



## Estudio etiológico sistemático de una población de pacientes con hipertensión pulmonar

Raquel Ridruejo,<sup>1</sup> Isaac Pascual,<sup>2</sup> Pedro Serrano,<sup>2</sup> Miguel Ángel Suárez,<sup>1</sup> Begoña Zalba,<sup>1</sup> Beatriz Puisac,<sup>3</sup> María Pilar Ribate<sup>3</sup>

**RESUMEN.** La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad poco frecuente y conocida, pero de elevada morbimortalidad. Presenta etiologías y comorbilidades diversas, por lo que es valorada por múltiples especialidades, lo que dificulta que existan expertos en el tema y la realización de estudios sistemáticos que lleven al origen de la patología. Planteamos un estudio sistemático, siguiendo las guías de práctica clínica actuales, de pacientes menores de 75 años diagnosticados de HTP severa (PAPs > 60 mmHg) mediante ecocardiografía desde enero 1995 a agosto 2007 en el área 3 del Servicio Aragonés de Salud. Recogemos 58 casos de HTP severa a los que en una primera entrevista se les atribuye un diagnóstico de sospecha en base a los datos clínicos hasta ese momento. Posteriormente se les realizan las pruebas diagnósticas recomendadas por las guías y en una segunda entrevista se informa de los resultados y se da un diagnóstico definitivo de su HTP si se ha conseguido. Se obtuvo diagnóstico final en 54 pacientes (93.1%) y no fue posible en 4 (6.9%). En 41 ocasiones (70.7%) se confirmó la sospecha inicial, mientras que en 17 casos (29.3%) el diagnóstico final fue diferente al inicial. La etiología más frecuente fue la asociada a enfermedades de corazón izquierdo sobre todo valvulopatías con el 50% de los casos.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar, etiología, diagnóstico, guías de práctica clínica, mutaciones BMPR2.

**ABSTRACT.** Pulmonary hypertension (PHT) is an unusual and unknown illness but with high morbi-mortality. It shown different etiology and comorbidity so it's studied by many specialities, this is a reason for existing experts about this pathology and a lot of complementary test for doing a correct diagnosis. We suggest a systematic study, following the actual practical clinical guidelines, about patients less than 75 years old with severe PHT (PBPS > 60 mmHg) with echocardiography from January 1995 through August 2007 in area 3 of Aragones Health Service. We compiled 58 cases of severe PHT with suspected diagnosis based only in clinical details. Later we realize tests recommended in guidelines and in a second interview we report the results and give them a definitive diagnosis if we would have achieved it. In 54 patients we had a final diagnosis (93.1%) and it wasn't possible in 4 (6.9%). In 42 cases (70.7%) was confirmed the initial suspect, but in 17 patients (29.3%) the final diagnosis was different than the initial. The more frequent etiology was PHT associated to left heart illness, mainly valve disease in 50% of them.

**Key words:** Pulmonary hypertension, etiology, diagnosis, practical clinical guidelines, BMPR2 mutations.

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) es el estado de la circulación pulmonar producido por «ciertas enfermedades» que originan un aumento del tono vasomotor, y de la resistencia vascular pulmonar, y dan lugar a una elevación

de la presión sistólica en arteria pulmonar (PAPs) > 35 mmHg o de la presión media de arteria pulmonar > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg con el esfuerzo.<sup>1</sup>

Se trata de una patología poco conocida, con reducida incidencia y prevalencia en la población, pero de mal pronóstico en términos de calidad de vida y morbimortalidad.<sup>2</sup>

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

Por todo ello nos planteamos realizar un estudio diagnóstico etiológico sistemático, según las guías de práctica clínica aceptadas internacionalmente,<sup>3-5</sup> de todos los pacientes menores de 75 años diagnosticados de hiperten-

<sup>1</sup> Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

<sup>2</sup> Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

<sup>3</sup> Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Universidad de Zaragoza.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Raquel Ridruejo

Paseo Calanda Núm. 57 4ºA 50010 Zaragoza. España.

Teléfono: 653271398

Correo electrónico: raquel.ridruejo@gmail.com

sión arterial pulmonar severa (PAPs > 60 mmHg) mediante ecocardiografía entre enero de 1995 y agosto de 2007, en el Área de salud Nº 3 del Servicio Aragonés de Salud.

