		
consumo máximo de O2 en primer test 6 min (VO2max)	no	23	22,61	520,00
	si	14	13,07	183,00
	Total	37		

Estadísticos de contraste (b)

	saturación O2 mínima durante la 1ª prueba	consumo máximo de O2 en primer test 6 min (VO2max)
U de Mann-Whitney	57,500	78,000
W de Wilcoxon	162,500	183,000
Z	-3,252	-2,600
Sig. asintót. (bilateral)	,001	,009
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,001(a)	,009(a)

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: clase NYHA avanzada (III ó IV) en 1ª visita

Estadísticos de grupo

	Clase NYHA avanzada (III ó IV) en 2ª visita	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
metros caminados en segundo test de los 6 minutos	no	27	436,93	98,691	18,993
	si	6	336,33	86,371	35,261

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
metros caminados en segundo test de los 6 minutos	Se han asumido varianzas iguales	,059	,810	2,302	31	,028	100,59	43,694	11,479	189,706
	No se han asumido varianzas iguales			2,512	8,190	,036	100,59	40,051	8,607	192,578

Rangos				
	NYHA 2ª visita III ó IV	N	Rango promedio	Suma de rangos
saturacion O2 mínima en 2º test 6 min	no	27	17,35	468,50
	si	6	15,42	92,50
	Total	33		
consumo max O2 en 2º test 6 min	no	27	18,91	510,50
	si	6	8,42	50,50
	Total	33		

Estadísticos de contraste (b)

	saturacion O2 O2 mínima en 2º test 6 min	consumo max O2 en 2º test 6 min
U de Mann-Whitney	71,500	29,500
W de Wilcoxon	92,500	50,500
Z	-,446	-2,407
Sig. asintót. (bilateral)	,655	,016
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,665(a)	,013(a)

a No corregidos para los empates.

b Variable de agrupación: NYHA 2ª visita III ó IV

Tabla 37: Relación de la clase funcional NYHA con los metros caminados, la saturación mínima de O2 durante la prueba y el consumo de O2 máximo en los dos test de los 6 minutos valorado mediante el test de la T de Student para datos normales y test de la U de Mann Whitney para datos que no siguen criterios de normalidad.

En cuanto a los **tratamientos en relación con la distancia caminada en el test de la marcha de los 6 minutos**, encontramos que los pacientes en tratamiento con O2 domiciliario en alguna ocasión caminan con más frecuencia distancias inferiores a 325m en el primer test ($p=0,014$), ya que de los 11 pacientes con menos de 325m caminados en el primer test, 5 habían precisado O2 como tratamiento domiciliario en alguna ocasión. No era significativo este dato en el segundo test ya que de los 5 pacientes que caminaron <325m en el 2º test de la marcha sólo 2 había llevado O2 alguna vez ($p=0,228$).

Asimismo en los pacientes en los que se inicio tratamiento con sildenafil tras la primera visita se observó una mejora en los metros caminados del primer al

segundo test de la marcha (p 0,023). No fue significativo el inicio de otros tratamientos.

Tabla de contingencia mejora nº metros en 2º test 6min * tto nuevo con sildenafil tras 1ªvisita

		tto nuevo con sildenafil tras 1ªvisita		Total
		no	si	
mejora nº metros en 2º test 6min	no	40	1	41
	si	13	4	17
Total		53	5	58

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,786(b)	1	,009		
Corrección por continuidad(a)	4,372	1	,037		
Razón de verosimilitud	6,113	1	,013		
Estadístico exacto de Fisher				,023	,023
Asociación lineal por lineal	6,669	1	,010		
N de casos válidos	58				

a Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,47.

Tabla 38: test exacto de Fisher para valorar el inicio de tratamiento con sildenafil tras 1ªvisita y la mejora en la distancia caminada del primer al segundo test de la marcha.

Se realizó estudio de **correlación entre la presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP) medida por ecocardiografía y estudio hemodinámico y datos obtenidos en los test de los 6 minutos (metros totales recorridos, frecuencia cardiaca máxima, saturación de O₂ mínima, consumo máximo de O₂, pulso de entrenamiento y doble producto)**. A continuación se muestra la correlación entre la presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP) medida por ecocardiografía y la saturación de O₂ mínima obtenida durante el primer test de los 6 minutos. La correlación entre ambas variables fue de -0,368 ($p=0,029$)(Tabla 39 y figura 72).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

			presión aretria pulmonar (mmHg)	Sat O2 mín en primer test 6 min
Rho de Spearman	presión aretria pulmonar (mmHg)	Coficiente de correlación	1,000	-,368(*)
		Sig. (bilateral)	.	,029
		N	56	35
	Sat O2 mín en primer test 6 min	Coficiente de correlación	-,368(*)	1,000
		Sig. (bilateral)	,029	.
		N	35	37

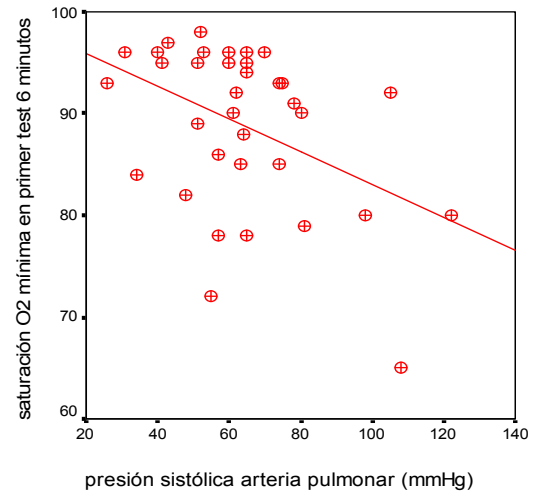


Tabla 39.- Correlación entre PASP en ecocardiograma y la saturación de O2 mínima en el primer test de los 6 minutos

Figura 72: Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación inversa entre la PSAP por ecocardiografía y la saturación O2 mínima en el primer test de los 6 minutos

También se realizó estudio de correlación entre los metros totales caminados y el resto de parámetros obtenidos en el primer test de 6 minutos (frecuencia cardiaca máxima, saturación de O2 mínima, consumo máximo de O2, pulso de entrenamiento y doble producto). A continuación se muestra la correlación entre los metros totales caminados en el primer test de los 6 minutos y la saturación de O2 mínima obtenida durante ese test, La correlación entre ambas variables fue de 0,439 (p=0,006)(Tabla 40 y figura 73). Así como la correlación con el consumo máximo de O2 0,098 (p 0,000)(Tabla 41 y figura74).

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

			metros totales	saturación O2 mínima
Rho de Spearman	metros totales	Coefficiente de correlación	1,000	,439(**)
		Sig. (bilateral)	.	,006
		N	38	37
	saturación O2 mínima	Coefficiente de correlación	,439(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,006	.
		N	37	37

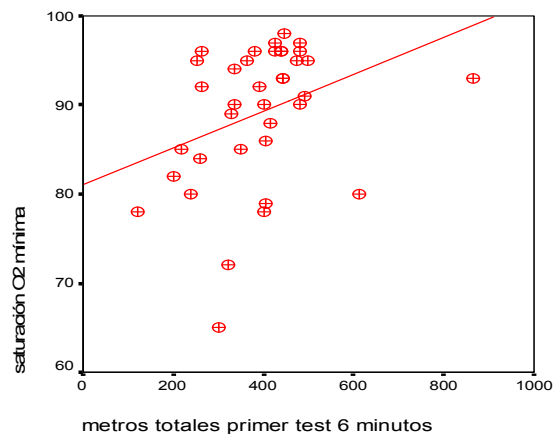


Tabla 40: Correlación entre los metros totales andados en primer test de los 6 minutos y la saturación de O2 mínima durante ese test.

Fig 73: Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación inversa entre los metros caminados y la Saturación de O2 mínima en ese test.

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

		metros totales	consumo máximo de O2
metros totales	Correlación de Pearson	1	,980(**)
	Sig. (bilateral)	.	,000
	N	38	37
consumo máximo de O2	Correlación de Pearson	,980(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	.
	N	37	37

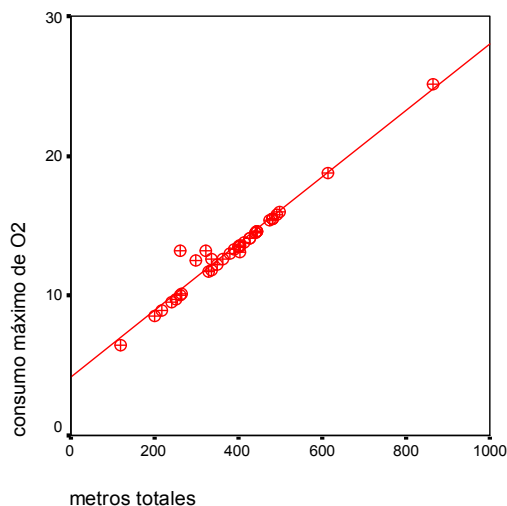


Tabla 41: Corelación entre los metros totales caminados en el primer test de los 6 minutos y el consumo máximo de O2 obtenido en ese test.

Fig 74: Diagrama de nube de puntos mostrando la correlación directa entre los metros totales recorridos en el primer test de 6 minutos y el consumo máximo de O2 en ese test

4.4.4.- Diagnóstico final.

Tras la realización de las pruebas anteriormente descritas y recomendadas por las guías de práctica clínica para el diagnóstico de HTP se llegó a un diagnóstico final en 54 pacientes (93,1%) y no fue posible en 4 ocasiones (6,9%), 3 de ellos porque no quisieron continuar el estudio, por lo que no se completaron las pruebas y en una ocasión por fallecimiento del paciente.

En 41 ocasiones (70,7%) se confirmó la sospecha diagnóstica inicial, mientras que en 17 casos (29,3%) el diagnóstico final fue diferente al inicial. A continuación se describen los cambios de diagnóstico de sospecha inicial a diagnóstico final:

* **8 casos** (8, 36, 38 43) con sospecha inicial de etiología valvular cambiaron a idiopática en 4 ocasiones, en otro (1) se modificó a enfermedad tiroidea con gran bocio intratorácico, otro (29) parecía inicialmente valvular pero se descartó ese origen mediante ecocardiografía, este paciente no quiso continuar con el estudio por lo que no disponemos de diagnóstico final, otro (30) cambió a etiología pulmonar de enfermedad intersticial y otro (19) en el que se objetivó parálisis diafragmática postquirúrgica que condicionaba una hipoventilación importante del pulmón derecho.

* **2 casos** (47 y 53) se catalogaron inicialmente como HTP secundaria a enfermedad trombotica y/o embólica que finalmente fue descartada mediante arteriografía pulmonar, quedando como diagnóstico final fibrosis pulmonar en uno y etiología idiopática en el otro.

* **1 caso** (41) inicialmente sin sospecha finalmente se diagnosticó como valvular (prolapso valvular mitral que condicionaba IM severa).

* **1 caso** (51) con sospecha inicial de miocardiopatía restrictiva finalmente fue diagnosticado como valvular (el diagnóstico se hizo en autopsia ya que esta paciente falleció).

* **1 caso** (16) que se había catalogado como idiopática finalmente se descubrió en TAC torácico con contraste que existía una disección crónica de la arteria pulmonar (había sido intervenida a los 7 años para cerrar una comunicación interauricular). Se modificó diagnóstico a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.

* **1 caso** (42) se había catalogado como etiología pulmonar (EPOC) aunque durante el estudio se descubrió Ca pulmonar con metástasis y adenopatías compresivas bilaterales por lo que se modificó el diagnóstico a misceláneo.

* **1 caso** (26) inicialmente atribuido a miocardiopatía dilatada, finalmente se atribuye a enfermedad pulmonar severa (EPOC) con patología cardíaca secundaria a la misma.

* **1 caso** (10) con sospecha inicial de HTP secundaria a hipertensión portal (sospecha de hemocromatosis con varios antecedentes familiares) finalmente fue descartada y se etiquetó como idiopática.

* **1 caso** (27) no tenía diagnóstico inicial de sospecha y tras finalizar el estudio se catalogó como fibrosis pulmonar.

De los 4 casos que inicialmente no se sospechaba etiología 2 persistieron sin diagnóstico porque no finalizaron el estudio y en los otros 2 se llegó a conocer la causa de su HTP (fibrosis pulmonar en uno y prolapso valvular mitral que producía una insuficiencia mitral severa en el otro).

Tabla 42: resultados de la sospecha diagnóstica inicial (rojo) y diagnóstico final (verde) siguiendo la clasificación clínica de Venecia.

1. Hipertensión arterial pulmonar.

1.1. Idiopática.....	3 (5,2%)	-----	7(12,1%)
1.2. Familiar.....	1 (1,7%)	-----	1 (1,7%)
1.3. Asociada a:			
- Enfermedad del tejido conectivo.....	2(3,4%)	-----	2(3,4%)
- Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.....		-----	1(1,7%)
- Hipertensión portal.....	3(5,2%)	-----	2(3,4%)
- Infección por VIH.....	1(1,7%)	-----	1(1,7%)
- Fármacos y toxinas.			
- Otros (enfermedades del tiroides, enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedad mieloproliferativa, esplenectomía).....		-----	1(1,7%)
1.4. Asociada con afección venosa o capilar significativa			
- Enfermedad venooclusiva pulmonar.			
- Hemangiomatosis capilar pulmonar.			
1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.			

2. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del corazón izquierdo.

2.1. Enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdos.....	3(5,2%)	-----	3(5,2%)
2.2. Enfermedad de las válvulas del corazón izquierdo.....	35(60,4%)	-----	29(50%)

3. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades respiratorias pulmonares y/o hipoxia.

3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....		-----	1(1,7%)
3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar.....	1(1,7%)	-----	3(5,2%)
3.3. Apnea del sueño.			
3.4. Enfermedad de hipoventilación alveolar.....	1(1,7%)	-----	1(1,7%)
3.5. Exposición crónica a altitudes elevadas.			
3.6. Anormalidades del desarrollo.			

4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica crónica.

4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales.....	4(6,9%)	----	2(3,4%)
4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales.			
4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)			

5. Miscelánea. Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosa) -----**1(1,7%)**

6. Sin sospecha diagnóstica inicial ----**4(6,9%)** sin diagnostico final-----**3(5,2%)**

Aunque se ha atribuido un diagnóstico final único a los pacientes para poder clasificarlos correctamente, hemos encontrado en nuestro estudio 10 pacientes (17,2%) en los que el origen de su HTP es mixta, atribuyendo la que consideramos principal como diagnóstico final. A continuación se describen los casos de etiología múltiple, subrayando la más importante (que consideramos diagnóstico final):

Caso 1: etiología valvular (doble lesión mitral) + enfermedad tiroidea (hipertiroidismo con bocio gigante intratorácico) que también condiciona moderada disminución de la ventilación de tipo restrictivo.

Caso 2: valvular (doble lesión mitral y aórtica) + enfermedad respiratoria (EPOC).

Caso 3: valvular (doble lesión mitral) + enfermedad pulmonar (EPOC)

Caso 4: Miocardiopatía dilatada + TEP crónico.

Caso 8: valvular (doble lesión mitral ligera-moderada) + hipotiroidismo + Idiopática (por cifras muy elevadas no justificadas por lo anterior).

Caso 19: valvular (estenosis mitral)+ hipoventilación por parálisis diafragmática derecha post intervención quirúrgica.

Caso 26: miocardiopatía dilatada + enfermedad pulmonar (EPOC)

Caso 39: valvular (doble lesión aórtica e insuficiencia mitral) + enfermedad pulmonar restrictiva.

Caso 42: valvular (insuficiencia aórtica) + enfermedad pulmonar (EPOC) + miscelánea (compresión vascular por tumor pulmonar con metástasis)

Caso 44: enfermedad pulmonar (intersticial) + miocardiopatía dilatada.

La **etiología valvular** fue la más frecuente, con la mitad de los casos. De ellos presentaban **valvulopatía mitral** no ligera 20 pacientes (69%), 18 de ellos ya conocidos y 2 diagnosticados durante nuestro estudio. Dentro de la patología mitral encontramos estenosis mitral en 5 ocasiones (25%), insuficiencia mitral en 11 (55%) y doble lesión mitral en 4 (20%).

Los 9 (31%) pacientes restantes presentaban **valvulopatía mitro-aórtica** con predominio de estenosis aórtica en 3 (33,3%), y en el resto ambas válvulas se encontraban afectadas de forma similar.

Respecto a las prótesis valvulares, 15 pacientes (25,86%) eran portadores de prótesis en la primera entrevista. Durante el estudio se intervinieron o están actualmente pendientes de cirugía de recambio valvular 5 pacientes lo que supone un porcentaje final de 34,5% de pacientes intervenidos por patología valvular.

No se observó que ninguna etiología presentara cifras significativamente más altas de PAP.

5. DISCUSIÓN

5.1- PACIENTES Y MÉTODOS

5.1.1- PACIENTES.

En la literatura, la inmensa mayoría de los trabajos relacionados con el tema que nos ocupa se han desarrollado en el ámbito de la hipertensión pulmonar idiopática, siendo evidente la escasez de estudios poblacionales que traten la hipertensión pulmonar con todas sus posibles etiologías.

Asimismo en los últimos años ha habido nuevos avances que incluyen importantes descubrimientos para la comprensión del mecanismo de desarrollo de la HTP, una valoración más sistemática de los pacientes con parámetros objetivos (test de 6 minutos y test de vasorreactividad) y nuevos tratamientos (prostaciclina, antagonistas de receptor de la endotelina, inhibidores de la 5 fosfodiesterasa...). Movidos por la rápida evolución del conocimiento y la falta de estudios prospectivos sobre este tipo de pacientes en nuestro medio, nos propusimos realizarlo en un área de salud con un hospital terciario de referencia.

El Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa es la referencia del área de salud 3 de Aragón, que atiende a una población de 268.624 personas de media en los últimos 10 años. En él se centralizan todos los estudios ecocardiográficos del área, que son registrados en base de datos desde 1995, lo cual supone uno de nuestros criterios de selección fundamentales.

No obstante, es posible infraestimar la incidencia real de la HTP, dado que existe una parte de la población que puede optar por la medicina privada a pesar de que esta práctica no está excesivamente difundida en nuestro medio.

Aproximadamente el 60% de la población del área es rural, aunque la mayoría se concentra en municipios cercanos a Zaragoza.

Respecto a la distribución por edades, se trata de una población

envejecida. Teniendo en cuenta el incremento de la presión pulmonar con la edad, esto podría influir en el desarrollo de una mayor incidencia, pero son las características reales de nuestra población y la escasez de estudios impide comparar las características poblacionales y la influencia sobre el problema.

Criterios de inclusión

La hipertensión pulmonar se define como la presencia de una presión arterial sistólica de la arteria pulmonar > 35mmHg, presión media > 25mmHg en reposo o >30 mmHg inmediatamente después del ejercicio.

