



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACION CLINICA MEDICA SUR**

**“PREVALENCIA DE HIPERTENSION
PULMONAR EN EL PACIENTE CRITICO
EN EL PERIODO 2012-2013”**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO PRESENTA:
DRA. ISIS ESPINOZA DE LOS MONTEROS ESTRADA**



**DR. RAUL CARRILLO ESPER
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO Y ASESOR**

MEXICO, D. F.

JULIO DEL 2014



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.

INDICE

Introducción	3
Marco teórico	5
Marco referencia	37
Planteamiento del problema	38
Justificación	39
Objetivos	40
Hipótesis	40
Hipótesis nula	40
Material y métodos	41
Análisis estadístico	43
Cronograma de actividades	44
Resultados	47
Discusión	51
Conclusión	52
Bibliografía	53
Tablas y Figuras	59

**“PREVALENCIA DE HIPERTENSION PULMONAR EN EL PACIENTE
CRITICO EN EL PERIODO 2012-2013”**

INTRODUCCION

En 1891 Romberg comunico el primer caso de esclerosis vascular pulmonar tras autopsia, sin evidenciar causa alguna, pasaron muchos años hasta que fue posible encontrar la primera asociación causal, tras la epidemia de hipertensión pulmonar (HAP) relacionada a anorexígenos (aminorex) en Centro Europa, a finales de los años 60's. Estas observaciones cobraron más fuerza tras la nueva epidemia asociada al síndrome del aceite tóxico que sufrió España en 1981.¹

La hipertensión arterial pulmonar como entidad está formada por el conjunto de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce al fallo ventricular derecho. En todas ellas hay presentes cambios patológicos equivalentes que obstruyen la microcirculación pulmonar, lo que sugiere que las enfermedades que cursan con HAP comparten procesos biopatológicos comunes.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios clínicos controlados sobre la HAP, que han permitido cambiar la estrategia terapéutica basada en la clínica por la terapia basada en la evidencia, que incluye nuevos fármacos, como los prostanoides, los antagonistas del receptor de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa V10, entre otros.²⁻³

El manejo de la HAP es un desafío para el intensivista debido al gran riesgo de insuficiencia cardíaca derecha, siendo esencial el conocimiento de la fisiopatología y las posibilidades terapéuticas en su estancia en terapia intensiva y en el paciente críticamente enfermo.

La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad multidisciplinaria y compleja donde los avances diagnósticos y terapéuticos en los últimos años le han impreso un interés especial, habiéndose observado mejoría en la supervivencia y calidad de vida de los enfermos. Si bien en algunas áreas del conocimiento de esta condición se ha avanzado en forma considerable, en otras faltan avances y definiciones. ⁴

En el presente estudio describe la prevalencia de HAP en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Clínica Medica Sur en el periodo comprendido Enero de 2012- Diciembre del 2013

MARCO TEORICO

La hipertensión pulmonar (HP) es una entidad clínica producida por diferentes enfermedades que se caracteriza por el desarrollo de cambios moleculares y anatómicos en la circulación pulmonar que conllevan un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que, con el tiempo, conduce a una insuficiencia cardíaca derecha y, finalmente, a la muerte.

El lecho vascular pulmonar constituye un circuito de alto flujo, con baja resistencia capaz de acomodar grandes incrementos en el flujo. La hipertensión pulmonar resulta de la reducción en el calibre de los vasos pulmonares y/o del aumento del flujo sanguíneo pulmonar, y se pierde la capacidad de acomodar incrementos en el flujo pulmonar.⁵

Dichos cambios se traducen, hemodinámicamente, en una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) en reposo ≥ 25 mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho, siendo la medición de este parámetro imprescindible para el diagnóstico de HP conforme se indica en las guías de recomendación para el diagnóstico y el tratamiento, tanto europeas como americanas. Pero hay que tener en cuenta que la presión arterial pulmonar es una función de la resistencia vascular pulmonar, el gasto cardíaco y la presión a la salida de las venas pulmonares, por lo que centrarse únicamente en la presión de la arteria pulmonar oculta la etiología y las posibles opciones terapéuticas de la HP. Hay otros valores hemodinámicos importantes para la caracterización de la HP; así, cuando la presión capilar pulmonar (PCP) es ≤ 15 mm, se trata de una HP pre capilar, y cuando es mayor de los citados valores, de una HP post capilar. Las RVP están elevadas, debiendo ser > 3 unidades Woods. Otro parámetro útil es

el gradiente transpulmonar (GTP, resultado de PAPm – PCP), que puede ayudar a identificar HP “desproporcionadas” para lo que cabría esperar por la enfermedad de base.⁶⁻⁸

Debe mencionarse también que, aunque en consensos anteriores la definición de HP incluía una PAPm con el esfuerzo > 30 mmHg, este término se ha desechado en la actualidad, puesto que estos valores pueden aparecer también en pacientes sanos.⁹

CLASIFICACIÓN

La clasificación de la HP ha evolucionado de acuerdo con el incremento del conocimiento sobre la enfermedad. La que está vigente en la actualidad fue acordada en el 4to Simposio Internacional en Hipertensión Pulmonar que tuvo lugar en Dana Point, California, y comprende 5 grupos diferenciados entre sí por sus características fisiopatológicas y terapéuticas: a) grupo 1, que incluye los diferentes tipos de hipertensión arterial pulmonar (HAP); en el grupo 1' se encuentran la HP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar y la enfermedad venooclusiva pulmonar (que, aunque presentan algunas diferencias con respecto al grupo 1, comparten con éste ciertas características, por lo que no se ha desligado por completo de éste); b) grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda; c) grupo 3, HP asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia; d) grupo 4, HP por enfermedad tromboembólica crónica, y e) grupo 5, HP con mecanismo poco claro o multifactorial.¹⁰

EPIDEMIOLOGÍA

La HP se considera hoy día una enfermedad rara, aunque probablemente su prevalencia global esté subestimada, ya que hay múltiples procesos que pueden conducir a una HP. El grupo 1 (HAP) es el mejor conocido, gracias a diferentes registros en marcha en la actualidad.¹¹

En Europa, el más importante es el registro francés. Según éste, la prevalencia estimada de HAP es de unos 15 casos por millón de habitantes, con predominio de la HAP idiopática (39,2%), seguida de la asociada a conectivopatías (15,3%), cardiopatía congénita (11,3%), de origen portopulmonar (11,4%), relacionada con anorexígenos (9,5%), con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (6,2%) y de carácter familiar (3,9%); el resto (4,3%) es multifactorial. De forma global, es más prevalente en el sexo femenino, con una relación 1.9:15.

En el registro REVEAL, llevado a cabo en Estados Unidos, la predominancia del sexo femenino en la HAP es mayor que la recogida en el registro francés, con una relación de hasta 4,1:1 en pacientes con HAP idiopática y hasta 3,8:1 en HAP asociada a otras entidades. La HAP idiopática sigue siendo la más prevalente (46,2%).¹²⁻¹³

En el año 2007 se creó el Registro Español de Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP) para la recogida protocolizada de información de pacientes con HAP, con el fin de conocer mejor las características de la enfermedad en nuestro medio.¹⁴

FISIOPATOLOGIA

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado hemodinámico y fisiopatológico que puede encontrarse en muchas enfermedades clínicas, las cuales se han clasificado en 5 grupos clínicos con características específicas. Diferentes procesos patológicos caracterizan los diversos grupos clínicos de HP. ¹⁵

Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar (HAP). Es una enfermedad rara y grave caracterizada por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que lleva a insuficiencia cardíaca y muerte prematura por fracaso del ventrículo derecho. **(Fig.1)**

La importancia de la progresión del fracaso ventricular derecho, la limitación para el ejercicio físico y la evolución pronóstico de los pacientes con HAP se confirma por el impacto pronóstico de la presión de la aurícula derecha, el índice cardíaco y la presión pulmonar, todos factores hemodinámicos ligados a la función ventricular derecha. La HAP incluye al menos 9 subgrupos clínicos que comparten clínica, hemodinámica y cambios patológicos en las arterias pulmonares distales (< 500 μm) similares: idiopática, heredable, inducida por fármacos o toxinas, asociada a enfermedades del tejido conectivo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis y anemia hemolítica crónica. Aún no se conocen los procesos exactos que inician los cambios patológicos que se observan en la HAP, aunque sí se sabe que tiene una biopatología multifactorial que afecta a diversas vías bioquímicas y tipos de célula. Se postula que hay una interacción entre la predisposición genética y los factores de riesgo ambientales en los estadios iniciales de la enfermedad. **(Fig.2)**

El aumento de 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 la 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 NO 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 encuentran reducidas. 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. **(Fig. 3)** ¹⁶⁻¹⁸

Además, en la adventicia hay una producción excesiva de la matriz extracelular, que incluye 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 presión arterial pulmonar (PAP) son múltiples e incluyen la transmisión pasiva retrógrada del aumento de la presión (HP precapilar pasiva).

En estos casos, el gradiente de presión transpulmonar ($GTP = PAP \text{ media} - \text{presión capilar pulmonar [PCP]}$) 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 (GTP aumentado) y también se observa un aumento en la RVP (HP poscapilar reactiva o “desproporcionada”). El aumento en la RVP se debe a un incremento en el tono vaso- motor de las arterias pulmonares y/o al remodelado obstructivo estructural fijo de los vasos de resistencia de la arteria pulmonar. 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 aguda. Poco se sabe de las razones por las que algunos pacientes desarrollan el componente vasoconstrictivo reversible agudo o el obstructivo fijo. Los mecanismos fisiopatológicos 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. ¹⁹

Grupo 3: HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia. Los mecanismos biopatológicos y fisiopatológicos 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, se dispone de datos que respaldan un desequilibrio vasoconstrictor-vasodilatador causado por el endotelio.

Grupo 4: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC). El proceso biopatológico 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. La tromboembolia pulmonar o trombosis in situ puede iniciarse o verse agravada por anomalías en la cascada de coagulación, tanto en las células endoteliales como en las plaquetas, interactuando todas ellas en el proceso de coagulación. 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.²⁰

Normalmente, los infiltrados inflamatorios se detectan en las muestras de la endarterectomía pulmonar. En diferentes estudios trombofílicos se ha demostrado que los anticoagulantes lúpicos pueden encontrarse en aproximadamente el 10% de estos pacientes, y el 20% es portador de anticuerpos antifosfolipídicos, anticardiolipina, anticoagulantes lúpicos o ambos. En un reciente estudio se ha revelado que la concentración de plasma del factor VIII, una proteína relacionada con la tromboembolia venosa primaria y con la recurrencia, 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.²¹

CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HP) hay que entenderla, más que como una enfermedad, como un síndrome caracterizado por un remodelado de la vasculatura pulmonar que puede desarrollarse en muy variadas condiciones médicas y que provoca un ascenso mantenido de la presión en el territorio pulmonar¹. Los síntomas y los signos derivados de esta situación se relacionan tanto con el grado de hipertensión como con su repercusión sobre el ventrículo derecho (VD) y están modulados por la etiología. Dada la capacidad de adaptación del territorio vascular pulmonar, la enfermedad permanece asintomática durante mucho tiempo y, cuando se hace evidente, las alteraciones histológicas se encuentran en una fase avanzada y la presión de la arteria pulmonar (PAP) prácticamente se ha duplicado. **(Fig. 4)**

El síntoma por excelencia de la HP es la disnea de esfuerzo. Es un síntoma tan poco específico que, salvo cuando aparece en poblaciones predispuestas al desarrollo de HP, no nos pondrá sobre la pista del problema hasta transcurrido un tiempo considerable desde su presentación. Se supone que su origen estriba en la incapacidad del VD de incrementar el gasto en situaciones de estrés. Los otros dos síntomas propios de la HP son el dolor torácico y el síncope. El dolor torácico se cree que es debido a una isquemia relativa en la que participarían un grosor desmedido de la pared del VD y la reducción del gasto cardíaco (GC) y de la presión intraórtica. El síncope implica una enfermedad avanzada y se relaciona con una disminución del volumen sistólico

a consecuencia de la incursión del VD en el ventrículo izquierdo (VI), especialmente durante el ejercicio.²³

Otros síntomas asociados a la disfunción del VD son la edema de las extremidades inferiores, la distensión abdominal por ascitis o la pérdida de apetito. También pueden aparecer tos, palpitaciones y hemoptisis, y no es infrecuente la presencia de fenómeno de Raynaud. Lógicamente, en casos de HP asociada a diferentes enfermedades (HIV, hepatopatía, cardiopatía, trombosis venosa, conectivopatía, etc.), tendremos las manifestaciones propias de éstas.

