



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

**“CORRELACIÓN PRONOSTICA DE PRO- PÉPTIDO CEREBRAL
NATRIURÉTICO N-TERMINAL CONTRA DISFUNCIÓN VENTRICULAR POR
ECOCARDIOGRAFÍA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. ANSELMO LÓPEZ HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:

**DRA. MA. GUADALUPE ESPITIA HERNÁNDEZ
DR. HUGO VELAZQUEZ MORENO**

MÉXICO, DF., JULIO 2011

NO. DE REGISTRO 096.2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES:

**DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA,
CAPACITACIÓN, DESARROLLO
E INVESTIGACIÓN**

**M. EN C. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**

**DR. OCTAVIO CURIEL HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA INTERNA**

**DRA. MA. GUADALUPE ESPITIA HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS**

**DR. HUGO VELAZQUEZ MORENO
ASESOR DE TESIS**

I.- DEDICATORIA

La presente tesis la dedico a mi familia por su amor, apoyo incondicional y sabios consejos.

A ti Marisol porque sin ti no estaría en donde estoy ahora, cumpliendo mis sueños, gracias por tu amor sincero y total.

A ti mamá por ser mi guía, mi consejera y mi ejemplo a seguir.

A ti papá por ser parte de cada logro de mi vida y alentarme siempre a seguir adelante.

I.- AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ma. Guadalupe Espitia por ser una gran maestra y una gran amiga, gracias por sus enseñanzas, consejos y amistad.

II.- RESUMEN

Introducción:

La Hipertensión Pulmonar es un estado hemodinámico y fisiopatológico que puede encontrarse en muchas enfermedades, siendo el principal motivo de consulta en el servicio de neumología en los últimos 2 años, hasta en un 45%.

La ecocardiografía transtorácica proporciona muchas variables que se correlacionan con la hemodinámica del corazón derecho, incluyendo la PAP, y debería realizarse siempre que se sospecha una HP.

La insuficiencia del VD es la principal causa de muerte en la HAP y las concentraciones de ProBNP-NT reflejan la gravedad de la disfunción del VD. Los aumentos en las concentraciones en plasma del ProBNP-NT se han asociado con un peor pronóstico.

Material y métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo con revisión de expedientes de 50 pacientes con diagnóstico de HAP realizando una correlación entre valores de ProBNP-NT y los diferentes valores reportados en Ecocardiograma transtorácico tales como TAPSE, disfunción diastólica y PSAP.

Resultados:

Se incluyeron en el estudio 20 expedientes de pacientes quienes cumplían los criterios de inclusión, se procedió a realizar la correlación estadística entre el P-BNP NT y la ausencia o presencia de disfunción diastólica encontrando que existe una $p= 0.281064$ para los casos en los que si hay disfunción diastólica del VD y el valor de $p= -0.281064$ para los casos en los que no hay disfunción diastólica del VD.

De igual forma se procedió a realizar la correlación entre proBNP-NT y la PSAP encontrando un valor de $p=-0.14867$.

La correlación entre TAPSE y proBNP-NT encontrando una $p= 0.68093$.

Conclusiones:

En este grupo de estudio, encontramos que la elevación del proBNP-NT es directamente proporcional al grado de disfunción del ventrículo derecho, la elevación del P-BNP NT no está en función del incremento de la presión dentro de la arteria pulmonar

El TAPSE por si solo es un marcador predictivo positivo del deterioro en la función mecánica del ventrículo que cuando se usa conjuntamente con la medición del P-BNP NT incrementa la sensibilidad y especificidad predictiva de la claudicación del ventrículo derecho.

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar (HAP), péptido cerebral natriurético N terminal (proBNP-NT), excursión sistólica del plano anular tricuspideo (TAPSE), disfunción diastólica.

II.- SUMMARY

Introduction:

Pulmonary Hypertension is a hemodynamic and pathophysiological state that can be found in many diseases, the main reason for visiting the pulmonology department over the past 2 years, up to 45%.

Transthoracic echocardiography provides many variables that correlate with the right heart catheterization, including PAP, and should always be suspected of an HP.

RV failure is the leading cause of death in PAH and concentrations of NT-proBNP reflect the severity of RV dysfunction. Increases in plasma concentrations of NT-proBNP have been associated with a worse prognosis.

Material and methods:

We performed a retrospective study with chart review of 50 patients diagnosed with PAH making a correlation between NT-proBNP values and the different values reported in TAPSE such as transthoracic echocardiography, diastolic dysfunction, and pressure systolic pulmonary artery.

Results:

Were included in the study 20 cases of patients who met the inclusion criteria, we proceeded to perform the statistical correlation between P-BNP NT and the absence or presence of diastolic dysfunction and found that there is $p = 0.281064$ for cases in which if diastolic dysfunction of the RV and the value of $p = -0.281064$ for cases in which no ventricular diastolic dysfunction.

Likewise, we proceeded to perform the correlation between NT proBNP and PSAP-finding a p-value =- 0.14867.

The correlation between NT-proBNP TAPSE and finding a $p = 0.68093$.

Conclusions:

In this study group, we found that NT-proBNP elevation is directly proportional to the degree of right ventricular dysfunction, elevated NT-BNP P is not a function of increased pressure within the pulmonary artery.

TAPSE alone is a positive predictive marker of the deterioration in the mechanical function of the ventricle when used in conjunction with the measurement of NT-BNP P increases the sensitivity and specificity predictive of claudication of the right ventricle.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension (PAH), N-terminal brain natriuretic propeptide (NT-proBNP), tour the tricuspid annular plane systolic (TAPSE), diastolic dysfunction.

III.- ABREVIATURAS:

HP: Hipertensión pulmonar

HAP: Hipertensión arterial pulmonar

HAPA: Hipertensión arterial pulmonar asociada

HAPI: Hipertensión arterial pulmonar idiopática

PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

PAP: Presión arterial pulmonar

PAPm: Presión media de la arteria pulmonar

GC: Gasto cardiaco

GPT: Gradiente de presión transpulmonar

PEP: Presión de enclavamiento pulmonar

CCD: Cateterismo cardiaco derecho

RVP: Resistencias vasculares pulmonares

CIA: Comunicación interauricular

CIV: Comunicación interventricular

DSA: Defecto septal auricular

Qp: Cociente de flujo sanguíneo pulmonar

Qs: Cociente de flujo sistémico

ECC: Enfermedad cardiaca congénita

ON: Oxido nítrico

EAP: Endarterectomía pulmonar

AP: Arteria pulmonar

VD: Ventrículo derecho

OMS: Organización mundial de la salud

CF: Clase funcional

TAPSE (ESPA): Excursión sistólica del plano anular tricuspideo

NYHA: New York Heart Association

Pro BNP-NT: Pro péptido cerebral natriurético N terminal

EKG: Electrocardiograma

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

EVOP: Enfermedad venoclusiva pulmonar

HPTC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

IV.- ÍNDICE

I.- Agradecimientos	
II.- Resumen	
III.- Abreviaturas	
IV.- Índice	
Capítulo I	
Introducción.....	10
Capítulo 2	
Definición del problema.....	22
Capitulo 3	
Justificación.....	23
Capitulo 4	
Hipótesis.....	25
Objetivos:	
a) General.....	26
b) Específico.....	26
Capitulo 5	
Diseño del Estudio.....	27
Capitulo 6	
Resultados.....	34
Capitulo 7	
Análisis.....	36
Capitulo 8	
Conclusiones.....	39
Referencias bliográficas.....	40
Apéndice.....	48

Capítulo I

Introducción.-

La Hipertensión Pulmonar (HP) es un estado hemodinámico y fisiopatológico que puede encontrarse en muchas enfermedades, siendo el principal motivo de consulta en los servicios de neumología en los últimos 2 años, hasta en un 45%. Para su manejo su estudio y su manejo terapéutico se ha dividido en seis grupos clínicos¹⁻⁶ (tabla 1).

TABLA 1. Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar^a

Definición	Características	Grupos clínicos ^b
Hipertensión pulmonar (HP)	PAP media \geq 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAP media \geq 25 mmHg PEP \leq 15 mmHg; GC normal o reducido ^c	1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP causada por enfermedades 4. HP tromboembólica crónica 5. HP por mecanismo poco claro o
HP poscapilar	PAP media \geq 25 mmHg; PEP $>$ 15 mmHg; GC normal o	2. HP causada por cardiopatía izquierda
Pasiva	GPT \leq 12 mmHg	
Reactiva (fuera de proporción)	GPT $>$ 12 mmHg	

GC: gasto cardiaco; GPT: gradiente de presión transpulmonar (PAP media – PEP media); PAP: presión arterial pulmonar; PEP: presión de enclavamiento pulmonar.

^aTodos los valores medidos en reposo.

^bSegún la tabla 4.

^cPuede haber un GC alto en casos de enfermedad hiperquinética, como los cortocircuitos sistémico-pulmonares (sólo en la circulación pulmonar), la anemia, el hipertiroidismo, etc.

Se ha definido la HP como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media \geq 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardiaco derecho (CCD) (tablas 1 y 3)^{7,8}. Este valor se ha utilizado para seleccionar a los pacientes en todos los ensayos controlados de distribución aleatoria y registros de HAP^{3,4,8}. La reciente reevaluación de los datos disponibles ha demostrado que la PAP media normal en reposo es 14 ± 3 mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg^{9,10}. La importancia de una PAP normal entre 21 y 24 mmHg no está clara.

Los datos publicados no respaldan la definición de la HP durante el ejercicio como una PAP media $>$ 30 mmHg calculada por el CCD, y los individuos sanos pueden llegar a alcanzar valores muchos más altos^{9,11}. Por eso, en este momento no se puede proporcionar una definición para la HP durante el ejercicio calculada por el cateterismo cardiaco derecho. En la tabla 1 figuran diferentes definiciones hemodinámicas de acuerdo con distintas combinaciones de valores de la presión de enclavamiento pulmonar (PEP), la resistencia vascular pulmonar (RVP) y el gasto cardiaco (GC). La HP precapilar incluye los grupos clínicos 1, 3, 4 y 5, mientras que la HP poscapilar incluye el grupo clínico 2 (tabla 2)¹².

