



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA SUBDIRECCION DE POSGRADO**

**CATETERISMO CARDÍACO DERECHO Y VASORREACTIVIDAD
PULMONAR EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA
DULCE ILIANA NAVARRO VERGARA**

**TUTOR: DR. GUILLERMO CUETO ROBLEDO
MÉDICO ADSCRITO UNIDAD DE NEUMOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**CO-TUTOR: DR. RAÚL CÍCERO SABIDO
PROF. TITULAR NEUMOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA UNAM
SNI II**

MÉXICO, DF. JULIO DE 2013.



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.

**CATETERISMO CARDÍACO DERECHO Y VASORREACTIVIDAD
PULMONAR EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
UNIDAD DE NEUMOLOGIA 406**

**PRESENTA: DRA. DULCE ILIANA NAVARRO VERGARA
MÉDICO RESIDENTE DE NEUMOLOGÍA UNAM
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
RFC. NAVD830726
dulceiliana@hotmail.com**

**TUTOR: DR. GUILLERMO CUETO ROBLEDO
MÉDICO ADSCRITO UNIDAD DE NEUMOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
RFC. CURG570701
gmocue3@hotmail.com**

**COTUTOR: DR. RAÚL CÍCERO SABIDO
PROF. TITULAR TC DEF
FACULTAD DE MEDICINA. UNAM
SNI II
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
RFC. CISR 261231 AP9
Email: rc1neumo@unam.mx**

**TITULAR DE CURSO DE POSGRADO DE NEUMOLOGÍA UNAM:
DR. ALFREDO PÉREZ ROMO**

**JEFE DE SERVICIO DE NEUMOLOGIA:
DR CARLOS NÚÑEZ PÉREZ-REDONDO**

MÉXICO, DF. JULIO DE 2013

ÍNDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO	4
2. ANTECEDENTES	
a. Introducción	6
b. Clasificación de hipertensión pulmonar	6
c. Patología y patobiología	8
d. Diagnóstico	12
e. Cuadro clínico	13
f. Electrocardiograma	14
g. Radiografía de tórax	14
h. Pruebas de función pulmonar	15
i. Ecocardiografía	15
j. Tomografía de torax	16
k. Resonancia magnética cardíaca	17
l. Biomarcadores	17
m. Tolerancia al ejercicio	18
n. Cateterismo cardíaco derecho	18
o. Tratamiento	22
p. Pronóstico	25
3. DESARROLLO DE INVESTIGACIÓN	
a. Pregunta de investigación	27
b. Planteamiento del problema	27
c. Justificación	27
d. Hipotésis	28
e. Objetivo	28
f. Metodología	29
g. Definición de variables	30
h. Procedimiento	32
i. Cronograma de actividades	33
j. Análisis estadístico y resultados	34
4. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN	35
a. Aspectos éticos y de bioseguridad	36
5. BIBLIOGRAFÍA	37
6. ANEXOS	
a. Algoritmo de estudio	41
b. Tablas y gráficas de resultados	42
c. Hoja de recolección de datos	48
d. Fotos de monitoreo de cateterismo cardíaco derecho	49
e. Hoja de consentimiento informado ingreso hospitalario..	51
f. Hoja de consentimiento informado de procedimiento	52

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: El estudio de la hipertensión pulmonar (HP) tiene la dificultad del diagnóstico por ser necesario el cateterismo cardíaco derecho (CCD) en el contexto de un paciente con enfermedad sistémica, además de que los pacientes en muchas ocasiones no son referidos a los centros especializados para confirmación diagnóstica y seguimiento adecuado. Los registros más importantes de esta enfermedad se han realizado en países desarrollados, EU (REVEAL), Francia y Reino Unido-Irlanda. Sin embargo aun no se cuenta con registros grandes en México, lo cual sería importante para conocer el comportamiento de los diferentes grupos de HP en mexicanos, porque la etiología puede variar entre las distintas regiones.

Objetivo: Conocer el comportamiento hemodinámico mediante CCD y respuesta al prueba de vasorreactividad con iloprost de los pacientes con HP de los pacientes de la unidad de Neumología del Hospital General de México e identificar a los pacientes de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con vasorreactividad pulmonar positiva.

El comportamiento hemodinámico de los pacientes con HAP en comparación al resto de los grupos es muy diferente según los mecanismos etiopatogénicos, por lo que es infrecuente documentar una respuesta de vasorreactividad pulmonar, que los haga candidatos a manejo farmacológico con bloqueadores de los canales de calcio (BBC).

Metodología: Pacientes con sospecha de HP a los que se les realizó CCD, en la unidad de Neumología del Hospital General de México (HGM) de enero 2012 a Junio 2013. Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental.

Resultados: En el periodo de Febrero de 2012 a Junio de 2013 se realizaron 26 CCD en pacientes que tenían datos clínicos y por ecocardiograma (PSAP 36 mmHg) de HP. De los 26 pacientes, 15 fueron mujeres (57.6%) y 11 hombres (42.4%), con edad media de 44 años con rango de 19 a 74 años, el IMC medio fue de 24.5 kg/m² y la SC media 1.61 m². Se identificaron 21 pacientes con PAPm \geq 25 mmHg, según la clasificación de HP de Dana Point, 12 pertenecen al grupo 1 de HP (46.1%), 8 con HP del grupo 3 (30.7%) y 1 paciente con linfangioleiomiomatosis, perteneciente al grupo 5 de HP (3.8%). No se realizaron CCD de pacientes con HP del grupo 2 y 4.

A los pacientes con PAPm \geq 25 mmHg se les realizó prueba de vasorreactividad con iloprost inhalado. En el subgrupo de pacientes con HAP se encontró respuesta positiva al vasodilatador en 2 de ellos (16.6%), ambos con diagnóstico de HAP asociada a esclerodermia.

Conclusiones: La hipertensión pulmonar es una enfermedad con alta morbimortalidad a pesar de los tratamientos actualmente disponibles, principalmente del grupo 1. Dentro de su etiopatogenia aún hay mecanismos que falta dilucidar para poder establecer una terapéutica que impacte en el pronóstico de los pacientes de todos los grupos de HP. Es importante conocer el comportamiento hemodinámico de los diferentes grupos de hipertensión pulmonar en series más amplias que nos puedan ampliar las opciones de manejo para los pacientes con HP, y con eso mejorar su calidad de vida y sobrevida.

En este estudio se encontró un número importante de pacientes con HAP (46.1%), que son los que pueden beneficiarse de tratamiento farmacológico específico en aspectos de calidad de vida y sobrevida.

PALABRAS CLAVE: HIPERTENSION PULMONAR, CATETERISMO CARDIACO DERECHO, PRUEBA DE VASORREACTIVIDAD PULMONAR

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) engloba un conjunto de enfermedades de diferente etiopatogenia, que resulta de una restricción de flujo a través de la circulación pulmonar, lo cual lleva a un incremento de resistencia vascular pulmonar, y a largo plazo disfunción de ventrículo derecho (VD) e insuficiencia cardíaca (IC) derecha.¹ Se define hemodinámicamente por un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo, evaluada por cateterismo cardíaco derecho (CCD). Los datos publicados no respaldan a la elevación de la PAPm > 30 mmHg durante el ejercicio como definitoria de esta enfermedad.²

El estudio de la HP tiene la dificultad del diagnóstico por ser necesario el CCD en el contexto de un paciente con enfermedad sistémica, además de que los pacientes en muchas ocasiones no son referidos a los centros especializados para una confirmación diagnóstica y un seguimiento adecuado. Los registros más importantes de esta enfermedad se han realizado en países desarrollados, EU (REVEAL), Francia y Reino Unido-Irlanda.³

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

La primera clasificación de HP fue presentada en 1973, en la primera Conferencia Internacional de esta enfermedad, la cual se ha modificado en reuniones subsecuentes. Su actualización durante el cuarto simposio mundial sobre HP realizado en Dana Point, California en 2008, corrige algunos puntos de las clasificaciones previas en base a la información reciente sobre la enfermedad.² La Organización Mundial de la Salud (OMS) divide a la HP en 5 categorías dependiendo de la histopatología, presentación clínica, hallazgos diagnósticos y respuesta a tratamiento. (Tabla 1)⁴

Tabla 1. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE HP DANA POINT
<p>1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)</p> <p>1.1 HAP Idiopática (HAPi)</p> <p>1.2 HAP hereditaria</p> <p>1.2.1 Mutaciones de BMPR2 (bonemorphogeneticprotein receptor type 2)</p> <p>1.2.2 Mutaciones de endoglina, ALK1 (activin receptor-likekinase 1) con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria</p> <p>1.2.3 Mutaciones desconocidas</p> <p>1.3 Inducida por drogas o toxinas</p> <p>1.4 Asociada a:</p> <p>1.4.1 Enfermedades de tejido conectivo</p> <p>1.4.2 Infección por VIH</p> <p>1.4.3 Hipertensión portal</p> <p>1.4.4 Cardiopatía congénita</p> <p>1.4.5 Esquistosomiasis</p> <p>1.4.6 Anemia hemolítica crónica</p> <p>1.5 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p>
<p>1'. ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA PULMONAR (EVOP) Y/O HEMANGIOMATOSIS PULMONAR CAPILAR</p>
<p>2. HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDO A CARDIOPATÍA IZQUIERDA</p> <p>2.1 Disfunción sistólica</p> <p>2.2 Disfunción diastólica</p> <p>2.3 Enfermedad valvular</p>
<p>3. HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDO A NEUMOPATÍA Y/O HIPOXEMIA</p> <p>3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</p> <p>3.2 Enfermedad pulmonar intersticial</p> <p>3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto (restrictivo/obstructivo)</p> <p>3.4 Trastornos respiratorios del sueño</p> <p>3.5 Síndrome de hipoventilación alveolar</p> <p>3.6 Exposición crónica a grandes alturas</p> <p>3.7 Malformaciones congénitas</p>
<p>4. HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBOLICA CRÓNICA (HPTC)</p>
<p>5. HIPERTENSIÓN PULMONAR CON MECANISMOS POCO CLAROS O MULTIFACTORIALES</p> <p>5.1 Alteraciones hematológicas: enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía</p> <p>5.2 Enfermedades sistémicas, sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis</p> <p>5.3 Alteraciones metabólicas: Enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, alteraciones tiroideas</p> <p>5.4 Otras: Obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, enfermedad renal crónica en hemodiálisis</p>

La primera categoría denominada hipertensión arterial pulmonar (HAP) abarca un conjunto de enfermedades responsables por hallazgos específicos hemodinámicos durante el CCD. Estos hallazgos incluyen una PAPm de 25 mmHg o mayor, en combinación con una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor de 3 unidades Wood y presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP) de 15 mmHg o menos.^{2,4}

Sin embargo, a principios del año 2013, se llevo al cabo el Quinto Foro Internacional sobre HP en la ciudad de Niza, Francia, y se espera la publicación de los cambios de la nueva clasificación de HP.

PATOLOGIA Y PATOBIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Grupo 1, HAP: se caracteriza por lesiones que afectan a las arterias pulmonares distales (<500 µm de diámetro). Se encuentra hipertrofia de la capa media, cambios proliferativos y fibróticos en la íntima, engrosamiento de la adventicia con moderado infiltrado inflamatorio perivascular, lesiones plexiformes y trombóticas, en las arterias pulmonares distales pequeñas y proximales. Las venas pulmonares no se encuentran afectadas.²

La HAP tiene una biopatología multifactorial que afecta varias vías bioquímicas y tipos de célula. El aumento en la resistencia vascular pulmonar (RVP) se relaciona con vasoconstricción, remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, inflamación y trombosis. La vasoconstricción excesiva se relaciona con la función o expresión anómala de los canales de potasio en las células del músculo liso y con la disfunción endotelial, la cual ocasiona una producción deficiente crónica de vasodilatadores y agentes antiproliferativos, como el óxido nítrico (ON) y la prostaciclina, así como sobreexpresión de sustancias vasoconstrictoras y proliferativas como el tromboxano A2 y endotelina 1. (Figura 1)⁵

La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPi) es una enfermedad rara, con una prevalencia que varía entre poblaciones específicas, reportándose desde 1 a 15 por cada millón de adultos en la población. Ocurre entre los 20 y 40 años de edad, principalmente en mujeres con una relación 1.7:1 respecto a los hombres, y es más común en personas de raza negra (4.3:1) Es una enfermedad cruel, con una sobrevida media de 2.8 años sin tratamiento.^{6,7}