Los signos asociados a la HP incluyen: palpación de latido cardíaco paraesternal izquierdo o subxifoideo (hipertrofia de VD), onda a (baja distensibilidad del VD) y onda v (regurgitación tricuspídea) prominentes en el yugulograma, refuerzo del componente pulmonar del segundo tono, S4 y S3 derechos, soplo diastólico (reflujo pulmonar) y soplo sistólico (insuficiencia tricuspídea). Los signos propios de disfunción ventricular son: ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas de las extremidades inferiores, expresión del incremento de presión en la aurícula derecha (AD). También pueden aparecer acropaquias.²⁴

Diagnóstico

Hay al menos 4 grupos de pacientes en los que nos podemos plantear el diagnóstico de una HP: a) los que tienen antecedentes personales o familiares que les confieren alto riesgo de desarrollar una hipertensión arterial pulmonar (HAP) (esclerodermia [ES] y familiares de pacientes con HAP heredable), o en

los que su presencia modificaría de forma notable la actuación terapéutica (candidatos a trasplante hepático), en los que hay que hacer una búsqueda activa y protocolizada de la enfermedad; b) los que pertenecen a grupos de riesgo (VIH, cardiopatía congénita, trombo-embolismo pulmonar, esplenectomía, conectivopatías diferentes de la ES, etc.) en los que no está justificada una búsqueda activa, pero en los que la presencia de disnea nos debe poner sobre aviso de su presencia; c) los que presentan enfermedades que pueden complicarse con HP pero que provocan disnea por sí mismas (cardiopatías y neumopatías), en las que el diagnóstico es especialmente complicado, y d) los que consultan por primera vez por disnea, inicialmente de esfuerzo, sin factores de riesgo de HP.

Cuando la HAP es una complicación “esperada”, el diagnóstico puede y debe hacerse en fases tempranas de la enfermedad. Cuando se trata de una forma idiopática, el diagnóstico sigue haciéndose en fases avanzadas (grado III/IV) porque la disnea se suele atribuir a problemas más comunes.

En todos los casos, el estudio del paciente con disnea implica la puesta en marcha de una serie de exploraciones complementarias que se realizarán de una forma escalonada, y nunca exhaustiva, en función de la sospecha diagnóstica y de los resultados de las pruebas iniciales: ²⁵⁻²⁷

Electrocardiograma

Suele mostrar signos de crecimiento de cavidades derechas: rotación horaria, eje derecho, p prominente (sobre todo en II), ondas R altas o patrón QR y depresión del segmento ST en las precordiales derechas. Sin embargo, puede

ser normal en las fases iniciales. Las arritmias son poco frecuentes, posiblemente porque, si se desarrollan, suelen ser fatales.

Radiografía de tórax

Los hallazgos característicos serían el crecimiento de las cavidades derechas y de los hilios por aumento de las arterias pulmonares, junto con oligoemia periférica. El crecimiento de la AD es muy difícil de valorar en la radiografía de tórax; el del VD se traduce en desplazamiento de la punta cardíaca hacia arriba y afuera, en la placa PA, y contacto de la silueta cardíaca con más de la mitad del cuerpo del esternón en la lateral. En la radiografía PA, la rama arterial del lóbulo inferior derecho puede ser mayor de 1,7 cm, pero puede ser normal en las fases iniciales.

Gasometría

La pO₂ está baja, como consecuencia del bajo gasto, y la pCO₂ también disminuye por la hiperventilación.

Pruebas de función respiratoria

Tienen utilidad, sobre todo, para descartar una enfermedad respiratoria asociada. Los hallazgos de la HP son una ligera restricción (con descenso de la capacidad vital forzada [CVF] y la capacidad pulmonar total [CPT]), atribuida a una menor distensibilidad por engrosamiento de los vasos pulmonares, y un discreto descenso en la capacidad de difusión (DLCO). Estos hallazgos son comunes a los de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y, en enfermedades como la ES, es difícil saber el origen de los hallazgos, aunque un cociente CVF/DLCO > 1,6 orientará más a una HAP. En pacientes con HAP con

hipoxemia importante y descenso desproporcionado de la DLCO debemos considerar la presencia de enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

Tomografía computarizada pulmonar

El hallazgo característico de la HP es un crecimiento de la arteria pulmonar (AP) con disminución de la vasculatura periférica. Una AP > 29 mm tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de HP. Otros signos de HP son: relación arteria pulmonar/aorta (AP/Ao) > 1, relación VD/VI > 1, abombamiento del septo interventricular hacia la izquierda o pared de VD > 4 mm. La presencia de adenopatías, patrón reticulonodular difuso y derrame pleural puede orientar a una enfermedad venooclusiva (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

Ecocardiografía transtorácica

Es la prueba por excelencia en la evaluación de los pacientes en los que se sospeche HP y la que nos orientará hacia esta posibilidad cuando no sea así. Nos permite medir la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs), y también ofrece mucha información sobre posibles cardiopatías causantes de la HP al evaluar la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos, la posible dilatación de la aurícula izquierda (AI), la presencia de una valvulopatía o de un cortocircuito intracardíaco o intrapulmonar. Hay varios métodos de medir la PAPs. El más extendido es el del jet tricuspídeo. Los pacientes con HP suelen tener insuficiencia tricuspídea (IT). La PAPs, en ausencia de obstrucción, es equivalente a la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD). La PSVD se

calcula conociendo la velocidad máxima del flujo de IT, según la fórmula:

(Fig.5)

$$PSVD = 4v^2 + PAD$$

donde PAD es la presión de la AD, que puede asumirse como 5-10 mmHg de forma fija, o calcularse en función del diámetro y las variaciones respiratorias del calibre de la vena cava inferior⁵. La correlación entre la PAPs, mediante ecocardiografía, y la PAPm, mediante cateterismo, es alta ($r = 0,57-0,99$)⁶. Chemla et al propusieron una fórmula para conocer la PAP media (PAPm) partiendo de la PAPs ($PAPm = 0,6 \times PAPs + 2 \text{ mmHg}$)⁷, si bien hay otros métodos de mayor complejidad, pero más precisos.²⁸

Se considera que hay una HP ecocardiográfica moderada cuando la velocidad de regurgitación se sitúa en 2,8-3,4 m/s (PAPs de 36-51 mmHg, asumiendo una PAD de 5 mmHg) pero nunca debemos considerarla sinónima de una HAP mediante cateterismo. Su prevalencia se relaciona con la edad, el sexo y el peso, y es más frecuente en mayores y obesos.

En casos sin IT o con mal registro de la curva, la administración de contraste (suero salino agitado) por una vía periférica puede ser de gran utilidad.

Además de medir la PAPs, el ecocardiografista debe evaluar otros parámetros que reflejan las consecuencias de la HP sobre la morfología y la función de las cavidades cardíacas. El grosor de la pared del VD mide el grado de hipertrofia ventricular. El índice de Tei analiza, de forma conjunta, la función sistólica y diastólica del VD (para su cálculo se mide el intervalo que va desde el final del flujo tricuspídeo hasta el comienzo del siguiente flujo [ciclo sistodiastólico]). En

este ciclo hay 3 fases: a) contracción isovolumétrica (CI); b) período eyectivo (PE), y c) relajación isovolumétrica (RI). Si al ciclo sistodiastólico le restamos el tiempo de eyección, tenemos un tiempo que expresa la suma de la CI y la RI. El índice de Tei se calcula dividiendo este tiempo por el PE = $(CI + RI)/PE$. El índice TAPSE se mide en modo M y representa la distancia que se mueve el anillo tricuspídeo desde el final de la diástole al final de la sístole. Otras mediciones de interés son: el índice de remodelado (relación entre el eje menor y el mayor del VD), el área de la AD en el plano apical o el tiempo de aceleración del flujo pulmonar, que se acorta cuanto mayor es la impedancia de los vasos pulmonares, y si es < 80 ms indica una HP importante.³⁰

La valoración de las cavidades izquierdas es también fundamental. El índice de excentricidad mide el grado de desviación septal. Es el cociente entre ejes $D2/D1$ ($D2$ es el eje paralelo al septo; $D1$ es el eje perpendicular al septo) del VI, que en condiciones normales es > 1 , y que disminuye en caso de abombamiento del septo por crecimiento del VD.³¹

Ecocardiografía transesofágica

Es de especial interés en pacientes con sospecha de cortocircuito en los que la eco con contraste no haya sido demostrativa.

Gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q)

Es útil en la valoración de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). En la HAP puede ser normal o mostrar zonas parcheadas de hipoperfusión, pero nunca segmentarias, como se observan en casos de HPTEC2.

Angio-TC multicorte

En caso de sospecha de HPTEC, la angio-TC usando multidetectores (4 a 320) es una técnica no invasiva de gran utilidad en la evaluación de los pacientes².

Resonancia magnética

Es una técnica poco extendida, pero de gran futuro. Permite evaluar la forma y la función del VD y su interacción con el VI.

En la figura 3 se recoge un algoritmo diagnóstico de gran utilidad. Ante la sospecha de HP, la ecocardiografía nos dará la primera pista. Mediante la historia clínica y las pruebas complementarias comentadas previamente descartaremos las causas más comunes de HP (grupos 2 y 3). Si se observa una de estas causas, pero la HP es desproporcionada, debemos valorar, en primer lugar, una HPTEC mediante una gammagrafía de V/Q. Llegados a este punto, si persiste la sospecha de HP, debemos hacer un cateterismo cardíaco derecho (CCD). En los pacientes en los que se haya establecido la sospecha de HAP del grupo I, el CCD es preceptivo para la confirmación del diagnóstico. También está indicado en caso de HPTEC. Cuando la HP está asociada a cardiopatía izquierda, está indicado si hay dudas sobre el posible origen precapilar. En los casos de pacientes con enfermedad respiratoria, se realizará si la PAPs está elevada de forma desproporcionada (PAPs > 55 mmHg); en caso de presiones inferiores, debe valorarse según la sospecha clínica y siempre antes de iniciar un tratamiento específico.

