

TITULO:

**TEST DE VASORREACTIVIDAD PULMONAR EN EL
DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR, EN
PACIENTES TRATADOS EN EL HOSPITAL DE LA
UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA DURANTE UN
PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL AÑO 2013 A 2014**

AUTORA:

PAOLA INDIRA CAÑARTE BAQUE

TITULO A OBTENER

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

28 DE JULIO DEL 2015

HIPERTENSIÓN PULMONAR

INDICE GENERAL

Títulos y Subtítulos

1.-Resumen.....	6
2.- Introducción.....	7
3.- Marco Teórico.....	8
• Incidencia, Prevalencia y Epidemiología.....	15 a 22
• Definición de Hipertensión arterial Pulmonar.....	22 a 26
• Clasificación de la Hipertensión Arterial Pulmonar.....	27-28
• Patogénesis y Fisiopatología	32 a 35
• Proceso Diagnóstico para Detectar Hipertensión Pulmonar.....	36
• Criterios de Framningham.....	37
• Confirmación Diagnóstica.....	39
• Indicaciones para Estudio Hemodinámico de Hipertensión pulmonar...40	
• Evaluación Hemodinámica.....	41
• Prueba Aguda de Vasorreactividad Pulmonar.....	42
• Test de Vasorreactividad Pulmonar.....	43
• Criterios de Positividad de la Prueba Aguda de Vasorreactividad Pulmonar.....	44
• Criterios Diagnósticos de (NIH) USA , Instituto Nacional de Higiene de los Estados Unidos.....	45
• Recomendaciones en el uso del Test de vasorreactividad Pulmonar...45	
• Valor Pronóstico.....	46
• Estratificación de la Enfermedad y Pronóstico.....	48
• Condiciones Clínicas.....	48
• Pruebas Funcionales.....	49
• Clase funcional.....	49

- Prueba de Caminata de 6 minutos.....50
- Características del Test de marcha.....50
- Limitaciones de la caminata de 6 minutos.....51
- Como se realiza la Prueba de caminata de 6 minutos.....51
- Metas de la Prueba de caminata de 6 minutos.....51
- Prueba del ejercicio cardio- pulmonar.....51
- Prueba de Función Ventricular Derecha.....53
- Marcadores Plasmáticos.....54
- Parámetros Hemodinámicos.....54
- Calidad de vida de los Pacientes con Hipertensión Pulmonar.....54
- Tratamiento.....55
- Medidas generales.....55
- Tratamiento Farmacológico NO Específico.....56
- Tratamiento Farmacológico Específico.....57
- Vía de la Endotelina.....57
- Vía del Óxido Nítrico.....59
- Vía de la Prostaciclina.....60
- Tratamiento con Bloqueantes Cálculos.....61
- Tratamiento Quirúrgico.....62

4.-Objetivo

- 4.1 Objetivo General.....63
- 4.2 Objetivo Específico.....63

5.- Materiales y Métodos.....64

- 5.1 Diseño64
- 5.2 Población y Muestra.....64
- 5.3 Variables en estudio.....64
 - 5.3.1 Factores de riesgo cardiovascular.....64
 - 5.3.2 Fracción de Eyección.....65
 - 5.3.3 Género.....65
 - 5.3.4 Obesidad.....65
 - 5.3.5 Hipoparatiroidismo.....65
 - 5.3.6 Valvulopatías.....66

5.3.7	Virus de inmunodeficiencia humana.....	66
5.3.8	Colagenopatías.....	6
5.3.9	Enfermedad Venoso-oclusiva.....	66
5.3.10	Cardiopatías congénitas.....	66
5.3.11	Presión Pulmonar Media	
5.3.12	Mortalidad.....	66
5.4	Métodos.....	67
6.-	Almacenamiento y procesamiento Estadístico.....	68
7.-	Resultados.....	69
8.-	Discusión.....	72
9.-	Limitaciones.....	76
10.-	Conclusiones.....	77
	Bibliografía.....	78 a 82
	Anexos.....	83 a 88

HIPERTENSION PULMONAR

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS.

TABLA 1.....	69
GRAFICO 1.....	70
GRAFICO 2.....	71

ANEXOS

ANEXO 1. Indicaciones escritas para los pacientes de Test de caminata de 6 minutos.....	83
ANEXO 2. Cuestionario para el paciente.....	83
ANEXO 3. Escala de DISNEA DE BORG.....	84
ANEXO 4. Valores de referencia para distancia recorrida en 6 minutos.....	84
ANEXO 5. Estandarización del estímulo durante el examen.....	85
ANEXO 6. Prueba de caminata de 6 minutos.....	86
ANEXO 7. Preguntas de cuestionario MINNESOTA(MLWHF)....	87
ANEXO 8. PASOS DEL TEST DE VASORREACTIVIDA PULMONAR.....	88

RESUMEN

Hipertensión Pulmonar es una enfermedad compleja con múltiples patologías asociadas, poseen un patrón hemodinámico común caracterizado por elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg, con una presión de enclavamiento pulmonar (PECP) menor a 15 mmHg etiquetándose como HAP precapilar, se acompaña de incremento de las resistencias vasculares pulmonares mayor a 3 UW, y el índice cardiaco puede estar normal o reducido, se incluye al grupo 1, Hipertensión Arterial Pulmonar cuya característica patológica predominante es la vasoconstricción de la arteria pulmonar.

Los pacientes que presentan Hipertensión Pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y tromboembolia crónica son de tipo postcapilar, poseen una presión de enclavamiento pulmonar mayor a 15 mmHg, se asocian a enfermedades del corazón izquierdo.

El cateterismo cardiaco derecho (CCD) es el Gold Estándar a la hora de confirmar el diagnóstico y pronóstico de HAP, estos pacientes requieren de pruebas agudas de vasoreactividad, mediante la utilización del Test de Vasoreactividad pulmonar con criterios de positividad para implementar una escala terapéutica y dirigir drogas específicas.

Se considera un paciente respondedor al test de vasoreactividad pulmonar, si se produce un descenso de PAPm base > 10 mmHg con un valor final < 40 mmHg sin que se produzca una caída del volumen minuto.

Los pacientes refractarios al tratamiento específico y dirigido por el test de vasoreactividad pulmonar tienen mal pronóstico y la única opción terapéutica sería el trasplante pulmonar o cardio-pulmonar.

INTRODUCCION.

La última década ha sido testigo de importantes avances con respecto a la circulación pulmonar, basados en mayor conocimiento de la fisiopatología de las diversas formas de hipertensión pulmonar, generando una clasificación de evidente utilidad en la práctica, con mayor aproximación diagnóstica, con la posibilidad de emplear tratamientos útiles para la mejoría de los síntomas, y valorar el pronóstico de muchos de estos pacientes. [1]

La hipertensión Pulmonar es una enfermedad compleja que ocurre a consecuencia de múltiples patologías, pero comparten un patrón hemodinámico común, como es la elevación de la presión de la arteria pulmonar media (PAPm), usualmente acompañada de incremento de la resistencias vasculares pulmonares (RVP) y reducción de índice cardíaco (IC).

El aumento sostenido de las presiones pulmonares lleva a una sobrecarga crónica de presión del ventrículo derecho (VD), provoca hipertrofia del mismo, inicialmente es adaptativa, pero con el transcurso del tiempo, esta adaptación no es suficiente para mantener el volumen minuto lo que lleva a claudicación del ventrículo derecho (VD), marcando así la progresión de la enfermedad y un pronóstico sombrío.

Entre los parámetros hemodinámicos para monitorizar a la presión de la arteria pulmonar, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, está el Cateterismo Cardíaco Derecho (CCD), considerado como patrón de oro para confirmar y estratificar al paciente con Hipertensión Arterial Pulmonar, proporciona información de las presiones de llenado del ventrículo derecho (VD), índice cardíaco (IC), y permite realizar pruebas agudas de vasorreactividad pulmonar (Test de vasorreactividad Pulmonar) con la administración una serie de drogas, para identificar a los pacientes respondedores a drogas específica, lo cual valora pronóstico. [2]

MARCO TEORICO.

En el siglo XVII, los trabajos de Harvey describieron la existencia de un circuito pulmonar independiente para la oxigenación de la sangre, que es conducida e impulsada allí desde las cavidades derechas del corazón, esto fue confirmado científicamente por las primeras teorías publicadas por Miguel Servet (aragonés) en 1553. [1]

En el siglo XIX se documentó la primera descripción clínica de la enfermedad vascular pulmonar por el Dr.Klob y Romberg, quienes encontraron gran cantidad de colágeno dentro de la pared del vaso[2]. Pero, la importancia de la función del corazón derecho continuó siendo motivo de debate hasta finales del siglo XX.

En 1951(siglo XX), el Dr. Dresdale describió por primera vez las características clínicas y hemodinámicas de la Hipertensión Pulmonar y aplicó el término "HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA". En 1970 el Dr. Wagenvoort, realizó la descripción Anatómo- Patológica y sugirió la primera clasificación basándose a las publicaciones del Dr Wood que planteó como etiología vasoconstrictora secundaria a la HIPOXIA. [2]

En 1973 la OMS reunió en Ginebra (Suiza) a un grupo de expertos quienes elaboraron la primera clasificación de la Enfermedad Vascular Pulmonar, diferenciando la arteriopatía pulmonar, de la enfermedad vascular pulmonar y la enfermedad pulmonar tromboembólica. Mencionaron dos categorías: hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar secundaria, dependiendo de la ausencia o presencia de causas identificables o factores de riesgo.[8]

A mediados de los años 70 y 80 aparecieron nuevos caso de Hipertensión Pulmonar con el consumo de medicamentos para bajar de peso(Aminorex) y a la ingesta de aceite de Colza. [3].

Años más tarde (1997) publicaron estudios, donde manifestaron que cualquier uso de supresores del apetito estuvo asociado con un aumento en el riesgo de hipertensión pulmonar primaria, si estos medicamentos fueran utilizados por más de 3 meses. Entre ellos mencionaron a lafenfluramina y la dexfenfluramina, ambos inhibidores de la asimilación de la serotonina, ampliamente utilizados para tratar la obesidad, fueron los medicamentos que con mayor frecuencia se asociados con la hipertensión pulmonar, sin embargo, también fueron implicadas ciertas drogas como las anfetaminas y cocaína.

Lo anterior mencionado fue corroborado en algunos estudios ya que observaron que el efecto de los supresores del apetito fue independiente del índice de la masa corporal, lo cual indicó que la obesidad no fue responsable del aumento en el riesgo de presentar la enfermedad. Y por tal motivo, la hipertensión pulmonar aparece solamente un pequeño porcentaje de personas con otras enfermedades, esta forma de hipertensión requiere de una predisposición genéticamente determinada.[4].

En 1980 el INSTITUTO NACIONAL DE SALUD de los Estados Unidos, presentó un registro prospectivo de la incidencia y prevalencia de Hipertensión Pulmonar que logró conocer las características demográficas, anátomopatológicas, clínicas, hemodinámicas y de mal pronóstico de esta enfermedad, por tanto se inició la necesidad de buscar tratamientos efectivos.[4]

A finales del siglo XX vieron la necesidad de anticoagular a estos pacientes y añadieron nuevas terapias, como agentes vasodilatadores, Y otras alternativas

a pacientes refractarios al tratamiento específico como es la tromboendarterectomía en enfermedad tromboembólica crónica, la septostomía auricular, y el trasplante pulmón / corazón - pulmón. [5]. [6].

Posteriormente aparecen las prostaciclina convirtiéndose en el primer medicamento que mejoró la supervivencia de los pacientes que padecían hipertensión pulmonar primaria, dicha sustancia fue descrita por los Premios Nobel de Medicina, Doctores Von Euler y Bergson Samuelsen, en el año 1996. Los doctores Barts y Rubin describieron el epoprostenol (flolan), posteriormente han aparecido otras prostaciclina para el manejo de hipertensión pulmonar primaria como el iloprost, Beraprost, Trepostinil. [6]

En 1998 la OMS organizó el segundo congreso Internacional de Hipertensión Pulmonar (Evian- Francia), donde se reunieron expertos que realizaron una nueva clasificación de Hipertensión Pulmonar en base a las características fisiopatológicas y clínicas, abandonaron los términos Hipertensión Pulmonar Primaria y Secundaria, y el término de Hipertensión Pulmonar (HP), se estableció como término general para referirse a diversos trastornos que causen incremento de la presión a nivel pulmonar, y el término secundario fue eliminado, porque se utilizaba para describir una serie muy heterogénea de enfermedades.[7]

Entonces al término de Hipertensión Pulmonar le añadieron una clasificación mucho más amplia, de cinco categorías principales, Grupo 1: refiere a la circulación arterial pulmonar, Grupo 2: enfermedades del Ventrículo Izquierdo, Auricular Izquierda, circulación venosa pulmonar, Grupo 3: Enfermedad pulmonar, el problema clave es un desequilibrio de ventilación/perfusión (V/Q), Grupo 4: Enfermedad Tromboembólica crónica, Circulación arterial Pulmonar, Corazón derecho, circulación venosa sistémica, Grupo 5: Agrupa causas multifactorial, con mecanismo poco conocidos).[7]

Estos conceptos fueron estandarizados en el tercer congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar (Venecia- Italia) en el año 2003. [7]. [8]

Donde propusieron algunos cambios:

- Sustituir el término hipertensión pulmonar primaria por hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), hipertensión arterial pulmonar familiar (HAPF) si hay antecedentes familiares de hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar asociada (HAPA) si están presentes otras causas, como enfermedades del tejido conectivo o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Reclasificar la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).
- Actualizar los factores de riesgo y enfermedades asociadas con la HAP.
- Proponer algunas pautas para mejorar la clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.

El objetivo de estas modificaciones fue hacer que la clasificación clínica de Venecia resultara más comprensible y fácil de seguir, y que se utilizara como herramienta habitual de trabajo. [9]

El Segundo y Tercer Simposio Internacional sobre HP, tuvieron gran impacto al:

- Reclasificar la enfermedad en 5 grupos, siendo el grupo 1 el que reúne las HAP (tanto las idiopáticas como las asociadas a diversas causas).
- En el grupo 1, las características clínicas, anatómopatológicas y opciones terapéuticas de las HAP, son semejantes.
- Actualizar los factores de riesgo y enfermedades asociadas con la HAP.

- Permitir realizar ensayos clínicos con la aprobación de 8 nuevas drogas. [9]

A principio del siglo XXI aparece la Endotelina, corroboraron que dicha sustancia que participa en la aparición de Hipertensión Pulmonar.

En el 2001 la FDA (Food and Drug Administration) y en el 2002 en Europa, se aprueba el primer bloqueador no selectivo del receptor de Endotelina (Bosentan), siendo en ese entonces el primer tratamiento oral disponible para pacientes con HAP. Y hasta el momento, las autoridades han aprobado el uso de bosentan sólo para pacientes con HAP en clase funcional II/III (Europa) o III/IV (USA y Canadá), y a la vez se dieron cuenta que los inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafil son útiles para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar [11]

El bosentan, bloqueador no selectivo del receptor de Endotelina que más se ha sido estudiado, en España está indicado en hipertensión arterial pulmonar primaria o asociado a esclerodermia con status de clase funcional grado III (la FDA lo aprobó también para grado IV, no así la EMEA). [12]

Fueron estudiaron las alteraciones de canales de potasio y las alteraciones del metabolismo de serotonina, implicando a las metaloproteinasas y citoquinas, por biología molecular y celular, lo que corroboran la remodelación vascular en la hipertensión pulmonar, e impulsa a una necesidad de buscar nuevas drogas que tengan acción sobre la apoptosis y proliferación desorganizada de las células endoteliales y células musculares de los vasos pulmonares. [10]. [13].

En el año 2008 se realizó el Cuarto congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar en Dana Point, California (EEUU), redefinió la Hipertensión Pulmonar, modificó parcialmente la clasificación de Venecia manteniendo los 5 grupos, actualizó algunos factores de riesgo y condiciones asociadas con la Hipertensión Arterial Pulmonar, donde se dio categoría de fuerza de asociación y surgieron grados de recomendación al tratamiento. [9] [14].

La reunión de Dana Point modificó ligeramente las anteriores clasificaciones clínicas, con cambios que competen principalmente al grupo 1, la hipertensión arterial pulmonar.

La mayoría de los expertos consideró que la modificación de la clasificación de Venecia fue necesaria para actualizar la información publicada en los últimos 5 años, y aclarar algunas áreas en duda. [14].

En el año 2013 en Niza, se realizó la última reunión de expertos, QUINTO CONGRESO MUNDIAL DE HIPERTENSION PULMONAR, conservaron las mismas definiciones en base a la publicada en el año 2008 en DANA POINT, que divide los diferentes subtipos de acuerdo a sus bases fisiopatológicas, características clínicas en común y opciones terapéuticas [15].