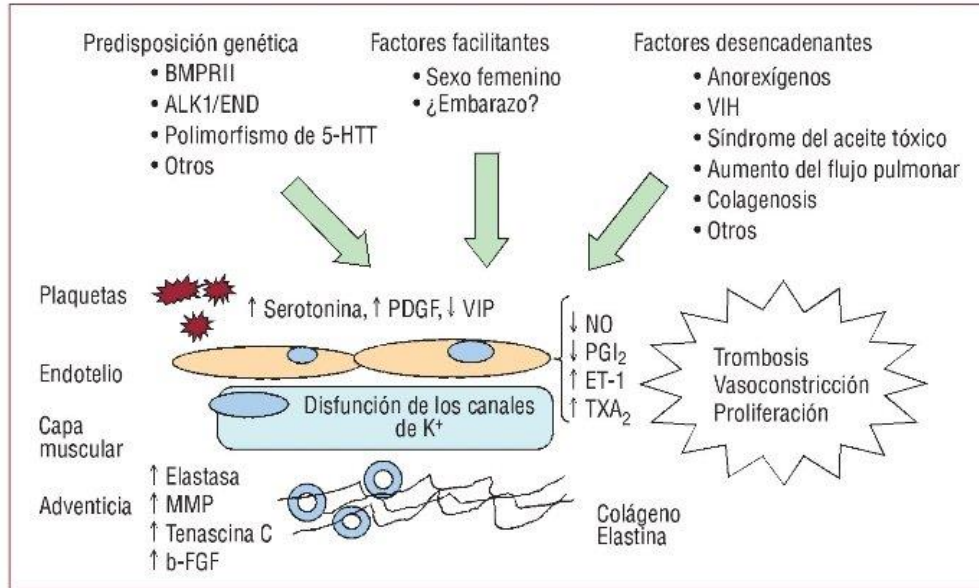


Figura 1. Biopatología de HP.⁵

En los reportes más actuales, la edad media encontrada al momento de hacer el diagnóstico de HP es mayor que la reportada previamente en diferentes estudios de revisión de ésta enfermedad. Tabla 2.⁸

Registro	Año	Pacientes	Edad al diagnóstico
French Registry	2006	674	50 ± 15
REVEAL	2010	2525	50.1 ± 14.4
REVEAL	2011	1072	44.9 ± 0.6
UK NationalAdult	2011	3163	55.3

REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management

Los factores de riesgo para HAP incluyen una historia familiar de HAP, cardiopatía congénita, enfermedad del tejido conectivo, hipertensión portal, enfermedad tiroidea, infección por VIH, y uso de ciertas drogas. El Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón realizaron nuevas guías de tamizaje para pacientes con factores de riesgo conocidos para HAP. (Tabla 3)^{7,9}

Tabla 3. Evaluación en pacientes con factores de riesgo para HAP ^{7,9}		
Factor de riesgo	Evaluación adicional	Fundamento
Mutación de BMPR2	Eco anual CCD si hay datos por Eco de HP	20% de probabilidad de desarrollar HAP
Cardiopatía congénita con CC	Eco y CCD al momento del diagnóstico Considerar reparar defecto si hay CC significativo de izquierda a derecha	Alta probabilidad de desarrollar HAP en CC no reparados (Síndrome de Eisenmenger)
Familiar de primer grado con mutación BMPR2 o 2 o más familiares de cualquier grado con diagnóstico de HAP	Asesoría genética y recomendaciones para genotipificar BMPR2	Transmisión autosómica dominante
Infección por VIH	Eco si hay datos de HP, CCD si hay evidencia de HP por Eco	0.5% de prevalencia de HAP
Hipertensión portal	Eco si se considera TOH. CCD si el eco tiene datos de HP	4% prevalencia de HAP en candidatos para TOH, HAP es predictor de pobre desenlace en pacientes con TOH
Uso previo de anorexígenos (fenfluramina)	Eco solo si hay síntomas	Incidencia de HAP es 0.005% si los medicamentos se usan más de 3 meses
Embolia pulmonar aguda reciente	Gama V-P 3 meses después del evento, angiografía pulmonar si es positiva.	3% de riesgo de HPTEC, Gama V-P negativo excluye HPTEC
Enfermedad de células falciformes	Eco anual, CCD si hay evidencia de HP por eco	Aumento de mortalidad si presentan HP, 30% desarrollan HP; alrededor de 10% desarrollan HAP.
Esclerosis sistémica	Eco anual. CCD si se evidencian datos de HP	Prevalencia de HAP aprox. 8% (por CCD) y 27% (por eco)
Eco: Ecocardiografía, CC: Cortocircuito, TOH: Trasplante ortotópico de hígado, Gama V-P: Gamagrama ventilatorio-perfusorio, HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, TC: Tromboembolia crónica		

Un miembro de la familia de receptores de factor de crecimiento B, que es un receptor tipo 2 de proteína morfogenética de hueso ha sido encontrado de estar mutado en aproximadamente 75% de los casos de HAP familiar, así como en 25% de los casos de HAPi. Además mutaciones en ALK-1, otro receptor de factor de crecimiento B que causa teleangiectasia hemorrágica hereditaria, también se ha encontrado como causa de HAP.^{6,10}

Grupo 1, incluye principalmente a la enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP), que afecta a las venas septales y las vénulas preseptales con lesiones fibróticas oclusivas, muscularización de la íntima, proliferación capilar dispersa, edema pulmonar, hemorragia alveolar oculta, dilatación linfática y aumento del tamaño de los nódulos linfáticos e infiltrado inflamatorio. Las arterias pulmonares distales se ven afectadas por hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima y lesiones complejas comunes.²

Grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda: los cambios patológicos se caracterizan por el aumento de tamaño y el ensanchamiento de las venas pulmonares, dilatación capilar pulmonar, edema intersticial, hemorragia alveolar y aumento del tamaño de los vasos y nódulos linfáticos.²

Los mecanismos son múltiples e incluyen la transmisión pasiva retrógrada del aumento de la presión, en los cuales el gradiente transpulmonar y la RVP se encuentran dentro de valores normales. En las circunstancias en que la PAP es mayor que la presión de enclavamiento pulmonar (PEP) también se observa aumento en la RVP, el cual se debe a incremento en el tono vasomotor de las arterias pulmonares y/o al remodelamiento obstructivo estructural fijo de los vasos de resistencia pulmonar.²

Grupo 3, HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia: en estos casos, los cambios patológicos incluyen la hipertrofia de la media y 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.²

Dentro de los mecanismos de HP en este grupo se incluyen la vasoconstricción hipóxica, tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados, pérdida de capilares, inflamación y efectos tóxicos del humo del tabaco. Así como desequilibrio vasoconstrictor-vasodilatador causado por el daño endotelial.²

Grupo 4, HP por tromboembolismo crónico (HPTC): se presentan trombos organizados adheridos a la capa media de la arteria pulmonar en las arterias pulmonares elásticas, sustituyendo a la íntima normal; lo cual puede ocluir el lumen por completo o formar diferentes grados de estenosis, membranas o bandas. Los vasos colaterales de la circulación sistémica pueden crecer para realizar la reperfusión parcial de las zonas distales para completar las obstrucciones.²

El mecanismo más importante en este grupo es la falta de resolución de masas embólicas agudas que con el tiempo se fibrosan y producen una obstrucción mecánica de las arterias pulmonares. Las lesiones obstructivas observadas en las arterias pulmonares distales de las zonas no obstruidas pueden estar relacionadas con una variedad de factores, como el cizallamiento, la presión, la inflamación y la liberación de citocinas y mediadores vasculotróficos.^{2,11}

La HP por tromboembolismo pulmonar crónico es una rara complicación que resulta de un embolismo pulmonar no resuelto, con patogénesis aun enigmática. El embolo puede causar fibrosis de la lámina concéntrica de la íntima y el grado de obstrucción vascular puede condicionar HP y causar IC derecha. El síndrome antifosfolípidos se encuentra frecuentemente asociado a esta enfermedad, en aproximadamente el 15% de los casos. En estos casos, la HP resulta de la obstrucción vascular, vasoconstricción, aumento de presión de retorno y exceso de flujo.⁶

Grupo 5, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales: Se incluyen enfermedades heterogéneas con diferentes cuadros patológicos cuya etiología resulta poco clara o multifactorial.²

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Una historia clínica detallada, la exploración física y un alto índice de sospecha son esenciales para el diagnóstico de HP.⁷

El proceso de evaluación de un paciente con sospecha de HP requiere una serie de estudios para confirmar el diagnóstico, establecer el grupo de HP y la etiología específica, así como evaluar el estado funcional y hemodinámico del paciente. La HAP, particularmente la HAPi, es un diagnóstico de exclusión. Se ha reportado un retraso de diagnóstico en promedio hasta de 27 meses desde la presentación de los síntomas.^{7,12}

Durante la evaluación, los métodos no invasivos dan información suficiente para excluir el diagnóstico con probabilidad suficiente o valorar medición hemodinámica mediante CCD.¹²

Cuadro clínico

Los síntomas no son específicos e incluyen disnea, fatiga, debilidad, dolor torácico, síncope, edema y distensión abdominal, se ha reportado hemoptisis como consecuencia de ruptura de un vaso, lo cual es muy raro, y fenómeno de Raynaud en aproximadamente 2% de los pacientes con HAPi, pero es frecuente en casos de HAP asociados a enfermedad de tejido conectivo. Los síntomas en reposo son reportados solamente en casos muy avanzados.^{7,12,13}

Los signos incluyen levantamiento paraesternal izquierdo, componente pulmonar acentuado de 2º ruido cardíaco, soplo pansistólico de regurgitación tricúspidea, murmullo diastólico de insuficiencia pulmonar y un tercer ruido cardíaco de origen en VD, distensión yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis y extremidades frías en pacientes con enfermedad avanzada.^{7,12}

Al examen físico se pueden encontrar otros datos que son clave para identificar la causa de la HP: telangiectasias, úlceras digitales y esclerodactilia en esclerodermia. Puede haber presencia de hemoptisis, particularmente en pacientes con enfermedad cardíaca congestiva, síndrome de Eisenmenger e HAPi.^{2,12}

De acuerdo al estado clínico funcional de los pacientes, la OMS creó una clasificación, que es una modificación del sistema NYHA para IC, la cual tiene implicaciones pronósticas importantes. (Tabla 4)¹⁴

Clase I	Sin limitación en la actividad física. La actividad física habitual no produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
Clase II	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	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	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Manifiestan signos de IC derecha. Puede haber disnea y/o fatiga en reposo. El malestar aumenta por cualquier actividad física.

Electrocardiograma (ECG)

Puede proveer evidencia de HP si se encuentra: hipertrofia de VD, dilatación de aurícula derecha (P pulmonar), anomalías de despolarización en derivaciones anteriores y/o inferiores. Los signos de hipertrofia del VD están presentes en el 87% y la desviación del eje a la derecha en el 79% de pacientes con HAPi. La ausencia de estos datos en el ECG no excluye el diagnóstico ni la posibilidad de alteraciones hemodinámicas severas. El ECG tiene una sensibilidad del 55% y especificidad del 70%. Las arritmias ventriculares son raras, las arritmias supraventriculares como fibrilación y flutter auricular pueden encontrarse en estadios avanzados.^{2,12}

Radiografía de tórax

En 90% de los pacientes con HAP es anormal al diagnóstico. Los hallazgos incluyen dilatación de arteria pulmonar principal con pérdida de vasos periféricos. El grado de HP no correlaciona con la extensión de alteraciones radiográficas. En casos avanzados se puede observar aumento de tamaño de aurícula y ventrículo derecho.^{2,12}

La radiografía de tórax permite excluir las enfermedades pulmonares asociadas de moderadas a graves y la hipertensión venosa pulmonar ocasionada por cardiopatía izquierda.²

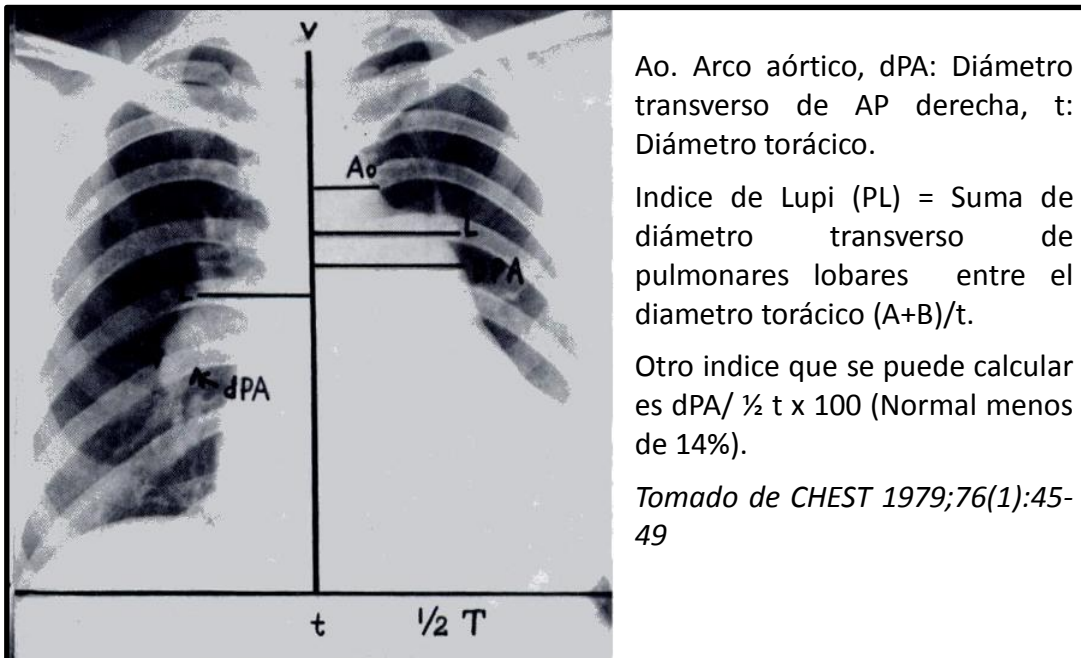


Figura 2. Índices para valorar datos de HP en radiografía de tórax¹⁵

Pruebas de función pulmonar

La alteración más frecuente en pacientes con HAP es una disminución de la DLCO con espirometría y volúmenes pulmonares por pletismografía normales. Se puede encontrar también una reducción del volumen pulmonar de leve a moderada.¹⁶ También puede encontrarse obstrucción de la vía aérea pequeña. Es común la disminución de la capacidad de difusión del CO (DLCO) en el rango entre 40 y 80 % del valor predicho.^{2,12}