El CCD debe realizarse sin tratamiento vasodilatador. Nos permite medir la presión de la AD, la presión sistólica y diastólica de VD, la presión sistólica,

diastólica y media de la arteria pulmonar, la presión capilar pulmonar (PCP), las resistencias vasculares pulmonares, la saturación de oxígeno sistémica y de la arteria pulmonar, y el gasto cardíaco. Es la única técnica que nos permite establecer el diagnóstico de HAP. Además, puede poner de manifiesto la presencia de cortocircuitos que pudieran haber pasado desapercibidos y, sobre todo, identificar la disfunción diastólica (PCP medida al final de la espiración > 15 mmHg) como causa de la HP detectada en la ecocardiografía. No obstante, la PCP puede infra estimar la presión telediastólica del VI. En caso de fuerte sospecha de insuficiencia diastólica como causa de la HP, se recomienda estudiar la función diastólica mediante Doppler pulsado y tisular del flujo mitral, el anillo mitral y las venas pulmonares⁴. Del mismo modo, en estos pacientes es importante realizar el CCD con sobrecarga de volumen (1.000 ml de suero salino en 20 min con mediciones cada 250 ml, hasta la aparición de síntomas y/o PCP > 18 mmHg).³¹

De haber HAP se debe realizar, durante el CCD, una prueba de vasodilatación aguda que ayude a identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento con antagonistas del calcio (AC). La prueba se lleva a cabo con fármacos de actuación rápida y con el menor efecto sistémico posible. Se ha ido imponiendo el óxido nítrico (ON), pero con frecuencia se utilizan epoprostenol o adenosina, que tienen más efectos sistémicos. Se considera respuesta positiva cuando la PAPm disminuye al menos 10 mmHg respecto a la basal, la PAPm alcanza un valor \leq 40 mmHg y el GC se mantiene o aumenta. Sólo se aprecia en el 10-12% de los casos. Estos pacientes se tratarán con AC sólo si no tienen datos hemodinámicos de mal pronóstico y se efectuará un seguimiento estrecho a fin

de valorar si la respuesta se mantiene en el tiempo (50% de los respondedores).

Si se confirma la HAP, deben descartarse razonablemente las posibles enfermedades asociadas mediante las pruebas correspondientes. La analítica recomendada es la siguiente: hemograma y bioquímica básica, incluidas la función hepática, la función tiroidea, la serología de virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y ecografía hepática. Se recomienda realizar un estudio de trombofilia, con especial atención a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico) [AL] y anticuerpos anticardiolipina [ACA]) y la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), muy especialmente anticentrómero, anti-Scl70 y anti-RNP.³²

Pronóstico

La presencia de HP ensombrece, en general, el pronóstico de las enfermedades asociadas. En el caso de la HAP, la hereditaria o la asociada a anorexígenos, a pesar de los modernos tratamientos, apenas se ha modificado la mortalidad respecto a la observada en la década de 1980 y por eso debe considerarse como una entidad maligna que requiere un diagnóstico ágil y un inicio de tratamiento temprano. La intensidad de dicho tratamiento debe basarse en la presencia de factores de gravedad, valorados siempre de forma crítica.³³

Clínica

Son datos de mal pronóstico la edad avanzada, la velocidad de instauración de

la clínica, la presencia de IC, hemoptisis o síncope, así como de arritmias auriculares. Los pacientes en clase funcional III y IV tienen peor pronóstico.

Capacidad de ejercicio

Test de la marcha de 6 min

Es un test de ejercicio submáximo fácil de realizar y relativamente reproducible que se ha utilizado de manera amplia para evaluar la respuesta a los tratamientos en diferentes ensayos clínicos. Se debe iniciar tras 10 m de reposo, preferentemente en un pasillo de 50 m. Se le pide al paciente que camine dentro de sus posibilidades durante 6 min. Se miden la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de O₂, basales y al final de la prueba (tras 1 min de reposo), y la distancia caminada. Se relaciona con el pronóstico de una forma umbral más que lineal, de tal manera que el hecho de caminar menos de unos 325 m ensombrece el pronóstico. Un reciente meta análisis confirma que los pacientes que mejoran este parámetro poco después de iniciar el tratamiento tienen mayor supervivencia.³²⁻³³

Ergoespirometría

En pacientes en clase funcional II y capaces de caminar > 450 m en el test de la marcha de 6 min, esta prueba pierde capacidad discriminatoria y es necesario utilizar otros test más precisos. La ergoespirometría es un método no invasivo que evalúa, de forma conjunta, los sistemas respiratorio y cardiovascular. El consumo de O₂ (VO₂) se refiere a la cantidad de O₂, en litros, extraída del aire inspirado en la unidad de tiempo en condiciones estándar. Normalmente se expresa en función de la masa corporal (ml/kg/ min).

Un descenso del valor normal implica que los tejidos inician antes el metabolismo anaeróbico. El VO₂ máximo hace referencia al valor más alto de consumo de O₂ durante una prueba de esfuerzo progresivo: $VO_2 = Q \text{ (ml/min)} \times \text{Dif a-v O}_2$ ($Q = FC \text{ [frecuencia cardíaca]} \times VES \text{ [volumen de eyección sistólica]}$). Un VO₂ < 10,4 ml /kg/min se ha relacionado con una mayor mortalidad.

Biomarcadores

De los diferentes posibles, los más ampliamente utilizados son el péptido natriurético de tipo B (BNP) y el NT pro-BNP (fragmento inactivo). Los valores circulantes de ambos péptidos se correlacionan con la PAPm y la resistencia vascular pulmonar (RVP). Los valores elevados se correlacionan con la mortalidad, y el descenso después de iniciar el tratamiento es un signo de buen pronóstico.

Parámetros ecocardiográficos

Son marcadores de mal pronóstico un índice TAPSE < 18 mm, un índice de Tei > 0,83 o la presencia de derrame pericárdico.

Parámetros hemodinámicos

Son parámetros de mal pronóstico: presión arterial diastólica (PAD) >12 mmHg, PAPm > 65 mmHg; saturación de AP < 63% o un índice cardíaco < 2 l/min/m².

Detección temprana de hipertensión arterial pulmonar en poblaciones de

riesgo

En los pacientes con ES, la HAP es una complicación relativamente frecuente (10-12%) y se asocia a una elevada mortalidad. Las recientes pruebas científicas sobre el beneficio de un tratamiento temprano hacen especialmente atractiva la búsqueda de técnicas que permitan realizar un diagnóstico precoz. En este sentido, la ecocardiografía de esfuerzo podría identificar a pacientes con una HAP latente cuyo tratamiento podría retrasar el desarrollo de HAP con el reposo, aunque este extremo aún no esté demostrado.³⁴

HIPERTENSION PULMONAR EN LA CARDIOPATIA IZQUIERDA

La HP asociada a cardiopatía izquierda (HPCI) es una entidad fisiopatológica y hemodinámica presente en una amplia variedad de entidades clínicas que afectan a las estructuras cardíacas izquierdas. Aproximadamente el 70% de los pacientes con cardiopatía izquierda tiene algún grado de HP; además, HPCI es la causa más frecuente de HP.

La fisiopatología de la HP causada por cardiopatía izquierda es compleja. Los mecanismos causales del aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) son múltiples e incluyen la transmisión pasiva retrógrada del aumento de la presión (HP precapilar pasiva). En estos casos, el gradiente de presión transpulmonar ($GTP = \text{presión media en la arteria pulmonar [PAP]} - \text{presión de enclavamiento pulmonar [PEP]}$) y la resistencia vascular pulmonar (RVP) se encuentran dentro de los valores normales. En otras circunstancias, el aumento de la PAP es mayor que el de la PEP (GTP aumentado) y también se observa un aumento en la RVP (HP pos- capilar reactiva o “desproporcionada”). El componente reactivo, a su vez, tiene un componente dinámico o funcional y un componente fijo. El primero suele ser reversible ante estímulos vasodilatadores. Sin embargo, el componente fijo refleja remodelado en la arteria muscular pulmonar (hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima). Por ello, el vaso arterial pulmonar pierde parcialmente su capacidad vasodilatadora. Dependiendo de la cuantía de esa pérdida, la HP reactiva será más o menos reversible ante los fármacos vasodilatadores.³⁵

La HP reactiva finalmente produce disfunción del ventrículo derecho (VD) y, al final, disminución del volumen minuto e insuficiencia cardíaca derecha.

La guía de práctica clínica en HP introduce una definición hemodinámica: HP pasiva, cuando el GTP \leq 12 mmHg, y reactiva, o desproporcionada, cuando el GTP $>$ 12 mmHg.

La presencia de HP en los pacientes con cardiopatía izquierda implica menor capacidad funcional y peor pronóstico.³⁶

Aunque la definición de HPCI conlleva la necesidad de un estudio hemodinámico, no en todas las circunstancias es necesario un cateterismo. Un estudio ecocardiográfico puede proporcionar información suficiente para un tratamiento clínico adecuado.

En la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, los hallazgos ecocardiográficos generalmente hacen obvia la causa y, además, mediante el flujo de insuficiencia tricuspídea podemos estimar la presión sistólica pulmonar y, con la herramienta del Doppler tisular, a través del cociente E/E', podemos obtener una aproximación adecuada a la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI). Sólo cuando es necesario afinar la gravedad y/o la reversibilidad de la HP (paciente candidato a trasplante o asistencia ventricular) se precisa un estudio hemodinámico específico.³⁷

Sin embargo, en el paciente con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal puede ser extremadamente difícil distinguir entre HP causada por disfunción diastólica del VI o HAP. Si se sospecha disfunción diastólica como origen de la HP, se recomienda realizar un estudio completo de la función diastólica mediante Doppler pulsado y tisular del flujo mitral, el anillo

mitral y las venas pulmonares, de la dilatación de aurícula izquierda y el grado de hipertrofia del VI.

Antes de realizar un estudio hemodinámico se recomienda descartar otros factores que también incrementan la presión pulmonar: a) enfermedad respiratoria (enfisema, enfermedad obstructiva crónica, fibrosis pulmonar); b) apnea del sueño, y c) enfermedad tromboembólica crónica con HP tromboembólica. Si la elevación grave de la PSP persiste sin causa que la justifique, una vez subsanados los posibles factores contribuyentes, se debe realizar un estudio hemodinámico para completar el diagnóstico.

En el cateterismo se deben registrar: presión de la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión de la aurícula derecha, PEP, presión del ventrículo derecho, gasto cardíaco y RVP. Es necesario ser riguroso en la determinación de la PEP, ya que un valor < 15 mmHg establece el diagnóstico de HAP. La influencia de las presiones intratorácicas en las presiones intracardíacas es próxima a cero al final de la espiración; ése es el momento correcto para la medición de la PEP. Además, el catéter debe tener una posición correcta que garantice una buena transmisión de la presión en la aurícula izquierda a través del lecho capilar pulmonar. Se recomienda estudiar la onda a y la onda v, que deben diferenciarse con claridad y obtener una oximetría del extremo distal del catéter para confirmar que la posición es correcta (la saturación de O₂ obtenida es similar a la saturación de O₂ de la sangre arterial). En ocasiones es necesario penetrar más distalmente el catéter en el vaso pulmonar para conseguir un buen trazado.³⁸

En algunos pacientes, con un perfil clínico muy indicativo de HPCI (tabla 2) y que han recibido diuréticos, pueden observarse valores bajos de PEP. Para verificar el diagnóstico de HAP se recomienda realizar un cateterismo derecho con sobrecarga de volumen o con ejercicio. Estos procedimientos no están estandarizados y cada laboratorio de hemodinámica tiene su propio protocolo.

El cateterismo con sobrecarga de volumen es más sencillo y, en esencia, consiste en infundir 1.000 ml de suero fisiológico en 20 min; se realizan mediciones cada 250 ml y se detiene la sobrecarga cuando la PEP > 18 mmHg y/o aparecen síntomas.