Dado que la fuente de casos de nuestro estudio fue una base de datos ecocardiográfica, consideramos la cifra de PAP 60 mmHg como umbral para incluir al paciente en nuestra cohorte, por considerar que cifras inferiores podrían ser fruto de la variabilidad individual en la realización de la ecocardiografía e inducir a error. Así pues un punto de corte relativamente elevado nos minimiza el número de falsos positivos.

En algunos estudios (ALPHABET; BREATHE-1, STRIDE-1) han tomado como cifra de inclusión una PAP sistólica estimada >50mmHg. En otros como el Registro Francés cifras de PAP media >25 mmHg. En estos casos las mediciones suelen hacerse mediante técnicas invasivas y no mediante ecocardiografía que tiene una mayor variabilidad interobservador.

Criterios de exclusión

Pensamos que el alto número de pacientes excluidos de nuestro estudio por edad superior a 75 años hubiera podido influir significativamente en las conclusiones de nuestro estudio, ya que podría modificar los resultados del test de los 6 minutos, más influidos por el estado físico propio de su avanzada edad, que por el estado funcional de su hipertensión pulmonar.

En cuanto a los pacientes excluidos por no querer participar o por no poder trasladarse al hospital, desconocemos (la influencia real que ha podido

tener este hecho sobre nuestros resultados).si hubieran cambiado los resultados de nuestro estudio, ya que suponen un porcentaje apreciable en una muestra tan reducida, pero su exclusión resultó inevitable.

Tamaño de la muestra

El tamaño muestral parece ser suficiente dada la baja incidencia y prevalencia de la patología que nos ocupa (72) unido a los criterios de inclusión y al consentimiento libre de participar en nuestro estudio. La incidencia es de 15,15 pacientes diagnosticados por ecocardiografía con HTPS con PAP>60 mm de Hg por cada 100.000 habitantes y año en nuestro medio (210). En otros estudios 2,4 casos por cada millon de habitantes y año (52) y prevalencia 15 casos por millón de habitantes en la población general (52).

Esto queda apoyado al compara nuestro tamaño muestral con otros estudios poblacionales y multicéntricos, como el Registro Francés (52) que presenta 674 pacientes, el registro NIH (Nacional Institute of Health Registry) (211) con 187 pacientes, de etiología idiopática y familiar ó más recientemente el Registro de la universidad de Vanderbilt (23) de 352 pacientes con HTP familiar. No obstante un tamaño muestral mayor mejoraría la consistencia de nuestros resultados.

5.1.2.- MÉTODOS

Diseño del estudio

En nuestro medio existe un estudio previo observacional (tesis Dr Isaac Pascual Calleja 2006), con inclusión de pacientes diagnosticados de HTP severa mediante ecocardiografía con PAP>60 mmHg a lo largo de 10 años, que mostraba elevada morbi-mortalidad y escasa presencia procedimientos diagnósticos y terapéuticos específicos (210).

Dados estos antecedentes y los avances en los últimos años decidimos realizar

un estudio exhaustivo prospectivo sobre una cohorte seleccionada de esa muestra. Además se han añadido nuevos pacientes siguiendo los mismos criterios de inclusión.

Hemos elegido un estudio observacional para conseguir una mejor aproximación al verdadero perfil del paciente que en nuestro medio se diagnostica de HTP severa.

Se pretende optimizar el diagnóstico, aplicando las guías de práctica clínica actuales, valorar la evolución clínica y funcional , así como poder valorar los tratamientos específicos de esta patología.

Creemos que nuestro estudio puede beneficiar al paciente con un mejor conocimiento de su enfermedad y posibilidad de ser tributario a nuevos tratamientos, lo cual minimiza el riesgo que pueden tener algunas pruebas, que de todos modos son voluntarias y aceptadas tras consentimiento informado.

Asimismo, para no aumentar los gastos sanitarios de forma innecesaria, se han aprovechado los datos de las pruebas indicadas en el estudio, si alguna de ellas se había realizado en un periodo de tiempo inferior a 1 año del inicio de nuestro estudio.

Metodología para la selección de la muestra

Creemos que la detección de los casos a partir de una base de datos en la que se centralizan todas las exploraciones ecocardiográficas del hospital desde 1995 es un poderoso método de cribado para detectar a los pacientes con hipertensión pulmonar severa, ya que la ecocardiografía es una exploración con relativamente buena accesibilidad a los profesionales de la medicina.

Variables del estudio

Datos basales

La intención de estos datos basales, es aportar información respecto al perfil del paciente que es diagnosticado de HTP en nuestro medio, mediante

una revisión exhaustiva de su historia clínica, así como valorar su situación clínica en el momento de inicio del estudio a través de la exploración física, y funcional mediante la realización del primer test de los 6 minutos en la primera entrevista con el paciente. También conocer cual es la etiología que en ese momento se cree o sospecha la causa de su HTP.

Asimismo se recogen los datos de las pruebas relacionadas con la HTP que se hubieran realizado en un tiempo cercano o durante nuestro estudio y los tratamientos recibidos.

Datos del seguimiento

En el seguimiento de cada paciente se recogieron los eventos que sucedidos tras la realización de la primera entrevista ya fueran nuevos ingresos relacionados con su patología, fallecimiento o abandono del estudio y se realizó una segunda entrevista clínica en la que se daban al paciente los resultados de las pruebas realizadas y se volvía a valorar la situación clínica y funcional. Asimismo se reflejan los cambios de tratamiento y el cambio de diagnóstico etiológico, si así lo demostraban las pruebas realizadas.

Creemos que una entrevista clínica estructurada y realizada en las dos ocasiones por el mismo observador ayuda a valorar con más exactitud los cambios acaecidos entre ambas. Lo mismo sucede en la realización del test de los 6 minutos con el mismo investigador, que supone un control sano con quien comparar la distancia y que al realizar en todas las ocasiones el test al lado del paciente puede valorar de forma más exacta una mejoría o empeoramiento con respecto a la exploración anterior.

Análisis de los datos

Para el análisis de los datos, seguimos un método estándar, inicialmente un estudio descriptivo de los datos con los test adecuados según el tipo de

variable. Al tratarse de una muestra pequeña ha sido necesaria la utilización de test no paramétricos en la mayoría de casos, con la consiguiente disminución en la consistencia de los resultados, aunque como se ha explicado previamente no es posible disponer de un tamaño muestral mayor en nuestro medio.

5.2.- RESULTADOS.

5.2.1.- DESCRIPCIÓN INICIAL DE LA POBLACIÓN.

5.2.1.1.-Datos sociodemográficos

Tamaño de la muestra: La única incidencia de HTP severa descrita en nuestro medio, fue dada por Pascual I (210). Esta incidencia fue de 15,15 pacientes nuevos por cada 100.000 habitantes y año. Esto supone un número de pacientes no muy elevado que en conjunto con la alta mortalidad de esta patología y los pacientes descartados por edad, o por no querer participar deja un tamaño muestral aún menor y difícil de aumentar en el periodo que dura nuestro estudio.

Edad: Llama la atención la elevada edad media de nuestra muestra en comparación con la descrita en otras series en las que se incluían pacientes exclusivamente con hipertensión arterial pulmonar idiopática o familiar. En ellos se habla de que la enfermedad puede aparecer a cualquier edad pero es más frecuente en la tercera década en mujeres y en la cuarta década en hombres con una media de edad al diagnóstico de 36,4 años (211). En los escasos estudios que, como el nuestro, observa todas las etiologías posibles de la HTP, la edad media resulta diferente con una tendencia a ser mayor aunque no tan alta como en nuestro estudio. Así pues, en el Registro Francés (52) se recoge una edad media de 49+14 en pacientes valorados en centros de referencia para HTP y 53+16 para pacientes valorados en otros centros, con sólo una cuarta parte de los pacientes afectados mayores de 60 años. Si bien es cierto que este registro excluye a pacientes con enfermedad respiratoria severa que muchas veces son de edad avanzada y presenta alta proporción de enfermos con etiologías propias de pacientes más jóvenes como cardiopatías congénitas

o HTP idiopática y familiar. En nuestro estudio, la alta frecuencia de enfermos valvulares, con elevada edad media es responsable en gran medida de ese incremento de la edad media.

Sexo: La distribución por sexos muestra un predominio de afectación por el sexo femenino representando este el 55,2% de la muestra, lo cual concuerda con la literatura que atribuye al sexo femenino un carácter definitivo como factor de riesgo, ampliamente repetido en múltiples estudios (72). Los subgrupos etiológicos de nuestro estudio son pequeños por lo que no se puede asegurar una mayor frecuencia significativa femenina en ellos salvo en la patología valvular mitral que es significativamente más frecuente en el género femenino.

5.2.1.2.- Factores de riesgo cardiovascular.

No es el objetivo de este estudio el evaluar la repercusión de los factores de riesgo cardiovascular, ni tampoco su distribución, pero consideramos de cierto interés saber si en este grupo de pacientes con la característica común de la hipertensión pulmonar, la distribución de los factores de riesgo cardiovascular seguía patrones similares de ubicuidad que en la población general.

Tabaco: En lo que al tabaco se refiere la presencia de este factor de riesgo en nuestra población no es muy elevada ya que sólo había un fumador activo y 16 (27,6%) exfumadores. Esto podría ser explicado por el hecho de que una parte importante de la población presenta la condición de ser valvulópata que, en principio no se relaciona con el tabaquismo.

De modo concordante con otras series hay un mayor impacto de este factor entre los varones que entre las mujeres. En nuestro grupo esta diferencia casi con total seguridad esté incrementada por la mayor existencia de valvulopatías entre las mujeres y por la mayor proporción de estas en el cómputo global.

Alcohol: Se ha demostrado que la ingesta moderada de alcohol supone un factor de reducción del riesgo cardiovascular, merced al incremento de la fracción del HDL colesterol y por su efecto antioxidante. Esto se pierde en el momento en que el consumo de alcohol se vuelve abusivo, afectando de modo importante al metabolismo lipídico merced a incrementar los triglicéridos, modificando el riesgo.

En nuestra serie eran tomadores habituales de más de 20 gr. de alcohol diario el 8,6%. Se mantiene el mayor impacto entre varones que entre mujeres, que concuerda con otras publicaciones.

Diabetes: Si bien la diabetes está íntimamente relacionada con el incremento del riesgo cardiovascular esta relación no es uniforme con respecto a la hipertensión pulmonar.

Si tuviéramos que establecer un nexo común este sería la disfunción endotelial y el incremento del estrés oxidativo descrito en ambos procesos al cual se llega por vías bien diferentes pero confluyentes en sí mismas.

El hecho de que el 22,4% de la población fuera diabética no nos sorprendió pues se trata de pacientes muchos de ellos procedentes de la consulta de Cardiología y de Medicina Interna cuyo riesgo cardiovascular ya se presupone incrementado. Sin embargo el control diabético expresado por la hemoglobina glicada fue significativamente peor en mujeres ($p < 0,045$), siendo el único factor de riesgo cardiovascular peor controlado en este género.

Hipertensión arterial: La hipertensión arterial supone el principal factor de riesgo cardiovascular modificable mostrando por ejemplo en el estudio INTERHEART una repercusión del 18% (212). Está demostrada la relevancia y el incremento del riesgo cardiovascular inherente a la hipertensión arterial (framingan) y la relevancia de reducir las cifras de esta en la reducción del riesgo, sobre todo de modo intenso en los pacientes con mayor riesgo acumulado. La asociación con la HTP se considera como “posible” que traduce una asociación basada en series de casos, registros u opiniones de expertos.

En nuestra serie eran hipertensos el 56,9% de los pacientes. Resulta una cifra elevada pero que fácilmente se explica teniendo en cuenta la procedencia de los pacientes en su mayoría de ramas de la patología médica y cardiovascular íntimamente relacionadas con la hipertensión arterial: cardiopatía isquémica, SAOS, EPOC, valvulopatías...

Dislipemia: En el estudio mundial INTERHEART la dislipemia se reflejó en el 49% de los pacientes con riesgo de sufrir el primer infarto de miocardio. En la literatura no hemos encontrado referencias que relacionen la patología que nos ocupa con los niveles lipídicos, si bien en nuestro estudio, el 30,8% tenían colesterol total >200 mgr/dL, y el 56,5% tenían colesterol LDL >100 mgr/dL, lo cual pueden ser valores probablemente comparables a los de la población general de referencia.

Sobrepeso y obesidad: El IMC medio de nuestra población fue de $27,8 \pm 4,32$. Eran obesos el 27,6% y tenían sobrepeso el 61,9%. Así como la relación con otros factores de riesgo cardiovascular no ha sido bien establecida, la hipertensión pulmonar si que mantiene cierta imbricación con el sobrepeso y la obesidad incrementándose la presión pulmonar conforme aumenta el peso.

Sedentarismo: Eran sedentarios (caminaban menos de 30 minutos diarios) el 24,6% de la población, lo cual parece lógico teniendo en cuenta el elevado número de pacientes con clase funcional NYHA avanzada.

5.2.1.3.- Antecedentes cardiovasculares.

Valvulopatías: Signht et al.(213) realizaron un estudio acerca de la prevalencia de diferentes valvulopatías en la población tomando como punto de partida una severidad como mínimo media. A partir de la realización de un ecocardiograma a 1696 varones y 1893 mujeres, englobado dentro del estudio

de Framingham. Presentaban regurgitación mitral el 19% de los varones y el 19,1% las mujeres. Los principales determinantes de la regurgitación mitral fueron la hipertensión arterial y el índice de masa corporal. (213)

Tenían insuficiencia tricúspide el 14,8% de los varones y el 18,4% de las mujeres, y los determinantes clínicos que se le asociaban fueron la edad, la hipertensión arterial y el género femenino (213,214).

La prevalencia de regurgitación aórtica fue del 13% en los varones y del 8,5% en las mujeres, determinado principalmente por la edad y por el género masculino (213)

Para Freeman y Otto (215) en su revisión acerca de la calcificación y enfermedad valvular aórtica la prevalencia de esclerosis valvular aórtica era de 25% de la población por encima de 65 años y de hasta el 48% en los de edad superior a los 84 años.

En el Cardiovascular Heart Study (213) los mayores predictores asociados fueron la edad, el género masculino, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la hiperlipemia.

En cuanto a la estenosis aórtica calcificada, la prevalencia se liga de modo tremendamente estrecho a la edad, de modo que se encuentra presente en el 2% al 4% de los adultos por encima de los 65 años. (215)

En nuestra población, la prevalencia de la valvulopatía mitral no ligera fue del 58,9% de la población de estudio, y la valvulopatía aórtica estaba presente en el 21,4 % de la población. Así pues, la valvulopatía mitral aparece probablemente como el mayor determinante desarrollo de hipertensión pulmonar. Creemos que el hecho de que la valvulopatía aórtica no sea tan frecuente podría ser debido:

- 1.- A que estos pacientes se benefician de tratamiento quirúrgico de un modo más precoz debido a que en primer lugar la valvulopatía aórtica da más síntomas;

- 2.- A que los síntomas de la valvulopatía aórtica son mucho más difíciles de paliar con tratamiento médico que los asociados a la valvulopatía mitral, sobre todo la insuficiencia mitral, que es la valvulopatía mitral más prevalente y

3.- Sobre todo a que las consecuencias hemodinámicas de la valvulopatía mitral sobre la presión arterial pulmonar son más precoces que las de la valvulopatía aórtica.

Cabe destacar, también, que existía frecuente coexistencia de ambas valvulopatías mitral y aórtica (15,5% en nuestra serie), presentando el 70,7% de la población una valvulopatía mitral o aórtica no ligera o ambas. Se supone que en algunos casos, el origen de la insuficiencia mitral pueda ser una sobrecarga de volumen en el ventrículo izquierdo debido a una insuficiencia aórtica.

También es de destacar la presencia de un 25.9% (n=15) de pacientes portadores de prótesis valvulares. Probablemente muchas de las cuales se hayan intervenido en fases avanzadas de la enfermedad, con repercusión poco reversible sobre el lecho de la circulación pulmonar, como demuestra el que la medición de presiones pulmonares por ecocardiografía posterior a la cirugía, fuera similar a las prequirúrgicas en el 46,7% de nuestros pacientes frente al 53,8% en los que habían mejorado dichas presiones.

Así mismo, en nuestro estudio, decidimos especificar si las valvulopatías eran ligeras o no ligeras, a fin de tratar de seleccionar aquellas valvulopatías que eventualmente podrían influir en la hipertensión pulmonar.

En nuestra población, el sexo femenino presenta con más frecuencia valvulopatía mitral no ligera, quizás por haber mayor población femenina en edades avanzadas, y porque este sexo presenta una mayor prevalencia de valvulopatía mitral.

Cardiopatía isquémica: Tal y como podría esperarse por la distribución de edades de nuestra cohorte, los antecedentes de cardiopatía isquémica eran más frecuentes en los varones aunque no de forma significativa (7 varones y 4 mujeres). De ellos 5 había tenido un IAM y los 6 restantes presentaban angor. A todos los pacientes que habían sufrido IAM se les había realizado una coronariografía en algún momento de su evolución y a 5 de los 6 pacientes con angor.

Esto contrasta con la baja tasa de revascularización percutánea referida en la tesis del Dr. Pascual (5%) respecto a una población de la misma área sanitaria unos años atrás (entre 1995 y 2005). Probablemente esto pueda estar influenciado por la tendencia de los últimos años a realizar mayor número de coronariografías.

Nos sorprendió la prevalencia de otras patologías relacionadas con la arteriosclerosis (ictus 19%, enfermedad vascular periférica 15,5%, insuficiencia renal crónica 19%, si bien estos datos concuerdan con la elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular encontrada en la muestra, ya que en muchos casos todas estas patologías coexisten en los mismos pacientes.

En otro orden de cosas, tal y como era esperable, otras cardiopatías más infrecuentes las observamos en un escaso número de pacientes, tales como miocardiopatías hipertrófica o dilatada: 6,89%, o cardiopatías con cortocircuito izquierda derecha: 1,7%.

5.2.1.4- Datos neumológicos.

Aunque la mayoría de los estudios sobre HTP excluyen a los enfermos con patología respiratoria severa (52, 216,217), las enfermedades pulmonares son una causa importante de HTP.

Para algunos autores la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es la causa más frecuente de hipertensión pulmonar secundaria en adultos y condiciona un importante peso en su pronóstico. Prueba de ello son los resultados aportados por Bishop en pacientes escandinavos, en los que la supervivencia a los cinco años era inferior al 10% en los pacientes EPOC con hipertensión pulmonar alrededor de 45 mmHg frente al 90% en aquellos con presiones pulmonares en torno a 25 mmHg (218).