En la gasometría se puede encontrar hipoxemia leve a moderada mientras que el CO₂ generalmente se encuentra disminuido por hiperventilación alveolar.¹²

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica es una herramienta ampliamente disponible y segura, que tiene su utilidad en hipertensión pulmonar como prueba de cribado en pacientes con alto riesgo, para evaluar el pronóstico y monitorizar la estabilidad de la enfermedad y respuesta al tratamiento.¹⁷

Provee variables que correlacionan con la hemodinamia de corazón derecho, incluyendo PAP y debería realizarse en los pacientes con sospecha de HP. La estimación de la PAP sistólica está basado en la velocidad pico del “jet” de regurgitación tricúspidea. La ecuación de Bernoulli simplificada describe la relación de la velocidad de regurgitación tricúspidea (VRT) y PAP sistólica: $PAPs = 4 \times (VRT)^2 + PAD$.¹²

La presión auricular derecha (PAD) puede ser estimada basada en el diámetro y variación respiratoria de la vena cava inferior. Teóricamente, la PAPm puede ser calculada desde la PAPs: $PAPm = 0.61 \times PAPs + 2$ mmHg. A pesar de la fuerte correlación del VRT y el gradiente de presión de regurgitación tricúspidea, la presión estimada derivada del Doppler puede ser inadecuada. En pacientes con regurgitación tricúspidea severa, la PAP sistólica puede ser subestimada. Y también la sobreestimación de la PAPs por más de 10 mmHg es común.^{2,12}

Los criterios de probabilidad para calcular la presencia de HP mediante ecocardiografía doppler se basan principalmente en la velocidad pico de regurgitación tricúspidea (VPRT) y calculando la presión sistólica de la arteria pulmonar (AP), así como variables adicionales que pudieran indicar datos indirectos de HP. Se muestran en la tabla 5 con clase de recomendación y nivel de evidencia.^{2,12,17}

Tabla 5. Criterios para calcular la presencia de HP por Ecocardiografía doppler en reposo. ³	
	Clase/Nivel
HP improbable VPRT \leq 2.8 m/s, presión sistólica en AP \leq 36 mmHg, sin variables ecocardiográficas que puedan indicar HP	I/B
HP posible VPRT \leq 2.8 m/s, presión sistólica en AP \leq 36 mmHg con variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar HP	IIa/C
VPRT 2.9-3.4 m/s, presión sistólica de AP de 37-50 mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP.	IIa/C
HP probable VPRT $>$ 3.4 m/s, presión sistólica de AP $>$ 50 mmHg, con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar HP	I/C
La ecocardiografía doppler durante el ejercicio no es recomendable para explorar la HP	III/C

Tomografía computarizada de tórax

Los datos de HP en una TC cardiopulmonar que se pueden encontrar son: aumento del índice del diámetro axial más amplio del VD al ventrículo izquierdo en un corte axial, aplanamiento y eventual convexidad del septum intraventricular con progresiva ampliación del VD, y reflujo de medio de contraste desde la aurícula derecha a la vena cava inferior. Ha sido mostrado que un índice de AP media a la aorta ascendente mayor de 1 es indicativo de HP. Se ha descrito la correlación de la dilatación del seno coronario con la presión pulmonar determinada por CCD.¹⁸

Otra utilidad de la tomografía en este grupo de pacientes, es que puede ayudar en la evaluación de enfermedad tromboembólica, enfisema o enfermedad pulmonar intersticial.⁷

Dentro de las limitaciones en el uso de la TAC en el diagnóstico de HP se incluyen que no provee presión pulmonar, la ausencia de cambios en la arteria pulmonar no descarta la posibilidad de que el paciente tenga HP, los diámetros de la AP y aorta ascendente pueden cambiar con el tamaño del cuerpo, la dilatación de la arteria pulmonar puede ocurrir con otras alteraciones pulmonares como fibrosis pulmonar (FP), y el tamaño estimado de la AP puede requerir más que un corte axial.¹⁸

Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética (RM) es generalmente considerada como un estándar de referencia no invasivo para evaluar las dimensiones biventriculares, geometría y función cardíaca. Los pacientes con HP pueden tener un gradiente de presión trans-septal disminuido, lo cual se puede observar frecuentemente como un aplanamiento del septum intraventricular.¹⁸

El aumento sostenido en sobrecarga de ventrículo derecho en pacientes con HP deja una alteración de la morfología del ventrículo derecho y dichos cambios reflejan la severidad de la HP. De este concepto, deriva el índice de masa ventricular (IMV), el cual es el índice entre la masa ventricular derecha y masa ventricular izquierda medidas por RM, las cuales se obtuvieron en pacientes con sospecha de HP y se correlacionaron con ecocardiografía y variables hemodinámicas invasivas. La sensibilidad y especificidad del IMV como un predictor de HP fue 84% y 71%, comparado con 89% y 57% para la ecocardiografía, respectivamente.^{12,18}

Aunque la resonancia magnética cardíaca no es actualmente usada de rutina, continua con avances en cuanto a resolución espacial.⁷

Biomarcadores

El péptido natriurético auricular y péptido natriurético cerebral (BNP) son liberados desde el miocardio en respuesta al estrés de la pared, y participan con propiedades fisiológicas induciendo vasodilatación y natriuresis. En un estudio de HAP, el BNP sérico basal fue un predictor independiente de mortalidad, con un nivel basal de BNP > 150 pg/ml asociado con tasas significativamente bajas de sobrevida respecto a aquellos con BNP < 150 pg/ml. De manera similar, el N-terminal pro-BNP, un precursor de BNP, se relaciona con alteración en morfología y disfunción del ventrículo derecho evaluada por ecocardiografía y CCD en pacientes con HP, con un valor sérico basal > 1400 pg/ml, lo cual se relaciona con mal pronóstico a largo plazo.^{16,18}

La troponina T también se relaciona con un pobre pronóstico, debido al efecto de la tensión e isquemia del ventrículo derecho. La hiperuricemia en HAP se asocia con severidad de la clase funcional de la NYHA (New York Heart Association) y alteración de CO₂. Además. Los niveles elevados de ácido úrico están independientemente asociados con mortalidad a largo plazo en pacientes con HAP.¹⁸

Tolerancia al ejercicio

La caminata de 6 minutos es una prueba estandarizada y reproducible, que provee medidas cuantitativas de tolerancia al ejercicio en términos de distancia recorrida, disnea al ejercicio y saturación de oxígeno. Distancias recorridas < 332 m o 250 m y desaturación de oxígeno > 10% indican peor pronóstico en HAP; encontrándose como predictor independiente de sobrevida en un estudio de HAPi.^{12,18}

La prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) con monitoreo hemodinámico central, continua siendo el estándar de oro para la evaluación del estado funcional de la circulación pulmonar durante el ejercicio. Con esta prueba se puede determinar disfunción diastólica relacionada con el ejercicio, la cual es una causa común de disnea de esfuerzo. Sin embargo la naturaleza invasiva de la prueba y la naturaleza arbitraria de la definición de HP durante el ejercicio limita su uso como una herramienta de tamizaje en la detección de HP en poblaciones de alto riesgo.^{12,18}

El consumo máximo de oxígeno determinado por la prueba de ejercicio continuo con ergometría se ha encontrado también como un predictor independiente de sobrevida en HAPi. Siguiendo un análisis multivariado de parámetros hemodinámicos, clínicos y de ejercicio en pacientes que completaron el protocolo completo, el consumo máximo de oxígeno (10.4 ml/kg/min) y la presión arterial sistólica máxima durante el ejercicio (120 mmHg) fueron predictores independientes del pronóstico en pacientes con HAPi.¹⁸

Por lo anterior el mejor estudio para clasificar la severidad de la hipertensión pulmonar y estimar el pronóstico es la prueba de caminata de 6 minutos, lo cual tiene valor predictor de sobrevida.⁷

CATETERISMO CARDIACO DERECHO

El CCD es necesario para el diagnóstico de hipertensión pulmonar, el cual se realiza al encontrar una PAPm mayor de 25 mmHg. Además, facilita la exclusión de hipertensión venosa pulmonar y cortocircuitos intracardíacos, lo cual ayuda a evaluar la severidad del daño hemodinámico y provee información pronostica y asiste para el tratamiento adecuado. A pesar que el CCD es una técnica segura, especialmente cuando se realiza en centros especializados, es un método invasivo y debe realizarse con clara indicación.^{6,17,19}

Mediante el CCD podemos identificar el patrón hemodinámico, detectar cortocircuitos de izquierda a derecha o estados de hiperflujo vascular pulmonar, cortocircuitos de derecha a izquierda, grado de vasorreactividad pulmonar para valorar inicio de terapia a largo plazo con vasodilatadores y evaluar pacientes candidatos a trasplante pulmonar, cardíaco o ambos.²⁰

Las definiciones hemodinámicas se basan en las características de PAPm, presión de enclavamiento pulmonar (PEP), gasto cardíaco (GC) y gradiente de presión transpulmonar (PAPm-PEP). En la HP precapilar y poscapilar el gasto cardíaco generalmente esta normal o disminuido, sin embargo en caso de enfermedad hipercinética, como presencia de cortocircuitos pulmonares, anemia, hipertiroidismo, entre otros, puede encontrarse elevado. (Tabla 6)^{2,20}

Tabla 6. Definiciones hemodinámicas de HP^{2,3,20}		
DEFINICIÓN	CARACTERÍSTICAS	GRUPOS CLÍNICOS
Hipertensión pulmonar	PAP m \geq 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm \geq 25 mmHG y PEP \leq 15 mmHg, con GC normal o reducido	HAP HP por neumopatías HP tromboembólica crónica HP multifactorial
HP poscapilar	PAPm \geq 25 mmHg, PEP $>$ 15 mmHG, GC normal o reducido	HP por cardiopatía izquierda
Pasiva	GPT \leq 12 mmHg	
Reactiva (fuera de proporción)	GPT $>$ 12 mmHg	

Los procedimientos de CCD tienen bajos índices de morbilidad (1.1%) y mortalidad (0.055%) cuando se llevan a cabo en centros especializados. Las variables que se registran durante el CCD son PAP (sistólica, diastólica y media), presión auricular derecha, presión del ventrículo derecho (VD), presión de enclavamiento pulmonar (PEP). De ser posible el gasto cardíaco (GC) debe medirse por triplicado por termodilución o por el método de Fick; éste último siendo indispensable cuando hay cortocircuitos sistémicos-pulmonares. Se deben realizar determinaciones de las saturaciones de oxígeno de la vena cava superior, de la AP y de sangre arterial sistémica; las cuales son necesarias para calcular las resistencias pulmonares y sistémicas.^{2,20}

La prueba de vasorreactividad con vasodilatador debe realizarse al momento del diagnóstico durante el CCD para evaluar el componente reversible de la HAP e identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de una terapia a largo plazo con bloqueadores de los canales del calcio. La exposición aguda a vasodilatadores sólo debería llevarse a cabo con fármacos de acción inmediata, seguros y fáciles de administrar, con efectos sistémicos limitados. Dentro de los agentes más utilizados están el óxido nítrico (ON), epoprostenol intravenoso (IV) y adenosina IV. Otros fármacos que se pueden emplear son el iloprost inhalado y el sildenafiloral, sin embargo pueden conllevar efectos vasodilatadores importantes. (Tabla 7)^{2,18}

Una respuesta aguda positiva (respondedor agudo) se define por la reducción de la PAPm ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAPm ≤ 40 mmHg con un GC invariable o aumentado. Aproximadamente solo el 10% de los pacientes con HAP cumplen el criterio. Alrededor del 50% de los pacientes con HAPi con respuesta aguda, responderán a largo plazo con calcioantagonistas.^{2,18,20}

El iloprost es un análogo de la prostaciclina que se asocia con un efecto vasodilatador de larga duración. Cuando se administra durante una nebulización corta en pacientes con hipertensión pulmonar, su efecto vasodilatador es similar al de la prostaciclina, pero su efecto dura de 30 a 90 minutos. Varios estudios no controlados de pacientes con hipertensión pulmonar severa sugieren que el uso de iloprost nebulizado a largo plazo resulta en una mejoría clínica importante.²¹

El iloprost inhalado combina propiedades antiagregantes, antiproliferativas y vasodilatadoras de los prostanoïdes, con selectividad pulmonar e intrapulmonar evitando caídas de la presión sistémica y alteraciones de la ventilación/perfusión. El iloprost inhalado agregado a terapia a largo plazo con bosentan ha mostrado un perfil de seguridad y eficacia favorable en pacientes con HAP.(Figura 3)²²