Tratamiento

La HPCI carece de tratamiento específico. De igual manera, ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca está contraindicado por la presencia de HP. Con frecuencia, la HP de la insuficiencia cardíaca de mecanismo sistólico es reversible con fármacos, al menos parcialmente, ya que predomina el componente pasivo. Por ello, la optimización del tratamiento médico (oxígeno, diuréticos, nitritos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II] y bloqueadores beta), así como el tratamiento de resincronización, reducen de forma significativa la PEP y, secundariamente, la PAP. La optimización del tratamiento médico precisa en ocasiones un ciclo inotrópico (dobutamina, milrinona o levosimendan).

En pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI normal, las guías de práctica clínica recomiendan el control de la hipertensión arterial (HTA), la prevención o

el intento de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda mediante IECA o ARA-II, el adecuado control de la volemia mediante restricción de sodio y diuréticos, y finalmente, la prevención de la taquiarritmia o el control de la frecuencia cardíaca para optimizar el tiempo de llenado diastólico con bloqueadores beta o antagonistas del calcio. En estos pacientes puede obtenerse un modesto beneficio adicional con el empleo de candesartán.

Sin embargo, los fármacos con efecto vasodilatador “selectivo” del lecho vascular pulmonar y que son útiles en la HAP idiopática han tenido un efecto negativo o neutro en la HPCI. Por el momento, ninguna de las formas de tratamiento médico que se han mostrado eficaces en la HAP pueden recomendarse en la HPCI.³⁹

HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y/O HIPOXEMIA

La HP es una de las complicaciones más relevantes de las enfermedades respiratorias crónicas (ERC), especialmente en la historia natural de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en la de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Es bien conocido que su presencia se asocia a una supervivencia menor^{1,2} y a una mayor utilización de recursos sanitarios.

La prevalencia de HP en la EPOC no es insignificante, se estima alrededor del 50% o incluso en un porcentaje mayor en los pacientes con enfermedad avanzada. Suele ser de intensidad leve- moderada, avanza lentamente y en algunos casos podría no estar presente en reposo pero desarrollarse durante el esfuerzo. De hecho, los pacientes con HP inducida por el esfuerzo son más propensos a presentar HP en reposo a largo plazo. Un reducido subgrupo de pacientes puede presentar HP desproporcionada, con presión arterial pulmonar (PAP) muy elevada y grados moderados de obstrucción al flujo aéreo.⁴⁰

En la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la prevalencia de HP oscila entre el 32 y el 46%^{1,5-7}. La HP es más frecuente en los pacientes con peor función pulmonar, aunque otros factores, como la edad, la duración de la enfermedad, la necesidad de oxigenoterapia y la disminución de la tolerancia al esfuerzo, también se asocian a la presencia de HP en la FPI. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se asocia a una mayor prevalencia de HP.

Diagnostico

El diagnóstico de HP asociada a las ERC es una tarea difícil, especialmente en

su forma más leve. Los síntomas debidos a HP, tales como disnea o fatiga, son difíciles de diferenciar del propio cuadro clínico de la enfermedad de base. Por otra parte, la identificación de algunos signos clínicos puede verse enmascarada por la presencia de hiperinsuflación, por las grandes oscilaciones en la presión intratorácica o bien por la existencia de ruidos respiratorios sobreañadidos (roncus y/o estertores). De este modo, los hallazgos típicos, tales como el click de eyección o el aumento del componente pulmonar del segundo tono, y/o el soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea, no son comunes.⁴¹

Las exploraciones complementarias, tales como la radiografía de tórax o el electrocardiograma (ECG), tienen baja sensibilidad para la detección de HP9. Las pruebas de función pulmonar son necesarias para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar subyacente, pero no hay patrones específicos de deterioro de la función pulmonar asociado al desarrollo de HP. En situaciones donde el parénquima pulmonar está conservado, la presencia de HP puede asociarse a una reducción de la DLCO.

La ecocardiografía es un elemento clave en el diagnóstico de cualquier paciente con sospecha de HP, pues se trata de una exploración no invasiva y de fácil acceso, permite la evaluación de la hipertrofia y/o dilatación del ventrículo derecho, y la estimación de la PAP sistólica. Sin embargo, la ecocardiografía presenta dificultades técnicas debido a la hiperinsuflación del tórax. La regurgitación tricuspídea puede no estar presente¹⁰, lo que limita la posibilidad de estimar la PAP. La ecocardiografía debe realizarse cuando se considere que la HP puede tener una contribución significativa a la clínica del

paciente, como es el caso de la existencia de: a) disociación entre la intensidad de los síntomas y el grado de alteración funcional; b) disparidad entre la reducción de la DLCO y el grado de obstrucción al flujo aéreo en la EPOC, y c) sospecha de HP desproporcionada según la exploración física y los exámenes complementarios (radiografía de tórax, ECG).⁴²

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho es el examen que confirma el diagnóstico de HP. No se recomienda sistemáticamente en la evaluación de pacientes con ERC, pero en determinadas circunstancias el cateterismo cardíaco derecho puede estar indicado: a) pacientes con HP grave por eco- cardiografía (PAP sistólica > 50 mmHg); b) pacientes con frecuentes episodios de insuficiencia ventricular derecha, y c) evaluación preoperatoria de los candidatos a trasplante de pulmón o a cirugía de reducción de volumen pulmonar.

Implicaciones terapéuticas

Los mecanismos patogénicos de la HP en las ERC son complejos y los medios terapéuticos de que disponemos tienen una eficacia limitada.

Oxigenoterapia

En los pacientes con ERC, la presencia de hipoxemia contribuye enormemente al desarrollo de HP. Por lo tanto, la corrección de la hipoxemia aparece como la intervención más lógica para reducir la HP. De hecho, la administración de oxígeno (oxigeno- terapia continua domiciliaria [OCD]) ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con ERC e hipoxemia. Sin embargo, la OCD tiene escasa repercusión sobre la hemodinámica pulmonar y

no revierte las lesiones anatomopatológicas de la circulación pulmonar.

Vasodilatadores

El empleo de fármacos vasodilatadores resulta eficaz en el tratamiento de la HAP, dado que mejora los síntomas, la tolerancia al esfuerzo y la supervivencia. En las ERC, la reducción del tono vascular pulmonar con fármacos vasodilatadores podría estar indicada, puesto que también disminuye la PAP, tanto en reposo como en esfuerzo. Sin embargo, los distintos estudios en los que se han administrado vasodilatadores a estos pacientes han demostrado que la efectividad de estos agentes es escasa, tanto cuando se administran de forma aguda como cuando se utilizan crónicamente, porque empeoran la oxigenación arterial al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH).⁴²

En estudios en los que se han administrado vasodilatadores orales (antagonistas del calcio) durante períodos prolongados no se ha observado ninguna mejoría significativa en los síntomas y en la hemodinámica pulmonar. Por todo ello, no se considera justificado el empleo de vasodilatadores sistémicos con el objeto de tratar la HP secundaria.

La experiencia adquirida en el tratamiento de la HAP idiopática y en algunas formas asociadas indica que los tratamientos dirigidos a corregir la alteración fundamental, es decir, la disfunción endotelial, podrían revertir los trastornos vasculares. Las 3 vías principales que participan en la biopatología endotelial de la HAP (prostaciclina-AMPC, endotelina-1 y óxido nítrico-GMPc) representan importantes dianas terapéuticas en esta enfermedad. Como se ha señalado

anteriormente, algunas de estas vías que regulan la síntesis y liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio están alteradas en los pacientes con EPOC o FPI con HP asociada. Asimismo, el concepto de que la HP en la EPOC podría originarse a partir del daño endotelial producido por productos contenidos en el humo del tabaco o por mediadores inflamatorios, en lugar de hacerlo por la vasoconstricción inducida por la hipoxia, abre un nuevo enfoque para su tratamiento. Por lo tanto, es concebible que medicamentos capaces de corregir el desequilibrio endotelial entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores sean beneficiosos para el tratamiento de la HP asociada a las ERC.⁴³

La información científica disponible sobre el uso de fármacos específicos para la HAP en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC es escasa. En 3 estudios con un número reducido de pacientes se ha evaluado el empleo de inhibidores de la PDE-5. En 2 de ellos se demuestra mejoría en la tolerancia al ejercicio tras varios meses de tratamiento. Sin embargo, en el tercer estudio no se observó ninguna mejoría.

Del mismo modo, en un estudio publicado recientemente, en el que se ha evaluado el efecto de bosentan en 30 pacientes con EPOC grave, no se observó mejoría de la tolerancia al esfuerzo tras 12 meses de tratamiento. Sí que se observó, sin embargo, un empeoramiento de la oxigenación arterial. Este último aspecto es relevante, ya que los fármacos que actúan por vías distintas a bosentan, como los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 o los prostanoïdes, también pueden empeorar la oxigenación arterial en la EPOC al inhibir la VPH. Por consiguiente, antes de considerar la realización de estudios

controlados de eficacia del tratamiento específico de la HAP para el tratamiento de la HP asociada a la EPOC es preciso realizar estudios de seguridad en los que se evalúe con detalle el efecto de estos fármacos sobre el intercambio gaseoso.

En vista de la información disponible actualmente, podemos concluir que el tratamiento de elección para los pacientes con EPOC y HP con hipoxemia asociada es la OCD. En el reducido subgrupo de pacientes con HP desproporcionada al grado de obstrucción al flujo aéreo, tratamientos específicos como los empleados en la HAP (prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina-1 o inhibidores de la PDE-5) podrían ser de utilidad. Sin embargo, esta posibilidad debería explorarse en el contexto de ensayos clínicos controlados a fin de poder adquirir evidencia firme en unidades expertas en el tratamiento de pacientes con HP.

Del mismo modo, hay muy pocos estudios en los que se haya evaluado la eficacia de fármacos específicos de HAP en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) y HP asociada. Ghofrani evaluó los efectos agudos de NO inhalado, epoprostenol por vía intravenosa y sildenafil por vía oral en 16 pacientes con EPID y HP. Los 3 agentes disminuyeron la RVP; sin embargo, los pacientes que recibieron prostaciclina intravenosa experimentaron una mayor disminución de la PaO₂, en gran parte debido a un aumento del desequilibrio en las relaciones VA/Q. Por el contrario, la administración de iloprost, análogo de la prostaciclina, utilizado de forma inhalada también produjo una disminución significativa de la RVP, sin alterar el intercambio pulmonar de gases.⁴⁴

Por el momento, parece razonable considerar el uso de determinados fármacos específicos de HAP en los casos con HP desproporcionadamente elevada en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados o registros, y siempre en unidades de referencia en HP.

La HAP es considerada actualmente un problema de salud pública, este concepto ha cambiado radicalmente ya que previamente se había considerado una enfermedad rara, de causa desconocida, sin tratamiento posible y de evolución fatal e inexorable en poco más de 2 años. El interés que despertaba la HAP en la comunidad científica era, además, muy escaso y el número de publicaciones al respecto, muy limitado.

En la última década la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar ha presentado un gran interés en el paciente críticamente enfermo ya que comprende un grupo heterogéneo de condiciones con la capacidad común de generar incremento progresivo de la presión arterial pulmonar y cuyo resultado final puede derivar en dilatación ventricular derecha, falla cardíaca derecha y muerte, por su evolución durante la estancia en terapia intensiva por comorbilidades asociadas así como la propia enfermedad. Si bien establecer el tipo de hipertensión pulmonar carecía de utilidad práctica en el pasado, en la actualidad resulta obligado y determinante ya que el tratamiento orientado hacia un grupo específico puede resultar perjudicial para otros. Así, medicación que incremente el flujo arterial pulmonar (específico para HAP), resulta perjudicial en escenarios con HP y presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas o condiciones de desequilibrio entre ventilación-perfusión pulmonar.⁴⁵

MARCO DE REFERENCIA

Conceptos y definiciones

Prevalencia: Proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado ("prevalencia de periodo").