El corazón derecho ha sido considerado tradicionalmente una parte accesorio del sistema circulatorio, más dirigida a proporcionar capacidad a la circulación pulmonar que a impulsar el flujo de la sangre a través de los pulmones, esta creencia se fundamentó en trabajos experimentales basados en la ablación o el reemplazo de la pared libre del ventrículo derecho en animales con el tórax abierto, que mostraban escasa repercusión de esta maniobra en el gasto cardiaco. [1]

Esto fue confirmado décadas más tarde, cuando demostraron la viabilidad de los pacientes con cardiopatías congénitas en que se excluía el ventrículo derecho de la circulación pulmonar por medio de una derivación cavo pulmonar tipo Fontan, y recientemente se pudo reconocer que en ambos casos la circulación funciona con normalidad. [1].

Estudio no invasivo de la anatomía y la función de las cavidades derechas ha presentado grandes dificultades del ventrículo derecho, por presentar una forma irregular, con tracto de entrada, zona apical y tracto de salida, volumen difícil análisis a partir de medidas bidimensionales, sucede igual cuando se consideran características fisiológicas, función del ventrículo derecho en el mantenimiento del flujo pulmonar también muy difícil de medir en la práctica, por

ser un sistema de bajas presiones, y la contractilidad de su pared libre no siempre establecen bien su función, ya que varían dentro de un amplio rango dependiendo de las condiciones de carga.[1].

El progresivo conocimiento de la anatomía, fisiología y de mecanismos que actúan en situaciones patológicas en el ventrículo derecho y circulación pulmonar, dan al corazón derecho una gran importancia, ahora se sabe que la circulación pulmonar, debe mantener una baja presión, para evitar extravasación de líquido en el espacio intersticial del pulmón y así prevenir la aparición de edema de pulmón a través de las membranas finas y permeables que permiten el intercambio gaseoso, con capacidad de absorber un alto flujo (todo el gasto cardíaco) por medio de una circulación de muy baja resistencia.[1]

En resumen la bomba que impulsa la circulación de este circuito debe ser capaz de mantener un elevado gasto cardíaco, y no de generar altas presiones, el ventrículo por sus características anatómicas (forma, mayor volumen y distribución de las capas musculares) y fisiológicas (contracción asíncrona, de tipo peristáltico) son distintas al ventrículo izquierdo, resaltando así diferencias importantes entre estas dos cámaras cardíacas ya sea en los genes, mecanismos moleculares y celulares que actúan en condiciones normales y patológicas, desde en el desarrollo embrionario, fetal y en el adulto. [1]

En la hipertensión pulmonar con disfunción del ventrículo derecho son hallazgos frecuentes en patologías del corazón izquierdo, actúan como potentes predictores de mal pronóstico. [7]

INCIDENCIA, PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

La hipertensión pulmonar, tuvo grandes avances en poco tiempo, se la estudió desde hace más de un siglo, cuando Ernest Von Romberg en 1891 hicieron la primera descripción de alteraciones morfológicas en las arterias pulmonares.

La comunidad médica mostró interés en 1973 cuando se formó la primera reunión internacional de hipertensión pulmonar en Génova, dedicada a la "HP PRIMARIA", la incidencia de esta enfermedad había aumentado notablemente debido al anorexígeno fumarato de aminorex, y a partir de ese momento iniciaron los registros en 1980, y en 1981 se publicó en el Registro Nacional Americano, a partir del cual comenzó a sistematizarse la información referente a la epidemiología e historia natural de la enfermedad. [8] [9].

Se estima que la incidencia de hipertensión pulmonar primaria fluctúan entre 1 a 2,4 casos por millón en la población general, se desconoce la incidencia de la enfermedad vascular pulmonar en pacientes con otras enfermedades, pero un 0,5 y el 2 % de los pacientes con hipertensión portal o con infección por el virus de inmunodeficiencia humana adquirida presentan una enfermedad vascular pulmonar.

La prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) es baja, estimada en 15 casos por millón de habitantes y una incidencia de 1 a 2,4 casos por millón por año, y pronóstico grave, los avances en estos veinticinco años sobre la importancia de conocer la hipertensión pulmonar se atribuye a la adquisición y al acceso de información sobre la epidemiología y curso clínico por medio de diferentes registros internacionales. [17]

En la década del 80, se dio a conocer el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre [16].(Registro nacional de higiene NIH), documentaron el primer estudio prospectivo norteamericano, recopiló datos de 32 centros que incluían

pacientes diagnosticados mediante criterios uniformes de hipertensión pulmonar primaria, con un cohorte de 187 pacientes (entre la muestra el seis por ciento fueron identificados como hipertensión pulmonar de etiología congénita) con una edad media de 36 ± 15 años, y la relación de mujer a varón de 1,7 a 1 en general con seguimientos a 5 años. [4],[18].

El intervalo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2 años. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron disnea (60%), fatiga (19%), y síncope (o casi síncope) (13%), fenómeno de Raynaud en un 10% (de ellos 95% eran mujeres) y una prueba de anticuerpos antinucleares positivos, en el 29% (de ellos 69% mujeres), mostraron una supervivencia desde diagnóstico al año de 68% y a tres años de 48%; sentando las bases de la historia natural de esta patología antes de que dispusieran de un tratamiento específico. [4] [5]

Estos resultados demostraron que la enfermedad afectaba a pacientes jóvenes entre 37 años, dos veces más frecuente en mujeres que varones, con una incidencia de 1 a 2 casos por millón de habitantes al años, el hallazgo más relevante de este estudio mostró el pobre pronóstico que tenían los enfermos con hipertensión pulmonar, con promedio de tiempo de sobrevida desde el momento en que se confirmaba el diagnóstico por cateterismo cardiaco derecho, fue menor de 2,8 años y la posibilidad de estar vivo a los 5 años era del 34%. [18].

Posteriormente otros estudios confirmaron esta mala evolución de los pacientes con hipertensión pulmonar, momento en que el tratamiento era inespecífico y no estaban disponibles drogas capaces de modificar la fisiopatología de la enfermedad. Desde el momento en que se publicaron los resultados del registro nacional norteamericano, hasta estos últimos años, se ha ido sumando valiosa información a estos conocimientos epidemiológicos preliminares.

En Francia, durante los años 2002 y 2003 se documentaron 674 casos de Hipertensión pulmonar incluyeron pacientes mayores de 18 años, diagnosticados hemodinámicamente, en 17 hospitales universitarios en un lapso de tiempo de doce meses, mostraron una supervivencia anual de 88%, estos resultados fueron mejores que los publicados en la década de los ochenta, durante el tiempo en que se realizó este estudio en Francia estaban autorizadas las drogas específicas para esta enfermedad. [17][18]

Los resultados confirmaron que la hipertensión pulmonar era una enfermedad rara con una prevalencia de 15 casos millón de habitantes adultos y una incidencia de 2,4 casos millón de habitantes adultos, manifestaron que el 40% Hipertensión pulmonar idiopática y familiar, y los 60% restantes correspondieron a pacientes con comorbilidades predisponentes. [17]. [18].

Adema los resultados franceses modificaron el concepto de que la hipertensión pulmonar era una enfermedad de mujeres jóvenes en la etapa fértil de la vida, estos registros mostraron una edad promedio de 50 ± 15 años y un 10% de ellos tenía 75 años o más, el envejecimiento de la población afectada con hipertensión pulmonar también fue observado en un estudio realizado en la MAYO CLINIC, que demostró que uno de cada cuatro pacientes con esta dolencia tenía una edad = 65 años. [18].

Finalmente, el registro francés señaló que los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado de la enfermedad, después de haber presentado síntomas por lo menos durante un período mayor a 27 meses, con un deterioro significativo de la capacidad funcional, de los cuales el setenta y cinco por ciento de esos pacientes se encontraban en clase funcional III o IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) también se

acompañada de una prueba de resistencia al ejercicio y de variables hemodinámicas de mal pronóstico. [18]

El diagnóstico tardío de la hipertensión pulmonar es habitual y fue corroborado por un estudio unicéntrico que realizó un grupo de investigadores del Departamento de Medicina de la Universidad de Chicago, con una muestra de 578 pacientes, con un predominio de mujeres mucho más alto que el habitual de setenta y siete por ciento, se evidenció en ese estudio que el ochenta por ciento de esos pacientes habían sido diagnosticado recientemente cuando estaba en una clase funcional III o IV. [18]

Pero este estudio reveló otra característica todavía más interesante, el treinta por ciento de los pacientes ya estaban tratado con bloqueantes de los canales de calcio en el momento de incorporarse a la investigación y sólo el cuatro coma seis por ciento de ellos tenía una prueba de vasorreactividad positiva, los resultados de ese estudio arrojó que el diagnóstico de hipertensión pulmonar fue tardío y un porcentaje significativo de esos pacientes estudiado y tratado inadecuadamente. [18].

El registro Escocés publicado posteriormente considerado como el último aporte a la epidemiología de la HAP está representado por un estudio, que consideró diferentes aspectos de esta enfermedad desde una visión clínica (considero este término más adecuado que el de inexperto que utilizan los autores), a la que se contraponen la de un centro dedicado al diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*), donde fueron derivados todos los pacientes escoceses con esta enfermedad.

Durante un período de 16 años (1986-2001) egresaron 4.794 pacientes de todos los hospitales de Escocia (población aprox. 5.000.000 de habitantes). En ese lapso de tiempo, se identificaron 374 pacientes que tenían por primera vez

el diagnóstico de Hipertensión Pulmonar en su forma idiopática, asociada a colagenopatías o cardiopatías congénitas; ninguno de estos pacientes tenía un cateterismo cardíaco derecho. [18]

La prevalencia e incidencia de la Hipertensión Pulmonar en esta población escocesa fue 52 casos por millón habitantes de 16 a 65 años, mucho más alta que la señalada en Francia, y 7,1 - 7,2 casos millón habitantes al año, teniendo en cuenta que fueron incluidos no sólo pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, sino también con cardiopatía congénitas. [18].

La prevalencia de la Hipertensión Pulmonar encontrada en la unidad especializada en enfermedades vasculares pulmonares en Escocia fue aproximadamente la mitad de la estimada clínicamente (26 casos por millón habitantes adultos), pero sorprendentemente la incidencia fue muy parecida a 7,6 casos por millón habitantes adultos al año, a partir de esos hallazgos consideraron internacionalmente que los resultados del registro francés y del grupo clínico del estudio escocés representan, respectivamente, el mínimo o "piso" y el casi máximo o "techo" en cuanto a la prevalencia e incidencia de la HP. [18]

¿Podemos confiar en que los datos epidemiológicos reportados en las investigaciones realizadas en Europa o en Estados Unidos reflejan la realidad mundial en HAP? Esto un punto de análisis y parece necesario que los países en vías de desarrollo, como el nuestro, tuvieran su propio registro de HP. ¿Cómo podríamos fundamentar esta necesidad? Estos registros no reflejaría la realidad mundial, observando básicamente múltiples diferencias que puede presentar la HP en diferentes ambientes geográficos y socioeconómicos. [18].

En la actualidad se sigue considerando internacionalmente que los resultados de estos dos últimos estudios representan, respectivamente, los límites inferior y superior en cuanto a la prevalencia e incidencia de la HAP. [17]

Los registros más amplios que se reportaron en Francia en el 2006 y en Suiza en el 2007, con datos que refuerzan que la HP es una enfermedad rara, hallaron notables diferencias en la HP asociada a condiciones subyacentes,

esto adopta mucha importancia en los registros nacionales para identificar las características regionales de la enfermedad, lamentablemente no en todos los países hay datos epidemiológicos disponibles, incluido, Argentina, que tiene evidencias de sub-registros. [16].

Es importante considerar en el análisis epidemiológico, así como en el espectro clínico, la influencia que pueden tener las diferencias regionales y geográficas. Por ejemplo:

La elevada prevalencia de hipertensión pulmonar asociada a esquistosomiasis en Brasil(30%). [19] esta parasitosis no es una enfermedad frecuente en Francia, ni Escocia, ni Estados Unidos. [18].

El impacto de la altitud en México u otras regiones donde habitan a más de 2.500 m sobre el nivel del mar, el efecto del aceite de canola en España, la magnitud de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la incidencia y la prevalencia de la cirrosis hepática, cardiopatías congénitas y la anemia falciforme son indudablemente diferentes en los países en vías de desarrollo, comparado con aquellos que han generado la información que hemos presentado. [18]

Estas condiciones pueden modificar el espectro etiológico y por ende la historia natural y tratamiento en comparación con los hallazgos en diferentes series.

En América Latina también realizaron registros individuales en México, Brasil y Chile y se encuentra en proyecto un registro latinoamericano, en la Argentina los datos son escasos y provenientes de series derivadas de un solo centro(HINPSULAR) Hipertensión Pulmonar y Asociaciones en la Argentina, acorde a los datos internacionales, debería haber 600-2000 pacientes con HAP, con 90-300 casos nuevos por año. [17]

En los años 2005-2006 se registraron 115 fallecimientos con Hipertensión Arterial Pulmonar idiopática como causa básica de muerte, más del 50% ocurrió en mayores de 50 años y 62,6% se registró en las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Estos porcentajes

exceden lo esperado según la distribución poblacional y probablemente refleja la influencia de centros especializados en estas regiones. [17].

A partir de información proveniente de fuentes oficiales nacionales, se reportó que durante el año 2008 egresaron 160 pacientes con el diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar idiopática, de aquella población, 43 por ciento tenía menos de 30 años y casi el 40 por ciento se concentró en la provincia de Buenos Aires. [17].

La mayoría de los registros requirieron para la inclusión una cateterización Cardiacaderecha (CCD) ya que es el principal procedimiento diagnóstico en la HAP [25] y estuvo limitada a pacientes pertenecientes al grupo 1 de la HAP predominantemente idiopáticos.

Queda establecido que la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y la enfermedad pulmonar son las causas más frecuentes de hipertensión pulmonar (Grupo 2 y 3) y estas han sido excluidas frecuentemente, a más de la participación de centros de alta complejidad, la mayoría de la encuestas limitan el conocimiento de la epidemiología, excluyendo poblaciones con restricciones en el acceso a los mismos. [17]

Actualmente se conoce, que la edad media de presentación de hipertensión pulmonar es entre los 50 años con más o menos 14 años y de 65 años con más o menos 15 años, y que la prevalencia de mujeres varía significativamente e iguala en sujetos ancianos, esto se debe a que hay mayor conocimiento de la enfermedad, más métodos de diagnóstico incruentos y mayor acceso a la información por parte de los pacientes, y no un cambio en la expresión de la enfermedad. [16] [17]

La Federación Argentina de Cardiología, a través de sus sociedades y delegaciones federadas brinda el marco adecuado para el desarrollo de una encuesta dirigida a cubrir un amplio territorio, lo cual esperan que permita conocer la realidad de la hipertensión pulmonar en todo el país, se formó un Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, lo cual espera

actuar como centro coordinador de esta estructura, para facilitar el alcance a todos los médicos interesados en esta patología.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR.

La hipertensión pulmonar primaria es un estado patológico que se caracteriza por elevaciones sostenidas de la presión de la arteria pulmonar sin que se encuentre una causa que se pueda demostrar. [21]

Ocurre en un contexto de múltiples patologías, todas comparten un patrón hemodinámico común siendo la elevación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm), acompañado de incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y de reducción del índice cardiaco (IC). [21]

La primera definición hemodinámica de Hipertensión Pulmonar que propuso en el Primer Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar en 1973 Ginebra, Suiza, se reunió como una Organización Mundial de la Salud (OMS), provocada por la epidemia anterior de Hipertensión Pulmonar asociada a un supresor del apetito (aminorex), el objetivo de aquella reunión fue la hipertensión pulmonar primaria (HPP) , en comparación con las otras formas de Hipertensión Pulmonar, definiéndola por una elevación en la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio junto con una presión capilar pulmonar (Ppcw) ≥ 15 mmHg . [21]

Esta definición se aplicó a otras formas de hipertensión pulmonar durante más de treinta años, posteriormente fue cuestionada durante el IV Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, 2008 en Dana Point, California, (CA-EE.UU). Por varias razones que se detalla: [21]

- 1) La antigua definición no tuvo en cuenta otras formas de Hipertensión Pulmonar.
- 2) El umbral de PAPm > 25 mmHg en reposo no refleja el límite superior de lo normal de esta enfermedad.
- 3) Hipertensión Pulmonar clínicamente relevante puede estar presente, a pesar de la PAPm es < 25 mmHg en reposo.
- 4) El valor de corte de 30 mmHg durante el ejercicio fue arbitrariamente elegida y no apoyada por los datos publicados.
- 5) Hipertensión Pulmonar está presente a menudo en conjunción con niveles elevados de presión enclavamiento de capilares pulmonar o presión WEDGE (Ppcw). [21]

Los hallazgos importantes de otros investigadores (Kovasc) desafía el componente del ejercicio de la definición Hipertensión Pulmonar Primaria antigua que se propuso en el primer consenso sobre hipertensión pulmonar en 1973, el nivel cohorte de 30 mmHg durante el ejercicio no fue apoyado, presentaron evidencias de Kovacs et al. Ellos demostraron en personas más jóvenes de edad menores de 50 años con una PAPm de 35 mmHg cuyos valores fueron normales al realizar ejercicios submáxima o máxima y consideraron este valor como normal.