Tabla 7. Fármacos usados para prueba de vasorreactividad pulmonar en HAP ²²			
Fármaco	Vía	Dosis	Efectos colaterales
Acetilcolina	IV	1 mg/min, DM 10 mg/min	
Isoproterenol	IV	3-5 µg/min, infusión en TAP	Hipotensión, náusea, taquicardia
Nifedipino	SL	10-20 mg DU, con respuesta a los 15.30 y 45 mins después de administrarse	Taquicardia, hipotensión
Hidralazina	IV	0.33 mg/kg en 3 mins, infusión en TAP	Taquicardia, hipotensión
Adenosina	IV	Inicio 50 µg/kg/min con aumentos de 50 µg cada 2-5 mins hasta una DM de 500 µg/kg/min	Cefalea, náusea, dolor torácico, mareo, hormigueo
Prostaciclina	IV	2 ng/kg/min con aumento gradual de 2 ng/kg/min cada 2-15 mins con dosis promedio de 8 ng/kg/min	Cefalea, eritema facial, náusea, vómito, hipotensión
Iloprost	NB	2.5 – 50 µg	Cefalea, eritema facial, náusea, vómito, hipotensión
Óxido nítrico	NB	10, 250, 30, 40 ppm	Cefalea, náusea, hipotensión

IV: Intravenoso, SL: Sublingual, NB: Nebulización por vía aérea

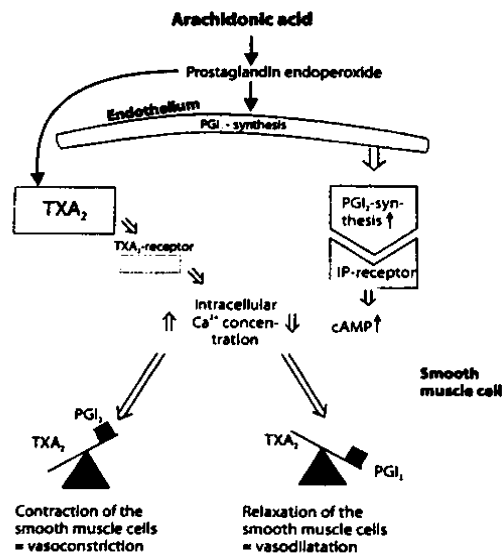


Figura 3. Interacción de prostaciclina y tromboxano A sobre células musculares vasculares.²³

TRATAMIENTO

La identificación temprana de pacientes con HP a través de programas efectivos de diagnóstico es vital desde que ha habido una evidencia creciente que soporta el uso de intervenciones terapéuticas tempranas en estos pacientes.³

Parece claro que el objetivo final de la terapia de HAP, es la mejoría funcional, normalización hemodinámica y mejoría de desenlaces. Aunque los tratamientos han avanzado hacia estos objetivos, aun es difícil alcanzar estos objetivos en todos los pacientes. Además, la normalización hemodinámica solo se puede alcanzar en un subgrupo muy limitado de respondedores agudos a cambios de vasorreactividad, quienes consiguen una respuesta a largo plazo a los BCC.^{8,24}

Las líneas principales de tratamiento para HAP son:

1. Prevención²⁵
2. Tamizaje en pacientes de alto riesgo²⁵
3. Optimizar la terapia para enfermedades relacionadas²⁵
4. Tratamiento de soporte: Las medidas generales incluyen vacunación contra neumococo e influenza, evitar el embarazo, exposición a grandes alturas, tabaco y fármacos como anorexígenos, descongestivos, y agentes antiinflamatorios no esteroideos. Además se debe considerar anticoagulación, oxígeno suplementario, diuréticos y agentes inotrópicos.^{24,25,26}
5. Tratamiento específico para reducir vasoconstricción, proliferación endotelial y proliferación de músculo liso. En pacientes con vasorreactividad pulmonar positiva se administran BCC, como nifedipino, diltiazem o amlodipino, con los cuales se ha observado mejoría en síntomas al ejercicio y sobrevida con este tratamiento. La FDA ha aprobado terapias e investigaciones dirigidas a reducir la proliferación de músculo liso y endotelial, actuando sobre las 3 principales vías involucradas en la patogénesis de la HAP: **prostaciclina** (epoprostenol, treprostinil e iloprost, los cuales han mostrado mejorar capacidad de ejercicio, capacidad funcional, hemodinamia y en el caso de epoprostenol sobrevida.); en la vía del **óxido nítrico** (ON), el sildenafil (el cual ha demostrado mejoría en la capacidad de ejercicio, estado funcional y hemodinamia) y a nivel de la **endotelina**, bosentan (antagonista de receptor de endotelina no selectivo), sitasxentan y ambrisentan (antagonistas de receptor de endotelina A), las cuales se han reportado con mejoría en la capacidad al ejercicio, estado funcional y tiempo de empeoramiento clínico; y con bosentan mejoría de sobrevida.^{8,13,24,25,26}

La aproximación para el uso de estos fármacos en HAP se basa en la clase funcional (CF) de la OMS. (Figura 4)^{2,12}

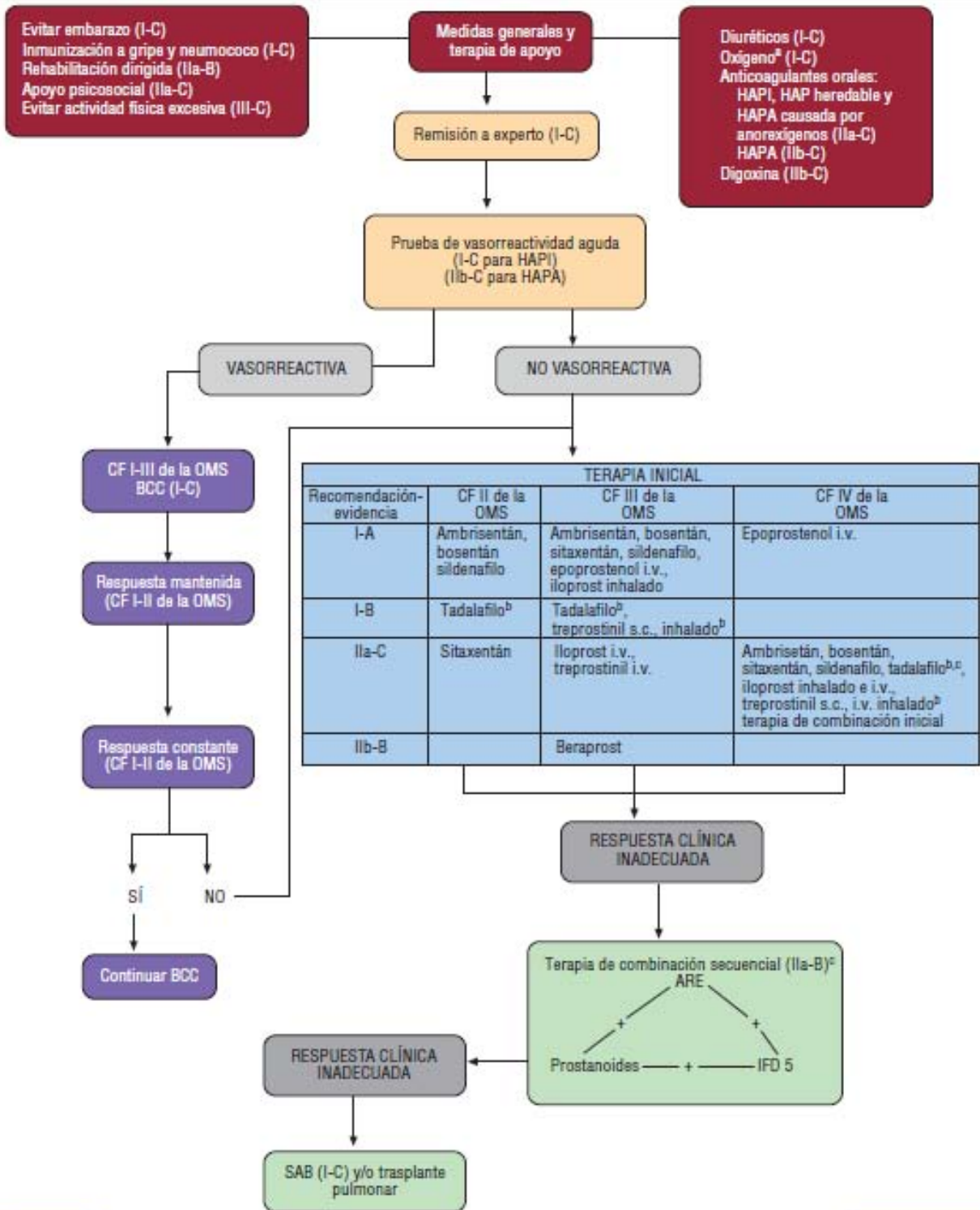


Figura 4. Algoritmo de tratamiento en pacientes con HAP³

El riociguat es un fármaco con un nuevo modo de acción, al actuar directamente sobre la guanil ciclasa soluble, estimulándola e incrementando sensibilidad a bajos niveles de óxido nítrico. Este medicamento además de HAP también se ha estudiado en pacientes con HPTC, con estudios que han demostrado buena tolerancia y mejoría de la capacidad al ejercicio en ambos grupos de pacientes, con HAP y con HPTC.²⁷

Actualmente se encuentran en estudio nuevos medicamentos que van principalmente dirigidos a las vías de la endotelina, óxido nítrico y prostaglandina I₂, como macitentan, riociguat y selexipag, respectivamente, las cuales están directamente relacionadas en la patogénesis y progresión de la enfermedad. Por lo que se espera que en un futuro se cuenten con más opciones terapéuticas para mejorar el pronóstico de los pacientes con HAP.²⁷

6. Tratamiento quirúrgico (septostomía o trasplante pulmonar). En pacientes con HAP severa, la septostomía auricular parece mejorar los síntomas, la calidad de vida y sobrevida, y puede ser particularmente efectiva cuando se usa en combinación con tratamiento farmacológico específico para HAP.^{24,25}

En general, una estrategia combinada de intervenciones tempranas, antes del deterioro funcional, junto a un monitoreo regular y escalando la terapia sobre el tiempo son requeridos. (Figura 5)⁸

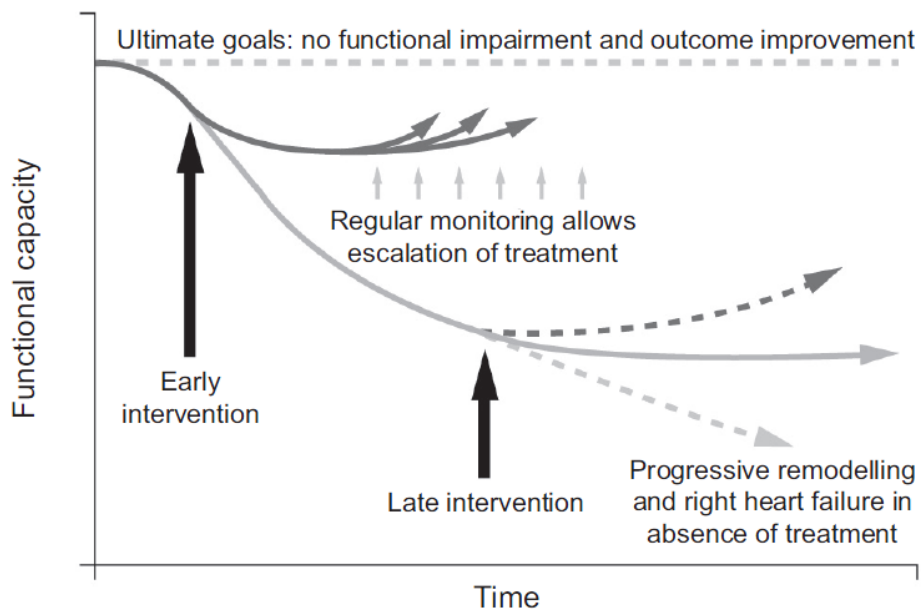


Figura 5. Diagrama mostrando la aproximación al manejo de la HAP, lo que involucra un monitoreo regular e intervención temprana⁸

PRONÓSTICO

Sin tratamiento la HAP es una enfermedad lentamente progresiva, incluso en pacientes con sintomatología leve. Los datos del brazo de placebo del estudio EARLY de bosentan en pacientes con HAP en clase II de la OMS demostraron que 14% mostraban signos clínicos de empeoramiento durante los 6 meses de estudio. En los últimos años, la disponibilidad de tratamientos específicos para HAP representa la mejoría significativa en el manejo de la HAP y esto es reflejado en mejoría de sobrevida. Sin embargo, a pesar de la mejoría en el manejo y tratamiento, para la mayoría de los pacientes con HAP, la progresión de la enfermedad es inevitable y la sobrevida a largo plazo se mantiene pobre. Por ejemplo en el estudio REVEAL, las tasas de sobrevida a 1, 3, 5 y 7 años desde el tiempo de diagnóstico por CCD fue de 85%, 68%, 57% y 49% respectivamente, para todas las causas de HAP. De manera similar en el registro Francés, la sobrevida a 3 años fue de 58.2% para pacientes con HAPi, HAP hereditaria o inducida por drogas.⁸

En algunos grupos de pacientes con HAP, el pronóstico es particularmente pobre, como en los pacientes con HAP asociada a esclerodermia en los cuales el riesgo de muerte es significativamente mayor comparado con pacientes con HAPi; encontrándose en un estudio una sobrevida a 3 años significativamente menor que en pacientes con HAPi (60% vs 77%).⁸

A pesar de la gran variación interobservador en la medición, la clase funcional (CF) de la OMS continúa siendo un importante indicador de sobrevida. En pacientes con HAPi o HAP hereditaria no tratados, los datos históricos revelaron una sobrevida media de 6 meses para la CF IV; 2.5 años para la CF III y 6 años para las CF I y II.^{2,28}