Hipertensión Arterial Pulmonar: El aumento de la presión en las arterias pulmonares (Presión en arteria pulmonar > 25 mmHg en reposo).

Críticamente enfermo: individuo que, por padecer una enfermedad aguda o una reagudización de una enfermedad crónica, manifiesta signos y síntomas que, en su conjunto, expresan la máxima respuesta posible de su organismo ante la agresión sufrida.

Dimensiones

Se analiza la prevalencia, de hipertensión pulmonar en el paciente críticamente enfermo la cual la proporción de individuos en el periodo de tiempo con respecto al número total de sujetos estudiados

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva?

El conocimiento de dicha prevalencias permitirá optimizar tanto la vigilancia como el abordaje diagnóstico-terapéutico de los pacientes con hipertensión pulmonar ingresados a la unidad de terapia intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur

JUSTIFICACIÓN.

Este es un trabajo metodológicamente tiene como objetivo determinar la hipertensión arterial pulmonar en la terapia intensiva así como determinar su influencia en los días de estancia en terapia intensiva y los días de ventilación mecánica.

Esta acción nos permitirá además del conocimiento académico, planificar acciones médicas y administrativas en la UCI. Para mejorar la calidad de la atención del paciente grave.

OBJETIVO

Principal: Determinar la prevalencia de hipertensión pulmonar en el paciente críticamente enfermo.

Secundarios: Determinar su influencia en los días de estancia en terapia intensiva y los días de ventilación mecánica.

HIPOTESIS: Por ser un estudio retrospectivo y transversal no se establece una hipótesis

DISEÑO

Observacional

Descriptivo.

Retrospectivo.

No aleatoria.

Abierto.

Observacional.

Retrolectivo.

Retrospectivo.

MATERIALES Y METODO.

Universo del estudio

Pacientes críticamente enfermos ingresados a la terapia intensiva de la Fundación Clínica Medica Sur.

Tamaño de la muestra.

Todos los pacientes críticamente enfermos que ingresaron al departamento de medicina sur del 1ero de enero de 2012 al 30 de Diciembre del 2013.

Muestreo

No probabilístico

Criterios de Selección:

Pacientes con hipertensión pulmonar ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur en el periodo 1ero de enero de 2012 al 30 de Diciembre del 2013.

Criterios de Inclusión.

Criterios de inclusión : Todo paciente con hipertensión arterial pulmonar ingresado a la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur en el periodo 1ero de enero de 2012 al 30 de Junio del 2013.

Criterios de exclusión.

Criterios de exclusión. Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación.

Pacientes cuyo expediente clínico no cuente con la información requerida para el estudio

Definición de variables.

Variable	Tipo	Unidad
Sexo	Nominal dicotómica	Masculino o femenino
Edad	Cuantitativa	Años
Diagnostico de ingreso	Nominal	Padecimiento clínico
Días de estancia en la UCI	Cuantitativa	Días
Días de ventilación mecánica	Cuantitativa	Días
Comorbilidades	Nominal	Padecimientos previos
Hipertensión Arterial Pulmonar	Nominal	Si o No

Descripción de procedimientos.

Se seleccionaron los expedientes del archivo clínico de la Fundación Clínica Medica Sur. Correspondientes al área de terapia intensiva, comprendidos entre el 1 de enero del 2012 al 30 de Diciembre del 2013, se vació la información de los expedientes los cuales se encontraban completos, una vez vaciada la información de los expedientes será vaciada en hojas de recolección de datos y en una base de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- En el caso de variables continuas fueron calculadas la media \pm DE. Las diferencias entre más de dos grupos se evaluaron utilizando análisis de varianza. La prueba de X^2 o exacta de Fisher fueron usadas para variables categóricas. Para el análisis de correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según la distribución de las variables. Se realizó un análisis de concordancia inter e intra observador, utilizando el coeficiente de correlación intra clase para variables dimensionales continuas.
- Para todas las pruebas estadísticas se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$ utilizando una hipótesis bidireccional.
- Se utilizó el programa estadístico SPSS Statistics 17 (,USA).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- La búsqueda a través de PubMed / Medline comenzó en el mes de enero del 2012 con la finalidad de encontrar la literatura existente en relación a la incidencia de hipertension pulmonar en el paciente critico; los términos de búsqueda incluyeron:
 - Pulmonary arterial hypertension
 - Pulmonary hypertension in critically ill

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

HUMANOS

- La sustentante de la tesis, el asesor y el revisor como responsables directos de la realización del estudio y revisión del contenido con sustento científico.

MATERIALES

- Expedientes clínicos de la base de registros clínicos del archivo clínico de la Fundación Clínica Médica Sur.
- Hoja de registro para cada paciente.
- Computadora personal.
- SPSS versión 17 .

FINANCIEROS

- No se requirieron recursos financieros para este estudio de revisión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

La presente tesis se realizó a través de un estudio retrospectivo y observacional por lo que no fue posible obtener los consentimientos informados de los pacientes incluidos. La información recolectada de los expedientes clínicos se mantuvo siempre en el anonimato.

"Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud".

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, fueron internados en la unidad de terapia intensiva de la institución 430 enfermos; los diagnósticos primarios más frecuentes incluyeron sepsis (47%), insuficiencia respiratoria (6%), enfermedad cardíaca (8%), trastornos gastrointestinales (6%), insuficiencia renal (10%), oncológico (1%), trastornos neurológicos (4%), complicaciones de hepatopatías crónicas (4%), complicaciones diabéticas (6%) y trastornos asociados con fármacos o con el consumo de alcohol (8%).

En 327 enfermos (76%) se dispuso de ecocardiografía en los primeros 2 días del internamiento. En comparación con los pacientes en quienes no se efectuó ecocardiograma, los primeros fueron de más edad (61 años frente a 57 años; $p < 0.001$), con mayor frecuencia fueron mujeres (52% frente a 43%; $p = 0.002$) y tuvieron un índice sin ajuste de mortalidad más alto (28% respecto de 19%; $p = 0.001$). (**Fig.6**)

En 205 de los 327 ecocardiogramas (63%), se dispuso de información sobre la velocidad del flujo de RT y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En general, el 28% de los pacientes (92 de los 327) presentó HP mientras que el 42% (86 de 205) de los enfermos aptos para el estudio tuvo HP. Las características basales y los diagnósticos en el momento del internamiento fueron semejantes en los pacientes con HP y sin HP. Solo el

6% de los enfermos tenía diagnóstico previo de HP.

El 50% de los pacientes tenía hipertensión sistémica; el 26%, enfermedad coronaria; el 20%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; el 15%, signos de insuficiencia cardíaca congestiva; el 16% estaba inmunosuprimido; el 20% presentaba enfermedad renal crónica y el 5%, enfermedades pulmonares intersticiales. (**Tabla.1,2,3**)

El 2% de los 205 enfermos (n = 21) fue sometido a cateterismo del corazón derecho durante el internamiento (3 sujetos con HP y 2 enfermos del grupo control). El intervalo promedio entre el ecocardiograma y el cateterismo fue de 10 días. El flujo de RT ≥ 3 m/s se asoció con un valor predictivo positivo para la detección de HP (presión media en la arteria pulmonar ≥ 25 mm Hg) del 91%, mientras que el valor predictivo negativo fue del 20%. Se comprobó una correlación moderada entre las presiones sistólicas en la arteria pulmonar estimadas y medidas (r = 0.65; p = 0.002).

El 23% de los enfermos (n = 29) con HP y el 13% (n = 22) de los sujetos del grupo control presentaron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (< 50%; p = 0.019). Las variables que se asociaron con la HP incluyeron la menor presión parcial de oxígeno arterial (p = 0.01) y la menor concentración de bicarbonato (p = 0.04). Asimismo, los niveles más altos del péptido natriurético cerebral tendieron a asociarse con la HP (p = 0.07).

La utilización de vasodilatadores pulmonares (n = 12 enfermos; 11 tratados lloprost) se vinculó significativamente con la HP-D (p < 0.001). Entre los códigos diagnósticos, solo aquel correspondiente a embolismo pulmonar predijo significativamente la HP (HP en el 71% de los pacientes con

embolismo pulmonar en comparación con un 40%, entre los enfermos sin embolismo pulmonar; $p = 0.005$). El SDRA tendió a asociarse con la HP (el 28% de los enfermos con SDRA tuvo HP diagnosticada en el estudio Doppler en comparación con el 43% de los pacientes sin SDRA; $p = 0.14$). La ventilación mecánica asistida, la terapia de reemplazo renal y la utilización de vasopresores no predijeron la HP en el estudio Doppler. (**Tabla 4**)

En los modelos de regresión logística, se incluyeron la edad, el sexo, la fracción de eyección reducida, el antecedente de enfermedad pulmonar intersticial, la concentración de bicarbonato más baja y el diagnóstico de embolismo pulmonar. En los modelos finales, la fracción de eyección disminuida, la concentración sérica baja de bicarbonato y el diagnóstico de embolismo pulmonar permanecieron como factores predictivos de HP.

En el análisis de variables únicas, la edad ($p < 0.001$), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($p = 0.049$), la enfermedad pulmonar intersticial ($p = 0.003$), la HP ($p = 0.039$), los niveles séricos más altos de la creatinina ($p = 0.004$), el recuento más bajo de plaquetas ($p < 0.001$), el diagnóstico de sepsis ($p = 0.005$), la terapia de reemplazo renal ($p = 0.002$), la ventilación asistida ($p < 0.001$) y la utilización de vasopresores ($p < 0.001$) o de vasodilatadores pulmonares ($p = 0.008$) fueron factores significativamente asociados con la mortalidad intrahospitalaria. (**Fig.7**)

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier revelaron una evolución significativamente más desfavorable en los enfermos con HP ($p = 0.05$). (**Fig.**

8) En los modelos que incluyeron la edad, el sexo y el antecedente de

enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de enfermedad pulmonar intersticial, la HP, la fracción de eyección reducida, la concentración más alta de creatinina, el recuento plaquetario más bajo, el diagnóstico de sepsis, la terapia de reemplazo renal, la ventilación mecánica asistida y la utilización de vasopresores, la HP siguió siendo un factor predictivo significativo de la mortalidad (HR: 1.59; $p = 0.036$).

DISCUSION

Según los hallazgos del presente estudio, la HP es bastante frecuente en los pacientes en general, internados en UCI; la incidencia fue del 28% cuando el trastorno se definió en presencia de una velocidad de flujo de RT ≥ 3 m/s (que corresponde a una presión arterial pulmonar sistólica ≥ 40 mm Hg). Se destaca que la HP referida en el trabajo identifica a la HP arterial y venosa. La HP se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, incluso después de considerar diversos factores de confusión. Una baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el diagnóstico de embolismo pulmonar fueron factores predictivos significativos de HP. La velocidad promedio del flujo de RT de 2.88 m/s fue sustancialmente más alta que la que suele registrarse en los pacientes menos graves y sugiere que el trastorno es frecuente en los enfermos en estado crítico.