Más importante aún compararon la diferencia de la PAPm en reposo, y la PAPm durante el ejercicio fue en gran medida dependiente de la edad, presumiblemente como resultado del aumento de la rigidez del ventrículo izquierdo y los vasos pulmonares. PAPm > 30 mmHg durante el ejercicio leve se observó en cincuenta por ciento de los sujetos aparentemente sanos con edad mayor a los 50 años, y PAPm hasta 45 mmHg durante el ejercicio pareció ser normales en la población estudiada.

Con la definición anterior muchas personas fueron etiquetadas incorrectamente con hipertensión pulmonar, en la realidad sólo tuvieron una respuesta fisiológica al ejercicio, tomaron muy en cuenta todas esas variables, por tanto fue imposible mantener la definición de Hipertensión Pulmonar durante el ejercicio.

Los resultados de estos investigadores (Kovacs et al.) fueron discutidos intensamente en el IV Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar en Dana Point, California- USA, y decidieron abandonar el criterio ejercicio. Con respecto a la definición de Hipertensión Pulmonar en reposo, posteriormente propusieron el término " Hipertensión Pulmonar Límite" para los pacientes que perfilaban valores de presión pulmonar media entre 20-25 mmHg, pero esta propuesta finalmente fue rechazado, ya que se consideró que los pacientes se presentan con la presión pulmonar media en este rango debe ser estudiado más a fondo antes de ser etiquetado con un diagnóstico de Hipertensión Pulmonar. [21]

Así, en Dana Point, California- USA, la nueva definición hemodinámica de Hipertensión Pulmonar con una media(PAPm) en reposo es un cohorte de ≥ 25 mmHg, en esta definición entran todas las formas de Hipertensión Pulmonar, fueron aprobadas por las directrices Hipertensión Pulmonar conjunta, revisadas del Europeo Sociedad de Cardiología y la Sociedad respiratoria Europea, en que la Hipertensión Pulmonar se dividirá en dos formas:

- Pre - capilares
- Pos - capilares

Dependiendo de los valores de la presión de enclavamiento de los capilares pulmonares, o presión wedge(Ppcw). [21]

Si la presión de enclavamiento de los capilares pulmonares o presión wedge (Ppcw), tiene una media ≥ 15 mmHg se considera Hipertensión Pulmonar pre-capilar e Incluye a la hipertensión arterial Pulmonar (HAP).[21]

Si la presión de enclavamiento de los capilares pulmonares o presión wedge (Ppcw), tiene una media ≥ 15 mmHg, se considera Hipertensión Pulmonar pos-capilar con la asociación de enfermedades del corazón izquierdo, enfermedades respiratorias y tromboembólica crónica. [21]

La definición y diagnóstico de certeza de Hipertensión Arterial Pulmonar se hace por criterios hemodinámicos tomados por cateterismo cardíaco derecho que confirma el diagnóstico y los valores son registrados con el paciente en reposo, donde se constata el incremento de PAPm = 25mmHg.[21]

La definición actual de Hipertensión Pulmonar con criterios hemodinámicos siendo el Gold estándar el cateterismo cardiaco derecho (CCD), que confirmen los valores de la presión pulmonar en reposo con una media de cohorte =25 mmHg y por ende confirman el diagnóstico, tiene amplia aplicabilidad que la antigua definición de hipertensión pulmonar ya que al dejar el criterio de ejercicio, evita diagnósticos falsos o que se etiquete erróneamente de Hipertensión Pulmonar a pacientes que no padecen de esta enfermedad y a la vez evita que se den terapias injustificadas. Los estudios de tratamientos farmacológicos realizados hasta ahora en el campo de la Hipertensión Pulmonar, han incluido sólo los pacientes que cumplen este criterio diagnóstico.

Las formas más leves de Hipertensión pulmonar, con valores de presión pulmonar media en reposo de 20-25 mmHg, se evidencian comúnmente en los pacientes con cáncer de pulmón o enfermedad subyacente del corazón, y las terapias médicas para estas formas de Hipertensión Pulmonar no han sido estudiadas lo suficiente. [21]

En el año 2013 en NIZA (Francia). Se llevó cabo la última reunión de expertos que conformó el Quinto simposio mundial de Hipertensión Pulmonar, donde una presión pulmonar media (PAPm)=25 mmHg hace referencia a la condición hemodinámica pero no indica una etiología puntual o exacta.

Mantiene la misma definición del cuarto consenso de hipertensión pulmonar realizado en Dana Point, donde la Hipertensión Pulmonar Precapilar es la que presenta una presión capilar de enclavamiento pulmonar (PCEP) o presión capilar pulmonar wedge (Ppcw) =15 mmHg e inserta el término Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP). Y la Hipertensión Pulmonar Postcapilares la que presenta una presión capilar de enclavamiento pulmonar (PCEP) o presión

capilar wedge (Ppcw) = 15 mmHg, asociada a enfermedades respiratorias, tromboembolia crónica y enfermedades del corazón izquierdo. [21]

En resumen la presente actualización de hipertensión pulmonar realizada en Niza – Francia, como Quinto simposio mundial mantiene la definición y clasificación de la anterior realizada en DANA POIN, donde refiere que de la definición y diagnóstico de certeza de Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática se da con mayor certeza por la aplicación de criterios hemodinámicos medidos por cateterismo cardiaco derecho con el paciente en reposo, donde se debe constatar un aumento de la presión pulmonar media mayor o igual a 25 mmHg, asociada a una presión de enclavamiento de los capilares pulmonares 15mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) 3 Unidades Wood (UW) en presencia de un índice cardiaco(IC) normal o reducido.[15]

En actualidad los métodos diagnósticos con equipos no invasiva disponible sólo ofrece estimaciones o aproximaciones hemodinámicos, el cateterismo cardiaco derecho (CCD) es el procedimiento diagnóstico principal en la Hipertensión Pulmonar necesario para:

- 1) Excluir definitivamente enfermedades vasculares pulmonares alternativas.
- 2) Cuantificar los valores hemodinámicos al inicio del estudio, después de las pruebas de reactividad vascular, o en respuesta a la terapia de pronosticar resultados y orientar la escalada

CLASIFICACION DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

La clasificación actual de HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR, según la última reunión de expertos en NIZA, FRANCIA 2013, la misma en base a la publicada en el año 2008 en DANA POIN, CALIFORNIA, la que divide los subtipos de acuerdo a bases fisiopatológicas, características clínicas comunes y opciones terapéuticas. [15]

Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 5° Congreso Mundial HAP – NIZA la misma en base a Dana Point.

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

1.1. Idiopática (HAPI)

1.2. Hereditaria

1.2.1. BMPR2

1.2.2. ALK1, endoglinina (con o sin telangiectasia hemorrágica Hereditaria) ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

1.2.3. Desconocida

1.3. Inducida por drogas y toxinas (metanfetaminas)

1.4. Asociada con: (HAPA)

1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo (vasculares del colágeno)

1.4.2. Infección por VIH

1.4.3. Hipertensión portal

1.4.4. Enfermedades cardíacas congénitas

1.4.5. Esquistosomiasis

1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomatosis Capilar pulmonar (HCP)

1". Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda

2.1. Disfunción sistólica

2.2. Disfunción diastólica

2.3. Enfermedad valvular

2.4. Obstrucción congénita / adquirida al tracto de salida / entrada del VI y otras miocardiopatías.

Grupo 3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia

3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

3.2. Enfermedad pulmonar intersticial

3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo

3.4. Trastornos respiratorios del sueño

3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar

3.6. Exposición crónica a la altura

3.7. Anomalías del desarrollo pulmonar

Grupo 4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica Crónica (HPTEC)

Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados

5.1. Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía, anemia hemolítica crónica.

5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitos pulmonar de células de Langerhans: vasculitis, neurofibromatosis, linfangioleiomiomatosis

5.3. Trastornos metabólicos: enfermedad por acumulación de glucógeno, enfermedad de Gaucher, Trastornos tiroideos.

5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmentaria.

El Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar, incluye a las formas hereditarias, idiopática y asociadas a otras patologías.

En las hereditarias la transmisión es autosómica dominante, el gen comprometido codifica el receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2), perteneciente a una familia del factor de crecimiento beta. Le los

cuales un cinco por ciento presenta mutaciones en otras proteínas de la misma familia (kinasa-1, endoglina y Smad 9) y el veinte por ciento de otras familias afectadas no tienen una mutación que se pueda identificar. Se han descubierto nuevos genes involucrados que aún se están estudiando. [26]

La cardiopatía congénita en la Hipertensión arterial pulmonar prevalece entre el cinco y diez por ciento, su presentación clínica más común es el síndrome de Eisenmeger, consiste en shunt invertido de derecha a izquierda y a la inversa por la presencia de un defecto septal, lo cual existe un pasaje de sangre bidireccional a través del orificio del tabique interventricular, en cuanto al tratamiento quirúrgico es imposible el cierre de este shunt, por lo que se considera como una enfermedad sistémica con compromiso de múltiples órganos. [26].

Clínicamente en el Síndrome de Eisenmeger se ausculta un soplo sistólico de gran intensidad, irradiado a todas las direcciones como rueda de carro acompañado frémito en tercer y cuarto espacio intercostal izquierdo cerca del borde esternal, agrandamiento del corazón en el lado derecho, cianosis, poliglobulia, coagulopatías, trombosis, hemoptisis, disfunción renal, predisposición a infecciones respiratorias etc.[26]

Las formas mixtas del síndrome de Eisenmeger, shunts a predominio de izquierda a derecha donde el cierre aún está en debate y los shunt exclusivos de izquierda a derecha con hiperflujo pulmonar y elevación de resistencias pulmonares tiene posibilidad de cierre. [27] [28]

Las enfermedades del tejido conectivos son las asociaciones másfrecuentes a hipertensión arterial pulmonar, siendo la esclerodermia la más prevalentes, una de las estrategias para detectar la aparición precoz de hipertensión arterial pulmonar es realizar un ecocardiograma doopler anual ya que su inicio es asintomático, y con un pronóstico sombrío [29].

Entre la causa se puede enunciar:

1. Fibrosis Pulmonar

2. Asociada a enfermedades del corazón izquierdo con aumento de presiones de llenado del ventrículo izquierdo.
3. Arteriopatía pre capilar propiamente dicha.

Otra patología que puede desarrollar una Hipertensión Arterial Pulmonar asociada al tejido conectivo es el Lupus Eritematoso Sistémico y la enfermedad mixta del tejido conectivo, y con menor frecuencia al síndrome de Sjogren o artritis rumatoidea. [29]

La Hipertensión arterial pulmonar, asociada al virus de inmunodeficiencia humana tiene una baja prevalencia y forma parte de una amplia gama de enfermedades cardiovasculares, se desconocen los mecanismos fisiopatológicos que vinculan estas dos enfermedades pero se cree que la toxicidad de los antirretrovirales contribuye a su génesis.[30]

Hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal, denominada hipertensión Portopulmonar y el riesgo de desarrollarla no está relacionada con el grado de cirrosis, la hiperdinámica de la enfermedad de base se acompaña con resistencia vascular pulmonar bajas o normales, pero un veinte por ciento de estos pacientes pueden registra aumento leve de la presión pulmonar media, otro número aún más reducido puedendesarrollar hipertensión pulmonar severa con resistencias vasculares pulmonares elevadas a causa del remodelado vascular pulmonar.[31]

Drogas como cocaína y toxinas, como agentes supresores del apetito como aminorex, fenfluoramida, dexfenfluoramida y benfluorex y los inhibidores dela recepción de serotonina, interferón alfa y beta, están vinculados en desarrollar hipertensión arterial pulmonar. [15]

Al no haberse encontrado ninguna causa que produzca Hipertensión arterial pulmonar, teniendo en cuenta que el uso de anticonceptivos, el humo del cigarrillo no están vinculados con su génesis, se podrá asumir que la hipertensión arterial pulmonar es de origen desconocido o Idiopática se lo encasilla en el grupo 1, siendo esta la causa más frecuente. [15]

Grupo 2, Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del corazón izquierdo.

Es la causa más frecuente de hipertensión pulmonar, caracterizada por incremento crónico de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, generando así vasoconstricción pulmonar y elevación de las presiones de la arteria pulmonar.

Al no resolverse la causa que produjo el aumento de presiones del ventrículo izquierdo, la hipertensión pulmonar llegará hasta un punto irreversible, con deterioro de la clase funcional y aumento de la mortalidad, todo esto es independientemente a los valores de la FEY, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, su característica hemodinámica es la presión capilar de enclavamiento pulmonar mayor a 15, etiquetándolo como hipertensión pulmonar pos-capilar, el tratamiento consistirán en tratar la causa que lleve a la disfunción ventricular izquierda.[15]

Grupo 3, Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias.

La hipoxemia es el gatillo que produce la vasoconstricción e incremento de las presiones de la arteria pulmonar, el EPOC, en orden de frecuencia es la segunda causa más frecuente de Hipertensión pulmonar, también asociada a deterioro de su clase funcional y mal pronóstico, el único tratamiento específico es la administración de oxígeno para tratar la hipoxemia.

Esto es importante porque el incremento de una PAPm > 35 mmHg contraindica el ingreso a la lista de trasplante hepático, dentro del escrutinio en la lista de espera deben ser sometidos a un cateterismo cardíaco derecho. [15]

Grupo 4, hipertensión pulmonar asociada a enfermedad tromboembólica crónica.

Producida por la oclusión crónica de los vaso pulmonares, hay evidencias de pacientes que sufrieron una tromboembolia aguda del pulmón desarrollaron

hipertensión pulmonar a los dos años posterior al evento, su patogénesis no es clara, se cree que la resolución incompleta de un coagulo y la predisposición genética en ocasionar un desequilibrio entre los mecanismos vasoconstrictores y vasodilatadores, serían los responsables del aumento en la presión pulmonar. [15]

Grupo 5, hipertensión pulmonar de causas multifactorial.

En este grupo incluye a las enfermedades que no se han podido encasillar en ningún grupo, pues son de etiología multifactorial y heterogéneos, y hasta el momento se conoce poco. [15].

PATOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA

En la Hipertensión Pulmonar la patogénesis es multifactorial, incluye una base genética, factores ambientales, o enfermedades asociadas que causa su aparición, y patológicamente hay alteración de los vasos de pequeño calibre que intervienen en las resistencias del árbol pulmonar, este aumento de la resistencia vascular produce:

1. vasoconstricción
2. remodelado de la pared vascular
3. trombosis in situ.

La vasoconstricción observada por primera vez por Wood quien se dio cuenta que esta vasoconstricción se producía en respuesta a la administración de ciertos fármacos como acetilcolina. Luego Wagenvoor estudio esta característica en respuesta a la administración específica de esta droga y propuso que el primer cambio patológico en la hipertensión pulmonar era la hipertrofia medial, y que se necesitaba de un estímulo para que se dé la vasoconstricción y proliferación del músculo liso del endotelio de los vasos arteriales pulmonares. [23]

Otro investigador Palevski et al. Observó una correlación entre la respuesta hemodinámica a los vasodilatadores y el área de la media de la pared vascular, de acuerdo con los resultados de sus muestras patológicas.

A partir de ese momento se habla de trastornos en la función del endotelio vascular pulmonar, que causan un desajuste en producción de los metabolitos de la prostaciclina respecto a los metabolitos del tromboxano (sustancias eicosanoides circulantes con efectos en la agregación de las plaquetas y el tono de la musculatura lisa vascular) el aumento en la actividad del tromboxano o la disminución en la actividad de la prostaciclina y las alteraciones en la síntesis del óxido nítrico como relajante del músculo liso vascular y el aumento en la producción de la endotelina que produce vasoconstricción, pudieran contribuir a la aparición de esta patología.[4]

La lesión del endotelio de la pared de los vasos arteriales pulmonares en conjunto con activación de células inflamatorias produce trombosis con la aparición de microtrombos a causa de una fibrinólisis anormal, esto lleva a una estasis en el circuito pulmonar, con aumento de la actividad pro coagulante y trastornos plaquetarios. [24].

El óxido nítrico es un nitrato que participa en la génesis de la Hipertensión Pulmonar, este nitrato se sintetiza por la acción de la enzima, óxido nítrico sintasa, a partir de un aminoácido esencial (L-arginina) que se obtiene de las dietas ricas en proteínas.