Según el informe GOLD, la hipertensión pulmonar se desarrolla en los periodos finales evolutivos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esto suele ocurrir habitualmente después y en consecuencia de la

aparición de hipoxemia severa ($pO_2 < 60$ mmHg), y en parte también en relación a la hipercapnia.(94, 219) las cifras de hipertensión pulmonar que se alcanzan no son tan elevadas como las obtenidas en otras etiologías como la hipertensión pulmonar idiopática y la enfermedad tromboembólica pulmonar (220). Esto se observa también en nuestro estudio aunque el bajo número de pacientes, hace que esta observación no sea significativa.

El paciente con enfisema suele presentar una mayor alteración en las pruebas funcionales respiratorias y mayor disnea que el bronquítico crónico, pero es este último el que suele presentar mayores alteraciones de la relación ventilación perfusión y mayor hipertensión arterial pulmonar.

En nuestra muestra había baja frecuencia de pacientes con antecedente de EPOC 8,6%(n=5). En parte explicado por una mayor presencia femenina en el estudio que muestra con menos frecuencia este antecedente y posiblemente también relacionado con el bajo porcentaje de pacientes con hábito tabáquico actual o previo, muy relacionado con esta patología. De ellos sólo en una ocasión se confirmó el EPOC como causa fundamental de su HTP.

Respecto a las enfermedades intersticiales, 6 pacientes (10,3%) presentaban este antecedente en distintos grados al principio de nuestro estudio y en uno de ellos se creía la etiología responsable de HTP inicialmente. Tras las pruebas realizadas en nuestro trabajo se determinó que la enfermedad intersticial era la causa principal de la HTP en 3 ocasiones (5,17%), una de ellas no conocida al inicio del estudio.

También se diagnosticó una parálisis diafragmática postquirúrgica que condicionaba una importante restricción e hipertensión pulmonar.

Las pruebas funcionales respiratorias son fundamentales para detectar una posible enfermedad respiratoria subyacente como posible causa de la HTP y, por otro lado, evaluar la repercusión del proceso sobre la función pulmonar y la respuesta al tratamiento en los pacientes con HTP (93).

En la hipertensión pulmonar es relativamente frecuente encontrar una alteración ventilatoria restrictiva con descenso de la capacidad vital y de la

capacidad pulmonar total, así como DLCO disminuida (entre 40-80% del predecible) e hipoxemia leve con hipocapnia (72)

En nuestros resultados, tanto las cifras de O₂ como las de CO₂ están enmascaradas por el hecho de que una gran parte de la población tenía realizada la gasometría arterial con oxígeno suplementario. Nos fue imposible determinar el porcentaje de gasometrías realizadas con este aporte, dado que al acceder a los informes analíticos en estos no siempre venía reflejada esta observación.

Por otra parte la relación de la hipoxemia y la severidad del EPOC es variable y en pacientes estables hasta el 20% de los que presentan gasometría arterial sin hipoxemia a las primeras horas de la mañana nada más levantarse acaban desarrollando desaturación nocturna o relacionada con el ejercicio.

Tal como cabría esperar encontramos importante proporción de pacientes con patrón ventilatorio restrictivo 42,1%(16) que es el más frecuentemente observado en pacientes con HTP, en general en grado ligero-moderado. El patrón obstructivo puro fue menos frecuente 5,3%(2), probablemente debido a una baja proporción de pacientes EPOC. También se encontró una proporción importante de patrón mixto 21,4% (8) y de patrón ventilatorio normal 31,6% (12), que también se describe en la HTP, ya que en ocasiones sólo se observa un descenso en la difusión de CO con espirometría y gasometría normales.

La medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es un examen sensible aunque poco específico en el estudio de la HTP puede estar disminuía por distintos factores, entre los que cabe destacar la reducción de volumen capilar pulmonar (por ejemplo tep), la alteración de la interfase alveolo-capilar (por ejemplo el edema intersticial de los pacientes con valvulopatía y la disminución del volumen pulmonar (fibrosis..), entre otros. La reducción de la DLCO puede ser la única alteración de la función respiratoria en las enfermedades vasculares pulmonares (HTP idiopática o tromboembolismo pulmonar). De entre las enfermedades que

cursan con una alteración ventilatoria restrictiva, la reducción de la DLCO permite distinguir las producidas por patología parenquimatosa (neumopatías intersticiales) de las producidas por patología extraparenquimatosa (deformidades de la caja torácica o patología neuromuscular) en las que disminuye menos.

En nuestra muestra se observan valores de DLCO inferiores al 80% del valor predicho en el 83,3% (25) e inferiores a 50% en 26,7% (8) lo cual concuerda con los hallazgos más frecuentes en la HTP (72,104) además de que las etiologías de nuestra muestra pueden producir en su mayoría este efecto, tal y como se muestra en la siguiente tabla. De ellos en 10 casos el descenso de DLCO fue la única alteración ventilatoria tal como se ha descrito. Se observaron diferencias significativas del porcentaje medio de DLCO según el patrón ventilatorio (0,044) siendo esta media más baja en el caso del patrón ventilatorio restrictivo (53,6%) seguida del obstructivo (59%), mixto (64%) y normal (78,9%). A continuación se muestran las patologías en las que se puede observar un descenso de la TLCO (tabla 43).

Tabla 43: situaciones en las que se puede observar un descenso de la TLCo.	
<p>1. Enfermedad pulmonar obstructiva</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Enfisema. <input type="checkbox"/> Fibrosis quística. <input type="checkbox"/> Bronquiectasias. <p>2. Enfermedad pulmonar intersticial</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Neumoconiosis. <input type="checkbox"/> Alveolitis alérgica extrínseca. <input type="checkbox"/> Fármacos (bleomicina, amiodarona) <input type="checkbox"/> Sarcoidosis. <input type="checkbox"/> Histiocitosis X. <input type="checkbox"/> Linfangioleiomiomatosis. <input type="checkbox"/> Fibrosis pulmonar. <p>3. Conectivopatías con afectación pulmonar</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lupus. <input type="checkbox"/> Esclerodermia. <input type="checkbox"/> Artritis reumatoide. <input type="checkbox"/> Dermatompolimiositis. <input type="checkbox"/> Vasculitis (Wegener) 	<p>4. Enfermedades cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Infarto agudo de miocardio. <input type="checkbox"/> Estenosis mitral. <input type="checkbox"/> Hipertensión pulmonar primaria. <input type="checkbox"/> Edema pulmonar. <input type="checkbox"/> Tromboembolismo pulmonar. <p>5. Otras</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Enfermedades asociadas a anémia. <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica. <input type="checkbox"/> Hemodiálisis. <input type="checkbox"/> Hábito tabáquico. <input type="checkbox"/> Ingesta aguda o crónica de alcohol. <input type="checkbox"/> Adicción a la marihuana o a la cocaína. <input type="checkbox"/> Bronquiolitis abliterante con neumonía organizada.

Situaciones en las que puede observarse un aumento de la TLCO.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Asma. 2. Enfermedades que cursan con policitemia. 3. Hemorragia pulmonar. 4. Enfermedades asociadas con un aumento del flujo sanguíneo pulmonar (ej. Shunts izquierda-derecha). 5. Ejercicio.

Según D'Alonzo et al (104) el descenso de DLCO se relaciona débilmente con la mortalidad (odds ratio 0,97), aunque no hemos encontrado en nuestro estudio dicha relación de forma significativa.

También la anemia condiciona una disminución de la difusión. Se considera que una disminución de hemoglobina de 2,5 a 3 gr% puede reducir el valor de la TLCO en un 10%(221). No hemos encontrado que cifras de hemoglobina inferiores a 12g se relacionen de forma significativa con valores más bajos de DLCO.

Hemos encontrado una correlación directa estadísticamente significativa entre el porcentaje de DLCO y la PO₂ en gasometría 0,534 (p0,004), que parece lógica ya que para medir la difusión el gas debe cumplir dos acciones fisiológicas que son difundir a través de la membrana alveolocapilar y ser capaz de ser transportado por la hemoglobina. Tanto el oxígeno como el monóxido de carbono (CO) cumplen esto, siendo el CO 20 veces más difusible que el O₂ y 210 veces más afín a la hemoglobina por lo que valores altos en sangre de O₂ pueden corresponderse con valores altos de DLCO.

También hemos hallado una correlación inversa estadísticamente significativa entre DLCO y la presión pulmonar enclavada -0,666 (p 0,25). Esto puede explicarse porque la presión enclavada traduce las presiones de llenado del VI, y unas presiones más elevadas pueden acompañarse de cierto edema pulmonar que altera la interfase alveolo-capilar, con el consiguiente descenso de la difusión de CO a través de dicha membrana.

5.2.1.5.-Tromboembolismo pulmonar:

En una revisión de Fedullo y colaboradores acerca de la hipertensión pulmonar crónica debida a tromboembolismo pulmonar, se exponía una incidencia este problema del 0,1 al 0,5% de los pacientes supervivientes de una embolia de pulmón. (98)

En una serie realizada por Pengo y colaboradores, estudiando pacientes con tromboembolia de pulmón y siguiéndolos a lo largo del tiempo obtuvieron una incidencia de 1% a los seis meses, del 3,1% al año y del 3,8% a los dos años. En este estudio una de las principales conclusiones fue que con el paso del tiempo, el haber tenido una embolia de pulmón el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar se increme (222).

El embolismo pulmonar agudo es la causa más frecuente de cor pulmonale agudo. El 70-80% de los pacientes que han sufrido un embolismo pulmonar agudo desarrollan hipertensión pulmonar secundaria, presentando cifras moderadas de incremento de la presión arterial pulmonar. Caso distinto supone la hipertensión pulmonar tromboembolia crónica causada por tromboembolismos recurrentes, muchas veces asintomáticos (223).

Creemos que los resultados en este sentido no son del todo comparables, pues en nuestra serie se hace mención a aquellos tromboembolismos que desarrollaron hipertensión pulmonar severa no cualquier grado de HTP.

En nuestra cohorte hubo un 6,9% de pacientes (4) con tromboembolismo pulmonar como antecedente. Sin ser significativa la diferencia entre varones y mujeres. Al finalizar el estudio se concluyó que había TEP en 5 casos, los 4 ya conocidos: 2 de ellos desarrollaron HTP tras TEP agudo, y los otros 2 lo hicieron en el contexto de conectivopatías (LES con síndrome antifosfolípido y enfermedad de Takayasu) y otro de TEP crónico descubierto durante el estudio.

De todos ellos se consideró el TEP como causa de la HTP en 2 ocasiones

(cuando se desarrolló HTP secundaria a TEP agudo). Los casos de TEP en pacientes con conectivopatías se incluyeron en etiología de HTP asociada a enfermedades del tejido conectivo y el caso de TEP crónico supone parte de la etiología de un paciente con una miocardiopatía dilatada que fue considerada como causa principal siendo el tromboembolismo crónico menos importante en esta etiología mixta.

De todos modos cabe destacar que el número de sospechas de TEP y la confirmación del mismo a veces no coinciden, poniendo de manifiesto los valores predictivos y la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas relacionadas con este diagnóstico. De hecho de los 10 casos de sospecha sólo son confirmados 5. De ellos, 4 precisaron arteriografía como prueba diagnóstica definitiva.

5.2.1.6.- Enfermedades del Tejido conectivo (ETC)

La HTP es una complicación bien conocida de este tipo de enfermedades, encontrando en varios centros especializados en HTP, que más del 10% de los pacientes con HTP severa presentaban ETC asociada. Así pues por ejemplo en el registro NIH en 236 casos de HTP no explicada, 18 casos estaban asociados con la ETC (211) puede darse en el lupus (224), la enfermedad mixta del tejido conectivo, la artritis reumatoide, la dermolipomiositis, síndrome de Sjögren... aunque la más frecuentemente asociada a la HTP es la esclerodermia, especialmente la variante limitada, antes conocida como Síndrome de CREST.

La prevalencia de la HTP en estos pacientes es muy variable y depende de la definición de HTP, del método usado para evaluar la PAP y del sesgo potencial de la población a estudio.

La prevalencia media estimada en relación con estos procesos es del 16% pero existe un amplio rango dependiendo del estudio variando desde el 5 hasta el 38%. En algunos estudios se han descrito prevalencias de HTP para pacientes con esclerosis sistémicas del 12%-13% (225,226). En nuestro estudio la HTP severa debida a este tipo de patologías supone menos del 5%.

5.2.1.7.- Hipertensión portopulmonar:

Es la asociación de hipertensión pulmonar e hipertensión portal, con o sin enfermedad hepática. Hemodinamicamente se define por una PAPm > 25 mmHg, PCP < 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar > 240 dinxsegxcm^5 (117). La prevalencia de esta etiología como causa de HTP varía entre 8-9,4% según diferentes series de pacientes con HTP (52,211) y de 2 a 10% en pacientes que están esperando un trasplante hepático (227). Según otros estudios hemodinámicos se observó que el 2% de los pacientes con cirrosis e hipertensión portal presentaban HTP significativa.

Los cortocircuitos portositémicos quirúrgicos aumentan la incidencia de HTP en los pacientes con hipertensión portal como demostró un estudio retrospectivo en el que al 65% de los pacientes con HTP se les había realizado cortocircuitos quirúrgicos mientras que al 35% no (228).

. La presencia de enfermedad hepática parenquimatosa y su severidad no están asociadas con el riesgo de HTP debido a que esta complicación ocurre en pacientes con hipertensión portal extrahepática (229).

De igual forma, el grado de hipertensión portal, estimado por el gradiente de presión hepático-venosa (>10 mmHg) y por los cambios hemodinámicos, no está asociado con el desarrollo de la HTP (229). Solamente la duración de la hipertensión portal puede aumentar el riesgo de desarrollo de HTP.

En nuestro estudio finalmente de los 4 pacientes con cirrosis, 2 (una cirrosis por virus C y otra enólica) presentaron HTP por la hipertensión portal asociada a la misma, de hecho en las dos ocasiones esa hipertensión pulmonar supuso la contraindicación para el trasplante hepático de estos pacientes que no está indicado si la PAPm es mayor de 35 mmHg (230).

Uno de estos pacientes falleció lo cual concuerda con la elevada mortalidad que se atribuye a esta patología (50-90% en 5 años sin tratamiento) (227). En otro caso no se pudo confirmar que la hipertensión portopulmonar fuera la causa debido al fallecimiento del paciente antes de concluir el estudio.

5.2.1.8.-Enfermedades tiroideas

Estudios observacionales y muchos informes de casos han sugerido la asociación entre la disfunción tiroidea y la HTP. Una revisión de estas publicaciones entre 1973 y 2003 (231) muestra una frecuente asociación entre hipertiroidismo y HTP (35% en las mayores series de casos) la cual disminuye cuando se consigue un estado eutiroideo (232). Un estudio prospectivo que incluía 39 pacientes hipertiroides y 39 controles objetivó que la PAP media en pacientes hipertiroides era significativamente mayor que en controles (38 versus 27 mmHg) (233). Los mecanismos fisiopatológicos que explicarían la asociación serían a) presencia de fallo cardiaco hiperdinámico con alto gasto cardiaco y daño endotelial posterior, y, b) fenómenos autoinmunes comunes a ambas entidades que darían lugar a daño endotelial (234). Además, muchos estudios sugieren alta prevalencia de HTP transitoria en hipotiroidismo (49% en las mayores series de casos)(231).

A través de nuestro estudio objetivamos que un 15,5% (n=9) tenía antecedente de disfunción tiroidea, aunque al realizar análisis sanguíneos sólo 6 pacientes (10,34%), mostraban alteración de la TSH. 3 de ellos con enfermedad tiroidea conocida y en tratamiento hormonal sustitutivo, y en los otros 3 casos se descubrió la alteración durante nuestro estudio. De estos, en 2 ocasiones eran hipotiroidismo subclínico con TSH elevada pero T3 y T4 en rangos normales y en otra ocasión se trataba de un hipertiroidismo secundario a un gran bocio multinodular intratorácico que consideramos como causa principal de su HTP(con mejora de las cifras de PAP tras tratamiento antitiroideo).

Por otra parte, la hipótesis de la etiología autoinmune de la HTP, también se ve apoyada por la alta presencia de autoanticuerpos especialmente por los antitiroideos. Nosotros encontramos un 27,6% de Ac contra tiroides tiroglobulina y hasta un 17% de Ac contra tiroides microsomal. Esto también se observa en otros estudios como el de Yanai-Landau et al (235) que encontraron en un grupo de 40 pacientes con HTP primaria una prevalencia de 30% de

anticuerpos antitiroglobulina, lo cual supone un aumento de 8 veces respecto a la población general.

5.2.2.- Datos en el momento de inicio del estudio (1ª visita).

La presencia de **insuficiencia cardiaca** al inicio de nuestro estudio es muy frecuente, en total un 82,8%, de los pacientes, de los cuales en 56,9% predominaba la clínica de insuficiencia cardiaca derecha con congestión sistémica y en 81% había insuficiencia cardiaca izquierda con clínica de coestión pulmonar.

Hemos querido destacar el importante grupo de pacientes que presenta clínica de fallo izquierdo, reflejo de nuevo, de la relevancia que hemos hallado de las cardiopatías izquierdas en la hipertensión pulmonar.

La clínica de IC derecha se asoció de forma significativa con cifras más elevadas de PAP (p 0,031) y con mayor frecuencia de muerte (p 0,032) lo cual concuerda, con estudios que atribuyen al antecedente de fallo cardiaco derecho previo a la iniciación del tratamiento con epoprostenol, un valor predictivo negativo(142).

En la primera visita un elevado porcentaje de pacientes, 47%, se encontraba en una **clase funcional** avanzada (III ó IV). Además de la evolución propia de la HTP, esto se explica en parte al ver la distribución de los pacientes. Muchos de ellos con valvulopatías en grado avanzado, que en varias ocasiones hicieron su recambio valvular durante el periodo de realización de este estudio. Asimismo varios pacientes fueron diagnosticados e incluidos en el estudio durante su ingreso hospitalario en el Servicio de Medicina Intensiva al cual pertenezco.

Pese a todo, la proporción de pacientes oligosintomáticos al inicio del estudio es importante (53% de los pacientes en clase funcional I ó II). Esto puede deberse en parte a los tratamientos recibidos, aunque también puede explicar en cierto modo el retraso en el diagnóstico etiológico de hipertensión pulmonar: por un lado, la disnea puede ser de escasa cuantía en una proporción elevada de los casos, y por otro lado, al coexistir con insuficiencia cardiaca izquierda, puede ser frecuente achacar a ésta exclusivamente la

presencia de disnea, sin realizar una ecocardiografía u otras pruebas para descartar hipertensión pulmonar o aclarar la etiología de la insuficiencia cardiaca.

También es de interés señalar que probablemente la situación clínica al diagnóstico sea peor que la que el paciente tiene de modo basal, de modo que al presentar una reagudización se establece el diagnóstico ecocardiográfico, y eventualmente tras estabilizarse recupera su clase funcional previa.