La HP es una complicación frecuente de ciertas enfermedades que motivan la internación en UCI, tales como el SDRA y el embolismo pulmonar; en cambio, existe poca información sobre la prevalencia de HP en los enfermos en general de las UCI.

Si bien la baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el diagnóstico de embolismo pulmonar fueron los factores que mejor predijeron la HP, solo una minoría de los pacientes de la presente investigación presentó dichas enfermedades, de manera tal que otros trastornos, aún no identificados, también parecen predisponer a la HP. Aunque se conoce bien la asociación entre la presión parcial de oxígeno arterial baja y la HP, como reflejo de la

vasoconstricción pulmonar mediada por la hipoxia, en la gran mayoría de los sujetos del estudio no se dispuso de valores de gases en sangre, de manera que no se pueden establecer conclusiones al respecto. Sin embargo, la observación de que los niveles bajos de bicarbonato en suero se correlacionan con la HP coincide con los hallazgos de otros estudios. Por ejemplo, en un modelo canino se comprobó que la acidosis metabólica se asocia con un aumento de la presión pulmonar arterial y con disminución del volumen sistólico del ventrículo izquierdo.

Para un subgrupo de enfermos, se dispuso de cateterismo del corazón derecho; los datos indican que la HP refleja en forma confiable la presión media en la arteria pulmonar en los pacientes en estado crítico. La HP se asoció con un valor predictivo positivo del 90%. No obstante, la ausencia de un mayor flujo de RT no descartó la HP; de hecho, el valor predictivo negativo fue bajo. En general, la presión sistólica en la arteria pulmonar, estimada con ecocardiografía, se correlaciona bien con las mediciones invasivas. Aun así, los resultados no son aplicables a la totalidad de los enfermos en UCI.

CONCLUSION

Los pacientes internados en UCI es un trastorno relativamente frecuente. No obstante, por el momento, parece ser prematuro considerar la terapia empírica para la HP-D en función de los hallazgos observados.

BIBLIOGRÁFIA

1. **Peacock AJ.** Clinical features. En: Peacock AJ RL, editor. Pulmonary circulation: diseases and their treatment. Londres: Edward Arnold 2004: 73-88.
2. **Musset D, Maître S.** Imaging of pulmonary hypertension. En: Humbert M, Lynch III J, editores. Pulmonary hypertension. Nueva York: Informa Healthcare USA, INC 2009: 95-121.
3. **Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493-2537.
4. **Escribano Subias P, Barbera Mir JA, Suberviola V.** Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2010;63:583-596.
5. **Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, Klarich KW.** Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. Mayo Clin Proc. 2000;75:24-29.
6. **Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM.** Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Br J Rheumatol. 1997;36:239-243.
7. **Chemla D, Castelain V, Provencher S, Humbert M, Simonneau G, Herve P.** Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. Chest. 2009;135:760-768.

- 8. Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG, et al.**
Accuracy and precision of 3 echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest*. 2010; 45: 125-129
- 9. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE.** Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-2802.
- 10. Mertens LL, Friedberg MK.** Imaging the right ventricle-current state of the art. *Nat Rev Cardiol* 2010; 34:3546-3567
- 11. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al.** Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 43-54.
- 12. Steen V, Chou M, Shanmugam V, Mathias M, Kuru T, Morrissey R.** Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest*. 2008;134:146-151.
- 13. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al.** Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010;122:156-63.
- 14. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A.** A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
- 15. Casserly B, Klinger JR.** Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:269-287.
- 16. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al.** Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*

2008;371:2093-2100.

17. **Delgado JF.** The right heart and pulmonary circulation (III): the pulmonary circulation in heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:334-345.
18. **Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537
19. **Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF.** Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-752.
20. **Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M.** Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-758.
21. **Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E.** Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-164.
22. **Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, et al.** "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:219-224.
23. **Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggarr R, Belperio JA, Ross DJ, et al.** Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;102:1305-1310.

24. **Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD.** Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715-721.
25. **Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggar R, Lynch JP III, Ardehali A, et al.** Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2153-2159.
26. **Cottin V, Le PJ, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al.** Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105-111.
27. **Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, Dickele MC, Grange D, Weitzenblum E.** Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis.* 1987;71:419-429.
28. **Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasiński T, Miskiewicz Z, Zielinski J.** Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989;2:856-860.
29. **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.
30. **Agusti AG, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1990;97:268-275.
31. **Barberà JA, Peinado VI, Santos S.** Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
32. **Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG.** Long-term treatment of

- chronic obstructive lung disease by Nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988;1:716-720.
- 33. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R.** Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347: 436-440.
- 34. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Rodriguez-Roisin R, Roca J, et al.** Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270-278.
- 35. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A.** Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD: an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:386-390.
- 36. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A.** A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol.* 2006;44:372-376.
- 37. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, et al.** Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008;31:759-764.
- 38. Stolz D, Rasch H, Linka A, Valentino MD, Meyer A, Brutsche M, et al.** A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619-628.
- 39. Archer SL, Mike D, Crow J, Long W, Weir EK.** A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109:750-755.
- 40. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al.** Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-428.
- 41. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al.** Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary

hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360: 895-900.

42. **Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, et al.** Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600-607.
43. **Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA.** Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:897-899.
44. **Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, et al.** Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007;29:713-719.
45. **King TE Jr, Behr J, Brown KK, Du Bois RM, Lancaster L, De Andrade JA, et al.** BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: 75-81.

TABLAS Y FIGURAS

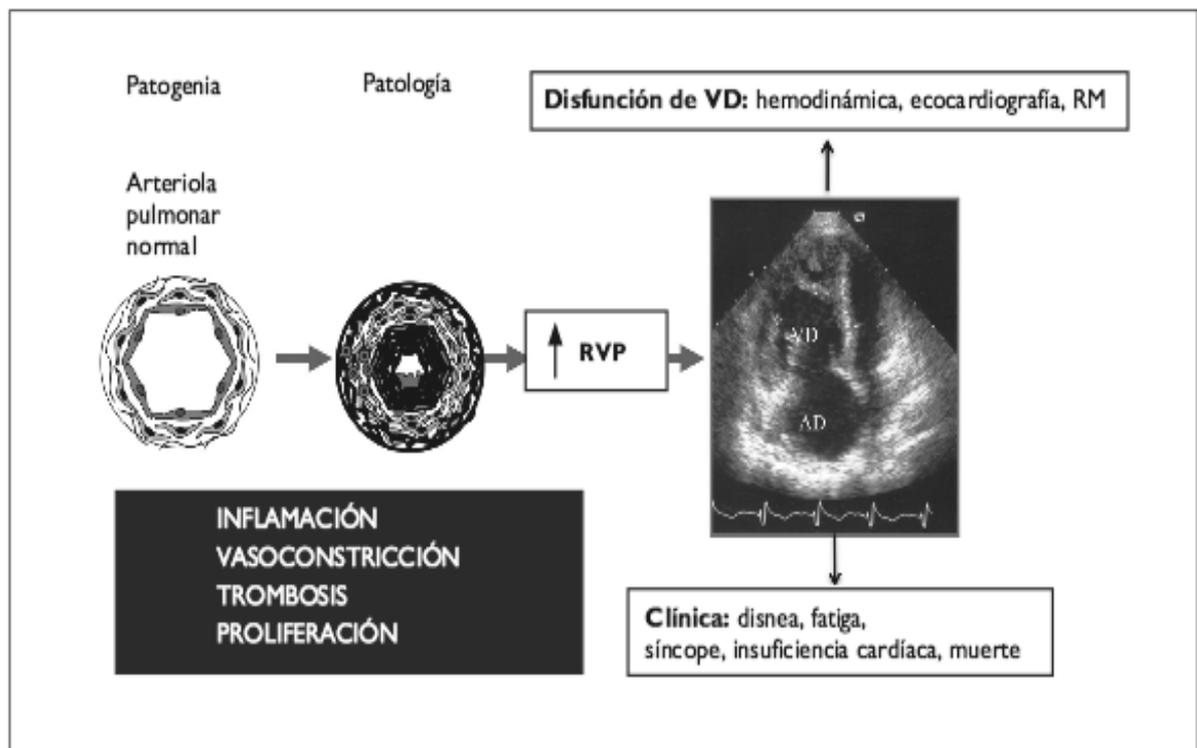


Fig.1 Remodelado vascular y progresión de la enfermedad. AD: aurícula derecha; RM: resonancia magnética; RVP: resistencias vasculares pulmonares; VD: ventrículo derecho.

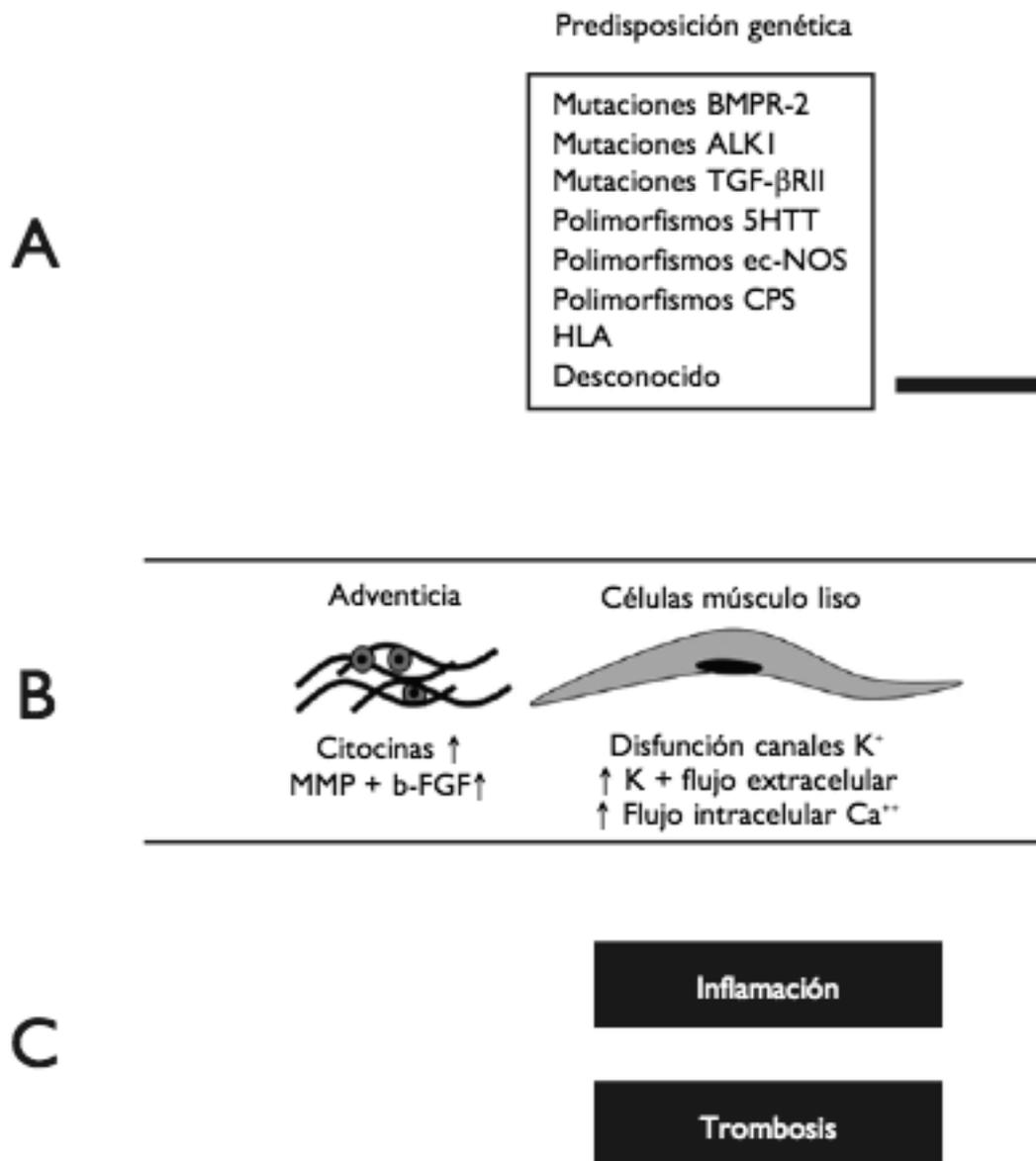


Fig. 2. A: Representación esquemática de las posibles influencia genética en las arteriolas pulmonares de la HAP. B: Cambios biopatológicos que afectan las plaquetas circulantes. C: Remodelado obstructivo de una arteriola pulmonar.