Así como evaluar el rendimiento en la práctica clínica habitual de dicho estudio, en términos de porcentaje de pacientes con diagnóstico etiológico demostrado respecto a la sospecha inicial.

## PACIENTES Y MÉTODOS

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

Para nuestro trabajo, se incluyeron todos aquellos pacientes con PAPs estimada > 60 mmHg (elegimos este umbral, por considerar que cifras inferiores podrían ser fruto de la variabilidad individual en la realización de la ecocardiografía e inducir a error. Así pues, un punto de corte relativamente elevado nos minimiza el número de falsos positivos). De ellos se seleccionaron los que a fecha de 1 de junio de 2006 continuaban vivos, con una edad inferior a 75 años, y tras entrevista telefónica aceptaban ser incluidos en nuestro estudio.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que el seguimiento telefónico era imposible de realizar, los que, a pesar de haber sido diagnosticados en el hospital, su historia clínica no estuviera disponible y los fallecidos a fecha de junio de 2006, cuando se inician las entrevistas con los pacientes que aceptan el estudio.

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

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

A partir del 1 de junio de 2006, se comenzó a realizar entrevistas clínicas a los pacientes que aceptaron telefónicamente la inclusión en el estudio. En dicha entrevista se recopilaban datos clínicos actualizados del paciente, se explicaban los objetivos del estudio, las distintas pruebas a realizar y se obtenía consentimiento informado de las mismas. Asimismo se establecía un diagnóstico de sospecha etiológica de la HTP en base a los datos existentes hasta ese momento o según la orientación expresada en su historia clínica. Las pruebas se detallan a continuación: 1) *Electrocardiograma*; 2) *Radiografía de tórax*; 3) *Análisis completa*: hemograma, bioquímica, coagulación, serologías virales, autoanticuerpos y gasometría arterial; 4) Estudio genético: Se estudiaron posibles mutaciones contenidas en el gen que codifica la proteína BMPR2 en el brazo corto del cromosoma 2q 31-32, que son las que con más frecuencia se han asociado a HTP. Dicho gen está compuesto por 13 exones o regiones codifican-

tes, en el que se han descrito hasta 144 mutaciones diferentes que alteran la secuencia génica.<sup>6</sup> En este estudio se analizan los 13 exones, utilizando las muestras de pacientes con HTP idiopática o familiar. No se analizaron las muestras de otras etiologías ni mutaciones en otros genes por el excesivo coste económico, unido a la baja probabilidad de encontrar mutaciones que, según distintos estudios, muestran el resto de causas de HTP.<sup>7</sup> La extracción de DNA a partir de sangre periférica se realizó mediante el procedimiento «Salting out» (Miller et al, 1988)<sup>8</sup> con una modificación realizada por Müllenbach et al, 1989).<sup>9</sup> Posteriormente se realizó cuantificación de DNA, amplificación mediante PCR, electroforesis en geles de agarosa, purificación y secuenciación. Una vez secuenciado, se comparan las bases del DNA estudio con la secuencia normal del gen BMPR2 que se sacó de la base de datos Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>), con el número de referencia NM\_001204.3; 5) Función respiratoria con estudio de difusión de CO (DLCO) y test broncodilatador; 6) TAC torácico; 7) Gammagrafía de ventilación-perfusión; 8) Cateterismo de cavidades derechas, test de vasorreactividad, Doppler de extremidades inferiores, arteriografía, ecografía abdominal u otras pruebas si se consideraban necesarias.

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

Tras un periodo no inferior a 4 meses, en los que se llevaron a cabo las pruebas previstas (todas ellas son voluntarias), se realizó nueva entrevista, en la que se informaba de los resultados y se daba, si era posible, un diagnóstico etiológico definitivo, valorando si coincidía o no con el de sospecha.

El seguimiento termina cuando el paciente completaba el estudio, fallecía, o bien cuando se negaba a continuar ya fuera telefónicamente o por incomparecencia.