Respecto a la **calidad de vida**, sólo el 55,2% sale de casa diariamente y lleva una vida más o menos activa y un 27,6% necesita ayuda para actividades de la vida diaria. Creemos que la edad media elevada de nuestra muestra (un 75% tiene más de 60 años) puede influir en una menor actividad además de la evolución propia de la enfermedad.

En cuanto a los **tratamientos** que el paciente recibe en la primera entrevista cabe destacar la alta proporción de medicación para la insuficiencia cardiaca (el 74,1% de los pacientes tomaba diuréticos). También hay un alto porcentaje de pacientes anticoagulados (75,9%), que podría explicarse en parte por la gran cantidad de pacientes con patología valvular (un 60,4% de la sospecha diagnóstica inicial) y arritmias (hasta el 53,4% había presentado fibrilación auricular en alguna ocasión).

Sin embargo sigue siendo bajo el porcentaje de pacientes que en esta primera visita toma algún medicamento específico de la HTP (sólo un 12,1%). Hemos querido separar a los antagonistas del calcio de los fármacos específicos de la HTP porque muchos de nuestros pacientes los tomaban por HTA, arritmias u otras patologías diferentes de la HTP y podían dar una impresión errónea.

El **diagnóstico etiológico de sospecha** de la HTP estaba basado en los datos de la historia clínica del paciente y las pruebas realizadas hasta el inicio

de nuestro estudio. En muchas ocasiones el paciente desconocía la existencia de esta patología y generalmente se asociaba a patologías previas ya conocidas, especialmente enfermedad valvular, sin haberse realizado en muchas ocasiones pruebas para descartar otras etiologías.

El hecho de que un 34,5% de los pacientes no realizaran el **primer test de la marcha de los 6 minutos** puede parecer un porcentaje elevado, pero si tenemos en cuenta que el 47% presentaba una clase funcional avanzada (III o IV de la NYHA), estando algunos de ellos ingresados en periodos cercanos a la primera visita y que se trata de una prueba voluntaria, este porcentaje es difícilmente mejorable.

5.2.3.-Seguimiento.

5.2.3.1.- Ingresos, finalización de seguimiento y mortalidad

La mayoría de los pacientes de nuestra serie tuvo algún **ingreso** previo relacionado con la hipertensión pulmonar (disnea, dolor torácico de características no coronarias...) con una media de $3,3\pm 3,9$ ingresos por paciente. Pero no sólo eso, sino que el 44% de la muestra ingresó dos o más veces hasta ser diagnosticado de hipertensión pulmonar. Además durante el tiempo relativamente corto de seguimiento entre la primera visita y el fin del estudio ($4,9\pm 4,7$ meses) se producen 45 ingresos en 58 pacientes ($0,7\pm 0,8$ ingresos por paciente)

No hemos encontrado datos para poder comparar este evento con otras poblaciones, pero creemos que aporta información de cara al consumo de recursos que se genera hasta llegar a un diagnóstico claro del problema y la morbilidad frecuente de esta patología que obliga en muchas ocasiones al tratamiento hospitalario.

Respecto a la **finalización del seguimiento**, en la mayoría de los casos (71,4%) este se produjo al realizar la segunda visita completando nuestro estudio. Un porcentaje apreciable (19,6%) no quiso continuar, aunque decidimos no excluirlos por haber realizado la mayoría de las pruebas, permitiendo un diagnóstico etiológico. El resto, 10,3% (n=6) fallecieron durante nuestro seguimiento.

Posiblemente el estudio que mejor describe la historia natural y la **mortalidad** de los pacientes de HTP sea el registro del NIH (National Institutes of Health) (211) que recogió 194 pacientes con HTP primaria en 32 centros entre 1981 y 1985 antes de la posibilidad de alguna terapia específica de esta enfermedad. En el se describía una supervivencia media de 2,8 años tras el

diagnóstico, con índices de supervivencia al año de 68%, a los 3 años de 48% y a los 5 años de 34%. Otras series demuestran resultados similares en HTP idiopáticas no tratadas (236-238).

Sin embargo hay que tener en cuenta que esa serie se refiere únicamente a la etiología entonces llamada primaria y sin tratamientos específicos. En estudios posteriores que abarcan más etiologías y más avances terapéuticos, como el Registro francés realizado entre 2002 y 2003 (52), se describe una supervivencia al año de 88,4% en la cohorte de incidencia (121 pacientes) y 89,3% en un grupo de 56 pacientes con etiología idiopática, familiar y asociada a anorexígenos. Más elevada que la calculada mediante la ecuación propuesta por el NIH (71,8%)(104).

En otro estudio retrospectivo de pacientes con HTP realizado en nuestro medio entre 1995 y 2005 por Pascual I (210) de los 400 pacientes iniciales, se pudo completar el seguimiento en 332 pacientes. De este total, al cabo de un seguimiento medio de $38,8 \pm 24$ meses, habían fallecido el 63,6% de los pacientes. Esto supone una mortalidad más alta que la descrita en nuestro estudio, si bien nuestra muestra incluye pacientes de edad inferior a 75 años, en contraste con el citado estudio, en el que los pacientes no eran seleccionados. Además las mejoras en áreas de diagnóstico y tratamiento que se ha producido en los últimos años pueden influir en estos resultados.

Teniendo en cuenta que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HTP hasta el fallecimiento de nuestros 6 pacientes fue de 32, 64, 12, 2, 1 y 59 meses respectivamente, se obtiene un tiempo medio de supervivencia desde el diagnóstico al fallecimiento de 28,3 meses (2,4 años), similar a las descritas, aunque con las diferencias metodológicas ya indicadas.

Respecto a la etiología de los pacientes con HTP fallecidos, diferentes estudios atribuyen un peor pronóstico a la etiología asociada a enfermedades del tejido conectivo y VIH e intermedia a la hipertensión portopulmonar, mientras que enfermedades cardíacas congénitas asociadas a HTP tienden a tener mejor pronóstico (172). Nosotros no disponemos de un número de casos suficientemente amplio para poder respaldar esos datos, si bien la etiología

valvular presente en 2 de los fallecidos es también la más frecuentemente diagnosticada en nuestro estudio y muchas de las series sobre HTP no la incluyen por lo que resulta difícil compararlo.

Si se aprecia de forma significativa que la mortalidad es más frecuente en presencia de clínica de insuficiencia cardiaca derecha (p 0,032) lo cual concuerda con otras publicaciones (239).

5.2.3.2.- Pruebas realizadas:

5.2.3.2.1.- Datos electrocardiográficos.

El ECG puede sugerir hipertensión pulmonar si se observa hipertrofia ventricular derecha y/o sobrecarga del ventrículo derecho y/o bloqueo de rama derecha y/o signos de crecimiento de la aurícula derecha.

Sin embargo, el ECG tiene una sensibilidad del 55% y una especificidad de tan sólo el 70%. Es por esto que el ECG no puede ser considerado como la herramienta óptima para la detección de hipertensión arterial pulmonar significativa. Por tanto, la presencia de un electrocardiograma normal no excluye el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar severa.

Según las Guías Europeas (71) la hipertrofia ventricular derecha en el ECG está presente en el 87% y la desviación del eje a la derecha en el 79% de los pacientes con hipertensión arterial idiopática.

En un estudio realizado por Bossone y colaboradores en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, se encontraban en ritmo sinusal el 98%, bloqueo completo de rama derecha únicamente el 4% y criterios de hipertrofia ventricular derecha según la OMS el 48% y alteraciones de la repolarización incluyendo inversión de la onda T y depresión del segmento ST, en precordiales derechas alrededor del 40% (240).

En una serie llevada a efecto por Johnson y colaboradores en pacientes

con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares. Este grupo encontró que de los que presentaban bloqueo de rama derecha ninguno tenía cifras de presión arterial pulmonar inferior a 30 mm Hg. Para estos, la presencia de alteraciones en la repolarización y patrón de bloqueo incompleto de rama derecha en el grupo de presión pulmonar inferior a 30 mm Hg en reposo era variable y se discute su relevancia, dado que puede considerarse también como una variante de la normalidad en corazones que tengan cierta dextrorrotación (241)

Walker y colaboradores aportaron un trabajo acerca de la correspondencia del 20% entre los datos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda y su correspondencia con los hallazgos macroscópicos en la autopsia (242).

En nuestro estudio, el 13,8% tenían bloqueo completo de rama derecha y el 19% bloqueo completo de rama izquierda, presentaban criterios de hipertrofia ventricular derecha el 15,5% y alteraciones en la repolarización en las derivaciones precordiales derechas el 46,6%. Los pacientes de nuestra muestra con hipertrofia ventricular derecha y los pacientes con alteraciones en la repolarización en precordiales derechas se asociaban a mayores valores de PAP (p 0,018 y p 0,032 respectivamente). Esto está en la línea de lo publicado por estos trabajos recién citados.

La fibrilación auricular se trata de un problema clínico cada vez más común y cuya prevalencia está aumentando. Además, la fibrilación auricular a menudo está relacionada con la insuficiencia cardiaca. Esta arritmia forma parte de la familia de las taquiarritmias auriculares y ahí ha sido caracterizada y ubicada en 2003, por el Panel de expertos del Working Groups on Arrhythmias and Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Dentro de esta superfamilia, sus miembros están íntimamente relacionados de modo que, aunque de modo individual, pueden coexistir varias en un mismo paciente (243).

La incidencia de fibrilación auricular en la población global se dobla en cada década de la vida adulta y alcanza la cifra de 2 á 3 casos nuevos por cada 1000 habitantes y año, entre las edades de 55 y 64 años y 35 nuevos casos entre las edades de 85 a 94 años. Esta arritmia supone un factor de riesgo independiente para la muerte con un riesgo relativo después de haber ajustado según el resto de factores de riesgo conocidos de 1,5 para los hombres y 1,9 para las mujeres. En los pacientes que además presentan disfunción ventricular izquierda, la presencia de fibrilación auricular incrementa el riesgo de muerte por insuficiencia cardiaca (244).

En nuestra serie el 53,4% de los pacientes presentaron en algún momento fibrilación auricular y el 1,7% flúter auricular. Consideramos que se trata de una proporción muy relevante de la muestra y que eso asociado a la importante repercusión clínica que ya ha sido analizada, les conferiría a priori un peor pronóstico.

Creemos que la presencia de fibrilación auricular en un porcentaje tan elevado es explicable por diferentes motivos:

En aquellos pacientes cuya patología es predominantemente de corazón izquierdo, ya sea por sobrecarga de presión o de volumen, el desarrollo de esta arritmia habla a favor de una tendencia de la cámara auricular, de baja presión, a adaptarse para tratar de compensar la sobrecarga a la que se ve expuesta. De este modo, la fibrilación auricular es la traducción funcional de este hecho, que posteriormente se tornará en sustrato orgánico con la dilatación la auricular. El aumento de la presión venosa pulmonar es la próxima consecuencia de lo expuesto.

En los pacientes que llegan al estadio de hipertensión pulmonar a través de la vía del corazón derecho, la fibrilación auricular es una de las primeras manifestaciones de la progresión del daño generado y de la afectación asociada del corazón izquierdo. Por otro lado, es ampliamente conocida la relación entre arritmias auriculares y patología respiratoria tanto crónica como aguda. Así, el empeoramiento de la función respiratoria, unido a los

tratamientos broncodilatadores, puede favorecer la aparición de fibrilación auricular, pero también la caída en fibrilación auricular puede desencadenar disnea, por la disminución en el gasto cardiaco que ocasiona.

5.2.3.2.2.- Datos ecocardiográficos.

Debido a la sobrecarga de las cavidades derechas, muchos de los pacientes con hipertensión pulmonar severa muestran cavidades derechas dilatadas, hipertrofia ventricular derecha y reducción de la función global del ventrículo derecho (245).

En la dinámica contráctil se puede observar un temblor sistólico a nivel del septo interventricular y con un cociente entre el grosor del septo interventricular y el de la pared posterior ventricular izquierda mayor que 1, como respuesta al incremento de presión en las cavidades derechas. El derrame pericárdico y la insuficiencia mitral, asociada o no a prolapso, también se han descrito en estos pacientes (246).

La insuficiencia tricúspide puede ser consecuencia de la dilatación del anillo valvular, de la desestructuración de la geometría del ventrículo derecho y del desplazamiento apical de las cuerdas tendinosas tricuspídeas. También se detecta insuficiencia pulmonar en grado significativo (247).

La importancia del Doppler color radica en la detección de insuficiencia tricúspide y su pico máximo de velocidad, así como el tiempo de aceleración en el tracto de salida del ventrículo derecho que presenta importante correlación con la presión arterial pulmonar sistólica y media. La velocidad pico diastólica temprana y la velocidad diastólica final de la regurgitación pulmonar correlacionan con la presión arterial pulmonar media y con la presión final diastólica en la arterial pulmonar.

Para Bossone, muchos de los pacientes al diagnóstico presentan como mínimo moderada insuficiencia tricúspide y presión arterial pulmonar sistólica \geq

60 mm de Hg (83). Al analizar en ese estudio, el tiempo de aceleración pulmonar (TAP) en el tracto de salida del ventrículo derecho mediante Doppler color, a menudo es menor de 100 msg, lo que revela una PAP media anormal. En nuestra población, el 79,1% de los pacientes tenía un TAP inferior a 100 msg, y el 60,5% lo tenía inferior a 75 msg. Asimismo se observan correlaciones estadísticamente significativas inversas de la PAP sistólica, con el TAP, y correlaciones directas con la velocidad máxima de la IT, el gradiente VD-AD que concuerdan con lo anteriormente explicado.

Como consecuencia de la interacción ventrículo derecho / ventrículo izquierdo, se puede detectar disfunción diastólica ventricular izquierda caracterizada por una marcada dependencia de la contracción auricular para el llenado ventricular. Como consecuencia directa de este fenómeno, la caída en fibrilación auricular es peor tolerada en estos pacientes (248). En nuestro estudio, 11 pacientes presentaban un índice E/A menor de 1.

Los parámetros ecocardiográficos considerados de relevancia pronóstica en la HTP son el derrame pericárdico, tamaño de la aurícula derecha, índice de excentricidad del VI y el índice (Tei) del ventrículo derecho por Doppler (249,250)

En nuestro estudio sólo tres pacientes (5,3%) tenían un derrame pericárdico superior a 10 mm de espesor total.

Nos llamó la atención que en nuestra serie, una población marcada por la severidad de la hipertensión pulmonar mostrada, en el estudio ecocardiográfico apenas se miden parámetros de cavidades derechas, en este sentido únicamente 27 pacientes tenía realizada la determinación del diámetro telediastólico de ventrículo derecho (DTDVD), la media fue de $30,7 \pm 12,5$ y El 18,5% de los pacientes presentaba un DTDVD igual o superior a 40 mm.

Los parámetros ecocardiográficos también han sido tenidos en cuenta para monitorizar la eficacia de estrategias terapéuticas específicas. Por ejemplo

Galié y colaboradores evaluaron la eficacia del tratamiento con bosentán sobre la función ventricular derecha e izquierda mediante ecocardiografía y Doppler (81).

	Corazón derecho	Corazón izquierdo
2D y M	<ul style="list-style-type: none"> -Hipertrofia ventricular derecha. -Dilatación ventricular derecha. -Disfunción sistólica ventricular derecha. -Patrón septal de sobrecarga de presión ventricular derecha. -Dilatación auricular derecha. -Dilatación de arteria pulmonar. -Movimiento septal interauricular de derecha a izquierda. 	<ul style="list-style-type: none"> -Reducción del volumen final diástolico en el ventrículo izquierdo. -Reducción del volumen final sistólico en el ventrículo izquierdo. -Incremento de grosor septal interventricular. -Grosor septal interventricular / grosor pared posterior > 1.
Doppler	<ul style="list-style-type: none"> -Insuficiencia tricúspide. -Insuficiencia pulmonar. -Incremento presión sistólica pulmonar. -Tiempo de aceleración tracto de salida ventrículo derecho < 100 msg. 	<ul style="list-style-type: none"> -Cociente E / A < 1.

Tabla 44.- Hallazgos ecocardiográficos en la hipertensión arterial pulmonar (251).

En un estudio llevado a cabo por McQuillan y colaboradores, sobre una muestra de 15596 ecocardiogramas considerados como normales realizados sobre sujetos sanos, detectaron 69% de insuficiencia tricúspide y también detectaron que la PSAP iba incrementándose progresivamente en los 9 años que duró el estudio siendo la media 29 mm de Hg. En la medida de las dimensiones se tenía en cuenta la presencia o ausencia de insuficiencia tricúspide asociada, de modo que se establecían dos grupos diferentes (74).

Hemos creído que este estudio podría servirnos como referencia “normal” para comparar nuestros datos, dada la amplitud de esta muestra y al haber sido realizado sobre sujetos sanos con corazones en teoría normales.

En la muestra de McQuillan de pacientes con insuficiencia tricúspide (10719 pacientes), aurícula izquierda 30,8±4,8 mm, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo 44,8±5,8 mm, septo interventricular (TIV) 8,3±1,6 mm,

pared posterior (PP) $8,3 \pm 1,5$ mm, diámetro aórtico $27,8 \pm 5,1$ mm y fracción de eyección $69,2 \pm 5,9\%$ (74).

En cambio, en nuestra serie, el 40% de los pacientes presentaba un diámetro transversal de la aurícula izda igual o superior a 50 mm con una media de $46,7 \pm 11,31$ mm. El 3,5% de los pacientes presentaba un TIV igual o superior a 15 mm (ver figura 15). La TIV medio fue de $10,46 \pm 3,21$ mm. El valor medio de PP fue de $9,75 \pm 2,04$ mm y el 3% de los pacientes presentaba una PP igual o superior a 15 mm. La fracción de eyección fue de media $56,6 \pm 14,17$.

Consideramos que estos hallazgos, muestra de una marcada dilatación de cavidades, sugieren que nuestra población tiene una patología estructural cardiaca muy evolucionada en general, quizás debido al retraso en el estudio de estos pacientes.

En este mismo estudio, McQuillan, encuentra que la presión sistólica de la arteria pulmonar se correlacionaba con la edad ($r=0,25$), con el índice de masa corporal ($r=0,19$), con el grosor del septo interventricular ($r=0,18$), con el grosor de la pared posterior ($r=0,18$), con el diámetro aórtico ($r=0,13$), con el diámetro de la aurícula izquierda ($r=0,11$) y con la fracción de eyección ($0,06$), todos con $p < 0,001$ (74). Nosotros no hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre estos parámetros, aunque quizás nuestro tamaño muestral influya en este hecho.

Al realizar Maquillan, el análisis de regresión lineal múltiple, eran la edad, el índice de masa corporal, el sexo masculino, el grosor de la pared posterior y la clase funcional las variables que componían el mejor modelo predictivo para la presión sistólica en la arteria pulmonar ($R^2=0,12$, $p < 0,001$).

En este estudio la edad se mostró como el más robusto predictor de la presión sistólica en la arteria pulmonar, de modo que se describía un incremento cercano a 1 mm de Hg por cada década.