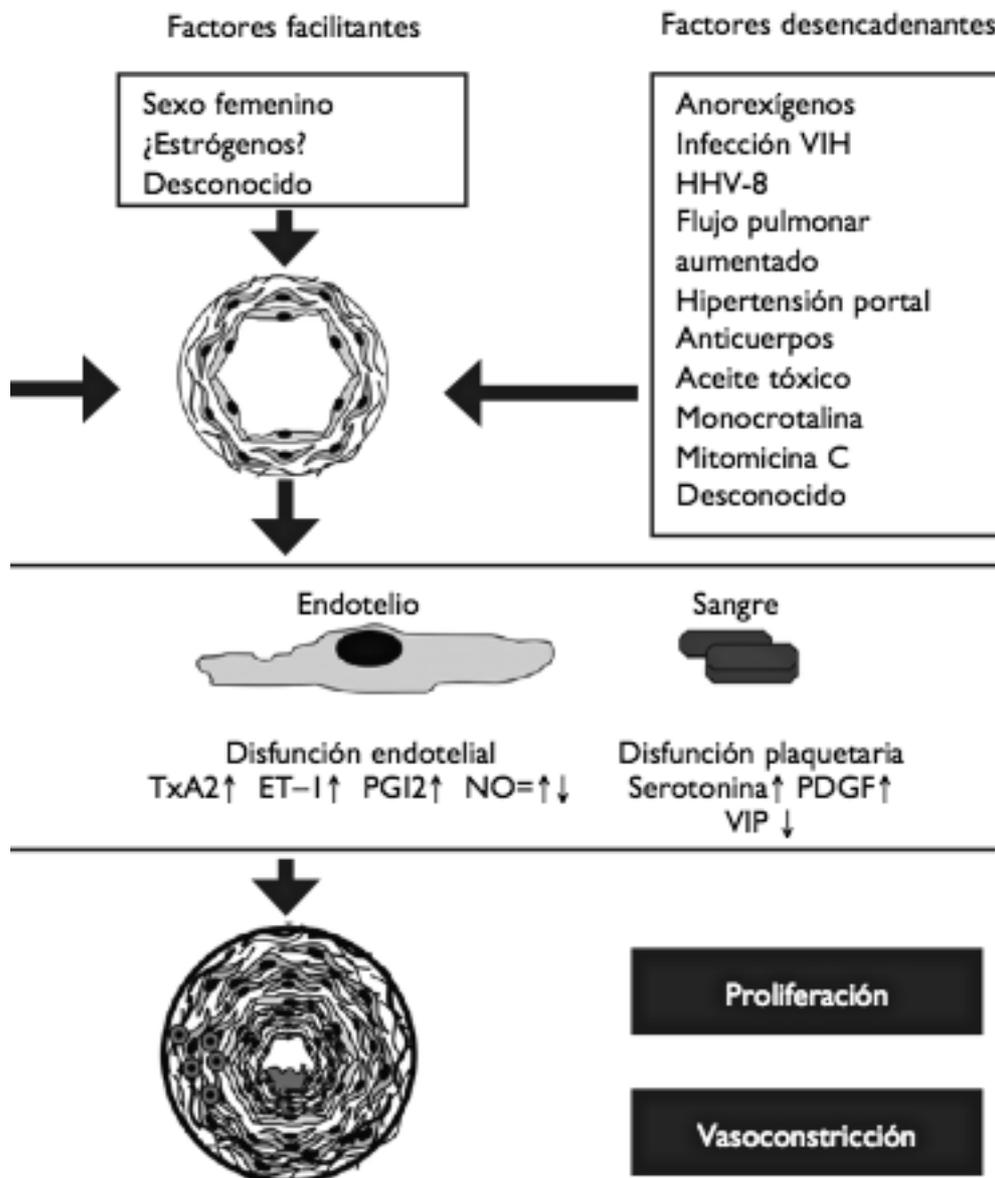


Fig. 3. Mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial pulmonar. B-FGF: factor de crecimiento básico derivado del fibroblasto; ET-1: endotelina1; MMP: matriz de PGI2: prostaciclina; TxA2: tromboxano A2; VIP: péptido vasoactivo intestinal.

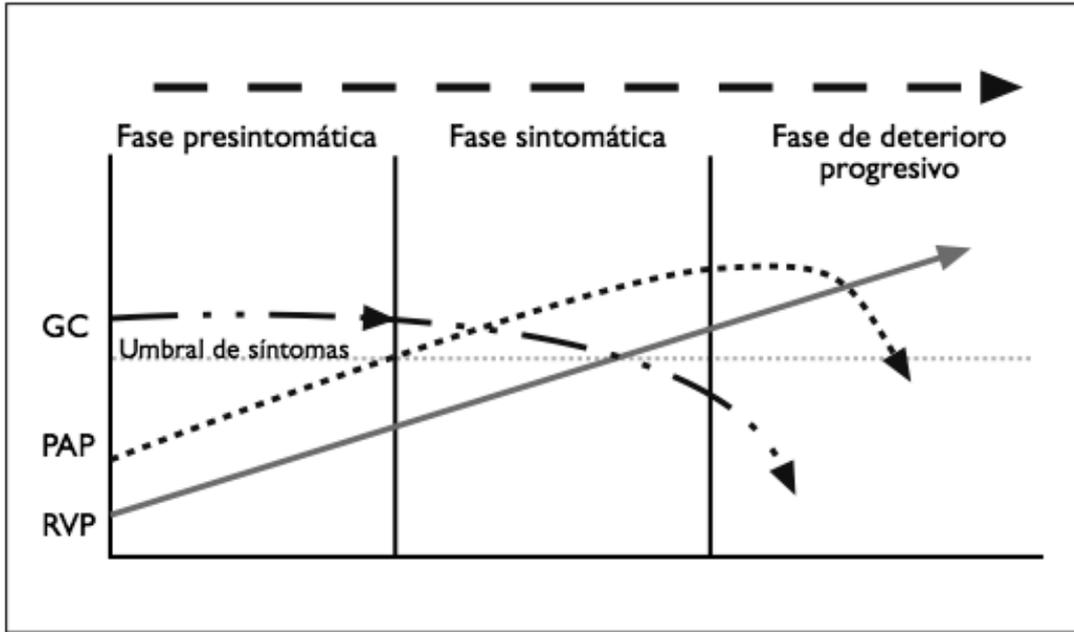


Fig. 4. Historia natural de la hipertensión pulmonar

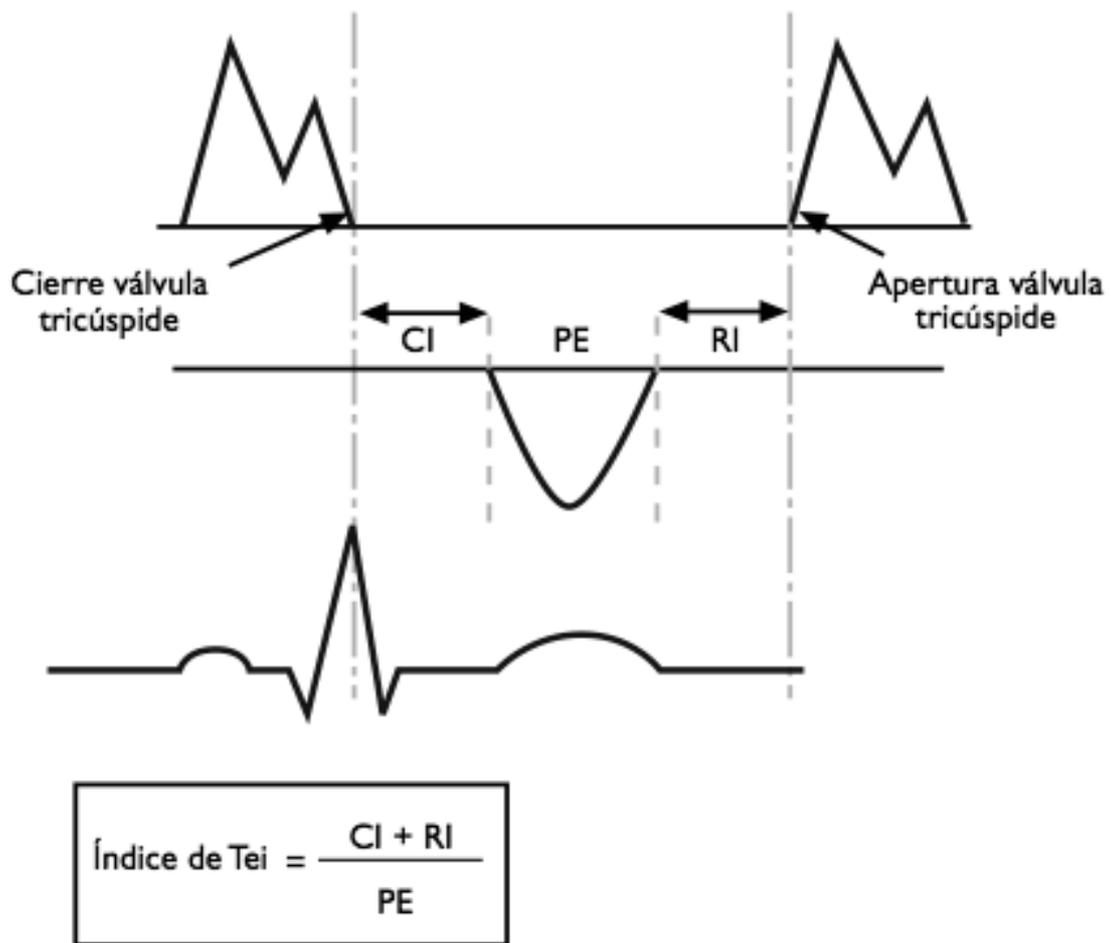


Fig. 5. Cálculo del índice de Tei. CI: Contracción isovolumétrica; RI: Relajación isovolumétrica; PE: Período eyectivo.