Esta síntesis da como resultados a dos metabolitos, el Óxido Nítrico y L-citrulina, produce una reacción con ayuda de un cofactor, la nicotinamida adenín-dinucleotidasa fosfato reducido a nad- fosfato reducido (NADPH) y este proceso bioquímico requiere de la presencia del oxígeno, esta síntesis es

ejecutada en una gran variedad de células epiteliales de tejido nervioso, endotelios vasculares y células inflamatorias como son los macrófagos. [32]

El óxido nítrico presenta tres formas, dos dependientes del calcio sintetizadas constitutivamente en condiciones normales, la forma del óxido nítrico es inducible e independiente del calcio expresadas débilmente, estas formas de óxido nítrico son sintetizadas y están presentes en células endoteliales, macrófagos y algunas neuronas del cerebro las cuales pueden funcionar como neurotransmisor.[32]

En las células endoteliales los vasos sanguíneos funcionan como regulador paracrino en el interior de las células musculares lisas, donde se estimulan la producción del guanosin monofosfato cíclico (GMPc) por acción de la enzima guanilato ciclasa, produciendo efecto relajante en el musculo liso llevando a la dilatación del mismo, los macrófagos que sintetizan óxido nítrico tienen como función destruir a microorganismos.[32]

La endotelina péptidos que actúan como potentes sustancia vasoconstrictora derivada del musculo liso del endotelio vascular, también presentes en otros tejidos del organismo, con niveles bajos en el plasma 1 a 2 pg. /ml considerados normales, actúa como un factor autocrino y paracrino, con efectos mitógenicos siendo su principal función la de mantener el tono vasomotor y presión sanguínea. [23]

La alteración en la interacción y síntesis del óxido nítrico conocido como factor relajante derivado del endotelio y la alteración en la producción de endotelina, sería causante de la proliferación celular excesiva y vasoconstricción sostenida, lo cual contribuyen a la génesis de la hipertensión pulmonar, pero aún no se sabe si estos trastornos podrían ser la causa o el resultado de la enfermedad, pero sigue siendo una enfermedad grave devastadora con mal pronóstico y mantiene una alta mortalidad

La proliferación de la capa íntima y la adventicia del vaso sanguíneo pulmonar se producen después de la vasoconstricción, esta proliferación lleva a un remodelado progresivo, con proliferación de fibroblastos y de células musculares lisas formando un tipo de patrón irreversible de la enfermedad.

El gen que más se compromete en la génesis de esta enfermedad es el gen que codifica el receptor tipo 2 de la proteína morfo genética ósea (BNPR2) perteneciente a la familia del factor de crecimiento beta, también han encontrado nuevas mutaciones y múltiples alteraciones genéticas y de mediadores que se asocian a factores ambientales tales como Hipoxia, Anorexígenos, y Psicoestimulantes que influyen en la aparición de esta enfermedad, por lo cual se habla de la “TEORIA DEL GOLPE MULTIPLE” [6][33].

Estos cambios llevan a un aumento de las resistencias vasculares pulmonares con aumento de la poscarga del ventrículo derecho y clínicamente aparece disnea de esfuerzo, angina de pecho, síncope, conforme progresa la enfermedad el ventrículo derecho claudica y el paciente desarrolla signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha y finalmente la muerte.

PROCESO DIAGNOSTICO PARA DETECTAR HIPERTENSIÓN PULMONAR

El diagnóstico de hipertensión pulmonar, desde el inicio de los síntomas hasta su detección diagnóstica sigue siendo tardío entre 2,5 a 2,8 años, se debe a que al inicio los síntomas son inespecíficos y son pasados por alto tanto por el enfermo como el médico al momento de la consulta.

El diagnóstico temprano, oportuno de esta enfermedad y el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad es indispensable, ya que será de utilidad para elegir la opción terapéutica, se conoce que un paciente con hipertensión pulmonar secundaria asociado a una enfermedad pulmonar, tendrá un tratamiento y por tanto un manejo diferente al de un paciente con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar idiopática.

El proceso diagnóstico abarca tres etapas.

1. Sospecha de la enfermedad.
2. Detección de la enfermedad.
3. Confirmación de la enfermedad.

Durante la sospecha de Hipertensión Pulmonar

Se debe realizar un interrogatorio detallado y minucioso, siendo la disnea de esfuerzos el síntomas más frecuentes, también pueden presentar fatiga, debilidad, síncope angina de pecho, cianosis y hemoptisis.

Al examen físico en la palpación es característico un complejo pulmonar de Chávez que consiste en una triada: [34]

1. Levantamiento sistólico en el segundo espacio intercostal izquierdo por la dilatación de la arteria pulmonar, Componente pulmonar de un segundo ruido aumentado S2
2. Choque de sierre pulmonar palpable debido al reforzamiento del segundo ruido.

3. Matidez mayor a 2.5 cm por fuera del borde paraesternal izquierdo a nivel del segundo espacio intercostal izquierdo debido a la dilatación del tronco de la arteria pulmonar.

A la auscultación se evidencia un soplo de insuficiencia tricuspídea y el soplo de insuficiencia pulmonar Graham Steel pueden estar presentes, reforzamiento del segundo ruido, Segundo ruido único con escaso desdoblamiento, chasquito protosistólico ocasionado por el choque de la columna sanguínea contra la arteria hipertensa, seguida de un soplo expulsivo consecutivo a la dilatación del tronco de la pulmonar.

A la palpación: 1).Crecimiento del Ventrículo Derecho ; 2). 4to ruido derecho (disminución en la distensibilidad); 3). Ritmo de galope.

Si la enfermedad avanza el ventrículo derecho claudica y presentará signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, que según los criterios de Framingham dos criterios mayores o dos criterios menores y un mayor hacen el diagnóstico de insuficiencia cardíaca derecha estos criterios son: [35].

Criterios mayores de Framingham

Distensión yugular venosa

Rales en campos pulmonares

Cardiomegalia

Edema agudo del pulmón

Presencia de un tercer ruido cardíaco

Presión venosa central mayor a 16 cmH₂O

Reflujo Hepatoyugular.

Criterios menores de Framingham

Edema de tobillos

Disnea de esfuerzos

Tos nocturna

Hepatomegalia

Derrame pleural

Taquicardia mayor a 120 latidos por minutos.

Capacidad vital menor a 1/3 de la máxima.

El electrocardiograma se puede evidenciar eje desviado hacia la derecha, hipertrofia y sobrecarga del ventrículo derecho, agrandamiento de la aurícula derecha y puede estar asociada con arritmias supra ventriculares que son de mal pronóstico. [36]

La placa de tórax se puede observar arco medio prominente, hiperclaridad en la periferia de la radiografía, agrandamiento de las cavidades derechas, cardiomegalia, aorta escondida, segundo arco prominente debido a la dilatación del tronco de la arteria pulmonar, silueta cardiaca con punta escondida.[36]

La detección, se realizan métodos complementarios no invasivos que incluye.

El ecocardiograma Doppler color el cual detecta la elevación de la presión pulmonar, Ecocardiograma con contraste que se realiza mediante la inyección de solución salina, por medio de un acceso venoso periférico para detectar el paso precoz de burbujas desde las cavidades derechas hacia la izquierda, esto identifica cortocircuitos que no se evidencian por el ecocardiograma transtorácico. [37]

El Laboratorio los análisis de sangre que se solicitará incluyen: Hemograma, hepatograma, función renal, perfil tiroideo, colagenograma, estudios de la

coagulación, serología para virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C, estudios para la trombofilia. [37]

Los estudios de función pulmonar se solicitará: Espirometria con o sin broncodilatación, volúmenes pulmonares para saber si están reducidos e identificar un patrón obstructivo y detectar presencia de hipoxemia, gasometría arterial, determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono, estos estudios indican disminución de la superficie alveolar por la vasoconstricción pulmonar.[37]

Centellograma ventilación perfusión detecta la presencia de tromboembolia crónica acompañada por otros métodos que confirmen como angiotomografía de tórax y arteriografía pulmonar y otros estudios de acuerdo a la sospecha etiológica se podrán pedir otros exámenes como angiotomografía de tórax, arteriografía pulmonar secundaria a TEP, polisomnografía para detectar asociaciones al síndrome de apnea del sueño, ecografía doopler de abdomen para detectar asociación a HP Portopulmonar o cirrosis, etc. [36] [37]

Confirmación Diagnóstica

En la confirmación se la hace exclusivamente con un cateterismo cardíaco derecho CCD, para el diagnóstico definitivo, es en este momento se podrán realizar pruebas aguda de vasorreactividad pulmonar, angiografía pulmonar, o una cinecoronariografía para detectar enfermedad y lesión de los vasos coronarios. [38]

CCD, el cateterismo cardíaco derecho, es un estudio hemodinámico pulmonar, que mide las presiones de la circulación pulmonar, cavidades derechas del corazón, vena cava, gasto cardíaco, esto se logra con un acceso central donde se coloca un catéter de Swan Ganz, que se aloja en la arteria pulmonary registra datos obtenido de diferentes mediciones, está indicado para confirmar el diagnóstico en hipertensión pulmonar del grupo 1, Hipertensión

arterial pulmonar y el grupo 4 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, según la clasificación del último consenso en NIZA. [39]

También está indicado en otras situaciones en que se duda el diagnóstico si el paciente requiere un tratamiento específico, da información acerca de la severidad de la enfermedad, y pronóstico, y lo más importante es que siempre se tiene que acompañar de una prueba aguda de vasoreactividad pulmonar, lo cual permite establecer el tratamiento que se debe seguir. [39]

Indicaciones del estudio hemodinámico pulmonar en hipertensión pulmonar

Establece el diagnóstico de hipertensión pulmonar

- Indispensable en hipertensión pulmonar arterial e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
- Es opcional en Hipertensión Pulmonar asociada a cardiopatía izquierda o enfermedad respiratoria crónica.

Evaluación de severidad y pronóstico.

- Ofrece mediciones del gasto cardíaco, resistencia vascular pulmonar, presión auricular derecha y reversibilidad.

Estudio de reactividad vascular.

- Imprescindible para el tratamiento.

Seguimiento del paciente.

- Para conocer la respuesta al tratamiento.
- Deterioro clínico del paciente.
- Inicio y titulación de medicamento.

EVALUACIÓN HEMODINÁMICA

Los valores de una PAPm mayor o igual a 25mmHg define la presencia de Hipertensión Pulmonar, si la presión de enclavamiento pulmonar es mayor a 15 mmHg, se trata de una hipertensión pulmonar del grupo 2, pero si la presión de enclavamiento pulmonar es menor a 15 mmHg se trata del grupo 1 HAP, los volúmenes minutos y el índice cardiaco pueden estar bajo o normales.

Las presiones que se miden son:

Presión sistémica

Presiones pulmonares

Resistencia pulmonar vascular en unidades Wood

Presión de la aurícula derecha

Presión de enclavamiento pulmonar o wedge

Volumen minuto e índice cardiaco.

Por cada medición también deben considerarse los siguientes datos, hora y condiciones de la medición, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, temperatura corporal, presión pulmonar pulmonar sistólica, diastólica y media, presión arterial oclusión POAP Y PAD, presión arterial sistólica, diastólica y media, gasto cardiaco, tomar muestra para sacar valores de sangre venosa mixta y sangre arterial, comprobar si no hay corto circuitos artero venosos esto permite medir el gasto cardiaco por dos métodos, termodilución o Fick. [39]

Método de flick, se realiza en base al consumo de oxígeno extraído de los gases espirado, lo cual equivale a la cantidad de sangre que fluye a través de los pulmones y es el método de elección cuando existe cortocircuitos intracardiaco o insuficiencia tricuspídea severa. Y por termodilución, el indicador es el suero fisiológico frío, en la parte distal del catéter se localiza un termistor que mide los cambios de temperatura en función del tiempo y a partir de allí se calcula el gasto cardíaco. [39]

PRUEBA AGUDA DE VASORREACTIVIDAD PULMONAR

La vasoconstricción es uno de los mecanismo fisiopatológico de la hipertensión pulmonar, cuando un paciente con Hipertensión arterial pulmonar presenta una respuesta vasodilatadora positiva, indica que presenta un estado en el cual predomina la vasoconstricción, estos pacientes se verán beneficiado con la administración de bloqueantes cálcicos, Las pruebas agudas de vasorreactividad pulmonar positivas nos permite conocer el esquema terapéutico individualizado para cada paciente que padecen esta enfermedad.[37]

A la vez ayuda a escoger el tratamiento adecuado según predomine la vasoconstricción siendo estos respondedores a los bloqueantes cálcicos o anti proliferativos y su sobrevida a cinco años será en un noventa por ciento, conociendo así su pronóstico, pero aún sigue siendo motivo de discusión los verdaderos respondedores, se designará a aquellos pacientes que se sometieron a pruebas de vasorreactividad aguda, al que se les instauró un tratamiento con bloqueantes cálcicos y al año de seguimiento mantiene una respuesta sostenida a dicho fármaco.[37]

Antes de realizar la prueba se debe descartar la presencia de coágulos en la aurícula o ventrículo derecho, defectos séptales, atriales y foramen oval permeable descartados por ecocardiograma, durante la prueba se debe mantener la oxigenación, con una saturación por encima de los 90 %. [40]

Se puede realizar la prueba de vasorreactividad con epoprostenol, ilopros, adenosina, óxido nítrico [37] [40].

TEST DE VASORREACTIVIDAD PULMONAR.

1. Medición del Swan-Ganz completa
2. Suspender el oxígeno.
3. Nifedipino Sublingual 10 – 20 mg.
4. Medición a los 15, 30 y 45 min. Después de administración hipotensión.
5. Suspender la nifedipina esperar 60 minutos.
6. Nitroglicerina intravenosa 5 – 10 ug/min, con incremento gradual cada 10 min. Hasta 90 de sistólica.
7. Medir swan-ganz.
8. De no haber logrado reducción de la T/A Pulmonar Media al menos 15% Nitroprusiato iv. 0.1 ug/kg/min con incrementos de 0.2 ug/kg/min.
9. Medir swan-ganz.
10. Esperar 60 min.
11. Oxígeno al 100% durante 30 min.
12. De no haber logrado reducción de la T/A Pulmonar Media al menos 15%, Adenosina iv. Inicio 50 ug/kg/min con incremento de 50 ug Cefalea, náuseas, Dolor torácico cada 2-5 min hasta dosis máx. de mareo, hormigueo 500 ug/kg/min. [37] [40]

Medidas a discutir posteriores a al test de vasorreactividad.

Prostaciclina intravenosa 2 ng/kg/min con incremento de cefalea, eritema facial, náuseas, vómito, hipotensión, epoprosterol gradual de 2ng/kg/min, cada dos minutos con dosis promedio de 8 ng/kg/min, Iloprost inhalada 2.5 ug-50 ug, cefalea, eritema facial, náuseas, vómito, hipotensión, Óxido nítrico inhalado 10, 20, 30, 40 ppm , cefalea, náuseas, hipotensión. [37] [40]

Las anomalías de la relación presión arterial pulmonar media/Índice cardíaco reflejan el incremento de las resistencias vasculares pulmonares reales a nivel arteriolar pulmonar en enfermos con hipertensión arterial pulmonar idiopática. Ambos criterios de respuesta vasodilatadora aguda son de utilidad para identificar respondedores y no respondedores, en esta población de enfermos. [41]

CRITERIOS DE POSITIVIDAD DE LA PRUEBA AGUDA DE VASORREACTIVIDAD PULMONAR

Se han descrito varios criterios entre los cuales se mencionan, disminución de la presión arterial pulmonar media a más de 20 %, con incremento del gasto cardíaco, o disminución de la resistencia vascular pulmonar más del 20% con aumento del gasto cardíaco, el otro criterio de positividad de la prueba es bajo criterio de expertos, que señalan a un paciente como respondedor en la PAVRP, cuando presentan un descenso de la PAPm menor o igual a 10mmHg con un valor final menor o igual a 40mmHg sin caída del volumen minuto o manteniendo o aumentando el gasto cardíaco. [40]

Criterios DG (NIH) USA

Las condiciones ya conocidas + prueba de vasorreactividad negativa. Dos definiciones:

1. Caída de PAPm 20% y RVP.
2. Caída >10% mmHg de la PAPm con normalización del GC

Estas dos definiciones aplicadas a un mismo paciente pueden no coincidir, lo que hace controversial al llamar prueba Positiva.

Que droga usar: (prostaciclina, adenosina, ON, Iloprost), cada una con ventajas y desventajas, con resultados distintos, la falta de armonización de estas definiciones denota problemas en un mismo paciente, por tanto puede ser calificado bajo distintos protocolos de distintas maneras. [42]

Al usar los criterios clásicos, los pacientes que respondieron a la prueba presentaban valores de resistencia vascular pulmonar altos e índice cardiaco bajo, y usando los nuevos criterios los pacientes presenta mejores patrones hemodinámicos, en resumen los pacientes con HAPI siempre requieren de una prueba de vasorreactividad positiva, en los pacientes para evaluación previo a ser sometidos a trasplante de corazón o hígado, se recomienda la determinación de presencia de hipertensión pulmonar acompañado de la prueba de vasorreactividad pulmonar si hay incremento de la presión pulmonar.[42]

RECOMENDACIONES EN EL USO DEL TEST DE VASORREACTIVIDAD PULMONAR.

1. El estudio de vasorreactividad pulmonar se debe realizar a todos los pacientes diagnosticado con Hipertensión arterial Pulmonar, por cateterismo cardiaco derecho.
2. Los medicamentos utilizados son cualquiera de la siguiente lista, epoprostenol, Iloprost, Óxido nítrico, Adenosina, de acuerdo a la disponibilidad y entrenamiento del centro donde se realice.