La presión sistólica en la arteria pulmonar era significativamente superior en varones que en mujeres, a diferencia de lo expresado en otros artículos. Nuestro estudio muestra una media de PAP algo más elevada en mujeres ($64,9$ versus $62,3$ mmHg en varones) aunque no de forma significativa. Además el

grosor del septo interventricular y el de la pared posterior se asociaban de modo independiente con la presión sistólica en la arteria pulmonar.

Dado que la obesidad suele asociarse con un mayor gasto cardiaco, esta puede ser la explicación de que la presión sistólica en la arteria pulmonar se asocie con el índice de masa corporal en diferentes estudios (252).

Abramson y colaboradores llevaron a cabo un trabajo con 108 pacientes con miocardiopatía dilatada, estudiando cómo la hipertensión pulmonar se comportaba como predictor independiente de mortalidad y morbilidad.

En esta serie aproximadamente el 25% de los pacientes presentaban velocidad de regurgitación tricúspide alta (mayor de 2,5 m/s) y aproximadamente el 75% presentaban velocidad baja (menor o igual a 2,5 m/s). La mortalidad después de los 28 meses de seguimiento fue del 57% en los pacientes de mayor velocidad de regurgitación tricúspide, frente al 17% en los que no la presentaban. La hospitalización fue del 75% y del 26% respectivamente (253).

En nuestra población sólo cumplen criterios medios de dilatación ventricular una pequeña proporción de los pacientes, pero creemos que sí son comparables con la muestra de Abramson.

El diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) medio fue de $52 \pm 9,75$ mm y el 21,8% de los pacientes presentaba un DTDVI igual o superior a 60 mm. El 6,6% de los pacientes presentaba una FEy inferior a 30%, y un 27,2% adicional la tenían entre un 30 y un 50%.

El 60% de nuestros pacientes presentaron insuficiencia tricúspide igual o superior a grado III de severidad y la muestra tenía velocidad de regurgitación tricúspide media muy alta $3,58 \pm 0,73$ m/s; Se considera que puede haber HTP cuando la velocidad de regurgitación tricúspídea es mayor de 2,8 m/s, valor que equivale aproximadamente a una PSAP superior a 36 mmHg. Debe tenerse en cuenta que dicho valor aumenta de forma fisiológica con la edad (37). Indudablemente según los hallazgos de Abramson aplicados

a nuestra población muestral condiciona un pronóstico poco halagüeño.

En nuestro trabajo creímos conveniente realizar un estudio de las correlaciones paramétricas (de Pearson) entre todas las variables ecocardiográficas estudiadas, y dos variables ecocardiográficas: el DTDVD y la PAP, por ser aquella que más se aproximaban a los parámetros de severidad establecidos.

Hallamos correlaciones estadísticamente significativas inversas del DTDVD, con el TAP, y correlaciones directas con la velocidad máxima de la IT y el gradiente VD-AD

Por otro lado, encontramos correlaciones estadísticamente significativas inversas de la PAP, con el TAP, y correlaciones directas con la velocidad máxima de la IT y el gradiente VD-AD .

Llama la atención la ausencia de correlación significativa entre la PAP y el DTDVD, ya que es ampliamente reconocido que mayores cifras de PAP se relacionan con mayores diámetros de VD. Esto podría deberse a que al ser la PAP sistólica un dato específico pero poco sensible y al disponer de un tamaño muestral reducido, no se consiga significación estadística. Sin embargo otro parámetro más sensible de severidad de HTP que es el TAP si muestra significación.

5.2.3.2.3.- Datos hemodinámicos:

El cateterismo del corazón derecho es el estándar de referencia para establecer el diagnóstico y tipificación de la hipertensión pulmonar.

Este procedimiento permite cuantificar el grado de severidad, la repercusión hemodinámica sobre el ventrículo derecho y la reserva vasodilatadora. El perfil hemodinámico constituye el mayor determinante pronóstico en el marco de la hipertensión pulmonar.

Según las diferentes guías publicadas (70-72,117), su realización está indicada en el diagnóstico de todos los pacientes con hipertensión arterial

pulmonar o hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica (categorías I y IV de la clasificación de Venecia). En otras circunstancias su realización está justificada si de sus resultados se derivara un cambio en la situación clínica del paciente o del tratamiento. En pacientes con PSAP <50 mmHg estimada por ETT se deberá individualizar la decisión en función de la edad, el fundamento de la sospecha clínica y la comorbilidad.

En los pacientes con HTP asociada a cardiopatía izquierda, la elevación de la PSAP en el ecocardiograma no constituye per sé una indicación de estudio hemodinámico. El cateterismo derecho se realizará cuando haya dudas diagnósticas sobre si la hipertensión detectada en el ETT es precapilar ó asociada a enfermedad cardiaca izquierda (postcapilar), generalmente pacientes con función sistólica normal y únicamente disfunción diastólica de VD (117).

Asimismo en pacientes con HTP asociada a enfermedad respiratoria tampoco es necesario el estudio hemodinámico pulmonar, excepto en los casos en el que el valor de la PSAP estimado por ETT sea desproporcionadamente elevado (>55 mmHg) en relación con la gravedad de la enfermedad respiratoria y se considere que la HTP puede constituir un proceso concomitante, potencialmente tributario de tratamiento específico (117).

En nuestra muestra, no se hizo estudio hemodinámico a todos los pacientes. Este hecho queda respaldado por las recomendaciones de las guías al respecto anteriormente comentadas. Se realizaron estudios hemodinámicos en 82,8% de los pacientes (n=48), lo cual contrasta con el 12% referido por Pascual (210) en un estudio entre 1995 y 2005 en el mismo entorno poblacional, reflejo posiblemente de los avances diagnósticos de los últimos años.

Sin embargo, sólo en 7 casos (14,6%), se realizó test de vasorreactividad siendo positivo únicamente en dos ocasiones (28,6%). Esto podría explicarse en parte porque muchos estudios hemodinámicos fueron realizados en el

contexto de valoración valvular y/o coronaria y pocos por estudio específico de HTP. El estudio más extenso efectuado al respecto (254) demostró un porcentaje de respuesta del orden de 12%, algo inferior al nuestro y muy inferior a las cifras históricas de 20-30% (134).

Los tratados clásicos de medicina cardiovascular refieren valores de presión media en la arteria pulmonar de 9-19 mmHg, habiendo sido descritas variaciones en sujetos en reposo (de 6 á 45 años de edad) de PAP media de 14 ± 3 mmHg. Se acepta de modo general que la PAP media se incrementa de forma atenuada con la edad de modo que con edades de 60-83 años se postulan cifras de hasta 16 ± 3 mm de Hg (255).

En nuestra serie la PAP media fue superior a 25 mm de Hg en el 93,5% de los pacientes en que se estudió este parámetro.

La causa, el perfil y el tipo de la hipertensión pulmonar influyen de modo notable en la condición hemodinámica del problema. En este sentido, algunos autores proponen que en la hipertensión pulmonar debida a EPOC o a fallo cardiaco se alcanzan cifras de presión menores que aquellas debidas a hipertensión pulmonar idiopática o a tromboembolia pulmonar crónica. Quizás este dato explique unas cifras de PAP media menores en nuestra muestra respecto a otros estudios con distinta distribución de etiologías (52, 211,216,217). No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a cifras de PAP en distintas etiologías, aunque de nuevo el tamaño muestral pueda influir en este hecho.

La presión de enclavada supone la mejor aproximación a la presión capilar pulmonar y aporta información de la situación presiva en la aurícula izquierda, que supone la transmisión directa de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, siendo de máxima utilidad en las situaciones de incremento de la resistencia venosa pulmonar, para filiar las etiologías debidas a disfunción de las cámaras izquierdas (256).

En sujetos normoxémicos y sanos existe una diferencia de presión entre la

PAP media y la PAP enclavada que se estima en 5-9 mm de Hg. La presión pulmonar de enclavamiento permite diferenciar entre hipertensión pulmonar arterial (PAP enclavada <15 mm de Hg) y venosa (PAP enclavada \geq 15 mm de Hg).

La determinación hemodinámica de la PAP media, PAP enclavada y gasto cardiaco permiten el cálculo del índice de resistencia pulmonar ($RVP = \frac{PAP \text{ media} - PAP \text{ enclavada}}{GC}$) que en condiciones normales se encuentra entre 0,5 y 1,7 Unidades Wood.

El índice de resistencia pulmonar ($IRVP = \frac{\text{Gradiente transpulmonar} (PAP_{\text{media}} - PAP_{\text{enclavada}})}{\text{Índice cardiaco}}$) aumenta de forma significativa con la edad. De modo que el límite superior establecido en sujetos sanos va desde 2,8 WUm^2 en edades de 6-10 años, a 3,2 WUm^2 en edades de 32-45 años y a 4,6 WUm^2 en edades de 60-83 años. En los escasos pacientes en los que se determinaron estos parámetros ($n=6$) la media de IRVP fue de $11,27 \pm 5,86 WUm^2$.

En los casos en los que la PAP de enclavamiento no se puede obtener, se calculan la resistencia periférica total ($\frac{PAP \text{ media}}{\text{gasto cardiaco}}$) y el índice de resistencia periférica total.

En el contexto de la hipertensión pulmonar, se describen determinados parámetros como indicadores de disfunción ventricular derecha, tales como la disminución del gasto cardíaco, el aumento de la presión auricular derecha media y el incremento en la presión telediastólica del ventrículo derecho.

A pesar de que existen ligeras variaciones en función de cada laboratorio y del tipo de catéter empleado, se consideran como valores normales de presión en aurícula derecha < 6 mm de Hg y en el ventrículo derecho < 8 mm de Hg. Son parámetros diagnósticos de disfunción derecha presiones en aurícula derecha de \geq 8 mm de Hg y telediastólica en ventrículo derecho \geq 12 mm de Hg (255). En nuestra muestra el 48,3% presentaba presión auricular derecha \geq 8 mm de Hg y el 23,1% presión telediastólica del ventrículo derecho \geq 12 mm de Hg de los que tenían realizado cateterismo

Como mecanismo de compensación se describe la hipertrofia del ventrículo

derecho que no hace sino disminuir su compliance y aumentar la presión telediastólica en esa cavidad y retrógradamente en la aurícula derecha merced a la regurgitación tricúspidea.

Los incrementos bruscos del flujo pulmonar, por ejemplo con el ejercicio, son mal tolerados cuando las cavidades izquierdas ya tienen unas presiones de llenado elevadas, pues empeora la una situación basal de hipertensión venosa pulmonar. Es la disminución en las presiones de llenado izquierdas la que verdaderamente mejora el cuadro. En nuestra serie el 77,4% de los pacientes a los que se realizó la prueba tenían presión capilar pulmonar ≥ 15 mm Hg. Esto se explica por el alto porcentaje de pacientes con enfermedad de corazón izquierdo en nuestro estudio, a diferencia de la mayoría de muestras publicadas, en las que esta presión elevada supone un criterio de exclusión (216,217).

La elevación basal de la PAD (>10 mmHg) y de la PAP medias (>55 mmHg), así como un gasto cardiaco $<2,1$ l/min y una saturación venosa inferior a 63%, permiten identificar a los pacientes con HTP idiopática con peor pronóstico (104).

De este modo, el cálculo del gasto cardiaco resulta importante de cara a comportarse como elemento que también condiciona el pronóstico. En los pacientes de nuestra muestra a los que se estudió este parámetro se encontró una media de $4,1 \pm 1,6$ l/min, objetivando un índice cardiaco $<2,1$ l/min/m² en el 45,8%.

La correlación entre las mediciones de la PAPS mediante ecocardiografía o hemodinamia es variable, como ha sido comunicado en la literatura, encontrando estudios con cifras mayores por ecocardiografía (210) y otros con cifras superiores por estudio hemodinámico (216).

En nuestro estudio se realizó correlación entre la presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP) medida por ecocardiografía y por estudio hemodinámico: La presión sistólica de la arteria pulmonar fue de media

63,64±20,45 medida por ecocardiograma y de 66,5±22,5 medida en estudio hemodinámico. La correlación entre ambas variables fué de 0,476 (p=0,008). Esta notable correlación que hemos encontrado, puede deberse a una realización de ambas pruebas cercanas en el tiempo, valorando el mismo momento de la enfermedad, aunque siempre puede influir la variabilidad interobservador, especialmente en el ETT.

5.2.3.2.4.- Estudio genético:

Clásicamente se describía un porcentaje entorno al 40% de presencia de mutaciones en el gen BMPR2 para pacientes con HTP familiar y entorno un 10-15% para la HTP idiopática (56). Actualmente usando técnicas de MPLA (Multiplex ligation dependent probe amplification) esos porcentajes han aumentado hasta 70% para la etiología familiar y superiores al 15% para la idiopática (j, l). En un estudio reciente Roberts et al mostró que en un 6% de 106 niños y adultos que habían tenido enfermedad cardiaca congénita existían mutaciones en el gen BMPR2 (63). También se han descrito mutaciones mucho menos frecuentes en otros genes, como la que afecta al receptor ALK1 (Activine Like Kinase Type-1) en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (65) y otras que afectan al receptor (HTR2B) y transportador de la serotonina (SLC6A4), canales de potasio (KCNA5), canales de calcio (TRPC6) y angioproteína 1 (ANGPT1) (50).

Sin embargo no se han descrito estas mutaciones en pacientes con HTP asociada a la infección por VIH, a hipertensión portal, o enfermedades del colágeno (60)

La tasa de mutaciones del gen BMPR2 en la población general no se conoce, aunque parece ser muy baja dado que no se han encontrado mutaciones entre varios cientos de controles (64)

En nuestro centro se realizan algunos estudios genéticos en relación con enfermedades congénitas como el Síndrome de Cornelia o el Síndrome de

Noonan pero ninguno en relación con la HTP.

Es por todo esto que decidimos completar el estudio de nuestros pacientes con el estudio genético del gen más frecuentemente relacionado con esta enfermedad. Dado el gran número de potenciales mutaciones del gen BMPR2 (se han descrito 144) (59) el screening para buscarlas es más eficiente en un paciente con HTP familiar o idiopática, a no ser que se trate de una mutación específica en una familia en la que se busquen sujetos afectados(23).

No hemos encontrado ninguna mutación de las 144 descritas (59) lo cual puede ser lógico dado el bajo número de pacientes estudiados (sólo 10, de los 58 de la muestra, de los cuales 7 tenían etiología idiopática, 1 familiar, otro paciente inicialmente catalogado como idiopática pero que resultó ser una disección de la arteria pulmonar en una paciente portadora de una CIA en la infancia y otro en el que su patología valvular no explicaba su HTP. Además no disponemos de técnicas de MPLA que se han asociado a mayores porcentajes de mutaciones encontrados.

Si se han detectado 2 polimorfismos de los 24 descritos en la literatura hasta la actualidad (59) como relacionados con la HTP, aunque también se encuentran en pacientes no afectados por la enfermedad. Estos son el polimorfismo exónico en heterocigosis c. 2811G>A, R937R en el paciente 10 y el polimorfismo intrónico también en heterocigosis c.529+64C>T en el paciente N° 8. El primero de ellos se encuentra en el exon 12 y tiene una frecuencia alélica del 14%. Fue descrito por primera vez por Machado et al en 2001 (257) y posteriormente también en 2004 por Morisaki et al en otra serie con 34 pacientes japoneses (4 con HTP familiar y 30 esporádicos) (258).

El segundo polimorfismo se encuentra en el intron 4, tiene una frecuencia de 1,2% y también fue descrito por primera vez por Machado et al en 2001 (257).

Parece importante destacar el no haber encontrado ninguna mutación en el caso de HTP familiar, ya que parece tener clara relación genética.

Se trata de un caso con dos hermanos fallecidos por HTP a edad temprana, uno

de ellos llegó a ser trasplantado de pulmón por este motivo y al menos dos casos sospechosos entre los antecedentes familiares ya fallecidos. A esta paciente se le había realizado un estudio genético del gen BMPR2 mediante sscps hace 3 años en Barcelona sin encontrar mutaciones en esa ocasión. Nosotros complementamos el estudio mediante secuenciación y tampoco encontramos mutación. Es posible que este caso pertenezca al aproximadamente 30% de los pacientes con HTP familiar en los que no se encuentra mutación con las técnicas actuales en el gen BMPR2 (59) y que la mutación se encuentre localizada en otro de los genes anteriormente descritos. Un extenso estudio de las mutaciones de las regiones intrónicas y reguladoras, y variaciones que pueden afectar a la expresión del RNAm podrían ayudar a completar el papel del BMPR2 en la etiología de la HTP (59).

5.2.4- Segunda visita.

5.2.4.1- Datos clínicos

En los últimos años han sido revisados importantes marcadores pronósticos entre los que se incluyen los síntomas (como los valorados por la clase funcional), la tolerancia al ejercicio y datos hemodinámicos (172). Tres variables permitieron establecer una ecuación para valorar el pronóstico: la presión de la aurícula derecha, la presión arterial pulmonar media y el índice cardiaco (104). En la tabla 45 se exponen datos clínicos y hemodinámicos de nuestro estudio y otros publicados en relación con la HTP. La mayoría de estas variables pronósticas están en relación con la función del VD. En el registro NIH la supervivencia media entre los pacientes en clase funcional I y II era cercana a los 6 años, versus 2,5 años para pacientes con clase funcional III y sólo 6 meses para pacientes con clase funcional IV (104).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuesta en Evian es una adaptación del sistema de la NYHA para la HTP y muchos especialistas se refieren a ambas clasificaciones, que son prácticamente idénticas, como clasificación funcional NYHA/OMS, usándolas indistintamente (71, 259). Además de estas existen otros tipos de valoración funcional como la propuesta en el estudio CAMPHOR (107), que consiste en una encuesta que valora escala de síntomas, funcional y de calidad de vida que ha sido recientemente validada (108).

Asimismo dos largas series prospectivas han confirmado la importancia de la clase funcional como variable pronóstica, incluso durante el tratamiento (141, 199).

La mayoría de los estudios publicados, se refieren a la clase funcional en el momento del diagnóstico de la HTP, siendo con frecuencia pacientes con etiología idiopática o familiar y menos frecuentemente con otras causas. Los porcentajes de pacientes en clase funcional avanzada son altos en esos

pacientes que aún no han iniciado tratamiento (52,216) (75% en clase III o IV al diagnóstico en el Registro Francés ó 72,4% en una serie americana).

El modo de inclusión en nuestro estudio ha sido a través del diagnóstico ecocardiográfico de HTP. y que en algunos casos están en tratamiento con fármacos específicos para la HTP, por lo que resulta difícil la comparación. Además hay otro grupo de pacientes que son diagnosticados durante nuestro seguimiento y no llevan tratamientos relacionados con la HTP. De estos últimos, algunos han sido diagnosticados durante su estancia en el Servicio de Medicina Intensiva al cual pertenezco.