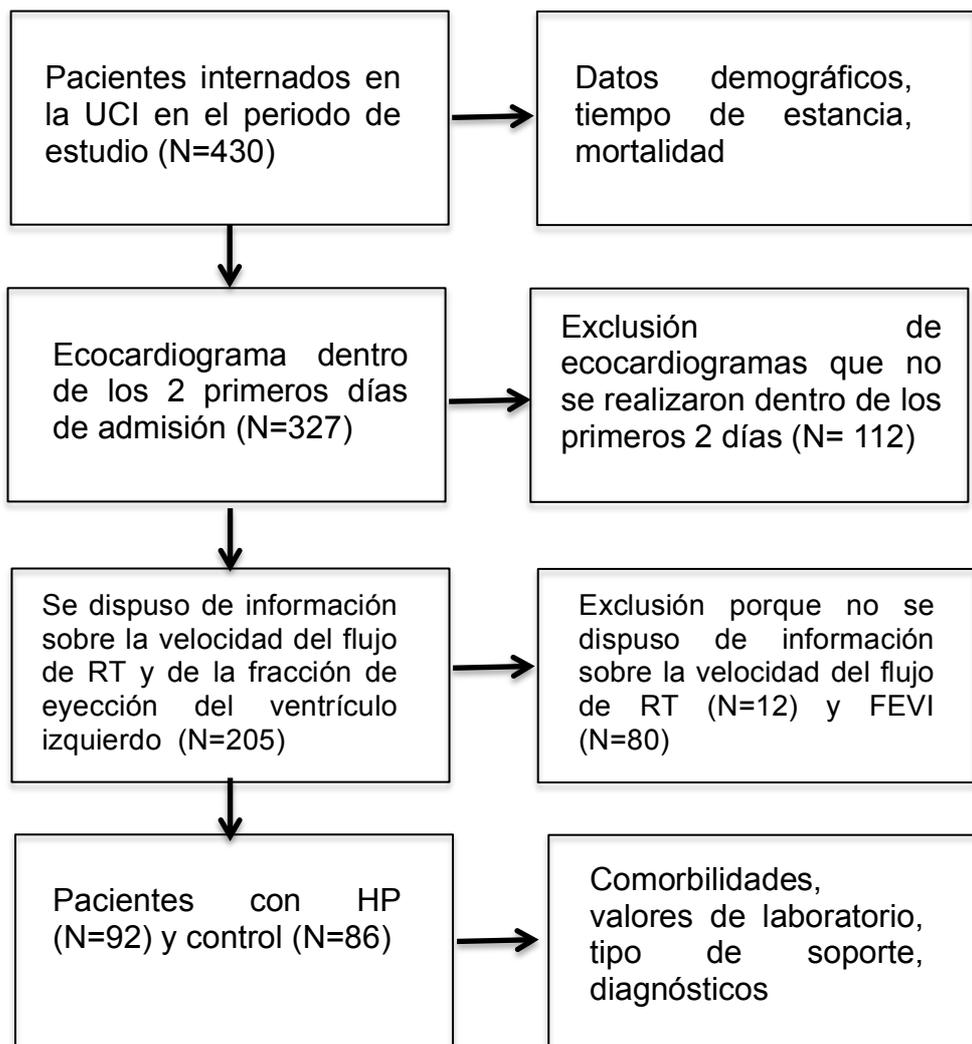


Fig. 6. Diagrama de flujo del estudio de la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en la unidad de terapia intensiva.

Tabla 1. Variable clínicas y comorbilidades asociadas a hipertensión arterial pulmonar

COMORBILIDAD	Univariado	Regresión multivariable	
	Valor de <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>
FEVI baja	0.019	2.21 (1.19-4.12)	0.012
EPOC	0.31		
Enfermedad pulmonar intersticial	0.18		
Enfermedad coronaria	0.92		
Hipertensión arterial sistémica	0.12		
Falla cardíaca congestiva	0.56		
Enfermedad renal crónica	0.74		
Inmunosupresión	0.65		

FEVI. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IC. Índice de confiabilidad. OR. Odds ratio. FEVI baja es < 50%

Tabla 2. Variables clínicas asociadas a hipertensión arterial pulmonar

ANORMALIDADES EN EL LABORATORIO	Univariado	Regresión multivariable	
	Valor de <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>
Ph bajo	0.58		
PaO2 bajo	0.01		
Conteo plaquetario bajo	0.69		
Creatinina sérica elevada	0.89		
Bicarbonato bajo	0.04	6.92 (1.00-48.0)	0-050
BNP elevado	0.07		

FEVI. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IC. Índice de confiabilidad. OR. Odds ratio. Ph bajo < 7.2, PaO2 bajo <60 mmHg. Plaquetas bajas <100,000, Bicarbonato bajo < 18mmOI. BNP Péptido natriurético cerebral.

Tabla 3. Variables clínicas asociadas a hipertensión arterial pulmonar

DIAGNOSTICO DE INGRESO	Univariado	Regresión multivariable	
	Valor de <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>
SIRA	0.14		
Tromboembolia pulmonar	0.005	4.28 (1.59-11.05)	0.004
Infarto agudo al miocardio	0.44		
Sepsis	0.38		

SIRA. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. IC. Índice de confiabilidad. OR. Odds ratio.

Tabla 4. Variables clínicas y comorbilidades asociadas a mortalidad

VARIABLES CLINICAS	Univariado	Regresión Cox multivariable	
	Valor de <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>
Edad	< 0.001	1.03 (1.01-1.05)	<0.001
Hipertensión pulmonar	0.039	1.59 (1.03- 2.44)	0.036
FEVI baja	0.059	1.62 (0.97-2.72)	0.067
Conteo plaquetario bajo	< 0.001	0.38 (0.22-0.75)	<0.001
Uso de vasopresores	< 0.001	1.96 (1.11-3.43)	0.019
Ventilación mecánica	< 0.001	2.65 (1.13-6.22)	0.026

FEVI. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. FEVI baja <50%. IC. Índice de confiabilidad. OR. Odds ratio. Plaquetas bajas <100,000.

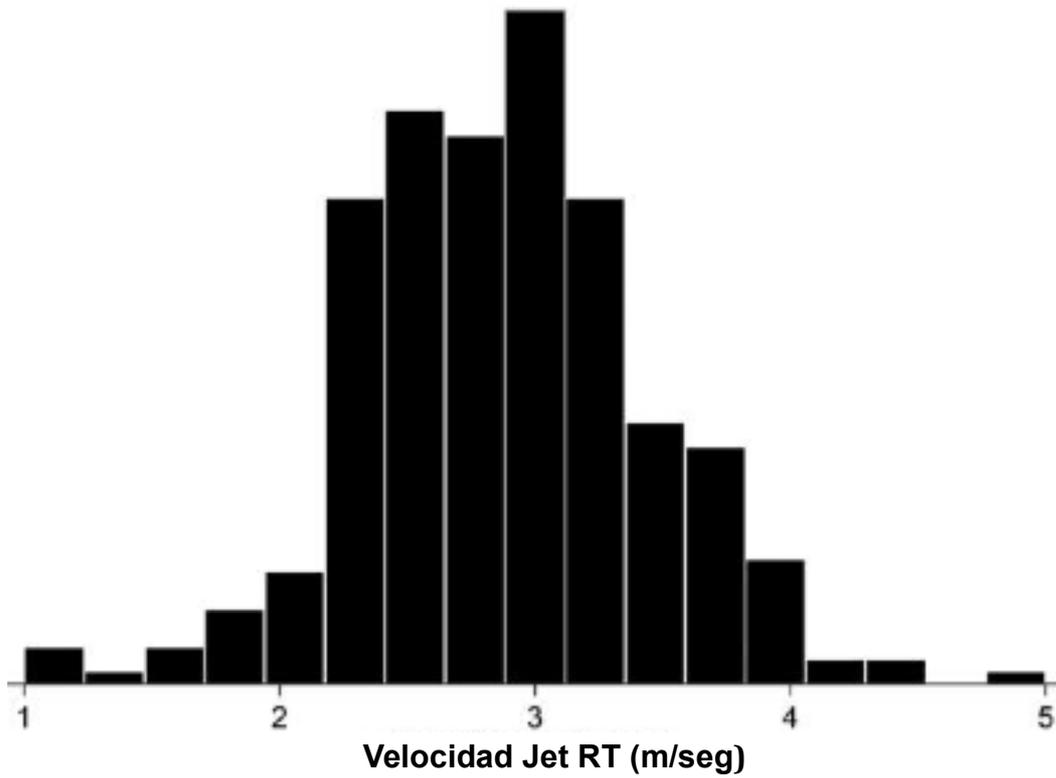


Fig. 7. Distribución de la velocidad jet regurgitante de la válvula tricúspide (RT) en la población de la unidad de cuidados intensivos. Media de la velocidad Jet RT = 2.88 ± 0.57 m/seg; mediana velocidad Jet RT = 2.80 m/seg.

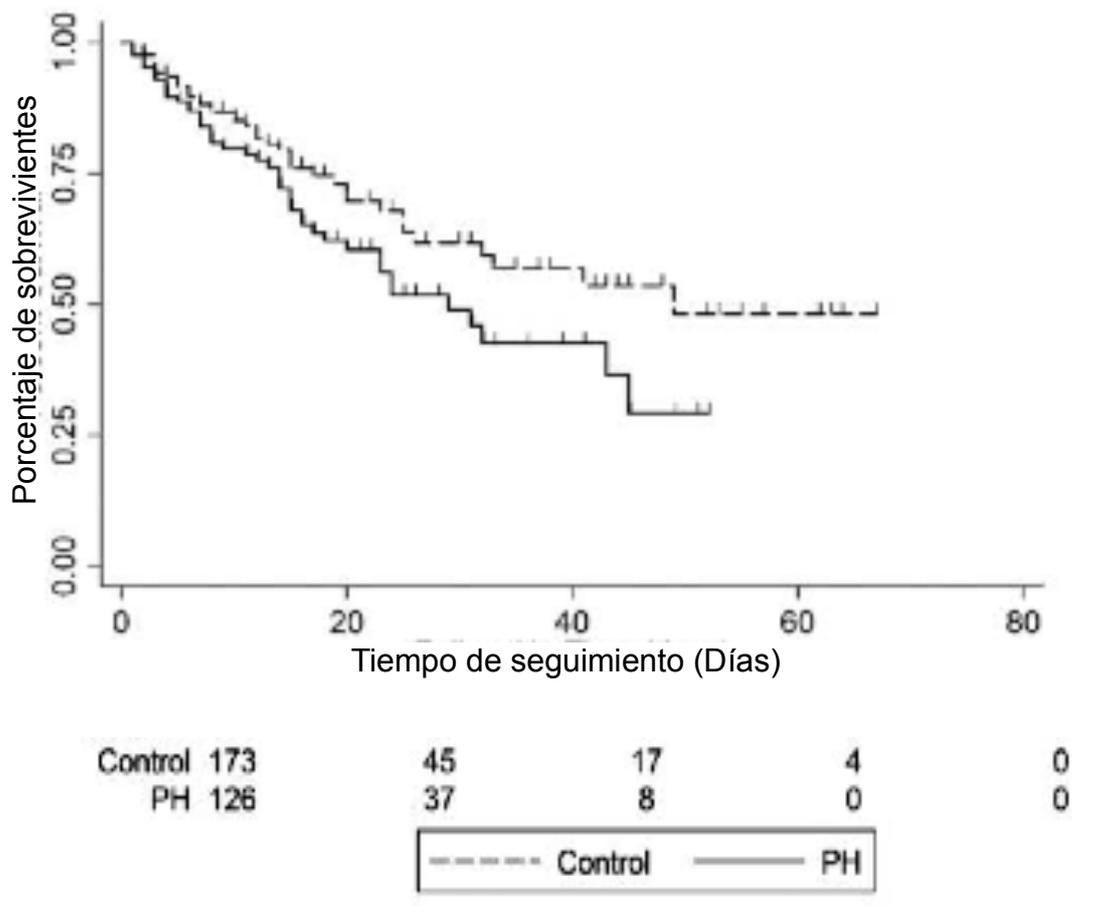


Fig. 8. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia de aquellos con Ph y con control. Tiempo de supervivencia calculada desde fecha de ingreso hasta alta hospitalaria o muerte.