TABLA 2. Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (Dana point, 2008)
1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP) 1.1. Idiopática 1.2. Heredable 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK-1, endoglina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria) 1.2.3. Desconocido 1.3. Inducida por fármacos y toxinas 1.4. Asociado a HAPA 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo 1.4.2. Infección por el VIH 1.4.3. Hipertensión portal 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita 1.4.5. Esquistosomiasis 1.4.6. Anemia hemolítica crónica 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar Pulmonar
2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda 2.1. Disfunción sistólica 2.2. Disfunción diastólica 2.3. Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos 3.4. Trastorno respiratorio del sueño 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar 3.6. Exposición crónica a la alta altitud 3.7. Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis
ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Las enfermedades clínicas con HP se dividen en cinco grupos según características patológicas, patofisiológicas y terapéuticas. A pesar del ascenso análogo de la PAP y la RVP en los diferentes grupos clínicos, los mecanismos subyacentes, los planteamientos diagnósticos y las implicaciones terapéuticas y pronósticas son completamente distintos. Durante el cuarto Simposio Mundial sobre HP celebrado en Dana Point, California, expertos de todo el mundo llegaron al acuerdo consensuado de mantener la filosofía y la organización general de las clasificaciones de Evian -Venecia, aunque corrigiendo algunos puntos concretos para mejorar la claridad y tener en cuenta las nuevas informaciones.

La nueva clasificación clínica (basada en la reunión de Data Point) se muestra en la tabla 2¹. Para evitar posibles confusiones entre los términos HP y HAP, sus definiciones específicas se han incluido en la tabla 3.

TABLA 3. Definiciones importantes

1. La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad hemodinámica y patofisiológica definida como un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg en reposo evaluada por el cateterismo cardíaco derecho (tabla 3). La HP puede darse en múltiples enfermedades clínicas (tabla 2)
2. Los datos publicados no respaldan la definición de la HP durante el ejercicio como una PAP media > 30 mmHg calculada por el cateterismo cardíaco derecho
3. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1) es una enfermedad clínica que se caracteriza por la presencia de HP precapilar en ausencia de otras causas de HP precapilar, como la HP causada por enfermedades pulmonares, HP tromboembólica crónica u otras enfermedades raras (tabla 2). La HAP incluye diferentes formas que comparten un cuadro clínico similar y cambios patológicos prácticamente idénticos a los de la microcirculación pulmonar (tabla 2)

TABLA 4. Clasificación clínica de cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos asociados a la hipertensión arterial pulmonar

A. Síndrome de Eisenmenger

Incluye todos los cortocircuitos sistémicos-pulmonares causados por defectos grandes que llevan a un aumento grave en la RVP y que resultan en un cortocircuito inverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional. Puede haber cianosis y eritrocitosis y varios órganos pueden verse afectados

B. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémicos-pulmonares

En estos pacientes con defectos entre moderados y grandes, el aumento en la RVP es de ligero a moderado, el cortocircuito sistémico-pulmonar todavía se presenta en gran medida y la cianosis no está presente en reposo

C. Hipertensión arterial pulmonar con defectos pequeños*

En casos con defectos pequeños (normalmente defectos septales ventriculares < 1 cm y defectos septales auriculares < 2 cm de diámetro efectivo, calculados por la ecocardiografía) el cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática

D. Hipertensión arterial pulmonar después de la cirugía cardíaca correctiva

En estos casos, se ha corregido la enfermedad cardíaca congénita, pero la HAP o bien continúa presente tras la cirugía o bien vuelve a presentarse varios meses o años después en ausencia de lesiones postoperatorias congénitas permanentes importantes o de defectos que se originan como una continuación de la cirugía anterior

HAP: hipertensión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

*El tamaño se refiere a los pacientes adultos.

TABLA 5. Clasificación anatómica-patofisiológica de los cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos asociados a la hipertensión arterial pulmonar (modificado después de Venecia 2003)

- 1. Tipo**
 - 1.1. Cortocircuitos pretricuspidéos simples**
 - 1.1.1. Defecto septal auricular (DSA)
 - 1.1.1.1. *Ostium secundum*
 - 1.1.1.2. Seno venoso
 - 1.1.1.3. *Ostium primum*
 - 1.1.2. Drenaje venoso pulmonar anómalo no obstruido total o parcialmente
 - 1.2. Cortocircuitos postricuspidéos simples**
 - 1.2.1. Comunicación interventricular (CIV)
 - 1.2.2. Conducto arterioso persistente
 - 1.3. Cortocircuitos mixtos**
Describir la combinación y definir el defecto predominante
 - 1.4. Enfermedad cardíaca congénita compleja**
 - 1.4.1. Defecto septal auriculoventricular completo
 - 1.4.2. Tronco arterioso
 - 1.4.3. Fisiología de ventrículo único con flujo sanguíneo pulmonar no obstruido
 - 1.4.4. Transposición de las grandes arterias con CIV (sin estenosis pulmonar) y/o conducto arterioso persistente
 - 1.4.5. Otros
- 2. Dimensión (especificar en cada defecto si existe más de una enfermedad cardíaca congénita)**
 - 2.1. Hemodinámica (especificar Qp/Qs)**
 - 2.1.1. Restrictiva
 - 2.1.2. No restrictiva
 - 2.2. Anatómica***
 - 2.2.1. De pequeña a moderada (CIA ≤ 2 cm y CIV ≤ 1 cm)
 - 2.2.2. Grande (CIA > 2 cm y CIV > 1 cm)
- 3. Dirección del cortocircuito**
 - 3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar
 - 3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico
 - 3.3. Bidireccional
- 4. Anomalías cardíacas y extracardíacas asociadas**
- 5. Grado de reparación**
 - 5.1. No operado
 - 5.2. Paliado (especificar tipos de operaciones; edad en el momento de la cirugía)
 - 5.3. Reparado (especificar tipos de operaciones; edad en el momento de la cirugía)

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; Qp: cociente flujo sanguíneo pulmonar; QS: cociente flujo sistémico.
*El tamaño se aplica a pacientes adultos.

Los cambios, en comparación con la versión anterior, son los siguientes:

– Grupo 1, HAP (tablas 2, 4 y 5): el término HAP familiar es sustituido por HAP heredable porque se han identificado mutaciones genéticas específicas en casos esporádicos sin antecedentes familiares. Dentro de las formas heredables de la HAP se encuentran la HAP idiopática esporádica (HAPI) con mutaciones de línea germinal (principalmente del receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2, al igual que la cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina o del gen de la endoglina) y casos clínicos con antecedentes familiares con o sin mutaciones de línea germinal identificadas^{14,15}. Esta nueva categoría de HAP heredable no exige la realización de pruebas genéticas en ningún paciente con HAPI ni en casos con antecedentes familiares de HAP, puesto que no cambiaría su manejo clínico. Se ha actualizado la clasificación de la enfermedad cardíaca congénita (ECC) causante de HAP para incluir una versión clínica (tabla 4) y otra anatómicopatofisiológica (tabla 5) con el fin de llegar a definir mejor a cada paciente individualmente¹⁶. La HAP asociada (HAPA) (tabla 2) incluye enfermedades que pueden tener una presentación clínica similar a la ya vista en la HAPI, con resultados histológicos idénticos, incluyendo el desarrollo de lesiones plexiformes¹³.

La HAPA representa, aproximadamente, a la mitad de los pacientes con HAP tratados en centros especializados³. La esquistosomiasis se incluye entre las formas de HAPA, ya que publicaciones recientes demuestran que los pacientes con esquistosomiasis y HAP pueden presentar las características clínicas y patológicas específicas necesarias¹⁷. Es probable que el mecanismo de la HAP en pacientes con esquistosomiasis sea multifactorial, e incluye la hipertensión portal, una complicación frecuente de esta enfermedad, y la inflamación vascular local causada por los huevos de esquistosoma. La anemia hemolítica crónica, al igual que la enfermedad de células falciformes¹⁸, la talasemia, la esferocitosis hereditaria, la estomatocitosis y la anemia hemolítica microangiopática, puede derivar en HAP, y todas ellas se incluyen en las formas de HAPA. El mecanismo de la HAP en la hemólisis crónica está relacionado con un alto grado de consumo de óxido nítrico (ON), que resulta en un estado de resistencia a la bioactividad del ON. En la anemia hemolítica crónica, el relajador muscular guanosinmonofosfato cíclico, un potente mediador vasodilatador/antiproliferativo y segundo mensajero del ON, no se encuentra activado¹⁹.

– Continúa siendo difícil clasificar los desórdenes de la EVOP y la hemangiomasia capilar pulmonar del grupo 1', puesto que comparten algunas características con la HAPI, aunque también manifiestan algunas diferencias. Dada la evidencia actual, pareció lógico que estas enfermedades pertenecieran a una categoría distinta pero no completamente separada de la de la HAP, y por ello se las ha denominado como grupo clínico 1'.

– El grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda, y el grupo 3, HP causada por enfermedades pulmonares e hipoxemia, no ha sufrido cambios considerables.

– El grupo 4, HPTC, puesto que no hay criterios bien definidos para distinguir entre las lesiones obstructivas proximales y las distales de la HPTC, se decidió mantener solamente una única categoría de HPTC sin intentar distinguir entre ambas formas de lesión.

– Grupo 5, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales, comprende una serie heterogénea de enfermedades con mecanismos patogénicos inciertos que resultan en HP, incluidos desórdenes hematológicos, sistémicos, metabólicos y otros raros.

PATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Las características patológicas^{20,21} de los diversos grupos clínicos de HP son diferentes:

– Grupo 1, HAP: lesiones patológicas que afectan a las arterias pulmonares distales (< 500 μm de diámetro) en particular. Se caracterizan por hipertrofia medial, cambios proliferativos y fibróticos en la íntima (concéntricos, excéntricos), engrosamiento adventicial con moderado infiltrado inflamatorio perivascular, lesiones complejas (lesiones plexiformes, dilatadas) y trombóticas. Normalmente, las venas pulmonares no se ven afectadas.

– Grupo 1': principalmente incluye la EVOP, que afecta a las venas septales y las vénulas preseptales (de manera constante) con lesiones fibróticas oclusivas, muscularización de la íntima, proliferación capilar frecuente (dispersa), edema pulmonar, hemorragia alveolar oculta, dilatación linfática y aumento del tamaño de los nódulos linfáticos (transformación vascular del seno) e infiltrado inflamatorio. Las arterias pulmonares distales se ven afectadas por hipertrofia medial, fibrosis intimal y lesiones complejas poco comunes.

- Grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda: los cambios patológicos en este grupo se caracterizan por el aumento de tamaño y el ensanchamiento de las venas pulmonares, la dilatación capilar pulmonar, el edema intersticial, la hemorragia alveolar y el aumento de tamaño de los vasos y nódulos linfáticos. Las arterias pulmonares distales pueden verse afectadas por hipertrofia medial y fibrosis intimal.
- Grupo 3, HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia: en estos casos, los cambios patológicos incluyen la hipertrofia medial y la proliferación obstructiva de la íntima de las arterias pulmonares distales. También puede producirse un grado variable de destrucción del lecho vascular en zonas enfisematosas o fibróticas.
- Grupo 4, HPTC: las lesiones patológicas se caracterizan por trombos organizados fuertemente pegados a la capa media arterial pulmonar en las arterias pulmonares elásticas, sustituyendo a la íntima normal. Esto puede llegar a ocluir el lumen por completo o formar diferentes grados de estenosis, membranas o bandas²². Curiosamente, en las zonas no ocluidas, se puede desarrollar una arteriopatía pulmonar indiferenciable de aquella de la HAP (incluyendo lesiones plexiformes)²³. Los vasos colaterales de la circulación sistémica (desde las arterias bronquiales, costales, diafragmáticas y coronarias) pueden crecer para realizar la reperfusión al menos parcialmente de las zonas distales para completar las obstrucciones.
- Grupo 5, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales: en este grupo se incluyen enfermedades heterogéneas con diferentes cuadros patológicos cuya etiología resulta poco clara o multifactorial.

PATOBIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Diferentes procesos²⁴⁻²⁶ patológicos caracterizan los diversos grupos clínicos de HP.

- Grupo 1, HAP: todavía se desconocen los procesos exactos que inician los cambios patológicos vistos en la HAP, aunque sí se sabe que la HAP tiene una patobiología multifactorial que afecta a varias vías bioquímicas y tipos de célula. El aumento en la RVP está relacionado con diferentes mecanismos, que incluyen la vasoconstricción, el remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, la inflamación y la trombosis. Se ha relacionado la excesiva vasoconstricción con la función o expresión anómala de los canales de potasio en las células de músculo liso y con la disfunción endotelial. Esta última genera una producción deficiente crónica de vasodilatadores y agentes antiproliferativos, como el ON y la prostaciclina, junto con la sobreexpresión de sustancias vasoconstrictoras y proliferativas como el tromboxano A₂ y la endotelina 1. También se ha demostrado que en los pacientes con HAP las concentraciones de plasma de otras sustancias vasodilatadoras y proliferativas, como el péptido intestinal vasoactivo, se ven reducidos. Muchas de estas anomalías aumentan el tono vascular y estimulan el remodelado vascular a partir de cambios proliferativos que afectan a varios tipos de células, incluidas las endoteliales y las de músculo liso, al igual que los fibroblastos. Además, en la adventicia hay una producción excesiva de la matriz extracelular, incluidos el colágeno, la elastina, la fibronectina y la tenascina.

Las células inflamatorias y las plaquetas (a través de la serotonina) también pueden llegar a desempeñar un papel importante en la HAP. Los pacientes con HAP manifiestan anomalías protrombóticas y los trombos se encuentran tanto en las arterias pulmonares distales pequeñas como en las arterias pulmonares elásticas proximales.

– Grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda: los mecanismos causales del aumento en la PAP son múltiples e incluyen la transmisión pasiva retrógrada del aumento de la presión (HP precapilar pasiva) (tabla 1). En estos casos, el gradiente de presión transpulmonar ($GPT = PAP \text{ media} - PEP$) y la RVP se encuentran dentro de los valores normales. En otras circunstancias, el aumento de la PAP es mayor que el de la PEP (GPT aumentado) y también se observa un aumento en la RVP (HP poscapilar reactiva o «desproporcionada») (tabla 1). El aumento en la RVP se debe a un incremento en el tono vasomotor de las arterias pulmonares y/o al remodelado obstructivo estructural fijo de los vasos de resistencia de la arteria pulmonar²⁷. El primer componente de la HP es reversible con pruebas farmacológicas agudas, mientras que el último, caracterizado por la hipertrofia medial y la proliferación de la íntima de la arteriola pulmonar, no responde a la vasodilatación aguda¹². Poco se sabe de las razones por las que algunos pacientes desarrollan el componente vasoconstrictivo reversible agudo o el obstructivo fijo. Los mecanismos patofisiológicos pueden incluir reflejos vasoconstrictivos que surgen de los receptores de extensión localizados en la aurícula izquierda y en las venas pulmonares y la disfunción endotelial de las arterias pulmonares que puede favorecer la constricción y proliferación de las células de la pared vascular.

– Grupo 3, HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia: los mecanismos patobiológicos y patofisiológicos implicados en este proceso son múltiples e incluyen la vasoconstricción hipóxica, la tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados, la pérdida de capilares, la inflamación y los efectos tóxicos del humo del tabaco. Asimismo, existen datos que respaldan un desequilibrio vasoconstrictor vasodilatador causado por el endotelio.

– Grupo 4, HPTC: el proceso patobiológico más importante en la HPTC es la falta de resolución de masas embólicas agudas que más adelante experimentan la fibrosis y acaban produciendo una obstrucción mecánica de las arterias pulmonares. El tromboembolismo pulmonar o trombosis *in situ* puede iniciarse o verse agravado por anomalías en la cascada de coagulación tanto en las células endoteliales como en las plaquetas, interactuando todas ellas en el proceso de coagulación²⁸. Las anomalías plaquetarias y las características bioquímicas de un entorno procoagulante dentro de la vasculatura pulmonar desempeñan un papel potencial para la trombosis al desencadenar la enfermedad en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, todavía se desconoce si la trombosis y la disfunción plaquetaria son una causa o una consecuencia de la enfermedad. Normalmente, los infiltrados inflamatorios se detectan en las muestras de la endarterectomía pulmonar (EAP). Diferentes estudios trombofílicos han demostrado que los anticoagulantes lúpicos pueden encontrarse en aproximadamente el 10% de estos pacientes, y el 20% es portador de anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulantes lúpicos, o ambos. Un reciente estudio ha revelado que la concentración de plasma del factor VIII, una proteína relacionada con el tromboembolismo venoso primario y con el recurrente, aumenta en el 39% de los pacientes con HPTC. No se han identificado anomalías de fibrinólisis. Las lesiones obstructivas observadas en las arterias pulmonares distales de las zonas no obstruidas (prácticamente idénticas a las observadas en la HAP) pueden estar relacionadas con una variedad de factores, como el cizallamiento, la presión, la inflamación y la liberación de citocinas y mediadores vasculotróficos.

– Grupo 5, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales: en este grupo la patobiología es poco clara o multifactorial.

PAPEL DE LA ECOCARDIOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN PRONÓSTICA EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La ecocardiografía transtorácica proporciona muchas variables que se correlacionan con la hemodinámica del corazón derecho, incluyendo la PAP, y debería realizarse siempre que se sospecha una HP. El cálculo de la PAP se basa en la velocidad pico del flujo de regurgitación tricuspídea. La ecuación simplificada de Bernoulli describe la relación de la velocidad de regurgitación tricuspídea y el gradiente de presión pico de regurgitación tricuspídea = $4 \times (\text{velocidad de regurgitación tricuspídea})^2$. Esta ecuación permite calcular la presión sistólica de la AP teniendo en cuenta la presión auricular derecha: la presión sistólica de la AP = gradiente de presión de regurgitación tricuspídea + presión auricular derecha calculada. La presión auricular derecha puede calcularse con el diámetro y la variación respiratoria de la vena cava inferior, aunque a menudo se asume un valor fijo de 5 o 10 mmHg. Cuando resulta difícil medir la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (regurgitación tricuspídea muy leve/leve), la utilización de ecocardiografías de contraste (p. ej., solución salina agitada) aumenta de forma significativa la señal Doppler, permitiendo una medición adecuada de la velocidad pico de regurgitación tricuspídea. De la misma manera, habría que considerar los gradientes sistólicos potenciales entre el VD y la AP. Teóricamente, el cálculo de la AP media a partir de la presión sistólica de la AP es posible ($\text{PAP media} = 0,61 \times \text{presión sistólica de la AP} + 2 \text{ mmHg}$)⁴⁷. Esto podría permitir la utilización de medidas Doppler, empleando una definición establecida de la HP como $\text{PAP media} \geq 25 \text{ mmHg}$. Por desgracia, a pesar de la fuerte correlación de la velocidad y el gradiente de presión de regurgitación tricuspídea, el cálculo de la presión según el método Doppler puede ser inexacto en los pacientes individuales. En aquellos con regurgitación tricuspídea grave, el uso de la forma simplificada de la ecuación de Bernoulli puede conducir a la subestimación de la presión sistólica de la AP. También son comunes las sobrestimaciones de la presión sistólica de la AP en $> 10 \text{ mmHg}$ ⁴⁷. Por ello, la HP no puede definirse con precisión por el valor de corte de la presión sistólica de la AP según el método Doppler.

Un enfoque alternativo del diagnóstico ecocardiográfico de la HP se basa en la comparación de la velocidad de regurgitación tricuspídea con los valores conocidos en una población sana. Lo ideal sería tener en cuenta la influencia de la edad, el sexo y la masa corporal⁴⁸. Este método evita errores acumulativos pero está menos directamente relacionado con la definición hemodinámica establecida de la HP como $\text{PAP media} \geq 25 \text{ mmHg}$.