Hay factores que se han visto como determinante principales para evaluar la severidad y pronóstico de la enfermedad, como se muestran en la tabla 8.^{3,8,12}

Tabla 8. Variables con importancia establecida para evaluar la severidad, estabilidad y pronóstico de HAP ^{3,8,12}		
Determinantes	Mejor pronóstico	Peor pronóstico
Disfunción de VD	No	Si
Progresión de síntomas	Lento	Rápido
Sincope	No	Si
Clase funcional OMS	I,II	IV
Caminata de 6 mins	Larga (> 500 m)	Corta (< 300 m)
Prueba de ECP	VO ₂ > 15 ml/min/kg	VO ₂ < 12 ml/min/kg
BNP/ NT-proBNP séricos	Normal o cerca de normal	Muy elevado y en aumento
Ecocardiografía	Sin derrame pericárdico TAPSE > 2.0 cm	Derrame pericárdico TAPSE < 1.5 cm
Hemodinamia	Pra < 8 mmHg e IC ≥ 2.5 l/min/m ²	Pra > 15 mmHg e IC ≤ 2.0 l/min/m ²

ECP: Ejercicio cardiopulmonar, VO₂: Consumo máximo de oxígeno, BNP: Peptidonatriurético cerebral, NT-proBNP: N terminal pro BNP, TAPSE: Excursión anular tricuspídea del plano sistólico, Pra: Presión de aurícula derecha, IC: índice cardíaco

DESARROLLO DE INVESTIGACIÓN

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el comportamiento hemodinámico por cateterismo cardíaco derecho y la respuesta al test de vasorreactividad con iloprost en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de los diferentes grupos de HP según la clasificación de Dana Point?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de la hipertensión pulmonar es difícil por la dificultad de hacer el diagnóstico, principalmente en el contexto de un paciente con enfermedad sistémica, además de que los pacientes en muchas ocasiones no son referidos a los centros especializados para una confirmación diagnóstica y seguimiento adecuado. Los registros más importantes de esta enfermedad se han realizado en países desarrollados, EU (REVEAL), Francia y Reino Unido-Irlanda. Sin embargo aún no se cuenta con registros grandes en México, lo cual sería importante para conocer el comportamiento de los diferentes grupos de HP en mexicanos, ya que como sabemos, la causa puede variar entre las distintas regiones.

En el Hospital General de México existe la posibilidad de incluir pacientes de los 5 grupos, de las distintas áreas por ser un hospital general, por lo que se pretende comenzar la recolección de datos para el análisis clínico y hemodinámico de estos pacientes en una muestra que sea representativa de la población que acude al HGM.

JUSTIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad con elevada morbimortalidad, que para su diagnóstico requiere el cateterismo cardíaco derecho para conocer con exactitud la presión media de la arteria pulmonar. La administración de un tratamiento específico para la enfermedad puede mejorar la calidad de vida y pronóstico de la enfermedad, principalmente en aquellos pacientes con respuesta positiva al test de vasorreactividad con vasodilatador, por lo que cuando se determina por el cateterismo cardíaco derecho una presión arterial media por

encima de 25 mmHg en pacientes con hipertensión arterial pulmonar es necesario realizar un test de vasorreactividad para establecer si el paciente se puede beneficiar de un tratamiento con calcioantagonista o establecer un tratamiento alternativo para mejorar la sintomatología.

HIPÓTESIS GENERAL

El comportamiento hemodinámico de los pacientes con hipertensión pulmonar del grupo I en comparación al resto es muy diferente según los mecanismos etiopatogénicos, por lo que en ellos es posible encontrar una respuesta de vasorreactividad pulmonar mayor, que los hace candidatos a manejo farmacológico exclusivo.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- Los pacientes de los grupos de hipertensión pulmonar 2-5 tienen presiones de la arteria pulmonar media menores que los que pueden alcanzar los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
- El ecocardiograma, en nuestro medio no es un buen subrogado de la presión arterial pulmonar media (PAPm) por lo que el CCD es indispensable para el diagnóstico de esta enfermedad.

OBJETIVO GENERAL

Conocer el comportamiento hemodinámico mediante cateterismo cardíaco incluyendo la respuesta al tes de vasorreactividad con iloprost de los pacientes con hipertensión pulmonar de los pacientes de la unidad de Neumología del Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a los pacientes de hipertensión arterial pulmonar con respuesta positiva al test de vasorreactividad con iloprost
- Conocer los cambios hemodinámicos, en cuanto a vasorreactividad y resistencias pulmonares y sistémicas con iloprost en pacientes con hipertensión pulmonar.

METODOLOGÍA

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental

POBLACIÓN

Pacientes con hipertensión pulmonar a los que se les realizó cateterismo cardíaco derecho, de la unidad de Neumología del HGM de enero 2012 a Junio 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con cuadro clínico de hipertensión pulmonar
- Pacientes con estadio clínico I-III OMS
- Pacientes con estudios de imagen sugestivos de hipertensión pulmonar
- Ecocardiograma con PSAP > 36 mmHg

Criterios de exclusión

- Pacientes referidos por pb hipertensión pulmonar con ecocardiograma con PAPm estimada menor de 35 mmHg
- Pacientes con pb hipertensión pulmonar con deterioro clínico importante que por sus condiciones pudieran complicarse con procedimiento

Criterios de eliminación

- Pacientes a quienes se realizó CCD en los que se encontró PAPm < 25 mmHg
- Pacientes programados para CCD en los que no se pudo acceder a circulación pulmonar

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR

Cualitativas

Nominales

1. Sexo: Según el género, masculino o femenino
2. Test de vasorreactividad: Prueba que se realiza durante el CCD con vasodilatador para valorar la reactividad vascular pulmonar. Positivo (La elevación de más de 10 mmHg y valor total de PAPm por debajo de 40 mmHg después de la administración de un vasodilatador) o negativo.

Ordinales

3. Grupo de hipertensión pulmonar: Cualquiera de los grupos de la clasificación de HP.

Cuantitativas

Discontinuas

4. Edad: Se señalan los años cumplidos a la fecha del estudio.
5. Presión arterial pulmonar media (PAPm): Es la presión sanguínea promedio de la arteria pulmonar durante un ciclo cardíaco, medida en milímetros de mercurio (mmHg) mediante cateterismo cardíaco derecho.
6. Hipertensión pulmonar (HP): Es la elevación de la PAPm ≥ 25 mmHg
7. Hipertensión arterial pulmonar: Se refiere exclusivamente al grupo I de la clasificación de hipertensión pulmonar, que corresponde a la HAP idiopática, hereditaria, inducida por fármacos o toxinas, asociada, del recién nacido y enfermedad venooclusiva pulmonar.
8. Presión sistólica del ventrículo derecho: Es la presión del ventrículo derecho durante la contracción cardíaca (sístole) obtenida mediante CCD.
9. Presión arterial sistólica: Presión arterial durante la contracción cardíaca (sístole) medida de forma indirecta por un esfigmomanómetro.

10. Presión arterial diastólica: Presión arterial durante la relajación cardíaca (diástole) medida de forma indirecta por un esfigmomanómetro.
11. Presión parcial de oxígeno (PaO₂): Presión de oxígeno en sangre arterial, obtenida mediante gasometría arterial periférica.
12. Saturación de oxígeno (SO₂): Relación porcentual entre la concentración de hemoglobina oxigenada y la hemoglobina reducida, obtenida mediante gasometría arterial periférica.
13. PAPm estimada: Es la calculada por ecocardiografía según la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica.

Continuas

14. Gasto cardíaco: Volumen de sangre expulsado por cada ventrículo por minuto, obtenido por fórmula de Fick.
15. Gradiente alveolo arterial (GAaO₂): Diferencia entre los valores de presión alveolar de oxígeno (PAO₂) y PaO₂.
16. Resistencias vasculares sistémicas: Resistencia que vence el ventrículo izquierdo para expulsar el volumen sistólico.
17. Resistencias vasculares pulmonares: Resistencia que existe al paso de la circulación sanguínea a través de los vasos pulmonares.

PROCEDIMIENTO

De los pacientes que se identificaron por consulta externa y hospitalización que tuvieron datos clínicos, ecocardiográficos y de imagen de hipertensión pulmonar fueron sometidos a CCD previo consentimiento informado.

Los procedimientos se realizaron en la sala de fluoroscopia del servicio de Neumología U 406 del HGM. Los pacientes eran preparados en hospitalización o en consulta externa, canalizándolos en miembro torácico izquierdo preferentemente, para hacer abordaje en miembro torácico derecho.

Se coloca el paciente en mesa de fluoroscopia en decúbito supino. Se identifica mediante palpación en región anterior de codo derecho, el pulso arterial, marcando el área de trabajo. Se realiza asepsia y antisepsia de región comentada, colocándose campos estériles, se procede a administrar lidocaína al 1% 10 cc en planos superficiales y profundos. Se realiza incisión de aprox. 2 cm en piel, posteriormente se disecciona con punta roma hasta tejidos profundos, hasta identificar arteria y venas, exponiéndolas e identificándolas con sutura tipo seda, se liga vena en porción distal y se hace un corte en porción proximal de aprox. 1/3 de la circunferencia de ésta, por donde se introduce el catéter de flotación tipo Swan Ganz No. 7 y con apoyo de fluoroscopia se introduce hasta arteria pulmonar, realizando tensiometría de cavidades cardíacas derechas y arteria pulmonar. Se coloca línea arterial periférica para monitorizar cifras tensionales y toma de muestras sanguíneas.

Se realiza tensiometría basal pulmonar y sistémica, así como toma de muestras sanguíneas sistémicas y de sangre venosa mixta. Posteriormente, en los pacientes en los que se identifica PAPm mayor de 25 mmHg, se realiza la administración de iloprost 20 µg, por vía inhalada mediante nebulizador ultrasónico hasta que ya no se observa líquido dentro de este, se toma tiempo y 20 minutos después se realiza nuevamente tensiometría pulmonar y sistémica así como nueva toma de gasometría arterial y venosa mixta.

Se retira catéter de flotación, realizando hemostasia por presión, se libera arteria y vena y se procede a realizar sutura de la herida en 2 planos, el primero profundo con sutura absorbible y el superficial con sutura no absorbible. Se realiza limpieza de la herida, se colocan gasas y se venda con suave tensión y se da por finalizado el procedimiento.

Al finalizar el procedimiento se procede a hacer revisión y cálculo del resto de las variables a través de fórmulas ya establecidas. La determinación de gasto cardíaco a través del método de Fick.

Los pacientes se trasladan a cama de hospitalización de la unidad de Neumología donde permanecen en observación y de no haber complicaciones ni contraindicaciones son egresados al siguiente día con cita a la semana para revisión de la herida y retiro de puntos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MESES																	
	2012												2013					
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J
N	E	A	B	A	U	U	G	E	C	O	I	N	E	A	B	A	U	U
E	B	R	R	Y	N	L	O	P	T	V	C	E	B	R	R	Y	N	L
Evaluación de pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Programación de CCD	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•
Realización de CCD	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•
Análisis de resultados preliminar													•					
Reporte preliminar														•				
Análisis de resultados final																		•
Reporte de la investigación																		•

RESULTADOS

Los resultados se expresan en medias y desviación estándar (DE), en tablas y gráficas comparando los datos basales y posteriores a la administración de iloprost. La p fue calculada con la prueba t de student, tomando como resultado significativo la $p \leq 0.05$. Los datos estadísticos se calcularon en Excell.

En el periodo de Febrero de 2012 a Junio de 2013 se realizaron 26 CCD en la unidad de Neumología, en pacientes que tenían datos clínicos y por ecocardiograma (PSAP 36 mmHg) de HP, independientemente del grupo al que correspondan. De los 26 pacientes, 15 fueron mujeres (57.6%) y 11 hombres (42.4%), con edad media de 44 años, IMC media de 24.5 y SC media 1.61 m². En 5 pacientes (19%) se encontró PAPm menor de 25 mmHg por lo que se descartó HP. Los 21 restantes, con PAPm ≥ 25 mmHg, correspondían: 12 al grupo 1 (46.1%), 8 al grupo 3 (30.7%) y 1 al grupo 5 (3.8%) (Tabla 1). Estos pacientes fueron sometidos a prueba de vasorreactividad con iloprost inhalado, excepto en 2 en los que no se contó con el medicamento.

Los parámetros hemodinámicos sistémicos iniciales y posteriores a la administración de iloprost se encontraron en rangos normales. Los parámetros de intercambio gaseoso iniciales muestran hipoxemia sin hipercapnia, que no se modifica con la administración de iloprost. (Tabla 2)

El análisis del intercambio gaseoso basal muestra un componente de hipoxemia moderado sin hipercapnia, lo cual se explica a través del componente de corto circuitos (CC) y seguramente con participación de la difusión, ya que el gradiente alveolo arterial de O₂ (GAaO₂) se muestra elevado. Posterior a la administración de iloprost, mejora saturación en sangre venosa mixta. (Tabla 3)

De los pacientes a los que se realizó prueba de vasorreactividad con iloprost, en uno de ellos con HAP no fue posible avanzar el catéter a la AP, por lo que solo se cuenta con los datos restantes. En una paciente se encontró alteración de la muestra de gasometría de sangre venosa mixta por lo que no se pudieron calcular cortos circuitos. En este grupo de pacientes no se encontraron cambios significativos en cuanto a datos hemodinámicos sistémicos y gasométricos. La PAPm basal de 42.1 disminuyó a 34.9 sin significancia estadística con una p 0.25.