3. Los pacientes con Hipertensión Pulmonar candidatos a trasplante cardiaco se puede considerar otras opciones como: Nitroprusiato, Milrinone, Dobutamina entre otros.
4. Repetir el estudio en caso de deterioro del paciente o cuando se desee cambiar de terapia.
5. El criterio actual para determinar la reactividad vascular será: disminución de la PAPm al menos 10 mmHg, y lograr que la PAPm llegue al menos a 40 mmHg manteniendo el mismo gasto cardíaco o que aumente el gasto cardiaco.[40]

VALOR PRONÓSTICO

En los primeros registros la supervivencia de estos enfermos era de 2,8 años con la disposición solo de bloqueantes cálcicos y anticoagulantes, ahora se conocen más mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, añadiéndose nuevas estrategias terapéuticas que actúan por mecanismos específicos, entre las drogas que se añadieron están los prostanoides, los antagonista de los receptores de la Endotelina, y los bloqueadores de la vía del óxido nítrico. [43]

El cateterismo cardiaco derecho proporciona el diagnóstico definitivo, ayuda al pronóstico, e implica a las pruebas agudas de vasorreactividad pulmonar para identificar a los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática, (HAPI), único respondedores a la prueba, el interés es dirigir y aplicar un tratamiento adecuado, pues el comportamiento clínico de la hipertensión pulmonar es muy heterogéneo en cada uno de los casos, entonces se pone en marcha el seguimiento de pacientes en tratamientos específico, para continuar

valorando el pronóstico y supervivencia de una forma exhaustiva a través de otras pruebas como : [43]

Pruebas de ejercicio (prueba de caminata de seis minutos, y ejercicio cardiopulmonar), útil al medir capacidad funcional, Marcadores plasmáticos (péptido natriuréticos) y función ventricular (ecocardiograma y RM cardiaca) estas herramientas ayudan a valorar la evolución de los pacientes según estén en tratamiento específico dirigido por las pruebas de vasoreactividad pulmonar. [43]

En los últimos años se han reportado mejores pronósticos, según los últimos estudios, la supervivencia a cinco años de estos pacientes, alcanza el 90% a los cinco años de tratamiento, cifras muy significativas si se compara con los registros publicados en la década de los ochenta con una supervivencia inferior a la actual. [43]

A pesar de los grandes avances la hipertensión pulmonar no tiene cura, Algunos pacientes tienen supervivencia varias décadas y otros fallecen pocos meses después de haberlos diagnosticados, a causa de una insuficiencia cardiaca derecha, refractaria al tratamiento, se piensa que esto está vinculado a múltiples factores individuales, predisposición genética, factores externos e internos y las patologías asociadas. [43]

ESTRATIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

La estratificación pronóstica es importante y debe realizarse antes de implementar una estrategia farmacológica y luego de su incorporación para evaluar la respuesta a la misma, en el seguimiento implica lo siguiente. [43]

1. Condiciones Clínicas
2. Pruebas funcionales
3. Pruebas para valorar función del ventrículo derecho
4. Marcadores Plasmáticos
5. Parámetros Hemodinámicos.
6. Calidad de vida

CONDICIONES CLÍNICAS

La disnea es el primer síntoma que aparece como signo de gravedad y es típica en esta patología, se debe a la pérdida de eficiencia ventilatoria, es evaluada a través del equivalente ventilatorio (cociente entre la ventilación y la producción de dióxido de carbono) y la presión parcial de la espiración para el dióxido de carbono en un umbral anaerobio, se la valora midiendo la clase funcional. Siendo estas la clase funcional III y IV de mala evolución y la clase funcional I y II pueden pasar inadvertidas a la hora del diagnóstico y evolución. [37] [38]

La presencia de signos clínico de insuficiencia cardíaca derecha, acorde a los criterios de Framingham (edemas, ingurgitación yugular, hepatomegalia ascitis, etc.) son indicadores de mal pronóstico. [37] [38]

Las múltiples internaciones hospitalarias o antecedentes de más de dos internaciones también se asocian con mal pronóstico, si bien no hay registros de que el síncope se asocia a peor evolución, su fisiopatología expresa la imposibilidad del ventrículo derecho para mantener un volumen minuto adecuado. [37] [38]

La etiología de la Hipertensión pulmonar también influye en su evolución y pronóstico, por eso su clasificación y cada una tiene una historia natural de enfermedad con peor pronóstico, así las cardiopatías congénitas son las que tiene mejor sobrevida, le siguen las Hipertensión arterial pulmonar idiopáticas, en último puesto están las Hipertensión arterial pulmonar asociadas a enfermedades del tejido conectivo con un pronóstico pobre y sombrío. [37][38]

PRUEBAS FUNCIONALES

Clase Funcional

La clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), es la forma más simple de cuantificar el grado de disnea, también da información acerca de la calidad de vida del enfermo, La clase funcional CF II y IV es indicador y marcador de mal pronóstico, la mayoría de los pacientes que acuden a la consulta presenta esta clase funcional indica que se encuentran en estadios avanzados. Mientras que la imposibilidad de retornar a clase funcional I-II o mantenerse en CF I-II luego de iniciado el tratamiento se relaciona a peor evolución. [40] [43]

Prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M)

Es un estudio de fácil acceso, económico, no invasivo, reproducible en cualquier ámbito asistencial y mejor tolerado por los pacientes. Esta prueba forma parte de la valoración rutinaria de la enfermedad, la imposibilidad de aumentar los metros caminados luego de la incorporación de un tratamiento

dirigido, debería ser tomado como alerta a una mala respuesta a las drogas.[44] [45] [46]

Características del test de marcha:

- Es el test de marcha de 6 minutos es predictor de supervivencia.
- forma parte de la valoración de rutina
- Posee un efecto aprendizaje en los pacientes
- Puede variar en cada individuo relacionándose a las comorbilidades, índice de masa corporal, características demográficas.
- En pacientes jóvenes pueden alcanzar resultados cercanos a los valores normales sin que refleje la situación clínica real.
- El cohorte de metros caminados que se espera alcanzar es de 332,380,440 metros, para poder ser considerados con adecuada respuesta terapéutica o mejor valor pronóstico.
- Su objetivo es evaluar la capacidad funcional al ejercicio
- Permite evaluar parámetros hemodinámico de frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, fatiga y cansancio durante la marcha.
- Se realiza en pacientes con a severa limitación al ejercicio ya sea por causas respiratorias o cardíacas.
- En pacientes que corren pocas distancias desde su estudio basal, constituyen una población de riesgo, e indica que se debe seguir escalando en el tratamiento. [45]

LIMITACIONES DE LA CAMINATA DE 6 MINUTOS, limitación funcional crónica para deambular podrían realizar el examen con los elementos de ayuda que habitualmente usen como bastones, prótesis, en este caso no se deberá relacionar con los valores teóricos de población sana. [45]

Contraindicaciones absolutas de la caminata de 6 minutos

- Angina inestable en el primer mes de evolución.
- Infarto agudo de miocardio en el primer mes de evolución.
- Imposibilidad para caminar por un evento agudo como: esguince de tobillo, herida en el pie, fractura de pierna.[45]

Contraindicaciones relativas de la caminata de 6 minutos

- Frecuencia cardíaca mayor a 120 latidos por minuto en reposo.
- Presión arterial sistólica mayor a 180 mmHg.
- Presión arterial diastólica mayor a 100 mmHg.
- Saturación arterial de oxígeno en reposo mayor a 89%. [45]

COMO SE REALIZA LA PRUEBA DE CAMIANTA DE SEIS MINUTOS.

Se debe realizar en un ambiente libre de ruido, en un pasillo continuo con señales que indique cada metro, con una longitud total de 30 metros, en una superficie plana, sin obstáculos y con el transito mínimo de personas, marcar el sitio de giro con conos u otras señales. [46]

El equipamiento consiste en, tensiómetro, estetoscopio, cronómetro, pulso oxímetro, escala de borg para percepción de disnea, silla si el paciente necesita descansar, y el personal que realice la prueba será por un personal técnico entrenado, para garantizar calidad al estudio y conferir mayor seguridad a la prueba. [45] [46]

Meta de la Prueba de Caminata de 6 Minutos

En Niza 2013, donde se realizó el último simposio mundial de Hipertensión Pulmonar, consideraron los resultados publicado del registro americano de hipertensión pulmonar, donde la meta que se deberían alcanzar es 440 metros, para considerar una adecuada respuesta al tratamiento, y para pacientes jóvenes se deben utilizar tablas que marquen la distancia recorrida estas tablas fueron establecidas según el género, estatura, peso, edad, ya que aún no está claro cuantos metros se debe aumentar para conseguir una respuesta satisfactoria después de iniciado el tratamiento.[47]

Prueba de ejercicio cardiopulmonar

Es un estudio superior a la prueba de caminata de 6 minutos, más costosa, requiere de equipamiento específico y personal entrenado permite valorar en forma integrada las funciones cardiacas, respiratorias y de la periferia, Los valores de cohorte son: [41]

- valor máximo de consumo de oxígeno por debajo de 13 ml/Kg/min, este valor es indicativo de mala evolución y peor pronóstico.
- Un valor de presión parcial de dióxido de carbono espirado menor a 40 L/min. Es indicativo de mejor evolución.[41][47]

PRUEBAS DE FUNCION VENTRICULAR DERECHA

El conocimiento de la función del ventrículo derecho es fundamental para valorar el pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar, pues se sabe que la insuficiencia cardiaca derecha refractaria al tratamiento conlleva a muerte siendo esta la principal causa. [43] [48]

ECOCARDIOGRAMA DOOPLER COLOR, es accesible, incruento, y de aplicación de rutina, es de bajo costo por tanto continúa siendo el método de seguimiento para estos pacientes, ya que valora situaciones que evidencian claudicación del ventrículo derecho lo cual está relacionado con la alta mortalidad, detecta: disfunción del ventrículo derecho, morfología y tamaño de la aurícula derecha, derrame pericárdico, esfericidad del ventrículo derecho. [39][43]

RESONANCIA MAGNETICA CARDIACA, valora estructura y función ventricular derecha, convirtiéndose en Gold Estándar, pero no todos los pacientes tienen acceso y no es parte de la rutina en el seguimiento de esta enfermedad.[39][43]

Marcadores plasmáticos

La indicación de péptidos natriuréticos forma parte de la evaluación clínica y la respuesta al tratamiento dirigido en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, su elevación (BNPY NT-proBNP), se debe al aumento de presión de llenado y claudicación del ventrículo derecho, por lo cual son liberados en respuesta al estrés parietal, además esta elevación es indicativa de mal pronóstico, situación en la cual se relaciona con peor clase funcional, menor capacidad al ejercicio, peor función del ventrículo derecho y alta mortalidad.[39][43]

Parámetros Hemodinámicos.

El cateterismo cardiaco derecho, considerado como patrón de oro al momento de estratificar y diagnosticar pacientes con Hipertensión Arterial

Pulmonar, permite realiza pruebas de agudas de vasorreactividad pulmonar, mediante las administración de drogas específicas y a manera de un test conocido como test de vasorreactividad pulmonar para identifica pacientes respondedores a vasodilatadores arteriales, los cuales tiene buen pronóstico al iniciar y dirigir un tratamiento específico para su enfermedad.[39][43][48]

La desventaja es que es un método invasivo, puede haber complicaciones tales como neumotórax, hemorragias etc.,y se debe realizar en un centro experimentado. [43][48]

Lo ideal es realizar el cateterismo cardiaco derecho en pacientes que no han recibido ningún tratamiento para la hipertensión arterial, de esta forma conocer la respuesta real a los vasodilatadores, se puede repetir el estudio en estas situaciones, cuando no se consigue la respuesta clínica esperada o de haberla obtenido aparece un deterioro de la misma. [43][48]

CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

La calidad de vida será medica con los parámetros mencionado, la clase funcional medida por el tes de caminata de 6 minutos y cuestionarios que midan la calidad de vida en los pacientes con insuficiencia cardiaca. En este trabajo se usó el cuestionario MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE (MLWHF) analiza los problemas físicos, sociales y emocionales los puntajes van de menor a mayor afectados. [44]

TRATAMIENTO

Se disponen de drogas que actúan sobre las Vías Fisiopatológicas involucradas, entre el objetivo del tratamiento es mantener una vasodilatación sostenida y conseguir mejorar la sintomatología, detener y revertir los cambios estructurales de la arteria pulmonar como es la hiperplasia neointimal, proliferación de la capa media, y remodelado del ventrículo derecho.[42][43]

Las terapias actuales están dirigidas a actuar en el tono vascular pulmonar y la disfunción endotelial, y al observar refractariedad nuevos estudios miran otras características de la hipertensión Arterial Pulmonar como la inflamación y la disfunción plaquetaria en las células endoteliales, lo que proyectan en futuro surgir nuevas terapias dirigidas. [49]

MEDIDAS GENERALES

- ACTIVIDAD FÍSICA, se recomienda implementar rehabilitación física supervisada en centros especializados, lo cual ha demostrado mejorar la CLASE FUNCIONAL, CALIDAD DE VIDA, E INCREMENTO DE METROS CAMINATOS EN LA PM6M.
- EMBARAZO, no aconsejado en pacientes en vasorreactivas
- Dieta, deberá ser baja en sodio, menos de 2,4 g/d en los pacientes que se encuentren con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha.
- Prevenir infecciones, se aconseja aplicar a vacuna antigripal y antineumocócica.[37] [48]

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

FARMACOS NO ESPECÍFICOS.

- Oxígeno, está indicado en pacientes que presente una presión de oxígeno menor a 60 mmHg, cuando haya evidencia de su mejoría con la administración de oxígeno.[37] [48]
- Anticoagulantes, indicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática asociada a anorexígeno e Hipertensión Arterial Pulmonar Familiar, evita la microtrombosis en la vasculatura pulmonar, además se indica mantener una relación internacional normatizada RIN de 1,5 a 2,5.[37][38]
- Diurético, para aliviar los síntomas de insuficiencia cardiaca derecha.[37][38]
- Bloqueantes cálcicos, Nifedipino dosis de 120 a 240 mg, diltiazem dosis de 540 a 720 mg, amlodipina dosis de 2,5 a 20 mg, están indicadas en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopáticas respondedores a una prueba aguda de vasorreactividad pulmonar y contraindicados en pacientes que presentan deterioro de la función del ventrículo derecho.[37][38]

FARMACOS ESPECIFICOS

Están indicados en pacientes no reactivos a las pruebas agudas de vasorreactividad pulmonar, o reactivos que no responden al tratamiento con bloqueantes cálcicos. Los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o asociados a esclerodermia, anorexígenos son los que más beneficio tendrán con las terapias específicas.

Las cuatro drogas específicas actúan por cuatro vías Fisiopatológicas, son

1. Vía de la Endotelina: Bosentan, Ambrisentan, Macitentan.
2. Vía del Óxido Nítrico: Inhibidores de la Fosfodiesteraza 5 son el Sildenafil y Tadalafil. ; Inhibidores de la Guanilato Ciclasa Soluble como es el Riociguat.
3. Vía de la Prostaciclina: Prostanoides como el Epoprostenol siendo la única droga que ha logrado reducir la mortalidad en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática, Iloprost, Beraprost, Treprostinil; Agonista del receptor de prostaciclina: selexipag
4. Vía del Factor de Crecimiento derivado de las Plaquetas: Inhibidores de la Tirosina Kinasa: Imatinib.

VIA DE LA ENDOTELINA.

La Endotelina son péptidos que pertenecen a 21 aminoácidos juegan un papel fundamental en la regulación del tono vascular. [50][51]

La activación de uno de sus péptidos como son la Endotelina 1 (ET1), tiene acción vasoconstrictora y mitógena del musculo liso, este péptido es producido por las células endoteliales, incrementa los niveles citoplasmático de calcio libre y activa el aparato contráctil del musculo liso, induce la remodelación vascular, produce hipertrofia de la capa media, proliferación de fibroblasto y aumento de la reacción inflamatoria, por aumento de la permeabilidad vascular, aumenta la producción de citoquinas y quimiotaxis, Estos efectos se bloquean utilizando los antagonistas de los receptores de Endotelina 1, y pueden ser duales como bosentan o selectivos como ambrisentan, sitaxsentan[50][51]

Bosentan, es un antagonista dual oral no selectivo, actúa sobre los receptores de Endotelina alfa y beta, según varios ensayos clínicos ha mostrado mejoría en la capacidad del ejercicio, y clase funcional, en la hemodinámica, en los valores de ecocardiografías y doppler y mejoró la evolución de la enfermedad, al disminuir la resistencia vascular pulmonar, mejoro la prueba de marcha de 6 minutos, mejoró la disnea según la escala de borg, y el tiempo de deterioro clínico en pacientes con Hipertensión arterial pulmonar Idiopática y la HAP asociada con esclerodermia, entre sus desventajas está la hepatotoxicidad.[50][51].

Los efectos secundarios son edemas en miembros inferiores, anemia, cefalea, nasofaringitis, hipotensión, prurito, interactúan con los hipoglucemiantes como glibenclamida, y los inmunosupresores como ciclosporina A, potencian la hepatotoxicidad ya que se metabolizan en el hígado, Fue aprobado para tratar a pacientes con hipertensión arterial en clase funcional II, III, y IV de la NYHA en Estados Unidos y Canadá, y en Europa se aprobó para los pacientes en clase funcional III de la NYHA, su mayor eficacia en la hipertensión arterial pulmonar idiopática y en la asociada a esclerodermia.[50][51].