En dos grandes estudios de investigación se ha calculado la fiabilidad de varios valores de velocidad de regurgitación tricuspídea, utilizando el CCD como referencia. Un ensayo que evaluaba la fiabilidad de posibles exploraciones de pacientes con esclerodermia, basándose en la velocidad de regurgitación tricuspídea $> 2,5 \text{ m/s}$ en pacientes sintomáticos o $> 3 \text{ m/s}$ sin tomar en consideración los síntomas, descubrió que el 45% de los casos de diagnósticos ecocardiográficos de la HP eran falsos positivos². En pacientes sintomáticos (disnea) con infección por el VIH, se descubrió que el criterio de la HP que se basaba en la velocidad de regurgitación tricuspídea $> 2,5$ y $2,8 \text{ m/s}$ era un falso positivo en el 72 y el 29%, respectivamente⁴⁹. Otro ensayo seleccionó un gradiente de presión de regurgitación tricuspídea $> 40 \text{ mmHg}$ (velocidad de regurgitación tricuspídea $> 3,2 \text{ m/s}$) con una supuesta presión auricular derecha de 10 mmHg (equivalente así a una PAP sistólica $> 50 \text{ mmHg}$) como valor de corte para los diagnósticos de HP⁵⁰.

Estos criterios se aplicaron recientemente de manera prospectiva en pacientes con esclerosis sistémica⁵¹. El diagnóstico Doppler fue confirmado en los 32 pacientes sometidos al CCD. Al igual que en ensayos anteriores, no se pudo calcular el número de casos falsos negativos.

Siempre deberían considerarse otras variables ecocardiográficas que puedan levantar o reforzar sospechas de HP independientemente de la velocidad de regurgitación tricuspídea. Éstas incluyen un aumento de la velocidad de regurgitación de la válvula pulmonar y una breve aceleración del tiempo de eyección del VD hacia la AP. El mayor tamaño de las cámaras del corazón derecho, la forma y función anómalas del tabique interventricular, un aumento en el grosor de la pared del VD y una AP principal dilatada son también indicios de HP, pero tienden a ocurrir más tarde dentro del curso de la enfermedad. Su sensibilidad es cuestionable.

En la tabla 7, se encuentran los criterios propuestos para detectar la presencia de HP, con base en la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y en la presión sistólica de la AP calculada según el método Doppler en reposo (suponiendo una presión auricular derecha normal de 5 mmHg) y variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP.

TABLA 7. Criterios para calcular la presencia de HP con base en la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y la presión sistólica de la AP en reposo según el método Doppler (suponiendo una presión arterial derecha normal de 5 mmHg) y en las variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP

Diagnóstico ecocardiográfico: HP improbable

Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg, y sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP

Diagnóstico ecocardiográfico: HP posible

Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg, pero con variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP

Velocidad de regurgitación tricuspídea de 2,9-3,4 m/s, presión sistólica AP de 37-50 mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP

Diagnóstico ecocardiográfico: HP probable

Velocidad de regurgitación tricuspídea $> 3,4$ m/s, presión sistólica en AP > 50 mmHg, con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP

La ecocardiografía Doppler durante el ejercicio no es recomendable para explorar la HP

La ecocardiografía puede ser de ayuda a la hora de detectar una HP confirmada o sospechada. El examen bidimensional Doppler y de contraste, puede utilizarse para identificar un CCD. Un flujo sanguíneo pulmonar elevado encontrado en la onda pulsada de Doppler, a falta de un cortocircuito detectable o de una dilatación significativa de la AP proximal, a pesar de la HP moderada, puede justificar un estudio transesofágico con contraste o resonancia magnética cardíaca para excluir el defecto septal auricular tipo seno venoso o el drenaje venoso pulmonar anómalo. En los casos en que se sospeche una disfunción diastólica del VI, los típicos signos ecocardiográficos Doppler deberían calcularse aunque se considere que su fiabilidad es baja, y en circunstancias concretas un CCD puede llegar a ser.

La utilidad clínica práctica de realizar la ecocardiografía Doppler para identificar casos de HP durante el ejercicio es incierta por la falta de datos de confirmación diagnóstica⁵².

PARÁMETROS CLÍNICOS, ECOCARDIOGRÁFICOS Y HEMODINÁMICOS PARA EL DIAGNOSTICO Y EVALUACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Tanto la valoración clínica como la hemodinámica ofrecen información pronóstica importante que más tarde puede guiar el manejo clínico. Estos datos proceden de cohortes de pacientes y pueden no reflejar con exactitud el pronóstico de cada individuo. El pronóstico se ve considerablemente afectado por la etiología de la HAP⁶⁹.

A pesar de la gran variación inter observadores en la medición, la clase funcional de la OMS (CF de la OMS) (tabla 8) continúa siendo un poderoso indicador de supervivencia. En pacientes con HAPI o HAP heredable no tratados, los datos históricos revelaron una supervivencia media de 6 meses para la CF IV de la OMS, 2,5 años para la CF II de la OMS y 6 años para las CF I y II de la OMS⁸. Los extremos de edad (< 14 años o > 65 años), la capacidad de ejercicio reducida, el síncope, la hemoptisis y los indicios de insuficiencia cardiaca derecha también conllevan un mal pronóstico de HAPI.

La ecocardiografía genera muchos índices, y aquellos con el mejor valor de pronóstico identificados por el análisis multivariable son el derrame pericárdico^{70,71}, el área de la aurícula derecha⁷¹, el índice de excentricidad del VI⁷¹ y el índice Doppler del VD^{72,73}. La PAP sistólica calculada obtenida de la velocidad del flujo de regurgitación tricuspídea no es de valor pronóstico⁷¹. Se sabe que la excursión sistólica del plano anular tricúspide (ESPAT) tiene valor pronóstico⁷⁴. Los valores hemodinámicos en reposo medidos en el CCD predicen el diagnóstico⁸. Éstos incluyen la saturación del oxígeno de la AP, la presión auricular derecha, el GC, la RVP y una respuesta vasorreactiva marcada. La PAP también puede ofrecer un pronóstico, pero menos fiable puesto que puede disminuir hacia la fase final de la enfermedad cuando fracasa el VD. Algunos estudios indican que la saturación arterial reducida de O₂, la baja presión sanguínea sistólica y el incremento en el índice cardiaco conllevan un pronóstico peor⁷⁵.

La presión auricular derecha, el IC y la PAP media se han incorporado en una fórmula para predecir el pronóstico⁸. No se sabe con seguridad si esta fórmula es aplicable a la práctica clínica actual.

TABLA 8. Clasificación de la hipertensión pulmonar modificada según la clasificación funcional de la Asociación cardiaca internacional de Nueva York (NYHA) conforme a la OMS 1998

Clase I	Pacientes con hipertensión pulmonar pero no resultante en limitación de la actividad física. La actividad física habitual no produce disnea o fatiga excesiva, dolor torácico o presíncope
Clase II	Pacientes con hipertensión pulmonar resultante en ligera limitación de la actividad física. Se sienten bien en reposo. La actividad física habitual produce disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope
Clase III	Pacientes con hipertensión pulmonar resultante en limitación marcada de la actividad física. Se sienten bien en reposo. Una actividad menor a la habitual produce disnea o fatiga excesiva, dolor torácico o presíncope
Clase IV	Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardiaca derecha. Puede haber disnea y/o fatiga incluso en reposo. El malestar aumenta por cualquier actividad física

UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS EN LA EVALUACIÓN PRONÓSTICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los marcadores bioquímicos surgieron durante la última década como una atractiva herramienta no invasiva para la evaluación y observación de la disfunción del VD en pacientes con HP.

El ácido úrico en suero es un marcador del metabolismo oxidativo deficiente del tejido periférico isquémico. Se descubrió que las concentraciones elevadas de ácido úrico se relacionaban con una supervivencia escasa en los pacientes con HAPI⁸⁶. Sin embargo, a menudo se administra alopurinol a los pacientes con HAP, y la hiperuricemia y los diuréticos influyen en sus concentraciones plasmáticas, lo que afecta al valor de la observación clínica basada en las concentraciones de ácido úrico.

El péptido natriurético auricular y el péptido natriurético cerebral (BNP) comparten propiedades fisiológicas similares. Ambos inducen la vasodilatación y la natriuresis y son liberados por el miocardio en respuesta a la tensión de la pared. El interés de la aplicación clínica de los péptidos natriuréticos en la observación de la insuficiencia del VD causada por HP crónica se ha centrado en el BNP.

La fase final de la síntesis del BNP consta de un precursor de elevado peso molecular, un proBNP dividido en una fracción N-terminal (NT-proBNP) biológicamente inactiva y en el propio BNP de bajo peso molecular. El NT-proBNP tiene una vida media más larga y una mejor estabilidad tanto en la sangre circulatoria como después de la toma de muestras. La insuficiencia del VD es la principal causa de muerte en la HAP y las concentraciones de BNP/NT-proBNP reflejan la gravedad de la disfunción del VD. Nagaya et al⁸⁷ demostraron que el valor medio de la situación basal del BNP (150 pg/ml) distinguía entre los pacientes con buen o con mal pronóstico. En 49 de cada 60 pacientes, la medición del BNP se repitió después de 3 meses de terapia dirigida y de nuevo el valor supramedio (> 180 pg/ml) estuvo relacionado con un peor resultado a largo plazo. El BNP del plasma disminuye de manera significativa en los supervivientes, pero aumenta en los no supervivientes a pesar del tratamiento. En un ensayo que contó con 68 pacientes con HAP asociada a esclerodermia, el NT-proBNP por debajo de una media de 553 pg/ml estuvo relacionado con una mejor supervivencia de 6 meses y 1 año⁸⁸. Mediante el análisis de las características operativas del receptor (COR), el límite de un NT-proBNP en 1.400 pg/ml predijo un resultado de 3 años en 55 pacientes con HP precapilar grave⁸⁹. El NT-proBNP en suero por debajo de 1.400 pg/ml pareció especialmente útil para identificar a los pacientes con un buen pronóstico, que no necesitarían la intensificación del tratamiento en un futuro inmediato, y esto ha sido confirmado de forma independiente⁹⁰. Ensayos de resultado más extensos todavía son necesarios para verificar los valores límite aconsejables para el NT-proBNP.

Los aumentos en las concentraciones en plasma del NT-proBNP durante el seguimiento se han asociado con un peor pronóstico. Varios ensayos recientes que evaluaron nuevos fármacos en la HAP y la HPTC informaron acerca de un descenso significativo del NT-proBNP en los pacientes activamente tratados frente a pacientes con placebo.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de la troponina T cardíaca y la troponina I se establecieron como marcadores específicos del daño miocárdico y son indicadores pronósticos de síndromes coronarios agudos y de embolia pulmonar aguda. En un único ensayo realizado en 51 pacientes con HAP y 5 con HPTC, la troponina T cardíaca elevada resultó ser un indicador independiente de resultados fatales durante el seguimiento de 2 años⁹¹. En algunos pacientes, la troponina T cardíaca desapareció del plasma temporal o permanentemente tras el comienzo del tratamiento. Todavía es necesario confirmar el valor de observar la

concentración de troponina T cardíaca en pacientes con HP. Otros biomarcadores se encuentran actualmente bajo investigación^{92,93}.