El GC e índice cardíaco (IC) incrementaron discretamente con p 0.74 y 0.78, respectivamente. Las resistencias sistémicas, de AP y pulmonares totales mostraron disminución significativa con la administración del vasodilatador, p 0.017, p 0.019 y p 0.0003 respectivamente. Tabla 4 y 5, gráfica 1 y 2

En el análisis de subgrupos de HP, se incluyeron 12 pacientes de HAP, en los cuales se encontraron valores hemodinámicos sistémicos sin modificaciones importantes, sin embargo se encontró disminución de la presión sistólica de VD, PAPm con p 0.02 y p 0.005, respectivamente; y con disminución de GC con p 0.33. Tabla 6, gráfica 3 y 4

En el análisis individual de este grupo, se encontraron 2 pacientes que cumplieron criterios de vasorreactividad pulmonar, disminución de PAPm de más de 10 mmHg y con valor final por debajo de 40 mmHg de la PAPm. Los 2 con diagnóstico de HAP asociada a enfermedad de tejido conectivo (esclerodermia), que corresponde al 16.6 % en nuestra muestra.

Se incluyeron 10 pacientes con HP del grupo 3, los cuales se encontraban con hipoxemia tanto basales como con iloprost, con aumento leve en gradiente alveolo arterial de O₂ (GAaO₂) con p 0,51. Se encontró también disminución de PAPm con p 0,003, así como de la presión capilar pulmonar (PCP) p 0,024, con aumento de GC de 5,9 a 6.3 (p 0,54). Tabla 7

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad con alta morbimortalidad a pesar de los tratamientos disponibles, principalmente para pacientes del grupo 1. En la etiopatogenia de esta enfermedad hay mecanismos que requieren mayor estudio para establecer un tratamiento que impacte en el pronóstico de los pacientes de todos los grupos. Es importante conocer el comportamiento hemodinámico de los diferentes grupos de hipertensión pulmonar en series más amplias, lo que podría ampliar las opciones de tratamiento para los pacientes con HP y mejorar su calidad de vida y sobrevida.

En este estudio se encontró un número importante de pacientes con HAP (46.1%), que son pacientes que pueden beneficiarse de tratamiento farmacológico específico en aspectos de calidad de vida y sobrevida.

En los pacientes con HP del grupo 3 se encuentran también datos de vasorreactividad, sin embargo como se comenta en la literatura, estos no tienen beneficio con las terapias actuales, ya que el mecanismo patogénico es diferente. Sin embargo encontramos 2 pacientes con datos de HP desproporcionado con PAPm de 46 y 79 mmHg, sin vasorreactividad positiva.

Se pretende a partir de este trabajo, realizar una base de datos con parámetros no solo hemodinámicos si no también clínicos y paraclínicos que permitan ampliar el conocimiento y las diferentes interacciones en los pacientes según los diferentes grados de hipertensión pulmonar, así como su etiología.

Las limitaciones de este estudio, como la mayoría de los estudios de ésta enfermedad, es el número de pacientes ya que como hemos dicho el diagnóstico de certeza se realiza mediante CCD, y en nuestro medio son pocos los centros en los que se cuenta con el recurso material y médicos capacitados para la realización de estos procedimientos. En el caso de nuestra institución hospitalaria, otro de los factores que limita la realización de este tipo de estudios es la gravedad de los pacientes ya que es un procedimiento invasivo y que debe realizarse en condiciones de estabilidad del paciente.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Los pacientes contaban con información del procedimiento y las complicaciones que este involucra. Los pacientes contaban con consentimiento informado firmado por ellos y/o familiar responsable.

Durante el procedimiento se mantenía monitoreo de variables hemodinámicas: FC, TA, FR, SO₂ así como interacción con el paciente para valorar su estado neurológico e identificar algún evento que ameritará suspensión del procedimiento para bienestar del paciente.

Durante y posterior a la administración de vasodilatador pulmonar se mantenía estrecha vigilancia para identificar reacciones adversas al medicamento.

BIBLIOGRAFIA

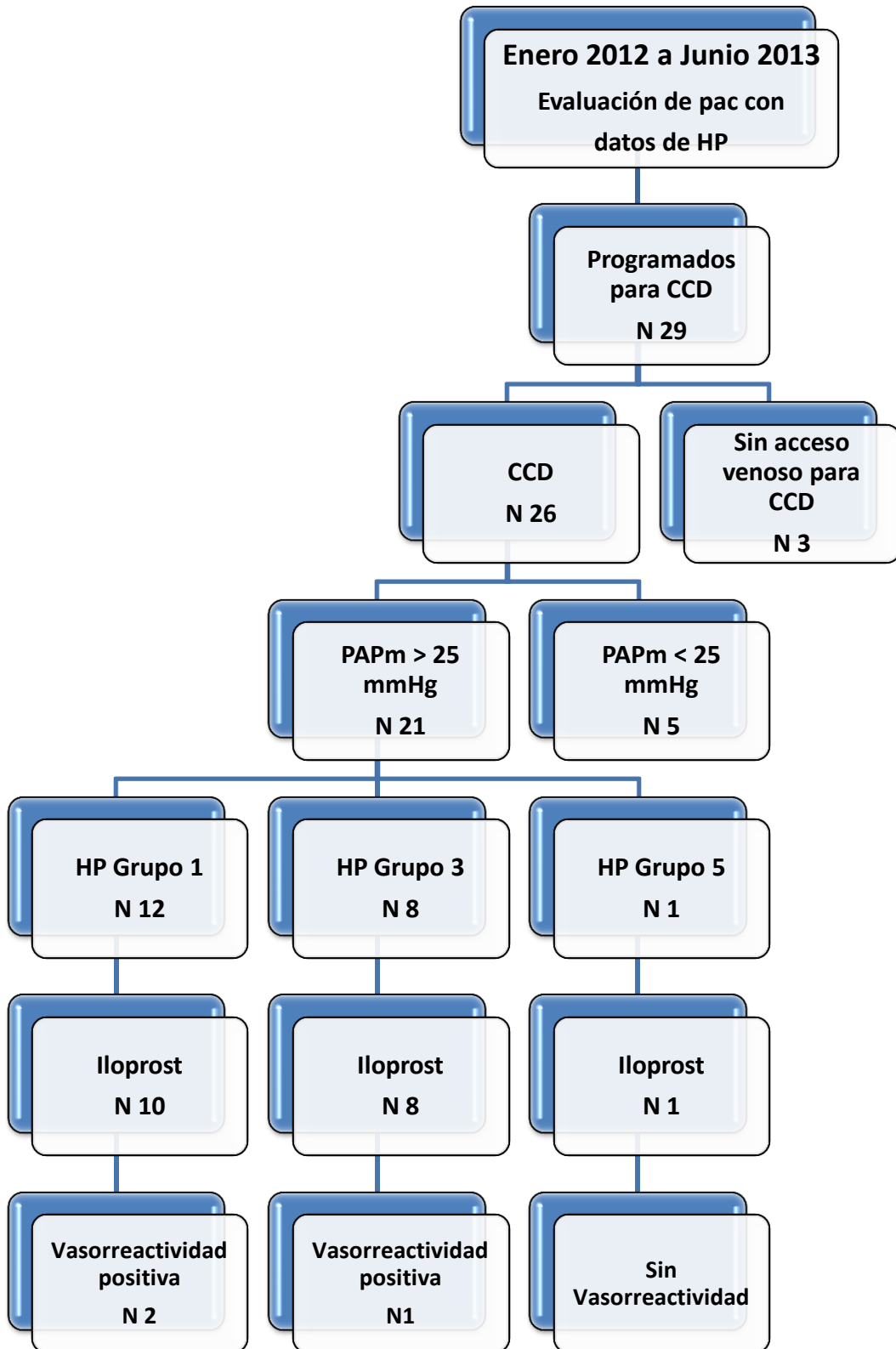
1. Ghofrani HA, Wilkins MW and Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118(11):1195-1201
2. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(12):1464.e1-e58.
3. Humbert M, Coghlan JG and Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *EurRespirRev* 2012; 21(126):306–312
4. Tonelli AR, Alnuaimat H and Mubarak K. Pulmonary vasodilatador testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* 2010;104(4):481-96.
5. Escribano P, Barbera JA and Suberviola V. Current diagnostic and prognostic assessment of pulmonary hypertension. *RevEspCardiol*. 2010;63(5):583-96.
6. Newman JH. Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1072-77.
7. Stringham R and Shah N. Pulmonary arterial hypertension: an update on diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2010;82(4):370-77
8. Vachery J-L and Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012;21(126):313-320
9. McLaughlin V, Archer S, Badesch D, Barst R, Farber H, Lindner J et al. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension. *Circulation* 2009;119(16):2250-94.
10. Newman JH, Phillips JA, Loyd JE. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies. *Ann Intern Med* 2008;148(4):278-283
11. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P; Biasolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 2004; 350(22):2257-2264.

12. Grünig E, Barner A, Bell M, Claussen M, Dandel M, Dumitrescu D, Gorenflo M, Holt S, Kovacs G, Ley S, Meyer J, Pabst S, Riemekasten G, Saur J, Schwaiblmair M, Seck C, Sinn L, Sorichter S, Winkler J and Leuchte H. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology* 2011;154S:S3-S12
13. McLaughlin V, Archer S, Badesch D, Barst R, Farber H, Lindner J et al. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.: and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1573-1619.
14. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory D, Fortin T and Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):14S-34S.
15. Kanemoto N, Furuya H, Etoh T, Sasamoto H, Matsuyama S. Chest Roentgenograms in Primary Pulmonary Hypertension. *CHEST* 1979;76(1):45-49
16. Lau E, Manes A, Celermajer D and Galie N. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *European Heart Journal* 2011;32(20):2489-98.
17. Habib G and Torbicki A. The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension. *Eur Resp Rev* 2010;19(118):288-299
18. Gupta H, Ghimire G and Naeije R. The value of tools to assess pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp Rev* 2011;20(122):222-235
19. Opitz C, Blindt R, Blumberg F, Borst M, Bruch L, Leuchte H, Lichtblau M, Nagel C, Peters K, Rosenkranz S, Schranz D, Skowasch D, Tiede H, Weil J and Ewert R. Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Update recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *International Journal of Cardiology* 2011;154S:S13-S19
20. Robledo J, Rosas M, Campos R y Morales J. Test de reactividad vascular pulmonar. *Neumología y cirugía de tórax* 2006;65(S4):S43-s50.

21. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin L, Nikkho S, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *NEng JMed* 2002;347(5):322-29.
22. Olschewski H, Hoeper M, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst M, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respiratory medicine* 2010;104(5):731-40.
23. Ewert R. Pharmacology of prostans. Iloprost in intensive Care Medicine. 2009, 2^a. Ed. UNI-MED. Pág. 15
24. Chin K and Rubin L. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(16):1527-38.
25. McGoon M and Kane G. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2):191-207.
26. Montani D, Günter S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, García G, Jaïs X, Savale L, Artaud-Macari E, Price L, Humbert M, Simonneau and Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of rare Diseases* 2013;8:97.
27. Sitbon O and Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Resp Rev* 2012;21(126):321-27.
28. Corciova F and Arsenescu C. Prognosis Factors in Pulmonary Hypertension. *Journal of Clinical Medicine* 2012;7:30-37.

ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo de estudio



Anexo 2. Tablas

Tabla 1. Datos Demográficos

No Total	26
Sexo	
Mujeres	15 (57.6%)
Hombres	11 (42.4%)
Edad	44 ± 12.8
Peso	60.3 ± 12.5
Talla	1.87 ± 11.1
IMC	24.5 ± 4.6
SC	1.61 ± 0.17
Sin HP	5 (19%)
HP	
Grupo 1	12 (46%)
Grupo 3	8 (31%)
Grupo 5	1 (4%)

Tabla 2. Datos hemodinámicos sistémicos y gasométricos de pacientes con HP

	Basal	Iloprost	p
FC	73.2 ± 9.2	73 ± 10.2	0.86
TAS	120 ± 13	123 ± 20	0.59
TAD	74 ± 11	73 ± 14	0.24
TAM	85 ± 12	83 ± 17	0.41
paO2	51 ± 14	53 ± 18	0.37
paCO2	32 ± 6	33 ± 6	0.07
SaO2	84 ± 8	85 ± 7	0.29

Tabla 3. Taller de gases			
	Basal	Iloprost	p
pVO2	34.8 ± 4.5	36.4 ± 4.6	0.16
SvO2	66 ± 7	69 ± 7	0.19
PAO2	110 ± 14	113 ± 17	0.17
GAaO2	50 ± 14	51 ± 15	0.55
CcO2	21 ± 3	21 ± 3	0.39
CaO2	18 ± 2	18 ± 2	0.28
CvO2	14 ± 2	15 ± 2	0.21
Ga-vO2	3.3 ± 1.4	3.2 ± 1.1	0.48
QS-QT	36 ± 17	31 ± 21	0.45