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS 11.5. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ . Los datos categóricos fueron analizados con el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según fue lo más adecuado. Si las variables cumplían las condiciones de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov y test de Shapiro-Wilks) y homocedasticidad (igualdad de varianzas, usando test de Levene), se usó el test de la t de Student para comparación de medias, y si no fue así, se usó la U de Mann-Whitney. Para comparar más de 2 grupos independientes, se usó el test de análisis de la varianza (ANOVA). Entre variables cuantitativas se usó el análisis de correlación de Pearson cuando los datos seguían una distribución normal y el de Spearman cuando no lo eran.

## RESULTADOS

De los 400 pacientes recogidos con PAPs > 60 mmHg desde enero de 1995 a junio de 2006, continuaban vivos 121 pacientes. De ellos se seleccionaron los que tenían menos de 75 años, así como todos los que con estos criterios se fueron diagnosticando hasta enero de 2007. El final de la recogida de datos tras las pruebas realizadas se estableció en enero de 2008. De un total de 63 pacientes, se excluyeron 5 pacientes, 3 por no desear participar en el estudio y 2 por tener dificultades para desplazarse al hospital. Finalmente, participaron en nuestro estudio 58 pacientes, 32 mujeres (55.2%) y 26 varones (44.8%) con edad media de  $63.88 \pm 11.88$  años. El 75.9% de los pacientes tenía más de 60 años.

Entre los antecedentes destacaban elevada presencia de pacientes con HTA 56.9% (n = 33) y diabetes 22.4% (n = 13) que contrastaba con bajo porcentaje de fumadores activos 1.7%,<sup>1</sup> aunque más alto de exfumadores 27.6%.<sup>16</sup>

Un 70.7% (n = 41) de la población presentaba una valvulopatía mitral o aórtica no ligera o ambas según los criterios establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología<sup>10</sup> y el 25.9% (n = 15) de los pacientes eran portadores de prótesis valvulares.

Existían otras cardiopatías en 5 casos (3 con miocardiopatía dilatada, 1 con miocardiopatía hipertrófica y 1 con cortocircuito izquierda-derecha).

Como antecedentes neumológicos se detectaron 8.6% pacientes (n = 5), con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 10.3% (n = 6) con enfermedad pulmonar intersticial, 5.2% (n = 3) con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y 6.9% (n = 4) con antecedente de tromboembolismo pulmonar (TEP).

Además había 2 pacientes (3.4%) con enfermedades del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Takayasu; 6.9% (n = 4) con cirrosis (2 de ellos de etiología viral, 1 de etiología alcohólica y otro que quedó sin filiación definitiva) y 15.51% (n = 9) con antecedente de enfermedad tiroidea. De ellos el 88.8% tenía hipotiroidismo (n = 8) en tratamiento hormonal sustitutivo y el otro caso presentaba hipertiroidismo, en tratamiento antitiroideo y estabilizado en el momento del estudio.

Clínicamente en la primera visita presentaban clínica de insuficiencia cardíaca (IC) derecha, congestión sistémica, el 56.9% (n = 33) de los pacientes, y clínica de insuficiencia cardíaca izquierda, congestión pulmonar, el 81% (n = 47) de los pacientes. En total, el 82.8% de los pacientes (n = 48) tenían clínica de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio. Según la clasificación funcional NYHA para la disnea el 17% (n = 10) se encontraba en clase I, el 36% (n = 21) en clase II, el 31% (n = 18) en clase III y el 16% (n = 9) en clase IV. La clínica de IC derecha se asoció de forma significativa con cifras más

elevadas de PAP (p 0.037) y con mayor frecuencia de muerte (p 0.032).

El paciente era seguido habitualmente por el Servicio de Cardiología en el 69% de los casos (n = 40), por el Servicio de Neumología en el 13.8% (n = 8), por Medicina Interna en el 12.1% (n = 7) y por otros en el 5.2% (n = 3) (uno por el Servicio de Enfermedades infecciosas y dos por el Servicio de Digestivo).