En conclusión, son varios los biomarcadores circulatorios que brindan información pronóstica en pacientes con HAP, pero aún no se ha comprobado su valor en la práctica clínica diaria.

Las concentraciones plasmáticas del NT-proBNP deberían recomendarse para la estratificación del riesgo inicial y pueden tenerse en cuenta para supervisar los efectos del tratamiento, en vista de sus implicaciones pronósticas. Un NT-proBNP bajo y estable o que disminuye puede ser un marcador útil para un control eficaz de la enfermedad en la HAP.

El objetivo de este estudio es determinar si los reportes médicos son reproducibles en población mexicana diagnosticada y tratada en nuestro hospital.

Capítulo 2

Definición del problema.-

Establecer si existe relación entre la determinación sérica de PT-BNP con el grado de disfunción del VD determinado por ecocardiografía en los pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar y correlacionarlos con la clase funcional de la enfermedad a fin de definir si el PT-BNP es un biomarcador pronóstico de la Hipertensión Pulmonar.

La literatura refiere que la elevación de P-BNP es un valor de referencia en pacientes con HAP, y que existe una correlación directa con la disfunción del ventrículo derecho, la elevación del péptido sugiere un mal pronóstico. El hospital funciona como centro de referencia para la atención de los pacientes con Hipertensión pulmonar por lo que es importante establecer los parámetros de corte y validar estos resultados en nuestros pacientes a fin de aplicar los estándares internacionales para asegurar la calidad de la atención en estos pacientes.

Capítulo 3

Justificación.-

La Hipertensión pulmonar es una patología relativamente poco común, que se caracteriza por lesiones vasculares causadas por disfunción del endotelio que favorece la hipertrofia de la capa muscular y finalmente la aparición de lesiones plexiformes que disminuyen el lecho vascular pulmonar teniendo como consecuencia el incremento en la presión media de la arteria pulmonar por arriba de 25 mmHg con la elevación consecuente de las resistencias vasculares pulmonares (> 3 uWo), que al ser la circulación pulmonar un sistema de alto volumen y baja presión, los cambios hemodinámicos propios de la enfermedad terminan por dilatar y generan la claudicación ventricular que conlleva a la falla cardíaca y finalmente a la muerte,

Se han descrito diversas vías metabólicas que justifican la fisiopatología de la enfermedad entre ellas están la vía metabólica de la endotelina, la vía del óxido nítrico, la vía metabólica de la prostaciclina y la vía de la fosfodiesterasa. Las endotelinas A y B tienen efecto sobre las células musculares lisas favoreciendo vasoconstricción, hipertrofia y proliferación, su acción en las células endoteliales favorecen la proliferación y disfunción de las mismas, condicionando inflamación mediada por FN-Kbeta, liberación de citocinas y activación del complejo mayor de histocompatibilidad, su acción en los fibroblastos favorece la fibrosis. Estos cambios en la musculatura lisa de la aurícula y ventrículo derecho están acompañados de la liberación de sustancias como el PT-BNP que se ha descrito como un marcador de disfunción del mismo. Estos cambios estructurales y hemodinámicos son medibles mediante Eco cardiografía y cateterismo derecho, así como los biomarcadores son indicativos de la viabilidad endotelial y la adaptación celular a los cambios hemodinámicos. Por la naturaleza de estos cambios así como la capacidad adaptativa del pulmón la sintomatología en etapas iniciales es escasa y la enfermedad se diagnostica en estadios clínicos avanzados donde la posibilidad de aplicación de terapéutica curativa es escasa, por lo que la tendencia actual para el diagnóstico evaluación y seguimiento de la enfermedad indican la necesidad del uso de estrategias de escrutinio en aquellos pacientes con alta sospecha de presentar la enfermedad, estas estrategias incluyen la realización de Radiografía de tórax, EKG, Ecocardiograma semestral o anual, la prueba de caminata de 6 minutos, la determinación de biomarcadores como PT-BNP, ácido úrico, hemoglobina y una evaluación clínica de la disnea para determinar la clase funcional y establecer una estrategia terapéutica y pronóstica.

Nuestro hospital funciona como Centro de Referencia por lo que es importante validar estas determinaciones y establecer si efectivamente la determinación del PT-BNP es un biomarcador predictivo eficaz de la morbilidad y mortalidad en los pacientes con Hipertensión pulmonar.

La determinación de PT-BNP NT (pro péptido cerebral natriurético) es un biomarcador de alta sensibilidad y especificidad para predecir disfunción ventricular derecha en los pacientes que cursan con hipertensión pulmonar e inclusive servir como factor pronóstico de claudicación y predictor de mortalidad, la elevación de este péptido correlaciona con los cambios anatómicos que sufre el ventrículo derecho al compensar el aumento de presión en la aurícula lo que genera una caída del gasto cardíaco con la consecuente elevación de la presión media de la arteria pulmonar con el incremento de las resistencias vasculares pulmonares, estos cambios hemodinámicos están en relación

directa con las alteraciones vasculares consecuencia del daño endotelial. La sintomatología manifiesta por los pacientes esta directamente relacionada con las alteraciones estructurales dentro de la arteria, es ya conocido que la hipertensión pulmonar cursa con tres fases clínicas, la presintomática compensada, la sintomática descompensada y la progresión descompensada que se caracteriza por la disfunción y claudicación del ventrículo derecho. Los cambios histológicos en los vasos pulmonares son sutiles y correlacionan con la clase funcional, por lo que creemos que el monitoreo del P- BNP NT es un predictor temprano de disfunción ventricular y la consecuente dilatación de cavidades derechas, por lo que creemos que puede ser útil para predecir los cambios anatómicos y funcionales y proveer al clínico un parámetro fidedigno para la toma de decisiones en el ajuste del tratamiento ya que además puede ser un factor pronóstico de mortalidad.

Capítulo 4

Hipótesis.-

La determinación de P-BNP NT (pro péptido cerebral natriurético) es un biomarcador de alta sensibilidad y especificidad para predecir disfunción ventricular derecha en los pacientes que cursan con hipertensión pulmonar e inclusive servir como factor pronóstico de claudicación y predictor de mortalidad, la elevación de este péptido correlaciona con los cambios anatómicos que sufre el ventrículo derecho al compensar el aumento de presión en la aurícula lo que genera una caída del gasto cardíaco con la consecuente elevación de la presión media de la arteria pulmonar con el incremento de las resistencias vasculares pulmonares, estos cambios hemodinámicos están en relación directa con las alteraciones vasculares consecuencia del daño endotelial.

La sintomatología manifiesta por los pacientes esta directamente relacionada con las alteraciones estructurales dentro de la arteria, es ya conocido que la hipertensión pulmonar cursa con tres fases clínicas, la presintomática compensada, la sintomática descompensada y la progresión descompensada que se caracteriza por la disfunción y claudicación del ventrículo derecho.

Los cambios histológicos en los vasos pulmonares son sutiles y correlacionan con la clase funcional, por lo que creemos que el monitoreo del PT- BNP es un predictor temprano de disfunción ventricular y la consecuente dilatación de cavidades derechas, por lo que creemos que puede ser útil para predecir los cambios anatómicos y funcionales y proveer al clínico un parámetro fidedigno para la toma de decisiones en el ajuste del tratamiento ya que además puede ser un factor pronóstico de mortalidad.

Objetivo General.-

Determinar la relación pronóstica entre la determinación sérica del pro-péptido cerebral natriurético como factor predictivo positivo previo a la claudicación del ventrículo derecho en los pacientes con Hipertensión Pulmonar incluida la hipertensión arterial pulmonar.

Objetivos específicos.-

Tratar de determinar un valor de corte pronóstico en el P- NT previo a la insuficiencia cardíaca derecha en los pacientes con hipertensión pulmonar.

Establecer el valor predictivo de la determinación del P-BNP NT en relación al riesgo de mortalidad de los pacientes con diagnóstico de Hipertensión pulmonar.

Determinar si correlaciona la disfunción ventricular de los pacientes con HP reportada por ecocardiografía con la elevación de biomarcador tipo P-BNP NT

Capítulo 5

Diseño del estudio.-

En la actualidad no se ha establecido la prevalencia de la HP en México, utilizando la fórmula de prevalencia establecida en el Registro Francés que habla de 15 pacientes por millón y tomando en cuenta la población de cobertura del hospital calculamos una población de 30 pacientes para el presente estudio.

Se plantea como un estudio transversal, de revisión de casos, que no requiere de grupo control ya que la patología más cercana que condiciona insuficiencia cardíaca derecha por claudicación del VD es el Infarto Agudo de Miocardio con extensión al corazón derecho, sin embargo la génesis, el tiempo de evolución y el desenlace son diferentes y no son equiparables al Cor pulmonale crónico de la HP.

Definición de variables:

Hipertensión arterial pulmonar:

Se ha definido la HP como un aumento en la presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardíaco derecho.

PT-BNP (pro-péptido cerebral natriurético)

Es una neurohormona de 32 aminoácidos que se sintetiza en los ventrículos y se libera a la circulación en respuesta a incrementos del estrés parietal, lo cual activa la natriuresis, produce vasodilatación e inhibe el sistema renina-angiotensina aldosterona y el simpático adrenérgico.

Es obtenido por inmunoensayo enzimático de un paso basado en el principio "sándwich" mediante el equipo dimensión RXL Max de la marca SIEMENS

Índice de Teí

El índice de Teí (IT) es una medida ecocardiográfica independiente de la frecuencia cardíaca, presión arterial sistémica, insuficiencia tricuspídea o de la severidad de la HP, que relaciona el período efectivo de eyección (PE) con los tiempos de relajación y contracción isovolumétricos (TRI, TCI).