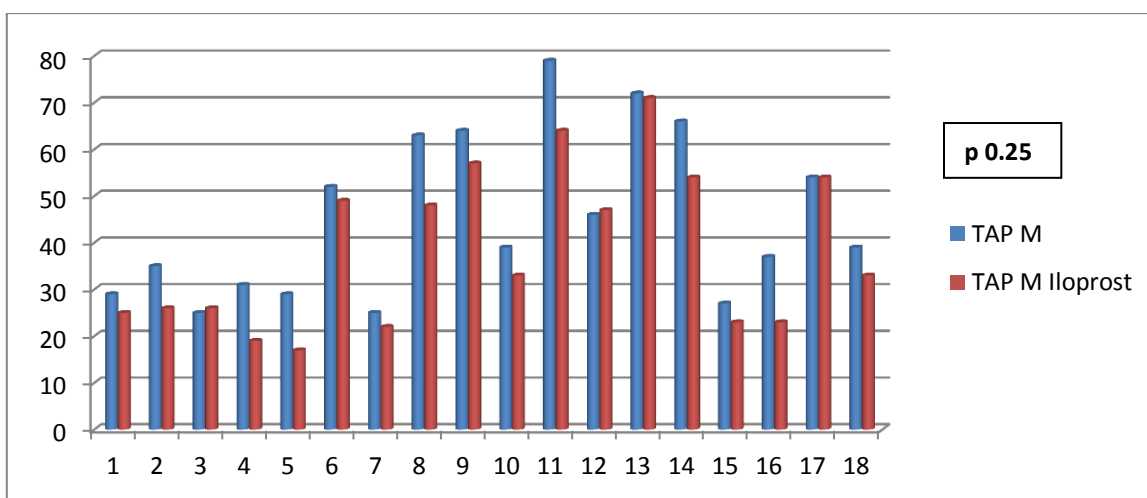
Tabla 4. Datos hemodinámicos y test de vasorreactividad con iloprost

	Edad	TAM	TAM Iloprost	SvO2	SvO2 Iloprost	PAO2	PAO2 Iloprost	GAaO2	GAaO2 Iloprost	QS- QT	QS- QT Iloprost	VD S	VD S Iloprost	TAPm	TAP mIloprost
1	67	80	77	60	76	102	162	51	47	37	5	51	36	29	25
2	67	35	26	59	81	101	104	37	17	64	7	62	42	35	26
3	47	107	115	78	73	105	105	60	60	85	67	39	38	25	26
4	34	76	73	84	83.5	187	187	40	66	8	10	47	33	31	19
5	58	90		76.7	74.2	61.7	62.9	6.6	13.9	15.8	14.3	43	30	29	17
6	49	88	89	61	64	129	129	85	88	45	57	93	90	52	49
7	68	89	113	64	68	100	99	53	52	45	51	46	40	25	22
8	30	85	71	59	60	89	91	12.5	14.5	7	8	197	190		
9	66	96.6	92	55	43	110	116	79	85	86.9	79.2	104	76	63	48
10	43	105	112	66	71	106	108	63	68	63	82	97	90	64	57
11	29	83	82	61	65	112	116	62	68	39	48	66	64	39	33
12	46	79	64	63	65	105	107	64	62	62	52	124	105	79	64
13	40	109	105	60	61	103	103	59	59	43	54	75	71	46	47
14	34	73	70	74	76	109	110	72	58			93	99	72	71
15	43	91	84	65	69	117	117	70	65	47	38	105	85	66	54
16	19	89	82	78	80	126	128	57	55	33	24	41	32	27	23
17	54	94	93	78	74	127	127	68	71	39	40	62	42	37	23
18	64	114	120	69	67	118	118	64	74	30	49	96	98	54	54
19	46	96	90	64	67	105	107	62	66	59	68	56	48	39	33
Media	45.2	86.2	82.7	66.6	68.7	109.0	113.0	49.4	51.2	37.5	31.3	71.6	60.3	42.1	34.9
DE	14.7	17.2	22.6	8.4	9.2	23.7	25.8	20.0	21.2	22.6	25.2	38.6	39.3	17.5	17.1
p		0.42		0.19		0.17		0.56		0.49		0.43		0.25	

Cont. Tabla 5. Datos hemodinámicos y test de vasorreactividad con iloprost

	PCP	PCP Iloprost	GC	GC Iloprost	IC	IC Iloprost	PdAP- PCP	PdAP- PCP Iloprost	RTP	RTP ^{Iloprost}	RAP	RAP ^{Iloprost}	RS	RSd ^{Iloprost}
1	2	3	5	4.2	3.3	2.8	15	10	464	476	432	419	1264	1447
2	7	12	6.6	5.7	3.7	3.2	5	2	424	365	339	196	1345	1403
3	10	8	5.8	6.2	2.6	2.8	6	8	344	335	206	232	1428	1440
4	10	8	6	5.8	3.7	3.6	9	11	413	262	280	151	933	937
5	13	11	9	10.4	5.6	6.5	5	1	257	151	186	88	782	688
6	19	16	5.6	7.8	3.1	4.3	13	11	742	502	471	338	1157	820
7	5	4	5.6	6.9	3.1	3.8	7	7	357	255	285	208	1600	1298
8	2.3	2.4	1.6	1.7	1.14	1.21								
9	8	7	13.3	6.6	9.7	4.8	30	19	378.9	577.4	330.8	493.2	517.3	998.5
10	5	5	6.2	16	4.2	11	38	35	825	289	761	263	1329	562
11	13	11	4.9	5.7	2.7	3.1	13	9	636	463	424	308	1061	996
12	7	10	7.3	5.9	4	3.3	47	30	865	867	789	732	832	1030
13	8	6	4.2	5.3	2.3	3	21	29	876	709	723	709	1923	1494
14	13	14	11.8	8.3	9	6.3	41	43	488	684	400	549	427	606
15	17	15	6.1	6.1	3.6	3.6	25	2	865	708	642	511	996	1062
16	7	11	12.4	10.9	6.3	5.6	7	1	174	167	129	88	522	543
17	8	7	8.7	7.5	5.3	4.6	11	5	340	245	266	170	809	971
18	9	10	5.2	6.8	2.9	3.7	22	20	830	635	692	517	1630	1362
19	4	7	5.2	7.3	4.3	6	20	9	600	361	538	284	1430	964
Media	7.6	7.9	6.3	6.5	3.8	4.0	14.6	8.5	0.5	0.4	498.1	398.3	389.3	291.3
DE	4.6	3.9	3.0	3.0	2.2	2.1	13.1	12.6	0.2	0.2	234.1	210.8	208.6	199.2
p	0.99		0.74		0.78		0.016		0.0003		0.019		0.017	

Grafica 1. PAPm basal y posterior a la administración de iloprost.



Gráfica 2. Resistencias sistémicas basal y posterior a iloprost

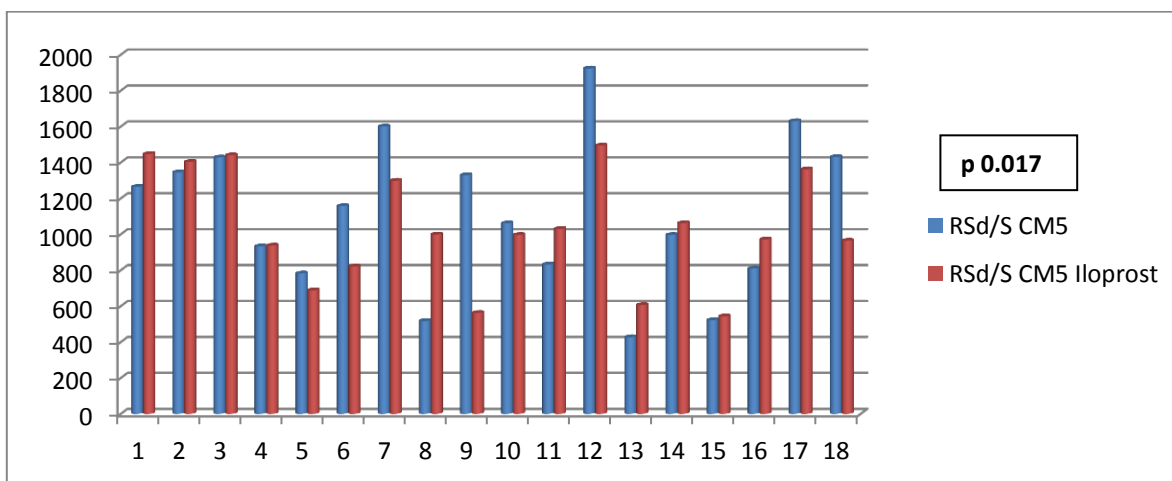
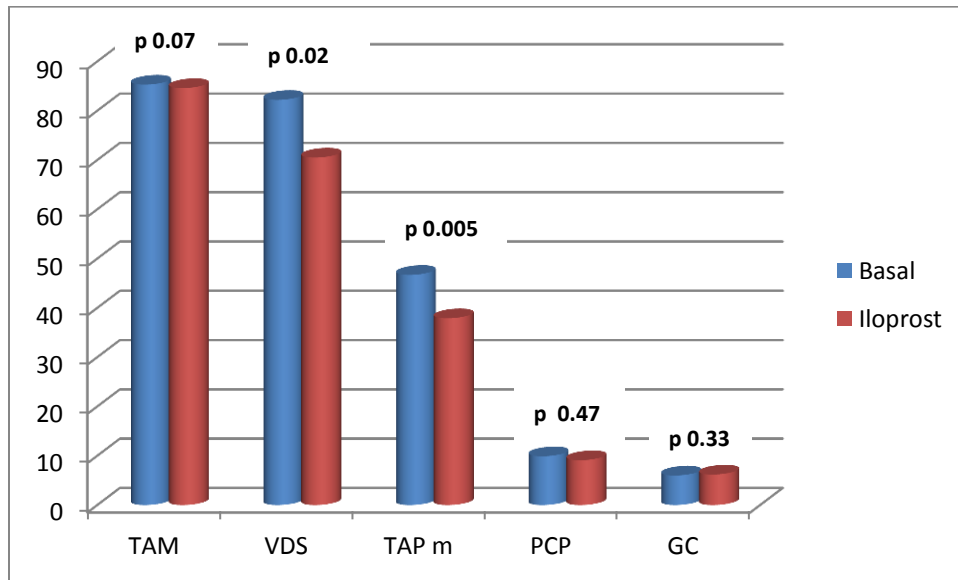


Tabla 6. Datos hemodinámicos pacientes con HP Grupo 1

	Edad	TAM	TAM Iloprost	QS-QT	QS-QT Iloprost	VD S	VD S Iloprost	TAP M	TAP M Iloprost	PCP	PCP Iloprost	GC	GC Iloprost	RS	RS Iloprost
1	34	76	73	8	10	47	33	31	19	10	8	6	5.8	933	937
2	49	88	89	45	57	93	90	52	49	19	16	5.6	7.8	1157	820
3	30	85	71	7	8	197	190			2.3	2.4	1.6	1.7		
4	46	71		17.4		101		57		14		3.1		1386	
5	66	97	92	86.9	79.2	104	76	63	48	8	7	13.3	6.6	517.3	998.5
6	19	72				67		40		12		5.4		1007	
7	29	83	82	39	48	66	64	39	33	13	11	4.9	5.7	1061	996
8	34	73	70			93	99	72	71	13	14	11.8	8.3	427	606
9	43	91	84	47	38	105	85	66	54	17	15	6.1	6.1	996	1062
10	19	89	82	33	24	41	32	27	23	7	11	12.4	10.9	522	543
11	54	94	93	39	40	62	42	37	23	8	7	8.7	7.5	809	971
12	64	114	120	30	49	96	98	54	54	9	10	5.2	6.8	1630	1362
Media	37.6	85.3	84.6	27.7	31.6	9.6	6.7	82.2	70.5	46.7	37.9	9.9	9.1	6.0	6.2
D.E.	15.8	12.5	14.7	23.1	22.8	5.1	3.2	40.7	46.1	15.0	17.8	4.6	4.2	3.7	2.3
p		0.07		0.55		0.02		0.005		0.47		0.33		0.75	

Gráfica 3. Hemodinamia sistémica y pulmonar basal y posterior a iloprost de HP grupo 1



Gráfica 4. Resistencias sistémicas y pulmonares basal y posterior a iloprost de HP Grupo 1