Aun así, el porcentaje de pacientes en clase funcional avanzada III o IV en la primera visita resulta elevado (47%). Esto puede estar relacionado en parte por el elevado número de pacientes con valvulopatías en grado avanzado unido a los pacientes de nuevo diagnóstico sin tratamiento.

El 24,1% de los pacientes (n=14) mejoraron de clase funcional de la primera a la segunda visita, encontrando un número significativamente menor de pacientes en clase funcional III o IV en la segunda visita (p 0,003).

Estos datos pueden explicarse por el inicio de tratamientos específicos para HTP en algunos pacientes o la solución o mejora de la causa de la HTP como podría ser el recambio valvular, que se realizó en 5 ocasiones durante nuestro seguimiento o el tratamiento del hipertiroidismo.

Aunque Diferentes estudios muestran la mejora de la clase funcional tras inicio de tratamientos (164,166-171, 184-189), no hemos encontrado que el inicio de ningún tratamiento específico de HTP se asocie de forma significativa a una mejora de la clase funcional. Sin embargo se observa una tendencia a la mejora en el inicio de tratamiento con sildenafil (p 0,085). Posiblemente estos datos estén influenciados por el bajo número de tratamientos específicos registrados, y sean necesarios estudios y seguimientos más amplios para demostrar esa tendencia.

Si se ha demostrado que la presencia de una clase funcional NYHA III

o IV se relaciona de forma significativa con una distancia caminada inferior tanto en el primero como en el segundo test de los 6 minutos (p 0,002 y 0,016 respectivamente) y con un consumo de O₂ más bajo (p 0,09 y 0,016 respectivamente) como cabría esperar y como también muestran otros estudios (52,108).

Asimismo se observa un aumento en los metros caminados cuando mejora la clase funcional NYHA de la primera a la segunda visita (p 0,002).

Tabla 45: datos clínicos y hemodinámicos de diferentes estudios de HTP

DATOS CLÍNICOS Y HEMODINÁMICOS DE ESTUDIOS DE HTP					
	HCU Lozano Blesa (Ridruejo)	REGISTRO NIH (Rich et al)	REGISTRO FRANCES (Humbert et al)	REGISTRO CHILE (Zagolin et al)	REGISTRO PHC (Thenappan et al)
NUM DE CASOS	58	187	674	29	578
MULTICÉNTRICO	NO	SI	SI (17 hosp)	NO	SI
PERIODO	JUN 06- ENERO 08	1 JUL 1981 -30 SEPT 1985	OCT 02 –OCT 03	JUNIO 03 –MARZO 05	2004-2006 (recoge 1982-2006)
TTOS.ESPECIFICOS PARA HTP	SI ALGUNOS	NO	NO	NO	SI
EDAD MEDIA	63,88 ± 11,8	36,4 ± 15	50 ± 15	40,5 ± 14	48 ± 14
PORCENTAJE MUJERES	55,2%	63,1%	65,3 %	86,2 %	77 %
NYHA III-IV	47 %	71 %	75 %	72,4 %	80 %
DISTANCIA TEST SEIS MIN.	386,6 ± 128	—	329 ± 109	377,88 ± 113	289 ± 186
DATOS HEMODINÁMICOS:					
-PAD (mmHg)	9,4 ± 5,94	9,7 ± 6	8 ± 5	8,07 ± 6,5	11 ± 7
-PAP sist (mmHg)	66,5 ± 22,5				
-PAP (mmHg)	42,1 ± 12,81	60 ± 18	55 ± 15	59,4 ± 12	52 ± 14
-PAP enclavada (mmHg)	23,3 ± 9,47		8 ± 3		
-IC (L/min/m2)	2,4 ± 0,86	2,3 ± 0,9	2,5 ± 0,8	2,57 ± 0,88	2,3 ± 0,9
-IRVP (U W)	11,27 ± 5,86	26 ± 14	20,5 ± 10,2	22,48 ± 10,69	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	PAP sistólica>60 mmHg en ecocardiograma	PAPm> 25mnHg o> 30 mnHg en reposo en cateterismo dcho. sólo incluye HTP idiopática y familiar Excluye el resto	PAP m>25 mnHg en reposo PCP< 15 en cateterismo dcho. Se excluyen pacientes con patología pulmonar severa (FEV1<60%; CVF<60%) y enfermedad cardiaca no congénita.	PAPm> 25mnHg en reposo o > 30 mnHg en ejercicio en cateterismo dcho en ausencia de enfermedad parenquimatosa pulmonar o cardiaca izquierda	PAPm> 25mnHg en reposo o > 30 mnHg en ejercicio en cateterismo dcho en pacientes del grupo I de HTP. Se excluyen pacientes con PAP enclavada>15 mmHg, enf. Pulmonar (FEV1/CVF<70%), enf.intersticial yTEP

5.2.4.2- Tratamientos

A pesar de los avances en el tratamiento de la HTP que se han producido en los últimos años, todavía es escasa la utilización de estos fármacos en la práctica diaria. Muchas veces su uso se inicia tras derivar al paciente a centros especializados en esta enfermedad, como demuestra el estudio PHC, con sólo 6% de pacientes en tratamiento previo específico de la HTP cuando son derivados al centro de referencia (217) (2,4% de pacientes en tratamiento con prostaciclina, 3,1% con antagonistas de la endotelina y 0,8% con inhibidores de la fosfodiesterasa).

La escasez de tratamientos específicos para HTP observada tanto al inicio como al final de nuestro estudio (12,06% y 13,8% respectivamente) puede ser una clara muestra de este hecho, especialmente si se compara con estudios de centros específicos como el registro CAMPHOR (108) que muestra elevados porcentajes de tratamiento (45% de pacientes en tratamiento con prostanoide, 32% con antagonistas de la endotelina y 45% con inhibidores de la fosfodiesterasa). Esto refleja la necesidad de un mejor conocimiento por parte de los médicos de esta enfermedad y sus tratamientos, así como un mejor estudio de la patología para poder establecer unas indicaciones claras y derivar si es necesario a estos pacientes a centros más especializados.

Por otra parte el hecho de que la mayoría de estudios incluyan sobre todo pacientes con HTP idiopática, familiar o el grupo I de la OMS con los tratamientos aplicados a esos grupos, hace difícil la comparación con nuestros datos. Ya que nuestro estudio incluye un alto porcentaje de pacientes valvulares o con patología respiratoria, que sólo estudios más recientes están valorando para la aplicación de esos tratamientos específicos.

Llama la atención el alto porcentaje de pacientes **anticoagulados** en nuestra muestra (el 79,3% había llevado alguna vez este tratamiento) en comparación con otras series como el registro PHC (28%)(V). Esto se explica

en gran medida además de la indicación para el tratar la HTP, por la alta frecuencia de pacientes valvulares con o sin prótesis y de arritmias que precisan de ese tratamiento.

Asimismo también destaca el alto número de pacientes con tratamiento **diurético, cardioprotectores y digoxina** también muy usados en este tipo de pacientes.

Un 10,4% de nuestros pacientes llevaba tratamiento con **O2** en la primera visita y hasta un 24% lo había llevado en alguna ocasión. Estos porcentajes pueden parecer elevados aunque si tenemos en cuenta la presencia de pacientes con patología pulmonar avanzada que excluyen otros estudios además de los pacientes de otras etiologías que llevan O2 por su HTP la cifra parece más concordante con el resto de estudios (217)

Los **antagonistas del calcio** son fármacos indicados en el tratamiento de la HTP cuando hay respuesta positiva en el test de vasorreactividad (recomendación clase I; nivel de evidencia C para la HTP idiopática y recomendación IIb; nivel de evidencia C para las formas asociadas de HTP). Además son fármacos frecuentemente utilizados en el tratamiento de la HTA o arritmias. En nuestro estudio se aprecia una frecuencia elevada de estos fármacos (41,4% en alguna ocasión y 27,5% en la primera visita) que no dista demasiado de la reflejada por otras publicaciones 32% (217). Sin embargo la mayoría de estos tratamientos no se debe a una respuesta positiva en el test de vasorreactividad, ya que fueron pocos los realizados (7) y sólo dos los respondedores, por lo que su uso se debe en gran medida a las otras indicaciones de estos fármacos (también frecuentes en nuestra serie) y posiblemente al tratamiento empírico de la HTP en otros, sin previa evaluación de la respuesta. Esto último también se describe en otras publicaciones (217).

sólo un pequeño porcentaje de nuestros pacientes 12,06% (n=7 pacientes) estaba con medicación específica para HTP en el momento de iniciar nuestro estudio, lo cual enfatiza el hecho de que esta es una enfermedad poco conocida y manejada por múltiples especialistas que con frecuencia no están familiarizados con los medicamentos específicos de la HTP. Este hecho se repite en otros estudios como el registro PHC que presentó un porcentaje entorno al 6%.(217) El alto coste de estos tratamientos, y la falta de evidencias clínicas en la inmensa mayoría de los pacientes con HTP severa no seleccionados pueden explicar estos datos.

Dentro de los **fármacos específicos** de HTP sólo en dos ocasiones fueron prostanoides y en los dos casos se trataba de iloprost inhalado, posiblemente por la facilidad de administración respecto a las otras prostaciclina. También en las dos ocasiones se trataba de un tratamiento combinado con sildenafil y bosentán en un caso y en el otro sólo con sildenafil.

Aunque en nuestro estudio se realizó 2 veces el test de los 6 minutos, este no sirvió en ocasiones para valorar la respuesta a tratamientos específicos para la HTP, ya que no existía un test previo al inicio del tratamiento y el paciente ya tomaba la medicación en nuestra primera visita. De ahí que sólo hemos podido valorar los casos en los que el tratamiento se inició tras la primera visita o se disponía de un test de los 6 minutos previo al inicio del nuevo tratamiento.

Así, se ha objetivado en nuestra muestra, que los pacientes que iniciaron tratamiento con sildenafil tras la primera visita mejoraron la distancia recorrida del primer al segundo test de los 6 minutos (p 0,023). De los 5 tratamientos iniciados 4 de ellos aumentaron el número de metros recorridos con una media de 131 m (mínimo 35 máximo 280m) y paciente restante falleció antes de poder realizar el segundo test. Esto concuerda con los estudios que respaldan el uso del sildenafil (184-189). Las distancias descritas en estos estudios varían de

47 a 154 m según distintas etiologías, edades y dosis empleadas. Es por esto que la comparación resulta difícil, ya que en nuestro caso las etiologías de nuestros pacientes eran muy variadas (dos idiopáticas, otra familiar, uno asociado a fibrosis pulmonar, y otro asociado a colagenopatía). Además en los estudios citados se describen disminución de las cifras de PAP media tras varias semanas de tratamiento (187-189). Nosotros desconocemos ese dato ya que no se realizó otro estudio hemodinámico para valorar las presiones pulmonares aunque sí observamos que los pacientes que habían recibido alguna vez tratamiento con sildenafil presentaban cifras de PAPs significativamente más altas que el resto de pacientes (p 0,031).

También se describe en esos estudios mejoría clínica en la clase funcional NYHA tras iniciar el tratamiento con sildenafil. En nuestro trabajo no se observó mejoría significativa de la clase funcional tras iniciar sildenafil(0,085) aunque sí una tendencia que tal vez se confirmara con un número mayor de casos. Mejoró la clase funcional en 3 de los 5 casos, otro permaneció en la misma clase funcional y el restante empeoró.

A pesar de la existencia de numerosos estudios que demuestran una mejora de metros caminados tras inicio de antagonistas de la endotelina (166-171) esto no fue significativo en nuestro estudio. Quizás se deba a un número bajo de tratamientos iniciados (2 antagonistas de receptores de endotelina: bosentan y sitaxentán) En un caso se mantuvo la distancia caminada y en el otro tuvo que ser retirado por intolerancia del paciente sin mostrar mejoría en la distancia recorrida tras iniciarlo. Los 4 tratamientos con este tipo de fármacos en la primera visita no pudieron ser evaluados por las razones antes descritas.

En cuanto al inicio de tratamiento con prostaciclina de la primera a la segunda visita, no se obtuvo significación estadística a pesar de haber mejora en la distancia del primer al segundo test y de la clase funcional, debido también probablemente al bajo número de pacientes (solo1).

Respecto al **tratamiento combinado**, en la primera visita sólo un paciente lo llevaba (sildenafil más prostaciclina) y en la segunda visita 4 pacientes (6,9%), 2 sildenafil y antagonista de los receptores de la endotelina, y 2

sildenafil más prostaciclina. Tanto la primera como la segunda combinación ha sido reflejada en estudios con buenos resultados en el test de la marcha (191,259.260) con mejoras de 115m (191) y 95m (260) tras inicio del tratamiento. En nuestro estudio una de las combinaciones (sildenafil + iloprost) no se pudo valorar por estar ya presente en la primera visita sin test previo. El otro caso de esta combinación experimentó mejora de 285m en el test de los 6 minutos. En cuanto a la combinación de sildenafil y antagonista de la endotelina en ninguno de los casos se modificó la distancia recorrida.

5.2.4.3.- Test de los 6 minutos

En los últimos años se ha resaltado la conveniencia de utilizar pruebas de ejercicio como método de evaluación funcional de diversas enfermedades entre las que se encuentra la HTP. El test de la caminata de los 6 minutos supone un modo simple, bien tolerado y con reproducibilidad demostrada de determinar la tolerancia al ejercicio, mediante una actividad cotidiana que puede ser llevada a cabo por casi todos los pacientes salvo los más comprometidos, como expresan las guías al respecto (262). También se dirige a evaluar la repuesta a distintos tratamientos. Es por todo esto y por su mayor disponibilidad, que lo consideramos de elección para evaluar la capacidad funcional en nuestro estudio a diferencia de otros métodos.

Una revisión de la literatura muestra una velocidad normal de caminar de 83 m/min (263). Asimismo se han propuesto ecuaciones de regresión según sexo para predecir los metros caminados en adultos sanos (264).

Según ese estudio realizado en 173 mujeres 117 varones y sanos entre 40 y 80 años de edad, la distancia media recorrida fue de 576m para los hombres y 494m para las mujeres, con una variación de 42% y 38% en el test de 6 minutos respectivamente.

Se deben considerar factores que generan variabilidad del test: 1) Reducen la distancia recorrida: Edad avanzada, sexo femenino, obesidad, baja talla, enfermedad pulmonar, cardiovascular y musculoesquelética, deterioro cognitivo, pasillo corto. 2) Incrementan la distancia recorrida: Talla alta, sexo masculino, alta motivación, experiencia previa en el test, pasillo largo, suplementación de oxígeno en pacientes con hipoxemia inducida por el ejercicio (264).

En nuestro estudio la distancia media caminada fue de $386,6 \pm 128,1$ en el

primer test y de $418,6 \pm 103,1$ en el segundo test de la marcha. Ambos valores por debajo de lo considerado normal, pero más elevados que lo expresado en otros estudios (52,216,217). Esto posiblemente se deba al mayor porcentaje de pacientes en clase funcional avanzada (III y IV) que presentan dichos estudios, ya que estas clases demuestran de forma significativa un número de metros recorridos inferior que clases funcionales I y II tanto en nuestro estudio como en otros (52).

La distancia recorrida fue superior en varones tanto en el primero como en el segundo test de la marcha (p 0,049 y p 0,006). Asimismo se observó correlación directa estadísticamente significativa entre los metros recorridos y la talla 0,351 (p 0,031), tal como cabría esperar. No se observaron diferencias significativas respecto a la edad o el índice de masa corporal (IMC), quizás debido a que personas más jóvenes y con menor IMC pueden tener una enfermedad más avanzada con peor clase funcional y caminar menos.

Existe un estudio que describe que suplementos de oxígeno durante el ejercicio en pacientes con EPOC o enfermedad intersticial, incrementan una media de 83 m (36%) la distancia caminada en el test de los 6 minutos (265). Asimismo otro estudio internacional realizado en pacientes EPOC, afirma que la toma de inhalador con corticoides previo al test de la marcha incrementa una media de 33m (8%) esa distancia (266).

Nuestros pacientes realizaron el test de la marcha sin aporte de O_2 , ni toma inmediatamente previa de inhaladores, por lo que desconocemos si hubiera podido influir en la distancia recorrida. Se observa una correlación directa estadísticamente significativa entre la distancia caminada y la saturación de oxígeno mínima obtenida durante la prueba 0,439 ($p=0,006$), lo que hace ver que a mejor oxigenación se camina más. También existe una elevada correlación directa de los metros caminados con el consumo máximo de O_2 0,098 (p 0,000), lo cual resulta lógico al estar este parámetro incluido en la fórmula del VO_2 max.

Varios autores han demostrado el gran valor pronóstico del test de los 6 minutos en la HTP, aunque se proponen distintas distancias como marcador de mal pronóstico. En uno de los primeros estudios controlados de HTP una distancia <150m fue asociada con muy mal pronóstico (109). Miyamoto et al demostró que los pacientes que caminaban <332m presentaban una tasa más baja de supervivencia que los que caminaban distancias mayores (267). En otro estudio se estimó una reducción del 18% en el riesgo de muerte por cada 50m que se camine en pacientes con HTP idiopática (111) y Sitbon et al reportaban que los pacientes en clase funcional III o IV de la NYHA que caminaran \leq 250 m antes del comienzo del tratamiento con epoprostenol o <380m después de 3 meses con tratamiento con epoprostenol tienen un peor pronóstico que los que caminan distancias mayores (142). El hecho de elegir 325m como punto de corte para nuestro estudio puede ser igualmente válido y dado que es el presentado en recientes publicaciones sobre pautas de actuación en esta enfermedad (268) decidimos usarlo.

Encontramos que los pacientes en tratamiento con O2 domiciliario en alguna ocasión caminan con más frecuencia distancias inferiores a 325m en el primer test ($p < 0,014$) ya que de los 11 pacientes con menos de 325m caminados en el primer test, 5 habían precisado O2 como tratamiento domiciliario en alguna ocasión. No era significativo este dato en el segundo test ya que de los 5 pacientes que caminaron <325m en el 2º test de la marcha sólo 2 había llevado O2 alguna vez ($p < 0,228$).

Aunque algunas series publicadas muestran distancias recorridas diferentes según la etiología de la HTP (52,216), nosotros no disponemos de una serie de casos tan amplia como para poder valorar este hecho, y no encontramos que ninguna etiología se asocie de forma significativa con una distancia recorrida inferior a 325m.

Tampoco la presencia de ningún antecedente se asocia de forma

significativa a un recorrido menor de 325 m aunque si se encontró que los individuos con clínica de insuficiencia cardiaca derecha caminaban con más frecuencia distancias inferiores a los 325m en el primer test de los 6 minutos (p 0,010). Esto refuerza a la clínica de insuficiencia cardiaca como factor de mal pronóstico (72) y concuerda con un estudio observacional de 45 pacientes mayores con fallo cardiaco derecho, en él pequeñas diferencias en el test de los 6 minutos, entorno a los 43m, se asociaban con una diferencia notable en mejora o empeoramiento de su situación (239).