El índice de Teí es un número puro y se calcula a partir de la relación de los intervalos de tiempo (ab / b) se obtiene con la ayuda de Doppler pulsado

Fórmula Índice de Teí: $\frac{a-b}{B}$

PSAP

Presión sistólica de la arteria pulmonar

PSAP = PSVD – Gradiente presórico máximo de la estenosis pulmonar

El gradiente presórico de la estenosis pulmonar puede obtenerse a través de la utilización del Doppler continuo sobre el área estenótica, colocando la velocidad de pico comprobada en esa región en la ecuación de Bernoulli modificada.

PSAP = $(V^2 \times 4) \times 1,23$, donde V es velocidad máxima en m/seg y PSAP es la presión sistólica de arteria pulmonar en mmHg. El coeficiente de correlación entre el gradiente de aurícula derecha y ventrículo derecho medido por Doppler y por cateterismo cardíaco es de 0,976

TAPSE

Excursión sistólica del plano anular tricúspide (ESPAAT) es una medida sencilla ecocardiográfica de la fracción de eyección del VD, pero puede verse afectada por la coexistencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El TAPSE se mide con el modo M y representa la distancia que se mueve el anillo tricuspídeo desde el final de la diástole hasta el final de la sístole.

Reflujo de la tricúspide

También se denomina «insuficiencia tricuspídea» o «incompetencia tricuspídea». Significa que hay un reflujo de sangre del ventrículo derecho a la aurícula derecha, que puede deberse a una válvula tricúspide dañada o un ventrículo derecho agrandado.

Disfunción sistólica del VD

La falla del ventrículo derecho se manifiesta por disminución del gasto del ventrículo derecho, lo cual se traduce clínicamente por fatigabilidad e hipotensión arterial sistémica (ingurgitación yugular, hepatomegalia congestiva, derrames pleurales, ascitis y edema de miembros inferiores) con aumento de la presión de fin de diástole. A pesar que el ventrículo izquierdo no está afectado por la enfermedad, la dilatación progresiva del ventrículo derecho dificulta el llenado ventricular izquierdo, produciendo elevación modesta de las presiones de final de diástole y de capilar pulmonar.

Disfunción diastólica del VD

La disfunción diastólica puede definirse como la condición en la cual, para mantener gasto cardíaco normal, la presión de llenado se encuentra aumentada.

Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada o preservada

Criterios obligatorios y simultáneos: 1) presencia de síntomas y signos de ICC; 2) función sistólica ventricular izquierda normal o sólo ligeramente alterada, y 3) evidencia de alteración de la relajación, distensibilidad, llenado o rigidez del ventrículo izquierdo.

Índice de dilatación (diámetro del VD)

El índice de dilatación del ventrículo derecho es la relación entre el diámetro interno desde la pared anterior hasta la pared inferior del VD con el diámetro interno desde el septo interventricular hasta la pared lateral o libre del VD. A pesar de ser un estudio muy sensible requiere de métodos muy especializados y de un costo elevado por lo cual no será tomado en cuenta para este estudio.

Mortalidad

Número de muertes debidas a una enfermedad que aparecen en una población en un cierto período de tiempo.

Criterios de inclusión.-

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar de alguno de los grupos 1 y 4 de la clasificación de Dana Point

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar diagnosticados entre el 30 junio del 2009 al 31 de mayo del 2011 de los grupos 1 y 4 de la OMS

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar que cuenten con Ecocardiograma diagnóstico y en un periodo de tiempo de 6 a 12 meses entre el basal diagnóstico y el control

Pacientes con diagnóstico de Hipertensión pulmonar que tengan al menos 2 determinaciones de pro-BNP coincidentes con las fechas de Ecocardiografía \pm 14 días

Pacientes que hayan fallecido durante el periodo de estudio que tengan ecocardiogramas o P-BNP NT

Pacientes que sean derechohabientes del Instituto

Pacientes que se encuentren registrados en la consulta externa de Neumología.

Criterios de exclusión y eliminación.-

Expedientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar que en los Ecocardiogramas no se encuentren registrados los parámetros de evaluación de disfunción ventricular derecha.

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Hipertensión pulmonar que presentan deterioro de clase funcional por complicaciones agudas durante el tiempo del estudio.

Expedientes de pacientes que hayan tenido una hospitalización por exacerbación de la enfermedad durante el periodo de tiempo considerado para el estudio.

Expedientes de pacientes que hayan fallecido durante el periodo de estudio por causas no relacionadas a la Hipertensión Pulmonar.

Definición de unidades de medidas.-

P-BNP NT (pro-péptido cerebral natriurético)

Es una neurohormona de 32 aminoácidos que se sintetiza en los ventrículos y se libera a la circulación en respuesta a incrementos del estrés parietal, lo cual activa la natriuresis, produce vasodilatación e inhibe el sistema renina-angiotensina aldosterona y el simpático adrenérgico.

Es obtenido por inmunoensayo enzimático de un paso basado en el principio "sándwich" mediante el equipo dimensión RXL Max de la marca SIEMENS

Sus valores considerados dentro de rangos de normalidad son para menores de 75 años ≤ 125 pg/ml, mayores de 75 años ≤ 450 pg/ml

Índice de Teí

El índice de Teí (IT) es una medida ecocardiográfica independiente de la frecuencia cardíaca, presión arterial sistémica, insuficiencia tricuspídea o de la severidad de la HP, que relaciona el período efectivo de eyección (PE) con los tiempos de relajación y contracción isovolumétricos (TRI, TCI).

El índice de Teí es un número puro y se calcula a partir de la relación de los intervalos de tiempo (ab / b) se obtiene con la ayuda de Doppler pulsado

Fórmula Índice de Teí: $\frac{a-b}{B}$

Sus valores dentro de rango de normalidad son $19,7 \pm 13,1$ mm

PSAP

Presión sistólica de la arteria pulmonar

PSAP = PSVD – Gradiente presórico máximo de la estenosis pulmonar

Los valores en rango de normalidad son 20 mmHg ± 8

TAPSE

Excursión sistólica del plano anular tricúspide (ESPAT) es una medida sencilla ecocardiográfica de la fracción de eyección del VD, pero puede verse afectada por la coexistencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

El TAPSE se mide con el modo M y representa la distancia que se mueve el anillo tricúspide desde el final de la diástole hasta el final de la sístole.

Valores considerados normales cuando son > 23 mm

Descripción general del estudio.-

Se analizarán los expedientes de los pacientes que tengan diagnóstico de Hipertensión pulmonar, incluida hipertensión arterial pulmonar, se verificará que cuenten con Ecocardiograma y determinación sérica de pro BNP, los datos serán registrados en una hoja electrónica iniciando con los parámetros descriptivos del grupo de estudio seguida de los datos objetivos y subjetivos reportados en el Ecocardiograma en el siguiente orden; PSAP, dilatación de cavidades derechas, ausencia o presencia de CIA y derrame pericárdico, medición del gradiente medio de la válvula tricúspide, índice de Teí y TAPSE (desplazamiento del anillo tricúspide) así como la determinación del péptido. Se registrarán el número de casos fallecidos durante el periodo de prueba escogido. Y se tratarán de realizar el análisis estadístico de correlación entre las distintas pruebas aplicando el método de Pearson. Después del análisis estadístico se realizará el resumen y análisis correspondiente para la elaboración del escrito final, y su posterior publicación.

Consideraciones éticas.-

La realización del presente estudio no viola los acuerdos internacionales de investigación en humanos ni las consideraciones éticas establecidas en la Ley General de Salud vigente, ya que la realización del Ecocardiograma y la determinación sérica del ProBNP, se encuentra descrita en la Guía Técnica del Hospital regional 1° de Octubre así como en la Guía de la ERS y el Task Force de la sociedad Americana de Cardiología

Bioseguridad.-

El presente estudio no requiere del uso de biocontaminantes radioactivos, el manejo de las muestras hemáticas para la determinación del proBNP se realiza conforme a la NOM-166-SSA1-1997 para manejo laboratorios clínicos. Los investigadores no tienen contacto con esto ya que el análisis se hará de forma retrospectiva mediante el análisis de expedientes y el Laboratorio clínico del Hospital se encuentra certificado para esta tarea.

La Ecocardiografía es un método diagnóstico a través de ultrasonido, que no genera biocontaminantes ni radiaciones iónicas o radiactivas.

El presente estudio por si solo no genera biocontaminantes.

Material y métodos.-

Expediente clínico de pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar

Equipo Siemens RXL Max, para la determinación por inmunoensayo enzimático del P-BNP NT

Eco cardiógrafo IE-33 con transductor S5-1 de la marca PHILIPS

Laptop Compaq Presario CQ40, con hoja electrónica y paquete estadístico EXCEL 2010 para análisis estadístico

Prueba estadística de correlación de medias para los valores de PSAP, TAPSE y P-BNP NT

Determinación de medias y tendencias para las variables demográficas

Capítulo 6

Resultados.-

En el presente estudio se revisaron los expedientes de 50 pacientes y solamente se incluyeron 20, 10 mujeres y 10 hombres que contaron con la determinación de P-BNP NT con fecha no mayor a 14 días de la evaluación ecocardiográfica, todos los pacientes que se incluyeron tienen diagnóstico de Hipertensión Pulmonar de los grupos 1 y 4 de la OMS, con las siguientes características, edad promedio 60.54 años con Stdv de 30.33 años, con una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) de 39.93 mmHg, con una Stdv 22.78 mmHg, con una mínima de 24.94 mmHg y una máxima de 63.38 mmHg. Todos los pacientes se clasificaron dentro de la clase funcional II según la modificación de la NYHA para la HP.

El valor promedio registrado del P-BNP NT fue de 3730.28 pg/ml, la Stdv 7050.058 pg/ml, con un mínimo reportado de 30.2 y un máximo de 27761pg/ml.

Los parámetros ecocardiográficos que tomaron en consideración para la evaluación de hipertensión pulmonar fueron, PSAP, TAPSE, dilatación de cavidades derechas, presencia de derrame pericárdico, y la ausencia o presencia de CIA, se corroboró que la totalidad de los pacientes tuviera insuficiencia tricuspídea para la determinación de la PSAP. Se registran los siguientes hallazgos:

El 100% (20/20 pacientes) tiene reportada la PSAP, para este grupo se encontró una media de 62 mmHg, Stdv 24.2659, en un rango de 92 con un mínimo de 39 y un máximo de 131 mmHg.