En la primera entrevista con los pacientes, tras una revisión exhaustiva previa de su historia clínica, existía una etiología posible o confirmada de su HTP en el 93.1% (n = 54). En el *cuadro 1* se muestran los resultados siguiendo la clasificación clínica de Venecia para HTP.<sup>2</sup>

**Cuadro 1.** Resultados de algunas pruebas realizadas en el estudio de HTP.

Analítica (n = 58)	
• Anemia (Hb < 12 g/dL)	20.7% (n = 12)
• Hiperuricemia (ácido úrico > 5.7 mg/dL)	37 (68.5%)
• Serologías	VIH 1; VHC 4; VHA 1
• Insuficiencia renal (creatinina > 1.1 mg/dL)	29.8% (n = 17)
Ecocardiograma (n = 58)	
• PAP sistólica (mmHg)	63.6 ± 20.46
• PAP sistólica más alta de todos los ecocardiogramas (mmHg)	75.2 ± 19.28
• Diámetro telediastólico del ventrículo derecho (mm)	32.2 ± 5.93
• Tiempo de aceleración pulmonar	74 ± 27.94
• Fracción eyección (%)	56
TAC torácico (n = 47)	
• Normal	41% (n = 19)
• Enf intersticial	13% (n = 6)
• TEP	6% (n = 3)
• Enfisema	6% (n = 3)
• Otros	34% (n = 16)
Función respiratoria	
• Patrones ventilatorios:	
– Normal	31.6% (12)
– Restrictivo	42.1% (16)
– Obstructivo	5.3% (2)
– Mixto	21.4% (8)
• Prueba broncodilatadora (n = 36)	
– Positiva	12 (33.3%)
– Negativa	24 (66.7%)
• DLCO (%) (n = 30)	64.4 ± 21.91
Datos hemodinámicos:	
• PAD (mmHg) (n = 29)	9.4 ± 5.94
• PAP sist (mmHg) (n = 31)	66.5 ± 22.5
• PAP media (mmHg) (n = 31)	42.1 ± 12.81
• PAP enclavada (mmHg) (n = 31)	23.3 ± 9.47
• IC (L/min/m <sup>2</sup> ) (n = 24)	2.4 ± 0.86
• IRVP (U W) (n = 6)	11.27 ± 5.86

A continuación se exponen los resultados de cada una de las pruebas realizadas:

- **Electrocardiograma:** El 50% (n = 29) de los pacientes se encontraban en ritmo sinusal en el inicio del estudio, aunque un 53.4% (n = 31) había presentado fibrilación auricular en alguna ocasión. Los pacientes con hipertrofia ventricular derecha y los pacientes con alteraciones en la repolarización en precordiales derechas se asociaban a mayores valores de PAPs (p 0.018 y p 0.032 respectivamente).
- **Radiografía de tórax:** El hallazgo más frecuente fue el engrosamiento de las ramas pulmonares principales presente en el 90% de los casos.
- **Analítica: (Cuadro 1).** De las determinaciones de hormonas tiroideas realizadas, se observaron alteración en los niveles de TSH en 6 pacientes (10.34%), 3 de ellos con enfermedad tiroidea conocida y en tratamiento hormonal sustitutivo, ya que en las tres ocasiones eran hipotiroideos y en los otros 3 casos se descubrió la alteración durante nuestro estudio. De éstos, en 2 ocasiones eran hipotiroidismo subclínico con TSH elevada pero T3 y T4 en rangos normales y en otra ocasión se trataba de un hipertiroidismo secundario a un gran bocio multinodular intratorácico. Los tres pacientes fueron derivados para estudio a Servicio de Endocrino.

Respecto a los autoanticuerpos los más frecuentemente positivos fueron los antitiroideos: se determinaron en 47 pacientes y se objetivó Ac contra tiroides tiroglobulina positivo en 13 pacientes (27.6%) y Ac contra tiroides microsomal positivo en 8 pacientes (17%). No se observó que los pacientes con enfermedad tiroidea tuvieran estos autoanticuerpos positivos con una frecuencia significativamente mayor respecto a los que no la presentaban (33.3 vs 28.5%).

Otros autoanticuerpos positivos fueron ANA en 5 casos (10.6%), AC contra células parietales 4 casos (8.5%), AC contra gliadina y AC contra cardiolipina 2 casos cada uno (4.25%), C-ANCA, P-ANCA, ENA, Ac contra DNA bicatenario, Ac contra histonas y Ac contra espermatozoides 1 caso cada uno (2.1%).