Además de una la distancia recorrida en el test de los 6 minutos hay otros factores que han sido asociados a mal pronóstico como un consumo de $O_2 < 10,4$ ml/kg/min, una TA sistólica < 120 mmHg durante la prueba (269) y un descenso de la saturación de O_2 mayor del 10% durante la realización del test (268) Aunque no hubo hallazgos significativos respecto al consumo de O_2 y la tensión arterial, entre los pacientes fallecidos se observó una mayor frecuencia de desaturaciones $> 10\%$ en el primer test de los 6 minutos (p 0,032). No sucedía lo mismo en el segundo test de la marcha (p 1) (probablemente porque sólo 1 de los pacientes que falleció durante el estudio llegó a realizar este segundo test).

En cuanto a la relación de los parámetros hemodinámicos con el test de los 6 minutos observamos una correlación inversa estadísticamente significativa entre PSAP medida por eco y la saturación de O_2 mínima obtenida en el primer test de los 6 minutos de $-0,368$ ($p=0,029$). En nuestra serie cifras mayores de PSAP medida por ecocardiografía se correlacionan con cifras menores de saturación de O_2 mínima. Esto es lógico ya que el intercambio de O_2 es peor con PAP más altas, de ahí el valor pronóstico del test de los 6 minutos. El hecho de no encontrar significación estadística con la PSAP medida por estudio hemodinámica posiblemente se deba al menor número de mediciones que se hicieron por este método.

Asimismo al comparar los distintos parámetros medidos en el primer y segundo test se encontró que la saturación de O_2 mínima era más elevada en el segundo test de los 6 minutos de forma significativa con respecto al primero

(p 0,021). Esto puede ser reflejo de la mejora clínica de los pacientes que se expresa por un menor número de pacientes en clase funcional avanzada y una media de metros caminados superior al primer test.

5.2.4.4- Etiologías finales

Tras realizar las pruebas recomendadas por la guías de práctica clínica, en 41 ocasiones (70,7%) se confirmó la sospecha diagnóstica inicial, mientras que en 17 casos (29,3%) el diagnóstico final fue diferente al inicial. Esto apoya la necesidad de seguir dichos criterios para un mejor enfoque del paciente, tanto desde el punto de vista clínico como terapéutico.

En algunos casos el cambio de etiología supuso un cambio de tratamiento e incluso la curación o mejora de su patología como puede ser el caso del hipertiroidismo o el recambio valvular. También en otras ocasiones supone la posibilidad de descartar o minimizar alguna causa que se creía principal, especialmente en el caso de algunos enfermos con etiología de sospecha valvular, que tras realización de cateterismo derecho, demostraron una menor influencia de la alteración valvular en la génesis de su HTP.

Sin embargo, aunque hemos encontrado un número importante de pacientes con varias causas que en distinta medida pueden afectar al aumento de su presión pulmonar, no hemos hallado otros estudios que describan ese hecho. Suponemos que esta falta de literatura al respecto pueda estar relacionada con las etiologías que se recogen en nuestro estudio y no en otros, especialmente cardiopatías izquierdas y enfermedades pulmonares que muchas veces se encuentran relacionadas entre si.

La distribución de las etiologías en nuestra muestra es difícil de comparar con otros estudios ya que la mayoría de los publicados se refieren a pacientes con HTP idiopática y familiar (211 y 104) y algunos como el registro francés y el PHC amplían estas causas a las incluidas en el grupo I de la clasificación de Venecia (52,217). En la tabla 46 se muestran los estudios más relevantes con las etiologías incluidas en ellos.

Tabla 46: Etiologías recogidas en los distintos estudios de http.

	HCU Lozano Blesa (Ridruejo)	REGISTRO FRANCES (Humbert et al)	REGISTRO CHILE (Zagolin et al)	REGISTRO NIH (Rich et al)	REGISTRO PHC (Thenappan et al)	CAMPBOR (Gomberg-Maitland et al)
IDIOPÁTICA	12,1% (7)	39,2%(264)	37,93% (11)	93,6% (175)	44%(254)	
FAMILIAR	1,7% (1)	3,9% (26)		6,4% (12)	4% (23)	
ASOC. A ETC	3,4% (2)	15,3%(103)	24,13% (7)		30%(173)	26%(38)
ENF. CARD. CONG.	1,7% (1)	11,3% (76)	31,04% (9)		11% (64)	12% (17)
HT. PORTOPULMONAR	3,4% (2)	10,4% (70)			7% (40)	7% (40)
ANOREXÍGENOS	0	9,5% (64)			3% (17)	4% (6)
V.I.H.	1,7% (1)	6,2% (42)			1% (6)	1% (1)
ENF. TIROIDES	1,7% (1)					
ENF. CORAZON IZQ - A ó V - VALVULAS	5,2% (3) 50%(29)					
	1,7% (1) 5,2% (3) 1,7% (1)					
ENF TROMBOTICA Y/O EMBÓLICA	3,4% (2)		6,89% (2)			
MISCELÁNEA	1,7% (1)					

En muchas ocasiones los pacientes con patología valvular izquierda no congénita, que en nuestro estudio suponen la mitad de los pacientes, se excluyen de dichos estudios. Sin embargo la enfermedad cardiaca izquierda es la causa más frecuente de HTP ya que está presente en el 30-40% de los pacientes con cardiopatía izquierda (117). Esto supone cambios en las determinaciones hemodinámicas especialmente la presión pulmonar enclavada, elevada generalmente en este tipo de pacientes. También se modifica la edad media, ya que las valvulopatías son más frecuentes en edades avanzadas.

Los pacientes con enfermedad respiratoria importante también son excluidos habitualmente de los estudios de HTP, lo cual puede influir en nuestra opinión en la verdadera prevalencia de la enfermedad, al igual que la exclusión de las enfermedades del corazón izquierdo.

El número de pacientes con HTP asociada a infección de VIH es bajo comparado con otras series (52,217), lo cual pone de manifiesto la posible infravaloración de la HTP en pacientes VIH. Por otra parte estos pacientes presentan comorbilidades que pueden pesar más en la clínica y que muchas veces frenan el estudio y la derivación a centros de referencia de HTP.

También presentamos una frecuencia menor de pacientes con enfermedades cardiacas congénitas, posiblemente influenciado por el hecho de que nuestro hospital no es de referencia de este tipo de patología y que al ser estos pacientes derivados desde edades tempranas, el seguimiento posterior se hace fuera de nuestro centro.

Por el contrario, nuestro hospital es referencia para el trasplante hepático en Aragón, por lo que se evalúa un gran número de pacientes con patología hepática y en ellos es obligado el estudio de las presiones pulmonares previo al trasplante. Hemos encontrado una frecuencia de hipertensión portopulmonar ligeramente menor que la descrita en otras series (52,270) aunque concuerda con la prevalencia expresada para pacientes que están esperando un trasplante

hepático (227).

Llama la atención, la ausencia de esclerodermia en el grupo de HTP asociada a enfermedades del tejido conectivo, ya que en la literatura se describen prevalencias de HTP entre el 5 y el 35%, lo que motivó la recomendación de la OMS de efectuar un estudio ecocardiográfico anual en este grupo de pacientes, a modo de diagnóstico precoz (270).

Asimismo, destaca la modificación en el número de pacientes con HTP asociada a enfermedad trombótica y/o embólica del inicio al final del estudio, con las implicaciones terapéuticas que eso supone, debido en gran parte a las pruebas realizadas. También sorprende el descarte de sospechas iniciales sobre todo valvulares que incrementan notablemente el porcentaje de HTP idiopática, o la descartan cuando se encuentra una etiología que lo justifica, como una disección crónica de la arteria pulmonar. Todo esto ratifica aún más la necesidad de realizar pruebas que ayuden a demostrar la verdadera etiología de la HTP.

6. CONCLUSIONES



1.- Hemos demostrado la utilidad de seguir las guías de práctica clínica de referencia en el estudio sistemático de pacientes con HTP severa no seleccionados, que en nuestro caso se resume en que hasta uno de cada tres pacientes cambió su diagnóstico etiológico.

2.- En nuestro medio el uso de tratamientos específicos para la HTP es reducido, aunque quizás acorde con las evidencias que soportan su uso sólo en determinadas indicaciones muy concretas.

3.- La calidad de vida de estos pacientes está comprometida, lo que acarrea dificultades para el estudio diagnóstico de estos pacientes.

4.- Tras realizar un estudio genético del gen BMPR2 en los pacientes con HTP idiopática y familiar, el rendimiento de esta técnica en nuestra muestra ha sido escaso.

5.- En nuestra población, el test de la marcha de los 6 minutos es el mejor medidor tanto de la clase funcional basal, como de la respuesta al tratamiento.

6.- El único tratamiento específico que mejoró la distancia recorrida en el test de los 6 minutos fue el sildenafil, que no alcanzó mejora significativa de la clase funcional NYHA, quizás por un problema de tamaño muestral.

7.- Consideramos de alto interés la realización de estudios con fármacos específicos para la hipertensión pulmonar en pacientes no seleccionados, ya que se trata de la mayoría de los pacientes con este diagnóstico.

Dado que la mayoría de pacientes con hipertensión pulmonar en nuestro medio corresponde a causas secundarias a cardiopatía izquierda y neumopatías Consideramos de alto interés la realización de estudios con fármacos específicos para la hipertensión pulmonar dirigidos a estos pacientes no seleccionados.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Romberg E. Ueber Sklerose der Lungen arterie. Dtsch Archiv Klin Med 1891; 48: 197-206.
- 2.- Arrialla FC. Sclerose de l'artère pulmonaire (cardiaues noirs). Bull Mem Soc Méd Hop Paris 1924; 48: 292-303.
- 3.- Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. Arch Int Med 1935; 56: 211-237.
- 4.- Von Euler US, Lijestrang G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Phisiol Scand 1946; 12: 301-320.
- 5.- Fishman AP. Respiratory gases in the regulación of the pulmonary circulación Physiol Rev 1961;41:214-280.
- 6.- Dresdale DT, Michton RF, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hipertensión including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. Bull NY Acad Med 1954; 30:195-207.
- 7.- Harris P. Influence of acetilcolina on the pulmonary arterial pressre. Br Heart J 1957;19: 272-286.
- 8.- Wood P, Besterman EM, Towers MK, Mcllroy MB. The effect of acetilcolina on pulmonary vascular resistance and Let. Atril pressure in mitral stenosis. Br Heart J 1957;19: 279-286.
- 9.- Gunter HP. Aminorex pulmonary hipertensión. In: Fishman AP, editor. The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal. Mechanisms, Management and the National registry. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press, 1990:397-411.

- 10.-** Newman JH, Loyd JE: Genetic basis of pulmonary hipertensión. *Semin Respir Med* 1986; 7: 343-352.
- 11.-** Fishman AP. Primary pulmonary hipertensión. A look back. *J Am Coll Cardiol* 2004.43; 12:2S 4S.
- 12.-** Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. Rubin L, Rich S, editors. *Primary Pulmonary Hypertensión*. New York, NY: Marcel Dekker, 1997: 83-129.
- 13.-** Jeffery TK, Morrell NW. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodelling in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 173-202.
- 14.-** Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in intravascular remodeling. *Chest* 2002; 122: 326S-34S.
- 15.-** Davie NJ, Crossno JT, Frid MG, et al. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization: contribution of progenitor cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 668-78.
- 16.-** Cool CD, Stewart JS, Wehara P, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999; 155: 411-9.
- 17.-** Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkey NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-34.

18.- Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkey NF, Tudor RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Cir Res* 2001; 88: e2-e11.

19.- Cool CD, Rai PR, Yeager ME, et al. Expresión of human herpesvirus-8 in primary pulmonary hipertensión. *N Eng J Med* 2003; 349: 1113-22.

20.- Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respiratory J* 2003; 22:358-63.

21.- Hervé P, Humbert M, Siybon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-8

22.- Escribano P, Jiménez C, Sáenz de la Calzada C. Hipertensión arterial pulmonar en el año 2004. *Rev Esp Cardiol* 2005; 5: 90-103.

23.- Austin ED, Loyd J E. Genetics and Mediators in Pulmonary Arterial Hypertensión. *Clin Chest Med* 2007; 28: 43-57.

24.- Vallerie V, McLaughlin MD, Michael D, McGoon MD. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*.2006; 114:1417-1431.

25.- Fukumoto Y, Tawara S, Shimokawa H, Recent progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension: Expectation for Rho-Kinase inhibitors. *Tohoku J Exp Med* 2007; 211:309-20.

26.- Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research work in progress. *Circulation* 2000; 102: 2781-91.

27.- Rich S, editor. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Co-sponsored by The World Health Organization.

- 28.-** Yi ES, Kim H, Ahn H et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1577-1586.
- 29.-** Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, Reid LM, TuderRM. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S-32S.
- 30.-** Chazova I, Loyd JE, Zhdanov V.S. et al. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension. *Am J Pathol.*1995; 146: 389-397.
- 31.-** Pietra G.G. (1997) The pathology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin L.J. and Rich S. (Eds.) (1997) Primary Pulmonary Hypertension: Lung biology in health and disease. vol 99(pp. 19-61) New York, NY: Marcel Dekker
- 32.-** Langleben D , Henegan JM, Batten AP et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1998; 109: 106-109.
- 33.-** Lee SD, Shroyer KR, Markham NE et al. Monoclonal endothelial proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-934.
- 34.-** Yeager ME, Halley GR, Golpon HA et al. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001; 88:e2-e11.
- 35.-** Moser KM and Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993;103: 685-692.

- 36.-** Cool CD, Stewart JS, Werahera P et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999; 155: 411-419.
- 37.-** Rabiller A, Humbert M, Sitbon O. et al. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool in pulmonary hypertension: Occult alveolar hemorrhage is a common feature of pulmonary veno-occlusive disease. (abstr) *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A276.
- 38.-** Capron F. Lavage broncho-alvéolaire et hémorragie alvéolaire. *Ann Pathol* 2002; 222:782-788.
- 39.-** Daroca PJ, Mansfield RE, Ichinose H. Pulmonary veno-occlusive disease: report of a case with pseudoangiomatous features. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 349–55.
- 40.-** Schraufnagel DE, Sekosan M, McGee T and Thakkar M.B. Human alveolar capillaries undergo angiogenesis in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 1996; 9:346-350.
- 41.-** Leone O, Campidelli C, Manes A, et al. Arterial and venous changes in pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. 3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension (abstr). Venice, 2003.
- 42.-** Wagenvoort CA, Beetsra A and Spijker J. Capillary haemangiomas of the lungs. *Histopathology* 1978; 2:401-406.
- 43.-** Erbersdobler A. and Niendorf A. Multifocal distribution of pulmonary capillary haemangiomas. *Histopathology* 2002; 40:88-91.

- 44.-** Havlik DM, Massie LW, Williams WL and Crooks LA. Pulmonary capillary hemangiomatosis-like foci. An autopsy study of 8 cases. *Am Clin Pathol* 2000; 113: 655-662.
- 45.-** Tron V, Magee F , Wright JL , Colby T and Churg A. Pulmonary capillary hemangiomatosis. *Hum Pathol* 1986; 93:657-659.
- 46.-** Almagro P, Julia J, Sanjaume M et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis associated with primary pulmonary hypertension: Report of 2 new cases and review of 35 cases from the literature. *Medicine* 2002; 81: 417-424.
- 47.-** White CW, Sondheimer HM, Crouch EC et al. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon-alpha 2a. *N Engl J Med* 1989; 320: 1197-1200.
- 48.-** Sztrymf B, Yaïci A, Girerd B and Humbert M. Genes and Pulmonary Arterial Hypertension. *Respiration* 2007;74:123-132.
- 49.-** Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JR and Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 93-97
- 50.-** Yuan JX, Rubin LJ. Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. The Need for Multiple Hits. *Circulation*. 2005; 111: 534-538.
- 51.-**The International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. The internacional primary pulmonary hipertension Studio (IPPHS). *Chest* 1994; 105 (Suppl): 37S-41S.
- 52.-** Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.

53.- Loyd JE, Atkinson JB, Pietra CG, Virmani R, Newman JH. Heterogeneity of pathologic lesions in familial primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1988; 38: 952-7.

54.- Loyd JE, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension. In: Rubin LJ, Rich S, editors. *Primary Pulmonary Hypertension*. New York: Marcel Decker, Inc.; 1997; 151-62.

55.- Deng Z, Morse JH and Slager SL. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67:737-744.

56.- Morse JH , Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhemsen KC, Nygaard TG. (1997) Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997; 95: 2603-2606.

57.- Massague J, Chen YG. Controlling TGF- β signalling. *Genes Dev* 2000; 14: 627-644.

58- Yang X, Long L, Southwood M, et al. Dysfunctional Smad signaling contributes to abnormal smooth muscle cell proliferation in familial pulmonary arterial hypertension. *Circ Res* 2005; 96(10):1053-63.

59.- Machado RD, Alfred MA, James V et al. Mutations of the TGF- β type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 2006 feb; 27 (2): 121-132.

60.- Morse JH. Bone morphogenetic proteína receptor-2 mutations in pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 50-3.

61.- Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 590-598.

- 62.-** Humbert M, Deng Z, Simonneau G et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Respir J* 2002 ;20 :518-523.
- 63.-** Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24:371-374.
- 64.-** Newman JH, Trembath RC, Morse JA et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension : current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl): 33S-9S.
- 65.-** Trembath JRC, Thomson JR. Machado RD et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325-334
- 66.-** Heldin C.H. , Miyazono K. and ten Dijke P. TGF- β signaling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390:465-471
- 67.-** Miyazono K. , Kusanagi K. and Inoue H. Divergence and convergence of TGF-beta/BMP signaling. *J Cell Physiol* 2001; 187:265-276.
- 68.-** Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: S5-12.
- 69.-** Hatano S, Strasser T.. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
- 70.-** Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:40S-47S.

71.- Galiè N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.

72.- Galiè N, Torbicki A, Barst R et al. [Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar](#). *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:523-66.

73.- McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*, Jul 2004; 126: 14S - 34S.

74.- Mc Quillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-802.

75.- Tello de Meneses R. Diagnóstico no invasivo de la hipertensión pulmonar. *Hipertensión Arterial Pulmonar. Documento de Consenso. Meditext* 2002:33-48.

76.- Zagolin M, Wainstein E, Uriarte P. Actualización en el diagnóstico y terapéutica en la hipertensión pulmonar arterial. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 902-909.

77.- Kanemoto N. The electrocardiogram in primary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiol* 1980;12:181-93.

78.- Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-7.