SITAXSENTAN, potente antagonista de los receptores de Endotelina, mejora los parámetros hemodinámicos y la capacidad funcional, tiene metabolismo hepáticos, su efecto adverso es que interactua con la warfarina, incrementa la el RIN, normativa internacional. A dosis de 100mg día, es similar en eficacia que el bosentan, ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de los pacientes en clase funcional III, es una alternativa segura en los pacientes que no responden al bosentan o aquellos que desarrollan hepatotoxicidad al recibir bosentan.[50][51]

AMBRISANTAN, en otros estudios se observó menor incremento de transaminasa 3%, no presentó interacción con la warfarina. Todos los inhibidores de la Endotelina, al combinar con un prostanoides o a un inhibidor de la fosfodiesterasa, se evidenció mejores beneficios en mejorar la hemodinámica y la capacidad de ejercicio refuerza la evidencia de la terapia combinada como alternativa para potenciar eficacia.[50][51]

MACITENTAN, posee mejor penetración tisular que las anteriores, el estudio SERAPHIN, demostró reducir el punto final combinado de muerte, septostomia atrial y trasplante, tiempo de deterioro clínico e inicio de administrar prostanoides. [50][51].

VIA DEL OXIDO NITRICO

Las células endoteliales regulan el tono vascular pulmonar por medio del equilibrio de dos sistemas cuyos mecanismos contrarreguladores mantiene la relajación, actuando como mediador para la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia, el óxido nítrico y la Endotelina regulan el tono vascular, la alteración en la síntesis de óxido nítrico y alteración en la señalización del óxido nítrico en la vía del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), entre ellos los inhibidores de la fosfodiesterasas y los estimulantes del guanilato ciclasa cíclico. [50]

Inhibidores de la fosfodiesterasa, son una familia de enzimas que inactivan a la adenosina monofosfato cíclico y guanosina monofosfato cíclico, que son los segundos mensajeros de las prostaciclina y el óxido nítrico, esta fosfodiesterasa 5, está distribuido en el tejido pulmonar, su inhibición incrementa el efecto de las prostaciclina y óxido nítrico sobre los efectos vasculares pulmonares.[52]

La administración crónica de sildenafil en dosis promedio de 103,78 mg en 24 horas, en los pacientes con hipertensión pulmonar severo de diferente etiología en tratamiento, y que presenten deterioro de su clase funcional, mejoraron los parámetros hemodinámicos y la clase funcional y reduce la resistencia vascular pulmonar, lo cuales fueron medidos por el test de caminata de 6 minutos, inicialmente fue usado en la disfunción eréctil en sujetos sanos, el sildenafil está indicado en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Severa, clase funcional III- IV [51]

Tadalafil y Vardenafil, nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa 5, implementados en el tratamiento de la disfunción eréctil, también tiene efecto sistémico que inducen a la vasodilatación pulmonar. [52]

VÍA DE LAS PROSTACICLINAS

Las prostaciclina son moléculas vasodilatadoras muy potente, están presente en el cuerpo humano, son un producto del ácido araquidónico por la vía ciclo-oxigenasa, su acción es reducir la síntesis del lecho pulmonar en la Hipertensión arterial pulmonar, por efecto vasodilatador, antiagregante plaquetario, estimulador del adenosin monofosfato cíclico (AMPc), anti-inflamatorio y pro-apoptótico, la disminución en su concentración favorece el aumento del Tromboxano A₂, que es otro metabolito del ácido araquidónico posee efecto vasoconstrictor, promueve remodelado y proliferación endotelial e inhibición de la apoptosis. [50]

Entre las drogas de esta familia de Prostaciclina el epoprostenol es la única droga que ha demostrado reducir la mortalidad de la hipertensión arterial pulmonar idiopática, actualmente no disponible en argentina. [50]

Factor estimulante derivado de las plaquetas, actúa como mitogénico y quimio táctico de las células musculares lisas, induce el remodelado de la pared vascular en la hipertensión arterial pulmonar, cuyo efecto es revertido por un fármaco antagonista de su receptor, el imatinib. [50]

TRATAMIENTO CON BLOQUEANTES CALCICOS

En 1992 Rich et al, demostraron que los pacientes que respondían a las pruebas de agudas de vasorreactividad, se les instauró progresivamente dosis alta de nifedipina 172mg día (120. 240 mg día) y diltizem 720mg día en pacientes con hipertensión arterial pulmonar redujo un 20% la presión arterial media, redujo la resistencia vascular periférica de los vaso pulmonares, y mejoró la sobrevida, posteriormente, otros investigadores mostraron estudios donde demostraron una mejor sobrevida a cinco años. [50]

Hoy se sabe que solo una minoría de enfermos con hipertensión arterial pulmonar idiopática presentan una reducción clínicamente significativa y sostenida de la presión pulmonar media, asociada a beneficios clínico a largo plazo, que puedan ser alcanzados con el uso de vasodilatadores como son los bloqueantes cálcicos, los pacientes con respuestas positivas al test de vasorreactividad pulmonar que recibieron tratamiento con antagonista de los canales de calcio, obtuvieron mejor pronóstico. [50]

La elección de la droga depende de la frecuencia cardiaca del pacientes, así la bradicardia relativa favorece al uso de nifedipina dosis entre 120 a 240mg día y la taquicardia relativa favorece al uso de diltiazem a dosis entre 240 a 720 mg día, sus efectos adversos es la hipotensión y el edema en miembros inferiores, cabe destacar que los resultado obtenidos son de estudios no aleatorizados, no controlados, de un solo centro, pero en el futuro se están

realizando ensayo con bloqueantes de los canales de calcio en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.[50].

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Cuando los tratamiento específicos y no específicos dirigidos mediante el tes de vasorreactividad positivo, son refractario a los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar, la enfermedad avanza a insuficiencia cardiaca derecha, no se consigue estabilidad clínica, se debe derivar al paciente a un centro de alta complejidad que disponga de terapias avanzadas como el trasplante pulmonar o trasplante cardio pulmonar, la septotomía atrial, considerada como un tratamiento paliativo. [50]

OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el poder predictivo del test de vasorreactividad pulmonar secuencial y posterior evolución Clínica, para valorar calidad de vida de pacientes en tratamiento dirigido por el test, en un lapso de tiempo de 18 meses, en el cual

se llevó a cabo un estudio, observando serie de pacientes con diagnóstico clínico de Hipertensión Pulmonar, que se sometieron a una prueba aguda de vasorreactividad pulmonar en la Unidad Coronaria del Hospital la Universidad Abierta Interamericana.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el poder predictivo del test de vasorreactividad pulmonar secuencial del hospital universitario UAI.

Identificar los pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar según la clasificación actual DANA POIND Y Niza 2013, e instaurar y dirigir un tratamiento específico.

Evaluar calidad de vida según el cuestionario de Minnesota basal y a los 18 meses de tratamiento dirigido por el test de vasorreactividad.

Evaluar capacidad funcional de los pacientes con HAP basal y a los 18 meses de ser sometidos al TVRP mediante PC6M.

DISEÑO MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO

Estudio Prospectivo- Observacional de serie de caso

MATERIALES

5.2 POBLACION Y MUESTRA

- La Población estudiada fueron pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar, que fueron remitidos al departamento de cardiología del Hospital universitario de la Universidad Abierta Interamericana donde se recopiló datos durante un lapso de tiempo de 18 meses.
- La muestra estudiada fueron todos los pacientes con Diagnóstico de HAP Idiopática en tratamiento dirigido por el test de Vasorreactividad Pulmonar.

5.3 VARIABLES EN ESTUDIO

5.3.1 Factores de riesgo cardiovascular como: Hipertensión arterial de según el consenso argentino de hipertensión arterial 2013, considera HTA a valores más de 140/90 mmHg y en pacientes diabéticos más 140/85 mmHg; Dislipemia cuando el cLDL es mayor 70mg/dl, Colesterol Total mayor 200mg/dl, Triglicéridos mayor 150mg/dl, y más relevante el cLDL mayor de 70mg/dl. Se recomienda menos de 70mg/dl en patología cardiovascular. Diabéticos valores mayores a 126 mg/dl en ayunos de 8 horas de glucemia o más 200mg/dl en una toma de glucemia al azar o prueba de tolerancia oral de glucosa, y más 6.5% de Hemoglobina glicosilada (HbA1c) según American Diabetes Association (ADA) del 2010; Tabaquista: aquellos que consumen o conviven con personas son fumadoras, el Tabaquismo según algunos reportes no influye en la génesis de Hipertensión Pulmonar; Sedentarismo falta de actividad física regular por más de 30 minutos diarios de ejercicio regular, en un tiempo mayor a 3 días a la semana[53][54].

5.3.2 FRACCIÓN DE EYECCIÓN (FEY), es el porcentaje de sangre que el corazón expulsa con cada latido, su clasificación actual de acuerdo a las

nuevas recomendaciones de la American Society of Echocardiography (ASE), 2005. Normal mayor a 55%, deterioro leve 54-45%, Moderado: 35-44%, severa: más 35%. [54]

5.3.3 GÉNERO: Femenino, se reportaron que la incidencia de 1,7 veces más frecuentes en mujeres de mediana edad con relación al género masculino y que esta población iguala en frecuencia de presentación en personas ancianas mayor de 65 años. [16][17]

5.3.4 OBESIDAD, estudios realizados en países occidentales mostraron una relación entre obesidad y mortalidad cardio-vascular, se considera como factor de riesgo cardiovascular un índice de masa corporal IMC 30Kg/m², perímetro abdominal a nivel de la cintura de 102 cm en varones y 88 en mujeres, la obesidad central es utilizado en la definición de síndrome metabólico, y aumenta conforme avanza la edad, estudios reportados en Valencia – España realizado en personas no diabéticas entre 15 y 65 años la prevalencia del síndrome metabólico es de 31% siendo mayor en varones que en mujeres, según otros reportes la obesidad influye en la génesis de Hipertensión arterial pulmonar quizás por presentar una predisposición genética.[55].

5.3.5 HIPERTIROIDISMO, la American Thyroid Association la define como Incapacidad de la glándula tiroidea para producir suficiente hormona tiroidea, siendo la causa frecuente la enfermedad autoinmune

5.3.6 VALVULOPATÍAS, enfermedades que impiden la apertura o cierre correcto de una o varias válvulas de corazón. Las válvulas cardiacas regulan el flujo de sangre en las cámaras cardiacas y la salida hacia las arterias principales.

5.3.7 VIH, síndrome de inmunodeficiencia humana, es un virus que afecta el sistema inmunológico encargado de la defensa del organismo frente a agentes patógenos invasores, se debilita las defensas del organismo y desarrolla enfermedades por gérmenes oportunistas. [40]

5.3.8 COLAGENOPATIAS, enfermedad del tejido conectivo que causa trastornos inflamatorios crónicos de origen desconocido. [40]

5.3.9 ENFERMEDAD VENOCCLUSIVA, se caracteriza por lesión en los capilares pulmonares, es infrecuente y se encuentra dentro de la clasificación de hipertensión pulmonar [40]

5.3.10 CARDIOPATIAS CONGENITAS, diferenciación y desarrollo anormal del corazón antes de las 22 semanas del desarrollo fetal [40]

5.3.11 PRESIÓN MEDIA DE LA ARTERIA PULMONAR, Presión de columna de sangre que fluye en el interior de un vaso pulmonar su valor normal debe ser inferior a 20 mmHg, y según el Quinto consenso de Hipertensión Pulmonar 2013 realizado en Niza – Francia. El Valor de Cohorte de la Presión De la Arteria Pulmonar con una Mediana durante el reposo para que se etiquete como Hipertensión Pulmonar medida por cateterismo cardíaco derecho debe ser mayor o igual a 25 mmHg [15]

5.3.12 MORTALIDAD, la organización mundial de la salud la define por el número de defunciones en un lugar, intervalo de tiempo y causa. La Hipertensión Arterial Pulmonar es una enfermedad multifactorial con una característica en común que es la vasoconstricción, a pesar de los últimos avances en el tratamiento sigue siendo una enfermedad que no tiene cura y mantiene una alta mortalidad.

5.4 METODOS

Se revisaron 9 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar, en el departamento de cardiología del Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana en un periodo de tiempo comprendido, desde mayo 2013 hasta diciembre del 2014, de estos pacientes siete fueron llevados al laboratorio de hemodinámica para ser sometidos a un cateterismo cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico y valorar pronóstico, posteriormente seis pacientes se encasillaron al grupo 1 de la clasificación actual de hipertensión pulmonar según DANA POIND 2008 Y NIZA 2013, ya

que cumplieron criterios de estabilidad hemodinámica para realizarse una prueba aguda de vasorreactividad pulmonar en la unidad coronaria, en ese mismo grupo se revisaron los resultados del test de vasorreactividad.

Se identificaron a los pacientes respondedores mediante el descenso del 10% de los valores de la presión arterial pulmonar media, a los cuales se les indico un tratamiento específico dirigido por el test de vasorreactividad pulmonar.

Se los localizó a los pacientes en estudio, mediante llamadas telefónica, posteriormente fueron citados al hospital UAI para el seguimiento y evolución clínica después de someterse a una prueba de vasorreactividad, previa aceptación del consentimiento informado, se realizaron de forma periódica pruebas de caminata de 6 minutos para determinar la capacidad funcional al ejercicio y la evolución de la clase funcional, lo cual fue indicador pronostico y de evolución importantes en el seguimiento de los pacientes en tratamiento dirigido.

Llenaron el cuestionario de Minnesota útil para valorar la calidad de vida de estos pacientes al determinar los problemas físicos sociales y emocionales, de esta manera detectar las variables clínicas que se asocian a gravedad, el cuestionario fue llenado por los pacientes al inicio del estudio para detectar los valores basales y se repitió a los tres, seis y diesiocho meses donde se calculó una media.

6. ALMACENAMIENTO Y PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO:

Se diseñó la base de datos con el programa Excel 2010 versión 14.0, El evento de interés fue determinar el poder predictivo del test de vasorreactividad pulmonar, seguimiento y evolución de los pacientes en tratamiento dirigido durante un lapso de tiempo de 18 meses posterior a la prueba de vasorreactividad pulmonar, que fue realizada en el Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana.

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para definir la distribución de las variables. Se empleó el test de t Student para variables continuas paramétricas, se utilizó test exacto de Fisher para determinar diferencias entre variables cualitativas, Se utilizó el test one Anova para medidas repetidas la cual compara medidas de tres o más muestras para saber si estas muestras sí o no son iguales, compara observaciones .

Se utilizó la correlación de Pearson y se diseñó un modelo de regresión logística para ajustar el evento de interés a distintas variables y determinar el valor pronóstico de dichas variables.

Se buscó determinar la sensibilidad y especificidad de un tratamiento dirigido por el test de VRP en la evolución clínica del paciente, evaluado por el cuestionario de Minnesota y la capacidad funcional al ejercicio físico mediante el TC6M.

El evento de interés es respuesta al tratamiento dirigido, Según la experiencia de mi centro. Se considera significativa una $P < 0,05$.

RESULTADOS

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas entre pacientes con terapia combinada y monoterapia luego del test de vasorreactividad pulmonar.

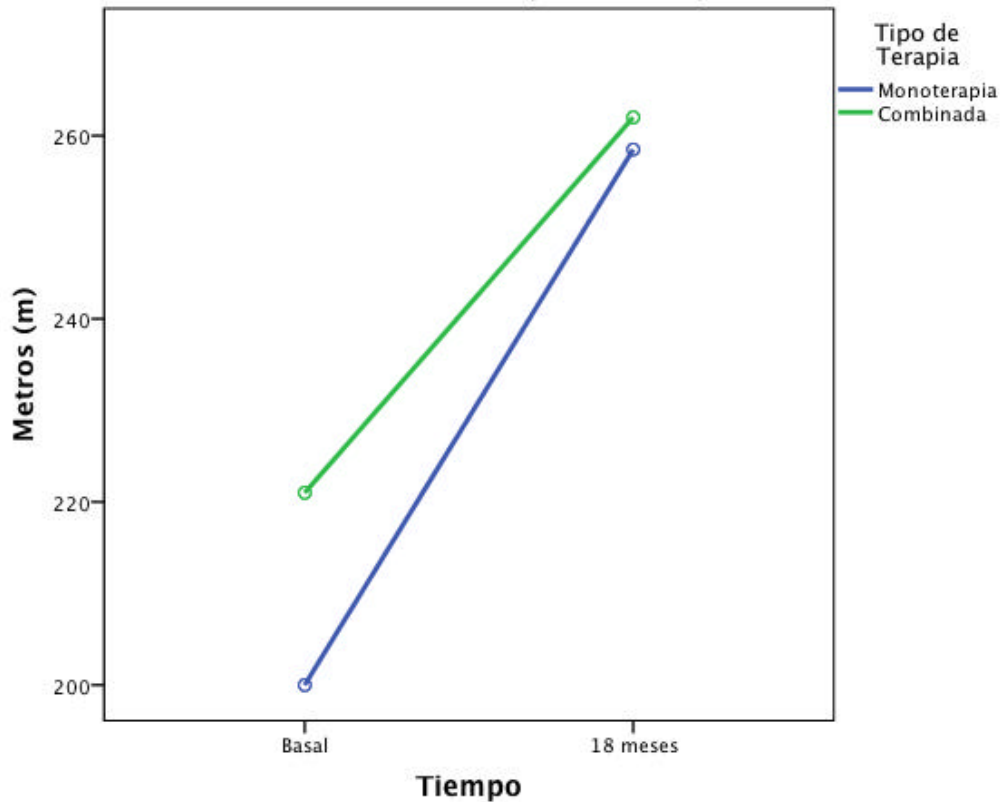
	Total n = 9	Terapia combinada	Monoterapia n = 4	P
Edad (años)*	51 ± 10	47 ± 13	56 ± 13	0.3
Género, femenino n (%)	6 (67)	5 (83)	1 (17)	0.0
Tabaquismo	3 (33)	1 (33)	2 (67)	0.5

Diabetes	3 (33)	3	0	0.1
Dislipemia	3 (33)	1 (33)	2 (67)	0.5
Sedentarismo	8 (89)	5 (63)	3 (37)	0.4
Hipertensión Arterial	2 (22)	1 (50)	1 (50)	1.0
Obesidad	2 (22)	2	0	0.4
Hipotiroidismo	1 (11)	1	0	1.0
Valvulopatias	1 (11)	0	1	0.4
SIDA	2 (22)	0	2	0.1
Colagenopatía	2 (22)	2	0	0.4
Enfermedad venooclusiva	1 (11)	0	1	0.4
Cardiopatía congénita	1 (11)	0	1	1.0
Fracción de eyección*	52 ? ?	49 ? ?	56 ? ?	0.5
Presión media de la arteria	56 ? ?	58 ? ?	53 ? ? ?	0.7
Mortalidad a los 18 meses	2 (22)	1	1	1.0

Los datos están expresados en media y desviación estándar o frecuencia y porcentaje. Definición: SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Se utilizó el test exacto de Fisher y *test *t* de Student.