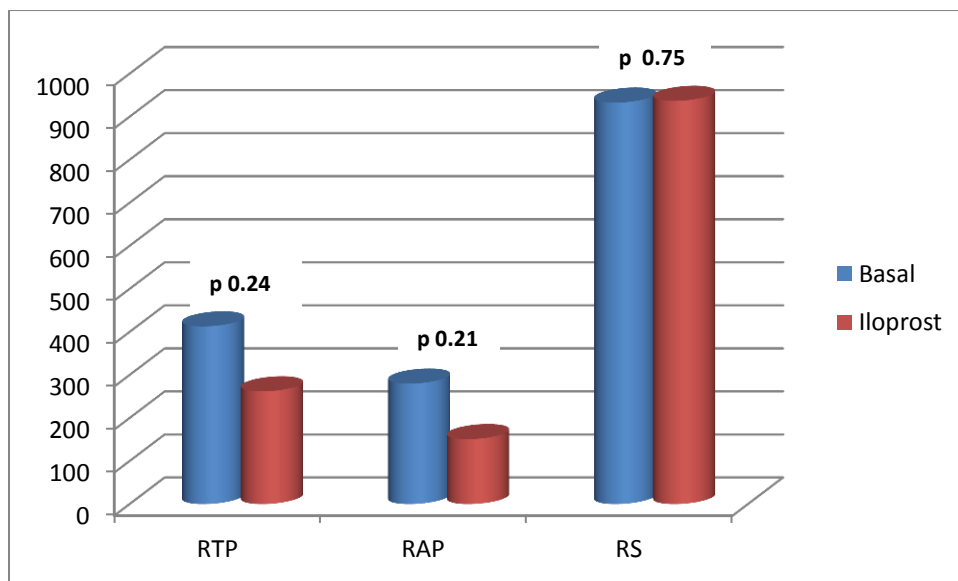


Tabla 7. Datos hemodinámicos pacientes con HP grupo 3

	Edad	GAaO2	GAaO2 Iloprost	QS- QT	QS-QT Iloprost	TAP M	TAP M Iloprost	PCP	PCP Iloprost	GC	GC Iloprost	RS	RS Iloprost
1	67	51	47	37	5	29	25	2	3	5	4.2	1264	1447
2	67	37	17	64	7	35	26	7	12	6.6	5.7	1345	1403
3	47	60	60	85	67	25	26	10	8	5.8	6.2	1428	1440
4	58	6.58	13.9	16	15	29	17	13	11	9.04	10.4	782	688
5	74	66		45		13		2		5.8		1103	
6	68	53	52	45	51	25	22	5	4	5.6	6.9	1600	1298
7	69	50		24		22		3		5.6		1485	
8	46	64	62	62	52	79	64	7	10	7.3	5.9	832	1030
9	40	59	59	43	54	46	47	8	6	4.2	5.3	1923	1494
10	46	62	66	59	68	39	33	4	7	5.2	7.3	1430	964
Media	57.0	44.5	41.2	43.6	27.7	30.7	29.8	5.1	6.9	5.9	6.3	1275	1184
DS	10.8	11.8	15.8	15.6	23.2	12.4	11.6	2.9	2.6	1	1.3	259	245
p		0.51		0.20		0.003		0.024		0.54		0.41	

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y REPORTE DE CCD

**SERVICIO DE NEUMOLOGIA
CATETERISMO CARDÍACO DERECHO**

NOMBRE:		Sangre arterial				
		Basal (AA)	O2	Iloprost		
FECHA	EXPEDIENTE	pO2				
		pCO2				
EDAD	SEXO	SO2				
		Sangre venosa mixta				
PESO	TALLA	pO2				
IMC	SC	pCO2				
HB	HTO	SO2				
		Taller de gases				
DIAGNÓSTICO		PAO2				
		GAaO2				
		CcO2				
		CaO2				
		CvO2				
		Ga-vO2				
		QS-QT				
		VO2				
		Hemodinamia				
COMENTARIO		FC				
		AD				
		VD	S			
			D1			
			D2			
		TAP	S			
			D			
			M			
		PCP				
		GC				
		IC				
		P. SIST	S			
			D			
			M			
		PdAP-PCP				
		PAP/PAS				
		RTPd/S cm5				
		RAPd/s cm5				
		RS d/s cm5				
		RpU/m2				
RsU/m2						
Rp/Rs						

ANEXO 4. FOTOS DE MONITOREO DURANTE CCD

Foto 1. Trazo aurícula derecha (AD)



Foto 2. Trazo de ventrículo derecho (VD)

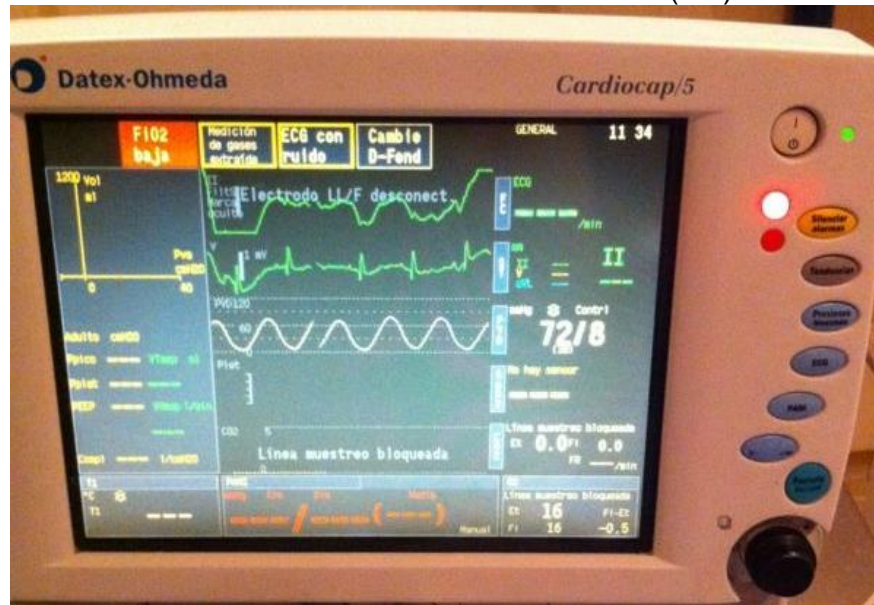


Foto 3. Trazo de arteria pulmonar (AP)

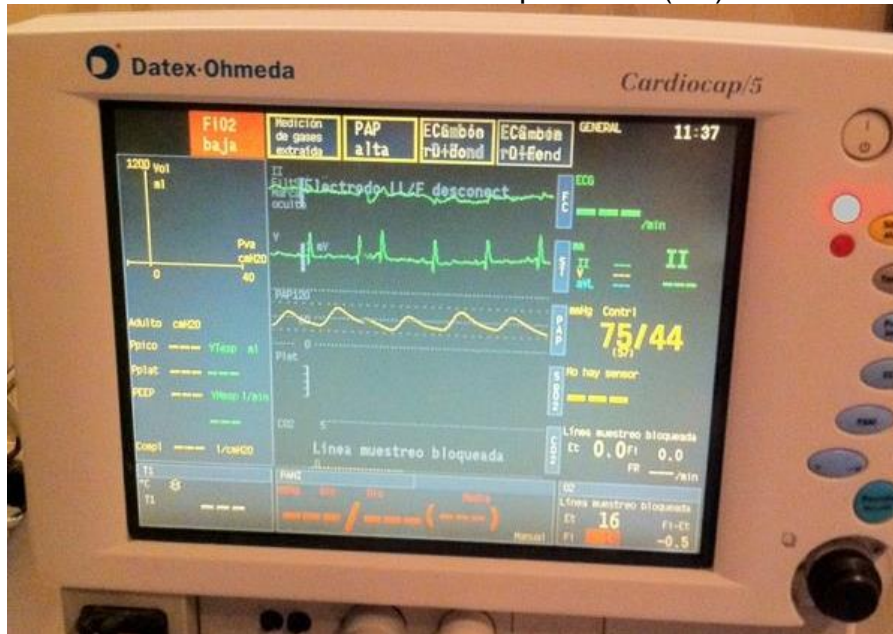
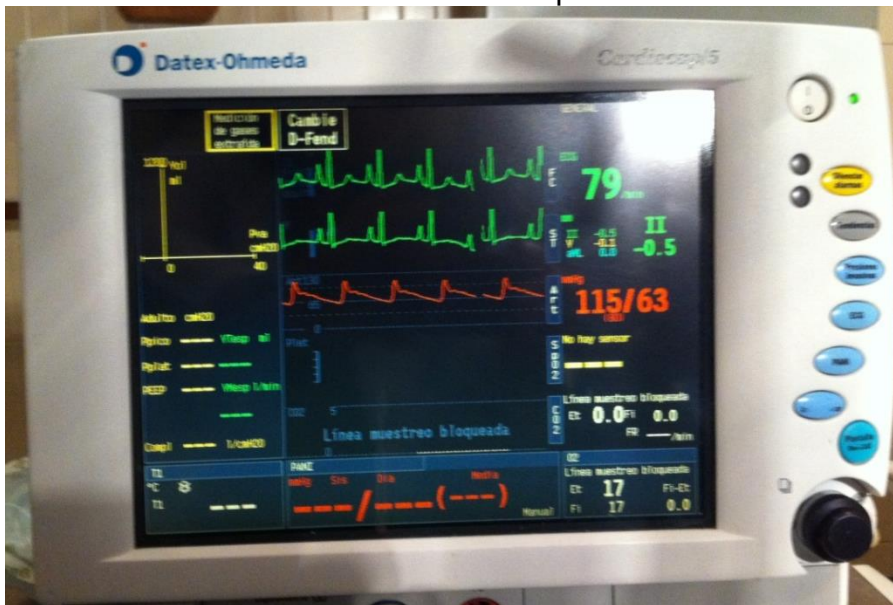



Foto 4. Trazo de arteria pulmonar




ANEXO 5. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE INGRESO HOSPITALARIO



HOSPITAL GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. O.D.
DIRECCION GENERAL ADJUNTA MEDICA
 LICENCIA SANITARIA No. 06AM09006083



CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA INGRESO HOSPITALARIO

Nombre del paciente: _____

Lugar y fecha: _____ No de Exp.: _____ Edad: _____

Identificado con: _____

Nombre de familiar Responsable o Representante legal _____

Por medio de la presente manifiesto que el Dr. _____, del Servicio de _____ de este Hospital General de México, O.D. me ha explicado en un lenguaje claro y sencillo, realizó todas las observaciones, aclaró todas las dudas que he planteado las cuales he entendido a mi satisfacción del (los) probable (s) padecimiento (s) que presento, por lo que será necesario someterme a estudios de laboratorio y gabinete para integrar mi diagnóstico y establecer el tratamiento correspondiente, para lo cual **requiero ser hospitalizado**.

También se me explicaron ampliamente los beneficios, que son _____, así como los riesgos _____ y probables complicaciones, entre las que se encuentran: _____

_____ como resultado del tratamiento médico y /o quirúrgico a que pueda ser sometido durante mi estancia hospitalaria.

Entiendo y acepto que, por ser un Hospital escuela, en algún momento en mi atención podrá participar personal en formación, siempre bajo supervisión (médicos, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales, etc)

Se me informó también que en cualquier momento y sin dar ninguna explicación, **puedo revocar el consentimiento que ahora otorgo**.

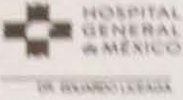

Por todo ello, manifiesto que estoy satisfecho (a) con la información recibida y que autorizo el ingreso hospitalario, así como la atención de urgencias y contingencias que pudieran presentarse durante la hospitalización, comprometiéndome a respetar el Reglamento y las normas de la Institución, lo anterior con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico.

Nombre y Firma del paciente	Cédula Profesional y Firma del Médico Tratante
	Que se identifica con:
Nombre y Firma del Familiar Responsable Representante Legal	Que se identifica con
Nombre y Firma Testigo	Nombre y Firma Testigo
Quien se identifica con	Quien se identifica con

Nota: La presente Carta será modificada de acuerdo a las Reformas de la Ley Correspondiente, deberá contener todos los datos solicitados y llenarse un formato para cada ingreso a realizar, sin excepción.

Dr. Balmis 148 Col. Doctores Del. Cuauhtémoc C.P. 06726 México D.F. Tel. 2789 2000

ANEXO 6. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PROCEDIMIENTO (CCD)

	HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D. DIRECCION GENERAL ADJUNTA MEDICA LICENCIA SANITARIA No. 06AM09006083	SALUD <small>SECRETARÍA DE SALUD</small>	
---	---	--	---

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION
PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS DE ALTO RIESGO**

Nombre del paciente: _____ No de Exp.: _____
Lugar y fecha: _____ Edad: _____
Identificado con: _____
Nombre de familiar responsable o representante legal : _____
Edad _____ Identificado con: _____ en calidad de _____
con domicilio en _____

Por medio de la presente manifiesto (amos) que el (la) Dr (a) _____ del servicio de _____ del Hospital General de México, O.D. me ha informado que es conveniente realizar el siguiente procedimiento _____ por lo que me explicó que todo acto médico, diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva consigo una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, incluyendo el riesgo de muerte, que pueden requerir tratamientos complementarios médicos o quirúrgicos que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones algunas veces son derivadas de la propia técnica, pero otras dependen del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que estan recibiendo, de las posibles anomalías anatómicas, incluso secundarios a la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir durante y posterior al procedimiento: _____ se encuentran: _____

Asimismo me ha explicado acerca de las alternativas a este procedimiento que consisten en: _____

He comprendido las explicaciones, que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, el médico que me ha atendido realizó todas las observaciones y aclaró todas las dudas que he planteado. Entiendo y acepto que, por ser un hospital escuela, en algún momento de mi atención podrá participar personal en formación, siempre bajo supervisión (médicos, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales, etc) Se me informó también que en cualquier momento y sin dar ninguna explicación, **puedo revocar el consentimiento que ahora otorgo.**

Por todo ello, manifiesto que estoy satisfecho (a) con la información recibida y que comprendo los alcances de los riesgos del procedimiento a efectuar.

_____ Nombre y firma del paciente	_____ Nombre, firma y cédula del médico tratante
_____ Nombre y firma del familiar responsable o representante legal,	_____ Quien se identifica con
_____ Nombre y firma del Testigo	_____ Nombre y firma del Testigo
_____ Quien se identifica con	_____ Quien se identifica con

Nota: Esta Carta será modificada de acuerdo a las Reformas de la Ley Correspondiente, deberá contener todos los datos solicitados y llenarse un formato para cada procedimiento de alto riesgo a realizar, sin excepción.

Dr. Balmis 148 Col. Doctores Del. Cuauhtémoc C.P. 06726 México D.F. Tel. 2789 2000