- 79.-** Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, et al.. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:24-65.
- 80.-** Borgeson DD, Seward JB, Miller FA JR, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiog* 1996; 9: 832-7.
- 81.-** Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al.. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1380-6.
- 82.-** Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, Mcgoon MD, Seward JB. Value of Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81:1157-61.
- 83.-** Bossone E, Duong-Wagner TH, Paciocco G, Oral H, Ricciardi M, Bach DS. Echocardiographic features of primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12: 655-62.
- 84.-** Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB. Effects of infusion of epoprostenol (prostacyclin) on echocardiographic measures of right heart structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997;95:1479-86.
- 85.-** Carreras F, Pons G, Borrás C, Auge JM, Cladellas M, Ballester M. Valoración de la hipertensión arterial pulmonar mediante Doppler pulsado. *Rev Esp Cardiol* 1986; 39(supl II):48-53.

86.- Currie PJ, Seward JB, Kwan-Leung C, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750-6.

87.- Kuecherer HF, Will M, DaSilva KG. Contrast-enhanced Doppler ultrasound for non invasive assessment of pulmonary artery pressure during exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996;78:229-32.

88.- Chemla D, Castelain V, Humbert M et al. New fórmula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004 oct; 126 (4): 1313-7.

89.- Hinderliter AL, Willis PW, Long W, Clarke WR, Ralph D, Caldwell EJ. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. *Am J Cardiol* 1999;84:481-4.

90.- Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszyński B. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. *Chest* 1997;112:722-8.

91.- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102: 865-70.

92.- Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98:525-9.

93.- Barberá Mir J. Evaluación respiratoria y del estado funcional. Hipertensión Arterial Pulmonar. Documento de Consenso. *Meditext* 2002:17-31.

- 94.-** Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al.. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-76
- 95.-** Mélot C, Naeije R. Pulmonary vascular diseases. En: Roca J, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD, editores. *Pulmonary and gas exchange in health and disease.* New York, Marcel Dekker, Inc., 2000; 285-302.
- 96.-** Cotes JE. *Lung function: assessment and application in medicine.* Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993.
- 97.-** Mélot C, Naeije R, Mols P, Vandebossche JL, Denolin H. Effects of nifedipine on ventilation/perfusion matching in pulmonary hypertension. *Chest* 1983; 83:203-7.
- 98.-** Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al.. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-72.
- 99.-** Remi-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999;212: 615-36.
- 100.-** Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al.. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23: 637-48.
- 101.-** Boxt LM. Radiology of the right ventricle. *Radiol Clin North Am* 1999; 37:379-400.
- 102.-** Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt JP, Huynh TV, Auger WR, Fedullo PF. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology* 1997;204: 695-702.

- 103.-** Nicod P, Moser KM. Primary pulmonary hypertension: the risk and benefit of lung biopsy. *Circulation* 1989;80:1486-8.
- 104.-** D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres Sm, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
- 105.-** Channick RN, Simmoneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-23.
- 106.-** Jones PW. Health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir rev* 1999; 9:169-72.
- 107.-** McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006;15:103-15.
- 108.-** Gomberg-Maitland M, Thenappan T, Rizvi K, Chandra S, Meads D, Mckenna SP. United States Validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). *J Heart lung Transplant* 2008;27: 124-30.
- 109.-** Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB. A comparison of continuous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334: 296-302.

110.- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-23.

111.- Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-52.

112.- Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1662-6.

113.- American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(211-77).

114.- Grunig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000;102:1145-50.

115.- Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104: 429-35.

116- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-25.

117.- Barberá JA, Escribano P, Morales P et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar*. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol* 2008; 44:87-99.

118.- Delgado JF. Evaluación hemodinámica del paciente con hipertensión pulmonar. En Hipertensión Arterial Pulmonar. Documento de Consenso. Meditext 2002:49-55.

119.- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1997; 336:111-7.

120.- British Cardiac Society guidelines. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. Heart 2001;86 (Suppl I):I1-I13.

121.- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al.. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension [see comments]. N Engl J Med. 1998;338:273-7.

122.- Nootens M, Kaufman E, Rich S.. Short-term effectiveness of nifedipine in secondary pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 1993;71:1475-6.

123.- Manes A, Galie N, Branzi A. Women and pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J (Monograph). 2003;8: 219-27.

124.- Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al.. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. J Am Coll Cardiol. 1998; 31:1650-7.

125.- Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy.. Eur Heart J. 2003;24:761-81.

- 126.-** Friedman R, Mears JG, Barst RJ.. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1997;96:2782-4.
- 127.-** Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, et al.. Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;82: 841-7.
- 128.-** Escribano P. Tratamiento médico convencional. Hipertensión Arterial Pulmonar. Documento de Consenso: 57-68. Meditex 2002. Madrid.
- 129.-** D'Alto L, Somerville J, Presbitero P, et al.. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19: 1845-55.
- 130.-** Simon J, Gibbs R, Higginbotham TW, Black C. Recommendations of the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001; 86 (suppl I):i1-i13.)
- 131.-** Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1682-7.
- 132.-** Rich S, Seidnitz M, Dodin E, et al.. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114: 787-92.
- 133.-** Naeije R, Vachiery F.. Medical treatment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2004; 22:517-27.
- 134.-** Rich S, Kaufmann E, Levy PS.. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med*. 1992; 327:76-81.

- 135.-** Galie N.. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur Respir J*. 2001;17:1-3.
- 136.-** Sitbon O, Humbert M, Loos V, et al.. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med*. 2003; 167: A440.
- 137.-** Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, Vizza CD, Olschewski H, Sitbon O, Barst RJ. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hipertensión. *J Am Coll Cardiol* 2004 43: 56S-61S.
- 138.-** Christman BW, McPherson, CD, Newman JH. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolitos in pulmonary hipertensión. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-5.
- 139.-** Tuder RM, Cool CD, Geraci MW. Prostacyclin synthase expresion is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32.
- 140.-** Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003;2:123-37.
- 141.-** McLaughlin VV, Shillington A, Rich S.. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.
- 142.-** Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 780-8.
- 143.-** Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, et al.. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus [see comments]. *Chest*. 2000; 117:14-8.

- 144.-** McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al.. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series [see comments]. *Ann Intern Med.* 1999;130: 740-3.
- 145.-** Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ.. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999;99:1858-65.
- 146.-** Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, et al.. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 1997;63:604-6.
- 147.-** Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998;80:151-5
- 148.-** Vachiery JL, Hill N, Zwicke D, et al.. Transitioning from i.v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2002;121: 1561-5.
- 149.-** Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, et al. Safety and efficacy of iv treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A prospective, multicenter, open-label, 12 week trial. *Chest* 2006; 129:683-8.
- 150.-** Channick RN, Olschewsky H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on the therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1433-7.

151.- Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35: 176-82.

152.- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al.. Inhaled Iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347: 322-9.

153.- Hoepper MM, Olschewski H, Ghostrani HA. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH Study Group *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:176-82.

154.- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al.. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-502.

155.- Barst RJ, McGoon M., McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2115-25.

156.- Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004 43: 62S-67S.

157.- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332: 411-5.

158.- Davie N, Haleen SJ, Upton PD. ET_B and ET_B receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 398-405.

- 159.-** Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D. Expression of Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328: 1732-9.
- 160.-** Bando K, Vijayaraghavan P, Turrentine MW. Dynamic changes of endothelin-1, nitric oxide and cyclic GMP in patients with congenital heart disease. *Circulation* 1997; 96 Suppl II:II 346-51.
- 161.-** Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004;61: 227-37.
- 162.-** Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993;328: 1732-9.
- 163.-** Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
- 164.-** Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black C, Keogh A, et al. For the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy Study Group. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
- 165.-** Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003;124: 247-54.
- 166.-** McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25: 244-9.

167.- Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-82.

168.- Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1212-7.

169.- Galie N, Beghetti M, Gatzolius M, et al. BREATHE-5: Bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the first randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. *Chest* 2005; 129: 496S.

170.- Hoeper MM, Halank M, Marx C et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*.2005; 25:502-8.

171.- Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128:2363-7.

172.- Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al.. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:441-7.

173.- Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al.. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest*. 2002; 121:1860-8.

174.- Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2049-56.

175.- Pulido T, Kurzyna M, Souza R, et al. Sitaxsentan 100mg proves more effective than Sitaxsentan 50mg in patients with pulmonary arterial with pulmonary arterial hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: A417.

176.- Langleben D, Hirsch AM, Shalit E, et al. Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2004; 126:1377-81.

177.- Benza R, Frost A, Girgis R, et al. Chronic treatment of pulmonary arterial hypertension with sitaxsentan and bosentan. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: A 729.

178.- Benza R, Mehta S, Keogh A, et al. Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension failing bosentan treatment. Proc Am Thorac Soc 2005;2:A201.

179.- Rubin LJ, Galie N, Badesch BD, et al.. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension (PAH). Am J Crit Care Med. 2004;169:A210.

180.- Galie N, Badesch DB, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005; 46:529-35.

181.- Olschewski H, Galie N, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006;3:A728.

182.- Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hipertensión. J Am Coll Cardiol 2004 43: 68S-72S.

183.- Manes A, Tantini B, Galie N, et al. Effects of sildenafil on growth and viability of cultured human pulmonary artery smooth muscle cells. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 223A.

184.- Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al.. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2003;108: 2066-9.

185.- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al.. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167: 1139-41.

186.- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al.. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360: 895-900.

187.- Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al.. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension 1: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43: 1149-53.

188.- Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hipertensión: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111: 3274-80.

189.- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group: sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353(20):2148-57.

190.- McLaughlin V, McGoon MD. Pulmonary areterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.

191.- Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24:1007-10.

192.- Humbert M, Barst R, Robbins I, et al. Combination of Epoprosterol and Bosentan in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24: 353-9.

193.- McLaughlin V, Oudiz R, Frost A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of iloprost inhalation as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128: 160s.

194.- Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combinig inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28:691-4.

195.- Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1433-7.

196.- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.

197.- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al.. Oral sildenafil as longterm adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42: 158-64.

198.- Jiménez López-Guarch C, Escribano Subias P, et al. Eficacia del sildenafilo por vía oral como terapia de rescate en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa en tratamiento crónico con prostaciclina. Resultados a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57: 946-51.

- 199.-** McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, Jul 2004; 126: 78S - 92S.
- 200.-** Ulrich S, Fischler M, Speich R. Update on therapies for pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2007;137: 73-82.
- 201.-** Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savari R, Roth M et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115: 2811-21.
- 202.-** Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hipertensión. *NEng J Med* 2005; 353:1412-3.
- 203.-** Haberl I, Frei K, Ramseber R, Doberer D, Petkov V, Albinni S, et al. Vasoactive intestinal peptide gene alterations in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur J Hum Genet* 2007; 15:18-22.
- 204.-** Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Hayashidani S, Abe K, Takeshita A, Shimokawa H. Acute vasodilatador effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonay hypertension.
- 205.-** Nagaya N, Kyotani S, Uematsu M, et al. Effects of adrenomodulin inhalation on hemodynamics and exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2004; 109(3):351-6.
- 206.-** Zhao YD, Campbell AI, Robb M, et al. Protective role of angiotensin-1 in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2003; 92(9):984-91.
- 207.-** Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.

208.- Müllenbach R, Lagoda R, Welter C. An efficient salt-chloroform extraction of DNA from blood and tissues. *Trends Genet* 1989; 5:391.

209.- Nelson DL, Cox MC. *Lehninger principios de bioquímica*. 3ª edición. 2000;1129-1131.

210.- Pascual Calleja I. Estudio de la hipertensión arterial pulmonar en un hospital universitario. Tesis doctoral. Universidad de Valladolid 2005.

211.- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, Levy PC, Reid LM, Vreim CE, Williams GW. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-23.

212.- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.

213.- Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999 Mar 15;83(6):897-902.

214.- Raffi Bekeredjian R, Grayburn PA. Valvular Heart Disease: Aortic Regurgitation. *Circulation*, Jul 2005; 112: 125 - 134.

215.- Freeman RV, Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation*, Jun 2005; 111: 3316 - 3326.

216.- Zagolin B, Mónica, Wainstein G, Eduardo, Uriarte G De C, Polentzi *et al.* Caracterización clínica, funcional y hemodinámica de la población con hipertensión pulmonar arterial evaluada en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev. méd. Chile*, mayo 2006, vol.134, no.5, p.589-595. ISSN 0034-9887.

217.- Thenappan T, Shah S J, Rich S and Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30:1103-1110.

218.- Bishop JM. Role of hipoxia in the pulmonary hipertensión of chronic bronquitis and emphysema. *Scan J Respir Dis Suppl* 1971;77:61-67.

219.- Workshop Report, Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD). US National Heart, Lung, and Blood Institute and the World Health Organization. 2005. <http://goldcopd.com>.

220.- Snider GL. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J respire Crit Care Med* 2003;167:678.

221.-AARC, Clinical Practice Guideline. Single Breath Diffusing Capacity UPDATE.1999;4:533-546.

222.- Rich S, Lvitsky S, Brundage BH. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988;108:425-430.

223.- (Pengo V, Lensing WA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-2264, May 27, 2004.)

224.- Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9: 338-42.

225.- 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;62:1088-93.

226.- MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. Pulmonary hipertensión in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 453-9.

227.- Huffmer JL, Nemergut EC: Respiratory Dysfunction and Pulmonary Disease in Cirrhosis and other Hepatic Disorders. *Respir Care* 2007; 52(8): 1030-1036.

228.- Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, et al. Pulmonary Hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120:849-56.

229.- Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology.* 1991;100: 520-8.

230.- Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vasculars disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24: 861-80.

231.- Marvisi M, Ajolfi C, Civardi G, Delsignore R. Thyroid dysfunction and pulmonary hypertension. *Recenti Prog Med.* 2004 Sep; 95(9): 443-6.

232.- Hassan M I. Reversible Pulmonary Hypertension and isolated Right failure Associated with Hiperthyroidism. *J Gen Intern Med.* 2007 January; 22(1): 148-150.

233.- Merce J, Ferras S, Oltra C. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: echocardiographic study. *Am J Med.* 2005; 118: 126-131.

234.- Moraza J, Esteban C, Aburto M, Altube L, Gorordo I, Capelastegui A. Normalización de las cifras de presión en la arteria pulmonar tras tratamiento efectivo de la enfermedad de Graves. Arch Bronconeumol 2003; 39: 45-47.

235.- Yanai-Landau H, Amital H, Bar Dayan Y, Levy Y, Gur H, Lin HC, et al. Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension. Pathobiology 1995; 63: 71-5.

236.- Sandoval J, Baurle O, Palomar A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, Guerrero L, Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. Circulation. 1994;89: 1733-1744.

237.- Rajasekhar D, Balakrishnan KG, Venkitachalam CG, Tharakan JA, Titus T, Subramanian R, Kumar VK, Bhat A, Pillai VR. Primary pulmonary hypertension: natural history and prognostic factors. Indian Heart J.1994;46:165-170.

238.- Okada O, Tanabe N, Yasuda Y, Katoh K, Yanamoto T, Kuriyama T. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hipertensión: a retrospective nationwide survey from 1980-1990. Intern Med. 1999;38: 12-16.

239.- O, Keeffe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. Heart 1998;80:377-382.

240.- Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillette BW, Rubenfire M. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. Chest 2002;121:513-518.)

- 241.-** Jonhson JB, Ferren MI, West JR, Cournand A. The relation between electrocardiographic evidence of right ventricular hypertrophy and pulmonary arterial pressure in patients with chronic pulmonary disease. *Circulation*, Apr 1950;1:536-550.
- 242.-** Walker IC, Helm RA, Scott RC. Right Ventricular Hypertrophy: I. Correlation of isolated right ventricular hypertrophy at autopsy with the electrocardiographic findings. *Circulation*, Feb 1955; 11: 215 - 222.)
- 243.-** Wyse DG, Gersh BJ. Atrial Fibrillation: A Perspective: Thinking Inside and Outside the Box. *Circulation*, Jun 2004;109:3089 - 3095.)
- 244.-** Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1067-1078.)
- 245.-**(Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary Arterial Hypertension: The Key Role of Echocardiography. *Chest* 2005; 127: 1836 - 1843.)
- 246.-** Mahan, G, Dabestani, A, Gardin, J. Estimation of pulmonary artery pressure by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1983;68(Suppl),III-367.
- 247.-** Hinderliter, AL, Willis, PW, IV, Long, WA, et al Frequency and severity of tricuspid regurgitation determined by Doppler echocardiography in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 91,1033-1037)
- 248.-** Stojnic BB, Brecker SJ, Xiao HB. Left ventricular filling characteristic in pulmonary hipertensión: a new mode of ventricular interaction. *Br Heart J* 1992; 68:16-20.

- 249.-** Tei C, Dujardin KS, Hodge DO. Doppler echocardiography index for assesment of global right ventricular function. *J Am soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-847.
- 250.-** Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocarrdiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1214-9.
- 251.-** Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary Arterial Hypertension: The Key Role of Echocardiography. *Chest* 2005; 127: 1836 - 1843.)
- 252.-** Divitiis O, Fazio S, Petitto M. Obesity and cardiac function. *Circulation* 1981; 64: 477–482.
- 253.-** Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1992 Jun 1; 116(11):888-95.
- 254.-** Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111(23): 3105-11.
- 255.-** Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimioulle S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, Nov 2002; 20: 1314 - 1331.
- 256.-** Davidson CJ, Fishman RF, Bonow RO. Cardiac catheterization. In: Brawnwald E, ed. *Herat Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5th edn. Philadelphia, WB Saunders Company, 1997: 177-203.

257.- Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for the primary pulmonary hypertension. 2001. Am J Hum Genet 68:92-102.

258.- Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Takashima A, Tomoike H, Morisaki T. BMPR2 mutations found in japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension. Hum Mutat 2004; 23:632.ç

259.- Hoeper M, Oudiz R, Peacock A, et al. End-points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. J Am Coll Cardiol. 2004;43: S48-55.

260.- Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Resoir J 2004; 24: 1007-10.

261.- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003 ;42:158-64.

262.- ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-117.

263.- Lerner-Frankiel MB, Vargas S, Brown MB et al. Functional community ambulation: what are your criteria?. Clin Manag Phys Ther 1986;6: 12-15.

264.- Enright P, Sherrill D. “ Reference equations for the six-minute walk in healthy adults”. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1384-1387.

265.- Leach RM, Davidson AC, Chinn S, Twort CHC, Cameron IR, Batemen NT. Portable liquid oxygen and exercise ability in severe respiratory disability. *Thorax* 1992; 47: 781-789.

266.- Paggiaro PL, Dhale R, Bakran I, Frith L, Hollingwoth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone in patients with COPD. *Lancet* 1998; 351: 773-780.

267.- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and pronostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:487-92.

268.- Escribano P, Gómez MA, Jiménez C y Ruiz MJ. Evidencia científica en Hipertensión pulmonar. Manual de actuación. ISBN: 84-689-6176-0. Dep. Legal: M-4460-2006.

269.- Wensel R, Opitz CF, Ander SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hipertensión: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106: 319-324.

270.- Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension. Executive Summary from the World Symposium. Primary Pulmonary Hypertension. World Health Organization, 1998.