GRAFICO 1

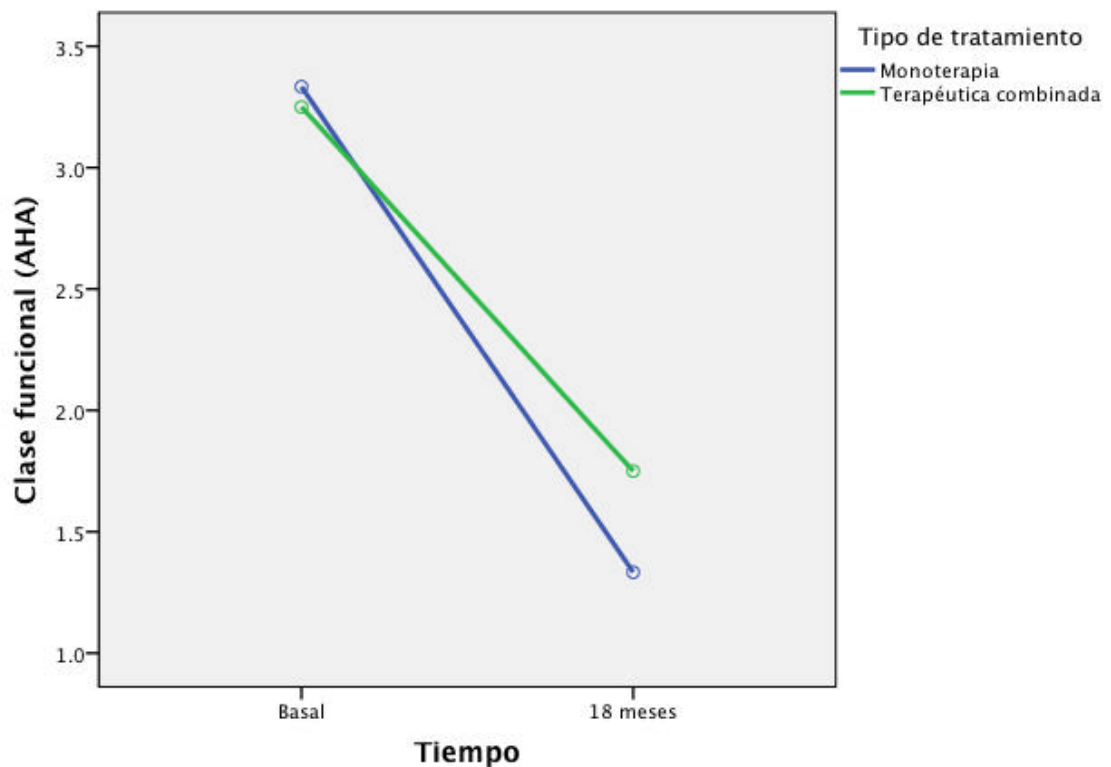
Cambios en el test de caminata de 6 minutos entre pacientes con terapia combinada y monoterapia.



El test one way Anova para medidas repetidas mostro que el aumento de la capacidad de caminar, expresada en metros, desde el tiempo cero a los 18 meses (214 ± 42 y 261 ± 7 , respectivamente) no está relacionado por el tipo de tratamiento (Prueba de efecto intrasujetos: $F = 0.23$ $p = 0.65$). Sin embargo, existe una tendencia de mejoría al transcurso del tiempo ($F = 7.55$ $p = 0.051$).

GRAFICO 2

Cambios en la clase funcional de insuficiencia cardiaca en función del tiempo y la terapeutica instaurada.



El test one way Anova para medidas repetidas mostro que la mejoría de la clase funcional de insuficiencia cardiaca del AHA a los 18 meses está relacionada con el tiempo ($F = 35$ $p = 0.002$) y no con el tipo de tratamiento ($F = 0.71$ $p = 0.44$).

CUESTIONARIO DE MINNESOTA: Se usó el cuestionario de Minnesota para detectar problemas físicos, sociales y emocionales, los pacientes completaron el cuestionario antes de iniciar la prueba de vasorreactividad pulmonar, posteriormente se siguió a los sobrevivientes en un lapso de 18 meses para determinar la calidad de vida en respuesta al tratamiento dirigido, y se repitió la encuesta de Minnesota en forma periódica durante el tiempo que duro el estudio, los resultados mostraron mejoría en el aspecto físico y social, pero los aspectos emocionales se mantuvo con una puntuación máxima durante el seguimiento, se interpretó esta puntuación máxima según la escala de afectación del cuestionario de MINNESOTA como más afectados.

DISCUSIÓN

Se realizó un estudio observacional de nueve casos de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar, remitidos al departamento de cardiología de la Universidad Abierta Interamericana, 7 pacientes cumplieron parámetros hemodinámicos para ser sometidos a cateterismo cardiaco derecho y confirmar etiología, de estos pacientes seis correspondieron al sexo femenino, con una edad media de 51 años (más o menos 10 años de diferencia), y un paciente correspondió a 71 años, no se pudo obtener resultados estadístico significativos por la poca cantidad de pacientes, observó la experiencia de un centro, donde remitieron pacientes para confirmación del diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar mediante cateterismo cardiaco derecho, posteriormente se sometieron al test de vasorreactividad pulmonar, cinco de ellos respondieron positivamente a la prueba aguda en diferentes etapas de la escala del test. La incidencia de presentación de estos casos estudiados esperecida a los registros de Hipertensión Pulmonar ya publicados.

Los reportes epidemiológico en la historia de hipertensión pulmonar, registros Escoceses y Franceses del año 2002-2003, y otros registros actuales de Hipertensión pulmonar de asociaciones en la Argentina (HINPULSAR) , informan que la prevalencia de esta enfermedad es baja, estimada en 15 casos por millón de habitantes y una incidencia de 1 a 2,4 casos por millón de habitantes por año, con pronóstico grave, la edad promedio de presentación es 50 años (con más o menos 14 años) y 65 años (con más o menos 15 años), siendo el género femenino con mayor incidencia en padecer la enfermedad en porcentaje de 1,7 más con relación al género masculino, y esta incidencia se iguala en edades mayores a 65 años. [17]-[18].

Se observó que los pacientes remitidos al servicio de cardiología del Hospital de la Universidad Abierta Interamericana, con diagnóstico de hipertensión pulmonar presentaban ESCASOS factores de riesgo cardiovascular, de estos nueve pacientes ocho eran sedentarios, los demás factores de riesgo cardiovascular como: Diabetes, tabaquismo, dislipidemias, Hipertensión

arterial, no estaban presentes en la mayoría de ellos, sin embargo dos de estos pacientes presentaron obesidad sin antecedentes de tratamiento para bajar de peso.

Los Registros de Hipertensión Arterial Pulmonar en las guías de manejo y estándares asistenciales de Hipertensión Pulmonar, de la sociedad Española de Cardiología consenso 2008, Refieren que los pacientes con Hipertensión Pulmonar Arterial del grupo 1 presentan escasos factores de riesgo cardiovascular y no documentan evidencias que atribuyan a los factores de riesgo cardiovascular, relación con la génesis de esta enfermedad. [44].

Los reportes del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos en 1981, (Primer simposio Mundial de HP) discutieron la génesis de Hipertensión pulmonar en pacientes obesos que consumían drogas supresoras del apetito, y a partir de ellos surgieron estudios de caso controles donde atribuyen a fármacos supresores del apetito como desencadenantes de la enfermedad, en cuanto al sobrepeso y obesidad estudios actuales demostraron que el efecto de los supresores del apetito fue independiente del índice de masa corporal, e indicaron que la obesidad NO es responsable del aumento en el riesgo, y que la hipertensión pulmonar aparece en un pequeño porcentaje de personas con otras enfermedades, entonces propusieron que esta forma de hipertensión requiere de cierta predisposición genética. [4]

Otros estudios que muestran aumento de incidencia de muerte por consumo de tabaco relacionado con la cantidad en número de tabaco consumido y la duración del hábito de consumo, refieren que el humo del cigarrillo provoca estrés oxidativo asociado a mecanismos patogénicos de otras enfermedades como Diabetes Mellitus, artritis reumatoide, aterosclerosis, cáncer, EPOC, cardiopatías, isquémicas, enfermedades vasculares y envejecimiento precoz etc. [56]. Hasta el momento el tabaquismo no ha sido relacionado con la aparición de Hipertensión arterial pulmonar del grupo 1. [15].

Las colagenopatías son enfermedades autoinmunes que aún no está esclarecido su relación con la génesis de la hipertensión pulmonar, se piensa que las colagenopatías y el VIH tiene predisposición una genética. [44] [50].

En el grafico 1.- se muestran los cambios en el test de caminata de 6 minutos entre pacientes con terapia combinada y monoterapia, los registros corresponden a un centro. No hubo resultados estadísticamente significativos por la escasa cantidad de pacientes, pero se observó que dentro de los 18 meses de seguimiento, posterior al test de vasorreactividad pulmonar, la mayoría de los pacientes en el tiempo cero se encontraban en clase funcional IV y III de la NYHA, y durante el seguimiento periódicos, se evidenció un aumento en la capacidad de la marcha, expresada en metros desde el tiempo cero con una media de (214 \pm 42) y a los 18 meses con una media de (261 \pm 7 metros respectivamente) esta mejoría no está relacionada por el tiempo de tratamiento (Prueba de efecto intrasujetos: $F=0.23$ $p=0.65$), por lo tanto no se pudo medir que pacientes se beneficiaron con monoterapia o terapia combinada, ya que la mayoría de pacientes estaban en tratamiento farmacológico para la hipertensión pulmonar antes de ser remitidos al servicio de cardiología y antes de someterse al cateterismo y el test de vasorreactividad pulmonar.

En cuanto a la capacidad del ejercicio por la poca casuística los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos, pero si se observó una tendencia a la mejoría en el transcurso del tiempo de evolución ($F=7.55$ $p=0.051$), la mayoría de los pacientes en el seguimiento mantuvieron su clase funcional I o II de la NYHA, el test one way Anova para medidas repetidas mostro que la mejoría en la clase funcional de los pacientes que inicialmente estaban en insuficiencia cardiaca (CF III – IV) a 18 meses de seguimiento, estaban relacionado con el tiempo de evolución ($F=35$ $p=0.002$) y no con el tiempo de tratamiento ($F=0.71$ $p=0.44$), además hubo mejoría en la puntuación de borg, que es una escala que mide la disnea, a pesar de no haber alcanzado los 380-440 metros de distancia que se esperaba como metas de

cohorte para el test de caminata de 6 minutos, propuesta en el último consenso mundial de hipertensión pulmonar, los paciente lograron completar la prueba durante los seis minutos del test de caminata, sin que haya terminación antes del tiempo establecido e interrupción de la prueba por cualquier descompensación hemodinámica.

La prueba de caminata de 6 minutos es útil para el seguimiento de medidas terapéuticas y de rehabilitación, e incluso en el trasplante pulmonar, ya que refleja más adecuadamente las limitaciones en la actividad de la vida diaria de las personas, mide la capacidad funcional al ejercicio y dirige una escala de tratamiento. Los estándares actuales y las fórmulas de regresión para conocer los límites normales del PC6 minutos hacen de éste un instrumento de evaluación de gran rendimiento y con una relación costo-beneficio muy adecuado. A pesar de ser buen predictor de supervivencia, esta prueba posee efecto aprendizaje en los pacientes jóvenes, cuyos resultados pueden arrojar valores normales sin que reflejen la situación clínica real, Por tanto debe ser ejecutada por personal entrenado. [45]

Los pacientes de este estudio se inclinaron hacia una mejoría en la calidad de vida, la misma que fue evaluada con el test de caminata de 6 minutos, también llenaron el cuestionario de Minnesota, que desde el tiempo cero obtuvieron la puntuación máxima en los problemas físicos, sociales y emocionales, a los 18 meses de tiempo, las respuestas obtenidas del cuestionario muestran una mejoría en la respuesta del ejercicio físico, lo confirma con el incremento en los metros caminados en la prueba de caminata de los 6 minutos, se cansan menos mantuvieron el máximo puntaje, los aspectos sociales obtuvieron mínimos cambios, los cambios emocionales son los que más se vieron afectados en estos pacientes, esto coincide con otros estudios realizados sobre la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca donde los problemas emocionales son los más afectados y requieren de la implementación de tratamientos psicológicos [44].

LIMITACIONES

Este estudio tiene varias limitaciones.

EN PRIMER LUGAR, para medir la calidad de vida, se usaron dos herramientas entre ellas el test de caminata de 6 minutos, que fue útil para valorar la clase funcional y la capacidad funcional al ejercicio, pero tiene sus debilidades ya que existe un efecto de aprendizaje por parte de los pacientes, esto impide que refleje la situación clínica real, por otro lado el cuestionario de Minnesota útil para medir la calidad de vida de estos pacientes, el aspecto emocional fue el más afectado, en este estudio no se pudo instaurar un tratamiento psicológico para mejorar los problemas emocionales, por muchas causas siendo la principal las condiciones económicas. Por tanto en estudios futuros se requiere de la aplicación de herramientas adicionales para la evolución, pronóstico y condición emocional de estos pacientes.

EN SEGUNDO LUGAR, se comentó la experiencia de un solo centro con un pequeño número de pacientes que cumplieron las condiciones hemodinámicas para someterse al Test de vasoreactividad pulmonar, estos pacientes ya tenían tratamiento farmacológico para la hipertensión pulmonar, por tanto no se pudo valorar eficacia de monoterapia vs terapia combinada.

EN TERCER LUGAR, la pérdida de seguimiento de algunos pacientes por otras causas y la no aceptación al consentimiento informado.

EN CUARTO LUGAR, la poca cantidad de casos documentados y registros documentados de un solo centro, no permite obtener resultados por lo tanto se necesitan de más casuística.

CONCLUSIONES

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad compleja que se asocia con múltiples patologías, pero estas comparten un patrón fisiopatológico en común que es la elevación de la presión pulmonar, cuya característica principal es la vasoconstricción arterial pulmonar y al someterse a un test de vasorreactividad pulmonar, posibilita realizar un valor pronóstico.

Ante la sospecha de esta enfermedad se deberá realizar un screening, para tratar de detectarla en etapas tempranas a la población en riesgo, si bien la Hipertensión pulmonar no es curable en ninguna de sus formas, si es tratable, sus tratamientos brindan una mejor calidad de vida, mejoran la capacidad funcional del ejercicio, disminuyen internaciones e interconsultas hospitalarias, y en la mayoría de los casos aumenta la supervivencia. Pero a pesar de lo antes mencionado existen grupos de pacientes, que son refractarios a tratamientos dirigidos y específicos, lo cual es de mal pronóstico y alta mortalidad, para ellos la única alternativa es derivar a centros de valoración para trasplante pulmonar o cardiopulmonar.

Queda un campo inmenso en explorar, iniciar en la toma de conciencia de la existencia de nuevas formas de una enfermedad ya conocida, pero subdiagnosticada.