Únicamente el 30% (6/30) de estos ecocardiogramas tiene reportado el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE), el valor promedio registrado en este grupo fue de 19.16 mm Stdv de 3.92 mm.

En el 90% (18/20) de los ecocardiogramas revisados se descartó la presencia de comunicación interauricular (CIA), en el 5% (1/20) de los casos se corroboró la permeabilidad del tabique encontrando un defecto menor, y en el 5% restante (1/20) no fueron registrados los hallazgos.

Solamente se documentó la presencia de derrame pericárdico en el 5% de los casos (1/20), en el 20% 4/20 no se encontró registro de los hallazgos y en el 75% (15/20) se corroboró su ausencia.

Es de mencionar en el 20% de los reportes de ecocardiografía (4/20) no reportaron dilatación significativa de las cavidades derechas.

La disfunción diastólica mediante criterios ecocardiográficos fue evaluada en el 100% de los ecocardiogramas revisados, en todos los casos se determinó la presencia o ausencia de disfunción y, se encontró que la disfunción diastólica tipo 1, fue la predominante y se

documento en el 60% de los casos (12/20); en el 40% de los pacientes de esta muestra no tenían los criterios que documentaran disfunción diastólica del ventrículo derecho.

Se procedió a realizar la correlación estadística entre el P-BNP NT y la ausencia o presencia de disfunción diastólica encontrando que existe una $p= 0.281064$ para los casos en los que si hay disfunción diastólica del VD y el valor de $p= -0.281064$ para los casos en los que no hay disfunción diastólica del VD. Es decir la elevación del P-BNP NT es directamente proporcional al grado de disfunción del ventrículo derecho, con una correlación estadísticamente significativa.

De igual forma se procedió a realizar la correlación entre P-BNP NT y la PSAP encontrando un valor de $p=-0.14867$, es decir que la elevación del P-BNP NT no está en función del incremento de la presión dentro de la arteria pulmonar ya que esta es independiente de la capacidad de distensibilidad y manejo de presiones del ventrículo derecho; biológicamente la elevación del P-BNP NT es independiente de la lesión endotelial ya que es producida por los cardiomiocitos.

Tomando en consideración que el numero de ecocardiogramas en esta muestra, que incluyen la medición del desplazamiento del anillo tricuspideo es únicamente del 30%, se procedió a realizar correlación entre TAPSE y P-BNP NT encontrando una $p= 0.68093$, es decir, el TAPSE por si solo es un marcador predictivo positivo del deterioro en la función mecánica del ventrículo derecho y que está directamente relacionado con el grado de afección y deterioro del musculo cardiaco, que cuando se usa conjuntamente con la medición del P-BNP NT incrementa la sensibilidad y especificidad predictiva de la claudicación del ventrículo derecho. Sin embargo, para hacer valida esta determinación es necesario extender el tamaño de la muestra.

Capítulo 7

Análisis.-

La insuficiencia y claudicación del ventrículo derecho es la principal causa de muerte de los pacientes con hipertensión pulmonar. Existen estudios como el de Nagaya y cols. que han demostrado que el incremento en las concentraciones plasmáticas de BNP/P-BNP NT refleja la gravedad de la disfunción del VD y que tienen un valor predictivo positivo de morbilidad y mortalidad cuando, en el caso del P-BNP NT se eleva por arriba de 1400 pg/ml.

Al igual que la medición de biomarcadores, la evaluación del corazón derecho por ecocardiografía surgió en la última década como herramienta no invasiva de evaluación de la Hipertensión pulmonar; esta técnica provee de muchos índices y parámetros de medición, algunos como la presencia de derrame pericardico, el área auricular derecha, el índice de excentricidad del VI y el índice Doppler del VD tienen valor pronostico en la morbimortalidad. Sin embargo estos valores no son frecuentemente referidos en los reportes convencionales de ecocardiografía en la práctica clínica diaria ya que, tradicionalmente los programas de entrenamiento en ecocardiografía están enfocados a la patología de corazón izquierdo, valvulopatías y malformaciones congénitas ya que el ventrículo derecho no tiene repercusión sobre la hemodinámica sistémica y en ausencia de hipertensión pulmonar únicamente se ve modificada cuando el paciente es sometido a ventilación mecánica. Los trabajos de Forfia & cols; y Raymond & cols, establecen que la excursión sistólica del plano anular de la tricúspide es una técnica fácil, reproducible con alta sensibilidad que puede tener un rango de error bajo, con un valor predictivo positivo alto. No así la determinación de la presión sistólica de la arteria pulmonar obtenida a partir de la velocidad de regurgitación en la válvula tricúspide.

En México no existen registros que soporten la incidencia y prevalencia de la hipertensión pulmonar.

El incremento en el número de casos reportados y la disponibilidad de nuevas terapéuticas están haciendo que en centros hospitalarios de concentración y formación de recursos humanos incrementen el número de reportes de estas mediciones en los ecocardiogramas de rutina.

En nuestro hospital se están realizando cada vez con más frecuencia ecocardiogramas de evaluación y medición de parámetros pronósticos específicos de disfunción y claudicación derecha, aun que hay que considerar que el parámetro más frecuentemente utilizado es la medición de la PSAP como se demuestra en la cohorte de 50 pacientes diagnosticados con hipertensión pulmonar y evaluados para este estudio, pero que debido a la ausencia de la totalidad de los parámetros considerados para inclusión únicamente fueron reclutados 20 expedientes, de los cuales únicamente el 30% reportan la medición del TAPSE; aun con esta limitante estadística, demostramos que la medición del desplazamiento (o excursión sistólica) del anillo tricúspideo durante la diástole tiene una

mejor correlación con el agotamiento muscular debido al estrés de relajación del ventrículo derecho.

En la literatura internacional, existen pocos estudios que relacionen la interacción en la clínica del uso de biomarcadores como el P-BNP NT, con la determinación de disfunción ventricular mediante ecocardiografía. De facto las guías europeas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar consideran que en la actualidad no se sabe aún si estas pruebas representan una fórmula fiable de predicción en la práctica clínica diaria.

La importancia de nuestro estudio radica en la validación de estas pruebas en pacientes mexicanos, a quienes se les ha diagnosticado hipertensión pulmonar y en quienes se están utilizando la determinación sérica de P-BNP NT con fines predictivos y para ajuste de tratamiento, al tiempo que se realizan ecocardiografías seriadas para documentar y corregir en medida de lo posible las alteraciones y complicaciones mecánicas inherentes a la enfermedad.

Es quizá este el primer estudio en México que correlacione la eficacia predictiva de ambos estudios en la práctica clínica cotidiana; y los resultados demuestran que, es mejor predictor la medición del TAPSE cuando se usa conjuntamente con la determinación de P-BNP NT, que cuando estas pruebas se utilizan por separado.

Evidencia de igual forma, que la dilatación de cavidades derechas e hipertrofia del septum interventricular no son sinónimo por si solas de claudicación de ventrículo ante la ausencia de colapso total del ventrículo por equiparamiento de presiones.

En este estudio se ratifica que el incremento de la presión sistólica de la arteria pulmonar es el reflejo del daño dentro de la estructura vascular pulmonar que manifiesta la pérdida de la distensibilidad y capacidad de distribución de la totalidad del gasto cardiaco en la red arterial pulmonar, sin embargo, la medición de la PAPm con la fórmula de Bernoulli continua siendo subjetiva, con un margen de error considerable, y su cálculo por ecocardiografía no substituye al cateterismo cardiaco derecho, con el cual se pueden medir las resistencias vasculares pulmonares y realizar la prueba de vasoreactividad que completan la evaluación hemodinámica.

Y por lo tanto, las alteraciones estructurales dentro del sistema vascular pulmonar derivadas de la disfunción endotelial característica de la hipertensión pulmonar, no reflejan el agotamiento celular del miocardio, como respuesta a los cambios compensadores del estrés de la carga, en el trabajo del ventrículo derecho.

Por otra parte la elevación del P-BNP NT refleja fielmente la claudicación ventricular por fatiga y remodelación de los miocardiocitos, que pierden su capacidad de contractilidad por el incremento sostenido dentro de la presión intracavitaria, que favorece que la relajación muscular en la fase de llenado del ventrículo se vea afectada por del aumento de presión que deriva en la disminución del volumen intracavitario, teniendo como resultado la hipertrofia muscular con limitación de la compliance, estos mecanismos finalmente se ven superados cuando la presión del corazón derecho iguala a la presión de las cavidades izquierdas, o cuando el flujo sanguíneo se ve afectado por el

enlentecimiento y disminución de la precarga en el ventrículo derecho cortando la circulación sanguínea, causa del deceso del paciente. Sin embargo, la elevación de P-BNP NT no es exclusivo del ventrículo derecho y este se puede elevar por afección del lado izquierdo del corazón y por sí solo, el P-BNP NT no refleja la gravedad ni el estado hemodinámico dentro del sistema vascular, ya que el incremento en los niveles séricos se presenta en las etapas finales de la hipertensión pulmonar.

Llama la atención que en este grupo de estudio la media en los valores de P-BNP NT es de más de 3730 pg/mg, que comparado con los valores de corte pronóstico, reportados en la literatura internacional que sumada con la disfunción del VD los ubica dentro del grupo de riesgo de alta morbilidad a corto-mediano plazo, considerando que los pacientes refieren sintomatología que los ubica dentro de la clase funcional II, es decir refieren síntomas solo al esfuerzo.

Sería conveniente, tener un seguimiento estrecho de este grupo de estudio a fin de determinar si los valores de corte para los biomarcadores, que han sido descritos en poblaciones mediterráneas, son aplicables a la población mexicana.

Es importante ampliar la cohorte de estudio para correlacionar la medición del TAPSE con la determinación sérica de P-BNP NT y ratificar o descartar la correlación estadística reportada en este estudio.

Es de vital importancia estandarizar el uso de mediciones pronósticas en la ecocardiografía para una mejor aplicación clínica cotidiana y asegurar que la determinación del P-BNP NT se realice de manera rutinaria en la evaluación de estos pacientes en nuestros hospitales.