BIBLIOGRAFIA

1. Segovia J, Bermejo J, Alfonso F, et al. Corazón derecho y circulación pulmonar ¿Una circulación menor? Rev. Esp. de cardiología 2010; 1:77-80.
2. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111:127-32.
3. Hatano S, Strasser T. Primary Pulmonary Hypertension. Geneva, Switzerland: word health, organization, 1975
4. Rubín J. Hipertensión Pulmonar Primaria. Rev. Cub. De med. 1997;3:111-7
5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107:216-23.
6. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar. 2010. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax.
7. Gale N, Rubin J, editor. Pulmonary arterial Hypertension: Epidemiology, Pathobiology, Assessment and therapy. In: Supplement to the journal of American College of cardiology; 2004
8. Rubyn J. Primary Pulmonary Hypertension. N Engl Med 1997; 336:111-117
9. Naval N. Clasificación actual de la Hipertensión Pulmonar. RevInsufCard. 2011; 6:31-2
10. Naval N. Hipertensión Pulmonar. RevInsufCard, 2010
11. Grignola J, Gómez M. Bosentan Rol en el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar. Rev. Insuf. Card 2009 ; 1:9
12. Illaro A, Ibarra O, Oribe M, Lertxundi U, Corcostegui S, Iglesias A, et al. Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar. Servicio de farmacia. Servicio de aparato respiratorio 2004
13. Nazzareno G, Hossein A, Ghofrani M, Adam T, Robyn J, Lewis J, et al. Sildenafil citrate Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2005; 353:2148-57.
14. Rubyn J, Barst MD, Simon R, Gibbs MD; Hossein A, Ghofrani Md. Et al. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. J JACC 2009; S:78-84

15. Simmonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:34-41.
16. Naval, N. Insuficiencia cardíaca. *Rev Insuf. Card* 2010; 4. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
17. Registro HINPULSAR. Hipertensión Pulmonar y Asociaciones en la Argentina. Comité de insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. federación Argentina de Cardiología
18. Melero, M. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Insufcardiol* 2009; 1:23-6.
19. Papamatheakis, D. Mocumbi, A. Kim, N. Mendel, J. schistosomiasis-associated pulmonary Hypertension. *Circ*; 2014; 4:596-611.
20. Lewis J, Rubin M. Primary Pulmonary Hypertension. *T N Engl J Med* 2015
21. Hoeper M. The new definition of pulmonary hypertension. *Deep of respiratory Medicine, Hannover Medical School, Carl-Neuberg.Str.Germany. European respiratory. Journal.* 2009; 4:790-1.
22. Maron B. Hemodynamics Should Be the Primary Approach to Diagnosing, Following, and Managing Pulmonary Arterial Hypertension. *Can J Cardiol. Elsevier* 2014; 14:1406-8.
23. Yamamura Y. Pathological Function of Ca- Sensing receptor in pulmonary arterial hypertension. *J Smooth Muscle Res.* 2014; 50:8-17.
24. Amaro C. Hemodynamic study: indications for- and left-sided catheterization in the diagnosis and follow-up of pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47:12-4
25. Maron, B. Hemodynamic Should Be the Primary Approach to Diagnosing, Following, and Managing Pulmonary Arterial Hypertension. *J JACC* 2014; 14:1406-8
26. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with. Reversed central shunt. *Br Med J* 1958; 2:701-9
27. Chaw MC, Fan KY, Chow WH. Department of cardiology Grantham Hospital. Hong Kong. *International Journal of Cardiology.* 2006; 301-5.
28. Azevedo F, Montes F, Aredo F, Cardoso A. Síndrome de Eisenmenger en un paciente con comunicación interauricular. A propósito de un caso. *Rev. Insuf. Cardíaca* 2010; 4: 197-200.

29. Ysamat R, Benito A, Espejo S, Banco M, Roldán R. Lung disease associated with connective. 2012; 2: 107-17.
30. Risso Gustavo. Enfermedad cardiovascular en sujetos con VIH / SIDA. RevFed Arg Cardiol 2012; 4:
31. Chavez N, Uribe M, López E. Complicaciones pulmonares de la Cirrosis Hepática: Hipertensión Portopulmonar y Síndrome Hepatopulmonar. La paradoja de la vasoconstricción y la vasodilatación pulmonar. GacMedMex. 2007; 4: 333-9.
32. Gutiérrez M, Quintero P, Boyacá F, Acero H. Fundamentos del Oxido Nítrico como agente vasodilatador. Univ. Médica colombiana 2001; 42:4
33. Nazzareno G, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Cheng JZ. Et al. Update Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. JACC 2010; 25:D60-72.
34. Caíno H, Sánchez R. Semiología de las enfermedades cardiovasculares: Buenos Aires: 1996
35. Sanchez M, Oleada M. Diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia cardiaca Diastólica. RevEspCardiol 2004; 57(6):570-5
36. Morales J, Campos R, Rosas M. Proceso diagnóstico de Hipertensión Arterial Pulmonar. Rev. Neumol. y Cirug. de tórax. 2006; 4: s28-42.
37. Galie N, Hoeper M, Humbert A, Torbicki JL, Vachiery J, Barbera M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. EurRespir J. 2009; 34: 1219-1263.
38. Vachiery JL. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. EuRespir Rev 2012; 21: 126, 313-320
39. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar. AsocColomb de Neumol y Cirug de Tórax. 2010: 24-29.
40. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar. AsocColomb de Neumol y Cirug de Tórax. 2010: 30-32.
41. Lupi E, Santos L, Pulido T, Sandoval J. Interpretación de la relación presión- Flujo en la hipertensión arterial pulmonar idiopática/ Pressure-flowrelationshipsinterpretation in idiopathicpulmonary arterial hypertension. Arch cardiolmexico. 2010; 80:163-173.
42. Mariani J, Tognoni G. Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión Arterial Pulmonar. En: Hernán C. Doval, Carlos D. Tajer. Macchia, Editores. Evidencias En Cardiología. VII ed. p 18

- 43.Barberá J, Escribano P, Morales P, Gómez M, Oribe M, Martínez A. et al. Estándares Asistenciales en la Hipertensión Pulmonar. Documento de consenso. SocieEsp de Neumol y cirugCardiac y cardiol. Revespcardiol 2008; 2: 170-84
- 44.Aguirre M, Carmona H, Pinedo M, Rius L, Salmeron M, De Castro M. Estudio de la calidad de vida en pacientes con Insuficiencia Cardiaca. Enferm en Cardiol.2004; 46:11-13
- 45.Gutierrez M, Beroiza T, Cartagena C, Caviedes I, Cespedes J, Oyarzun M. et al. Prueba de caminata de seis minutos. RevChilEnfRespir. 2009; 25:15-24
- 46.Stuat R. The 6-Minute Walk Test as a Primary Endpind in Clinical Trial fo Pulmonary Hypertension. JACC 2012; 13: 1022-3.
- 47.Savarese J, Paolillo S, Constanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T. Et al. Do Changes of 6-Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients With Pulmonay Arterial Hypertension? JACC 2012; 13:1192-201
- 48.Egurbide M. Protocolo en Hipertension Pulmonar. Sociedad Española De Medicina Interna. 2011
- 49.Noqueira N, Ferreira R, HenrriquesT.Cellural Interplay in Pulmonary Arterial Hypertension: Implicatons for new therapies. Elsevier 2014.
- 50.Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar. AsocColomb de Neumol y Cirug de Tórax. 2010: 55-64.
- 51.Bevacqua R, Bortman G, Perrones S. Antagonistas de los Receptores de Endotelian para Hipertensión Arterial. RevInsuf Cardiaca 2013;77-94
- 52.Echazarreta D, ManciniM,Curró M, Echazarreta A, Viscuso M, Portis M. et al. Administración Crónica de Sildenafil en la Hipertensión Pulmonar. RevInsuf. Cardiaca 2006;1:23-7
- 53.Zimmern SH, Rogers WJ, Bream PR, Chaitman BR, Bourassa MG, Davis KA, et al: Total occlusion of the left main Coronary Artery: the Coronay Artery Surgery Study (CASS) experience. Am J Cardiol. 1982; 49: 2003-10.
- 54.De luca G, et al. Outome in patients treated with primay angioplasty for acute myocardial infarction due to left main coronay artery occlusion. Am J Cardiol 2003; 91:235-8

55. Guía Española de Hipertensión Arterial. Estratificación y Valoración del riesgo cardiovascular. 2005; 22 (2):9-15.
56. Achiong F, Morales J, Dueñas A, Acebo F, Bermúdez C, Garrote I, et al. Prevalencia y Riesgo Atribuible al Tabaquismo. Rev Cubana HigEpidemiol 2006; 4(1) pp: 1561-3003.

ANEXOS

ANEXO 1. Indicaciones escritas para los pacientes. Test de caminata de 6 minutos. [45]

1.- Estar acompañado
2.- No realizar ejercicio 2 horas antes del test de caminata de 6 minutos.
3.- Mantener la medicación habitual.
4.- Comer y beber alimentos livianos en su hora habitual.
5.- traer zapatos y ropa cómoda y liviana para caminar

Tomado de la Rev Chill Enf Respir 2009; 25:15-24

ANEXO 2. Cuestionario para el paciente. [45]

NOMBRE _____	
¿Usa Ud. Medicación para enfermedades del corazón o respiratorias?	
SI _____	NO _____
Anotar el nombre del medicamento y la hora en que los recibió hoy.	
Nombre del medicamento	Hora de Administración
_____	_____
_____	_____
¿Ha tenido Ud. Dolor de pecho en los Últimos 2 meses?	
SI _____	NO _____
¿Ha tenido Ud. infarto cardiaco en los últimos 2 meses?	
SI _____	NO _____

Rev Chill Enf Respir 2009; 25:15-24

ANEXO 3. ESCALA DE DISNEA DE BORG [45]

0	NADA
0,5	MUY, MUY, LEVE.
1	MUY LEVE
2	LEVE
3	MODERADO
4	ALGO INTENSO
5	INTENSO
6	INTENSO
7	MUY INTENSO
8	MUY INTENSO
9	MUY INTENSO
10	MUY, MUY INTENSO.

Rev Chill Enf Respir 2009; 25:15-24

ANEXO 4. Valor de referencia para la distancia recorrida en 6 minutos. [45]

4.1. Ecuación de regresión de Troorters

Hombre	$218 + (5,14 \text{ por talla cm} - 5,32 \text{ por edad}) - (1,8 \text{ por Kg} + 51,31)$
Mujer	$218 + (5,14 \text{ por talla cm} - 5,32 \text{ por edad}) - (1,8 \text{ por Kg peso})$

Rev Chill Enf Respir 2009; 25:15-24

4.2. Ecuación de regresión de Enright

Hombre	$(7,57 \text{ por talla}) - (5,02 \text{ por edad}) - (1,76 \text{ por peso}) - 309\text{m}$ $LIN = (\text{Valor de referencia} - 153\text{m})$ Ejm: hombre de 50 años, talla 170cm, peso 70Kg V. ref.: 604 m (LIN 451m)
Mujer.	$(2,11 \text{ por talla}) - (5,78 \text{ por edad}) - (2,29 \text{ por peso}) + 667\text{m}$ $LIN = (\text{Valor de referencia} - 139\text{m})$ Ejm: mujer de 50 años, talla 160 cm, pesos 60Kg V. ref. : 578 m (LIN 439m)
Edad en años	

Rev Chill Enf Respir 2009; 25:15-24

ANEXO 5. Estandarización del estímulo durante el Examen. [45]

El estímulo aumenta significativamente la distancia recorrida. Para lograr buena reproductividad del examen, este estímulo debe estar estandarizado y debe ser realizado siempre igual.	
1.	Al iniciar el examen se debe decir al paciente que lo está haciendo muy bien.
2.	Al completar 1 minuto se le debe decir “ Lo está haciendo bien, le quedan 5 minutos “
3.	Al completar 2 minutos se le debe decir “ Siga haciéndolo bien le quedan 4 minutos”
4.	Al completar 3 minutos se le debe decir “Lo está haciendo bien, ha completado la mitad del tiempo”.
5.	Al completar 4 minutos se le debe decir “Siga haciendo bien, le quedan 2 minutos”.
6.	Al completar 5 minutos se le debe decir “Lo está haciendo bien le quedan 1 minuto”.
7.	Si el paciente se detiene durante el examen y necesita descansar “Puede apoyarse contra la pared si lo desea, continúe caminando en cuanto se sienta capaz de hacerlo”.
8.	Cuando falten 15 segundos se le debe decir “en un momento le voy a indicar que se detenga donde esté, yo iré hasta donde usted se detuvo”.
9.	Al finalizar el examen se debe registrar al igual que el inicio la magnitud de DISNEA y de FATIGA de extremidades inferiores según la escala de BORG, tener cuidado de no influenciar el resultado
10.	Al finalizar la prueba es importante felicitar al paciente por su esfuerzo. No debe quedar con una mala experiencia después del examen.
11.	Mientras el paciente descansa sentado, medir frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, SpO2, presión arterial, a los 2 y a los 5 minutos de terminada la caminata.

Rev Chill EnfRespir 2009; 25:15-24

ANEXO 6.PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS. [45]

INFORME DEL TEST DE CAMINATA DE 6 MINUTOS

Nombres: _____ RUT: _____

Diagnóstico: _____ Fecha: _____

Edad: _____ años Estatura : _____ cm Peso : _____ kg

Presión sanguínea: _____ / _____ mmHg

Medicamentos tomados antes del examen. _____

Oxígeno suplementario durante el examen: NO: _____ SI: _____ l/min.

	BASAL	FINAL	RECUP. 5 MIN.
Tiempo (Hora, min.)			
Frecuencia Cardiaca.			
Frecuencia Respiratoria.			
Saturometría O2 (%).			
Disnea (Escala de Borg).			
Fatiga (Escala de Borg).			

¿ Se detuvo antes de los 6 minutos ¿ NO _____ SI _____ Razón _____

Otros síntomas al finalizar el examen: _____

% Teórico Valor Teórico* LIN**

METROS CAMINADOS EN 6 MIN: _____

Conclusión:

Firma del Médico Responsable Firma del tecnólogo Responsable

**LIN: Límite inferior de la normalidad. **RECUP: Recuperación. **MIN: Minuto

ANEXO 7. CUESTIONARIO DE MINNESOTA

Cuestionario Minnesota Living With Heart Failure (MLWHF), el cuestionario consta de 21 preguntas que valora los aspectos físicos, sociales y emocionales. Se agruparon las seis primeras y las pregunta 12 y 14 para los físicos, de la 7 a la 9 sociales, de la 17 a la 21 emocionales, el resto de preguntas se consideran individualmente. Para la puntuación del cuestionario se consideran dos grupos: Los que valoran la respuesta con puntaje menor o igual a 2 poca afectación, y la puntuación mayor o igual a 3 muy afectados. [44]

1.-	Le ha provocado hinchazón en el tobillos, pierna etc.
2.-	Le ha obligado a sentarse o tumbarse durante el día?
3.-	Le ha costado caminar o subir escaleras?
4.-	Le ha costado hacer la casa del trabajo o el jardín?
5.-	Le ha sido difícil ir a sitios alejados de su casa?
6.-	Le ha costado dormir bien por las noches?
7.-	Le ha costado relacionarse o hacer cosas con sus familiares o amigos?
8.-	Le ha sido difícil ejercer su profesión?
9.-	Le ha costado realizar sus pasatiempos, deportes o aficiones?
10.-	Le ha dificultado su actividad sexual?
11.-	Le ha obligado a comer menos de las cosas que le gustan?
12.-	Le ha provocado que le falta el aire al respirar
13.-	Le han hecho sentirse cansado, fatigado, o con poca energía?
14.-	Le ha obligado permanecer en el hospital?
15.-	Le ha ocasionado gastos adicionales por su enfermedad?
16.-	Los medicamentos le han causado algún efecto secundario?
17.-	Le ha hecho sentirse una carga para sus familiares o amigos?
18.-	Le ha hecho sentir que perdía el control sobre su vida?
19.-	Le ha hecho sentirse preocupado?
20.-	Le ha costado concentrarse o acordarse de las cosas?
21.-	Le ha hecho sentirse deprimido?

Enferm cardiol 2009; año XVI (46):11-16

ANEXO 8. Pasos para realizar el Test de Vasorreactividad Pulmonar, Usado en el Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana. [37][40]

TEST DE VASORREACTIVIDAD PULMONAR.	
1.-	Medición del Swan-Ganz completa
2.-	Suspender el oxígeno
3.-	Nifedipino Sublingual 10 – 20 mg.
4.-	Medición a los 15, 30 y 45 min. Después de administración hipotensión
5.-	Suspender la nifedipina esperar 60 minutos.
6.-	Nitroglicerina intravenosa 5 – 10 ug/min, con incremento gradual cada 10 min. Hasta 90 de sistólica.
7.-	Medir swan-ganz
8.-	De no haber logrado reducción de la T/A Pulmonar Media al menos 15% Nitroprusiato iv. 0.1 ug/kg/min con incrementos de 0.2 ug/kg/min
9.-	Medir swan-ganz.
10.-	Esperar 60 min.
11.-	Oxígeno al 100% durante 30 min.
12.-	De no haber logrado reducción de la T/A Pulmonar Media al menos 15%, Adenosina iv. Inicio 50 ug/kg/min con incremento de 50 ug Cefalea, náuseas, Dolor torácico cada 2-5 min hasta dosis máx. De mareo, hormigueo 500 ug/kg/min.