Capítulo 8

Conclusiones.-

- 1.- En este grupo de estudio, encontramos que la elevación del P-BNP NT es directamente proporcional al grado de disfunción del ventrículo derecho
- 2.- La elevación del P-BNP NT no está en función del incremento de la presión dentro de la arteria pulmonar
- 3.- El TAPSE por si solo es un marcador predictivo positivo del deterioro en la función mecánica del ventrículo derecho y que está directamente relacionado con el grado de afección y deterioro del musculo cardiaco, que cuando se usa conjuntamente con la medición del P-BNP NT incrementa la sensibilidad y especificidad predictiva de la claudicación del ventrículo derecho.
- 4.- En este estudio se ratifica que el incremento de la presión sistólica de la arteria pulmonar es el reflejo del daño dentro de la estructura vascular pulmonar que manifiesta la perdida de la distensibilidad y capacidad de distribución de la totalidad del gasto cardiaco en la red arterial pulmonar.
- 5.- La medición de la PAPm con la formula de Bernouli continua siendo subjetiva, y su cálculo por ecocardiografía no substituye al cateterismo cardiaco derecho.
- 6.- Es importante estandarizar los parámetros de evaluación por ecocardiografía del ventrículo derecho, como la PSAP, TAPSE, el índice de Teí, índice de excentricidad del VI y que se incluyan de forma rutinaria en la evaluación cardiaca.
- 7.- Es importante incluir dentro de los exámenes hemáticos de rutina, la determinación sérica de biomarcadores como el P-BNP NT, Dímero D, Acido úrico, Hemoglobina dentro del arsenal de evaluación diagnostica y pronostica de los pacientes con afección vascular pulmonar.
- 8.- Sería conveniente extender el periodo y número de pacientes con diagnostico de HAP grupos 1 y 4 de la OMS, para darle continuidad al estudio.

Referencias bibliográficas.-

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S43-54.
2. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792-800.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104-9.
5. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, Van Loon RLE, Hoendermis E, Vriend JWJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007;120:198-204.
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122-7.
7. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-9.
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J*. 2009;doi: 10.1183/09031936.00145608.
10. Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S55-6.
11. Naeije R, Melot C, Niset G, Delcroix M, Wagner PD. Mechanisms of improved arterial oxygenation after peripheral chemoreceptor stimulation during hypoxic exercise. *J Appl Physiol*. 1993;74:1666-71.

12. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med.* 2007;28:233-41.
13. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S5-12.
14. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 2006;27:121-32.
15. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci M, Hanoaka M, Loyd J, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S32-42.
16. Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs.* 2008;68:1049-66.
17. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins BC, Arakaki JS, Souza R. [Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of São Paulo]. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52:139-43.
18. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350:886-95.
19. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO III, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med.* 2002;8:1383-9.
20. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S25-32.
21. Tuder RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S3-9.
22. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-72.
23. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:571-6.
24. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S13-24.

25. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S10-9.
26. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S20-31.
27. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1011-6.
28. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004;350:2236-8.
29. Gabbay E, Yeow W, Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med*. 2007;175:A713.
30. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1377-83.
31. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2001;345:325-34.
32. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-8.
33. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al, Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230-68.
34. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;108:1839-44.
35. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127:1531-6.
36. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:189-94.

37. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129:746-52.
38. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586-93.
39. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
40. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
41. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Larrabee P, Skerl L, Klein JW, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest*. 1992;89:803-15.
42. Keogh A, Benza RL, Corris P, Dartevelle P, Frost A, Kim NH, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S67-77.
43. Abraham WT, Raynolds MV, Gottschall B, Badesch DB, Wynne KM, Groves BM, et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology*. 1995;10 Suppl 1:9-15.
44. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216-23.
45. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.
46. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007;153:127-32.
47. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 2009;179:615-21.
48. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802.
49. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Resp Crit Care Med*. 2008;177:108-13.

50. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004;43:461-6.
51. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, De Groote P, Remy-Jardin M, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2007;34:1005-11.
52. Grunig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*. 2009;119:1747-57.
53. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48:680-4.
54. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:65-70.
55. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, De Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:637-48.
56. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2009;71:49-54.
57. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:750-7.
58. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J*. 2007;28:1187-9.
59. Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1307-11.
60. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002;122:1668-73.
61. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999;353:1579-83.

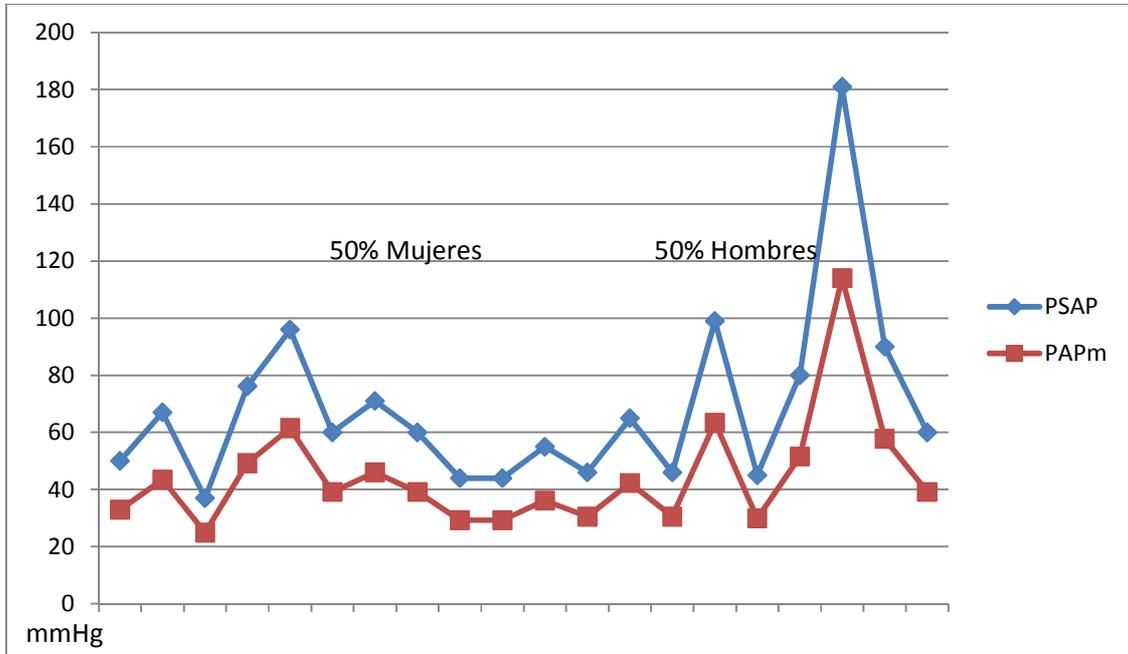
62. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly*. 2003;133:163-9.
63. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2546-52.
64. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50.
65. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:76-81.
66. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111:3105-11.
67. Galiè N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75:55A-62A.
68. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1998;338:273-7.
69. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:78S-92S.
70. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989;80:353-60.
71. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1214-9.
72. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:838-47.
73. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1998;81:1157-61.

74. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1034-41.
75. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106:319-24.
76. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S40-7.
77. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7.
78. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
79. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
80. Paciocco G, Martínez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001;17:647-52.
81. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2006;97:123-6.
82. Barst RJ, McGoon M, Mc Laughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2125.
83. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:441-7.
84. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1451.
85. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29:185-209.

86. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2000;117:19-24.
87. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102:865-70.
88. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27:1485-94.
89. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1313-21.
90. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2006;98:525-9.
91. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003;108:844-8.
92. Lankeit M, Dellas C, Panzenbock A, Skoro-Sajer N, Bonderman D, Olschewski M, et al. Heart-type fatty acidbinding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:1024-9.
93. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:534-41.
94. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006;114:1417-31.
95. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005;60:1025-30.
96. Sun XG, Hansen JE, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:429-35.
97. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.

Apéndice.-

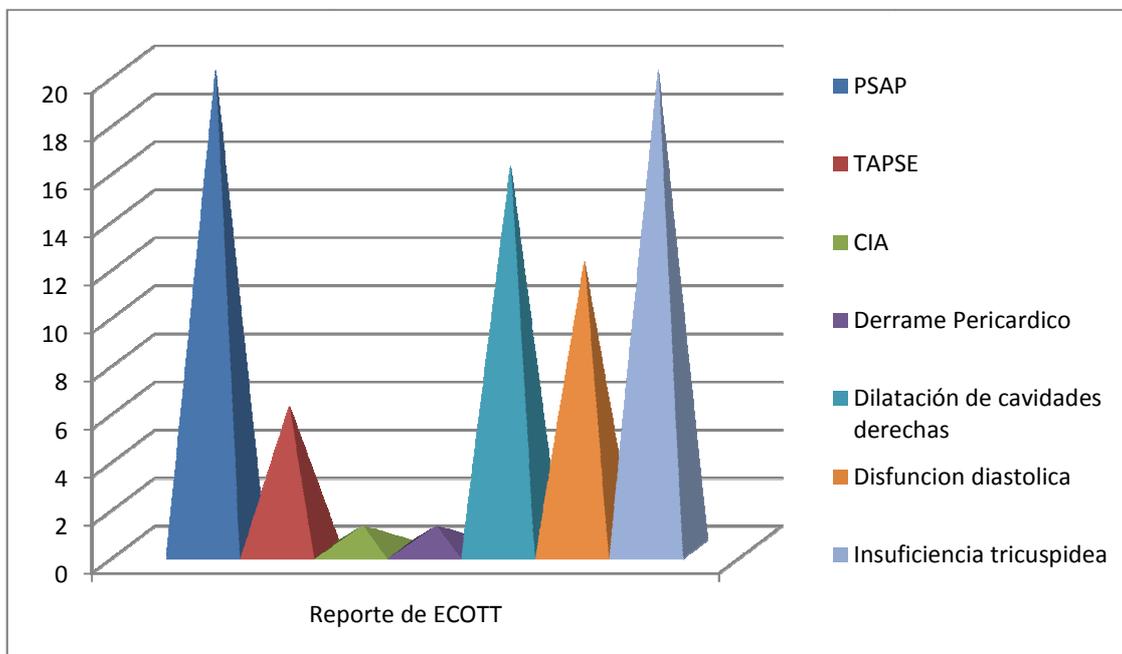
Diferencia entre PSAP y PAPm



PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

PAPm: Presión media de la arteria pulmonar

Hallazgos ecocardiográficos de pacientes incluidos en el estudio



PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

TAPSE: Excursión sistólica del plano anular tricuspideo

CIA: Comunicación interauricular