- **Estudio genético:** Tras explicar el procedimiento, 41 pacientes (70.7%) accedieron a realizarse estudio genético, mediante la firma del consentimiento informado preparado a tal efecto. De todos ellos se realizó la extracción de DNA. Finalmente sólo se realizó el estudio de las mutaciones en el gen BMPR-2 en los pacientes que fueron diagnosticados tras nuestro estudio como etiología idiopática (7 pacientes), familiar (1 paciente), otro paciente inicialmente catalogado como idiopática pero que resultó ser una disección de la arteria pulmonar y otro en el que su patología val-

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

Se encontraron varios polimorfismos ya reportados, aunque ninguno de ellos se ha asociado con una determinada manifestación de la enfermedad. En el paciente N° 10 se encontró el polimorfismo exónico en heterocigosis c. 2811G>A, R937R<sup>11</sup> y en el paciente N° 8 se encontró un polimorfismo intrónico también en heterocigosis c.529+64C>T.<sup>12</sup>

- **Ecocardiograma:** Se realizó un ecocardiograma a todos los pacientes en un periodo no superior a 6 meses antes o después de incluir a nuestros pacientes en el estudio. El número medio de ecocardiogramas realizados por paciente a lo largo de su evolución fue de  $4.36 \pm 2.43$  ecocardiografías (Cuadro 1).
- **TAC torácico:** Se realizó en el 81% de los pacientes (n = 47), de ellos demostró la etiología en el 29.8% (n = 14). Los hallazgos observados se resumen en el cuadro 1. Dentro de los hallazgos denominados como otros se incluyen nódulos pulmonares, bocio intratorácico, un caso de disección de arteria pulmonar o signos de insuficiencia cardíaca.
- **Gammagrafía de ventilación/perfusión y otras pruebas relacionadas con la enfermedad tromboembólica:** Se realizó gammagrafía de ventilación/perfusión en el 56.9% de los pacientes (n = 33). De ellos se detectó probabilidad medio/alta de TEP en el 27.3% de los casos (n = 9), de los cuales se confirmó TEP en 5 ocasiones mediante TAC y/o arteriografía pulmonar. Doppler de EEII fue realizado en 4 ocasiones (6.9%), con hallazgo de trombosis en 2 casos y fue necesaria la realización de arteriografía pulmonar en 4 ocasiones (6.9%), en 2 de ellas confirmó el diagnóstico de TEP y en las otras 2 ayudó a descartarlo.
- **Estudio de función respiratoria con DLCO y test broncodilatador:** Se realizó estudio de función respiratoria en 38 casos (65.5%). De los 20 pacientes restantes (34.5%), 8 no accedieron a su realización, 7 no se presentaron a la cita y 5 no se encontraban en buenas condiciones físicas para realizar la prueba. La capacidad de difusión de CO (DLCO) fue valorada en 30 ocasiones (51.7%), de ellas en el 83.3%<sup>25</sup> de los casos fue inferior al 80% del valor predicho y en un 26.7%<sup>8</sup> fue inferior al 50%. Tras realizar test ANOVA entre DLCO % y los diferentes patrones ventilatorios, se observan diferencias significativas entre el patrón ventilatorio y el porcentaje de difusión de CO, siendo la media de DLCO del patrón restrictivo más baja que el resto de patrones (p 0.044).
- **Cateterismo de cavidades derechas y test de vaso-reactividad:** Se realizó estudio hemodinámico cardíaco



en el 82.8% de los pacientes ( $n = 48$ ). De ellos, la mayoría fueron realizados en el contexto de valoración valvular y/o coronaria y pocos para estudio específico de HTP, de ahí el bajo número de test de vasorreactividad (se realizó en 7 ocasiones (14.6%), de ellas sólo en dos el test resultó positivo (28.6%)). La distribución de las variables hemodinámicas se muestra en el *cuadro 1*. La presión sistólica de la arteria pulmonar fue de media  $63.64 \pm 20.45$  medida por ecocardiograma y de  $66.5 \pm 22.5$  medida en estudio hemodinámico. La correlación entre ambas variables fue de 0.476 ( $p = 0.008$ ). Tras un periodo de seguimiento variable, en el que se realizaron las distintas pruebas anteriormente descritas, se citó de nuevo a los pacientes para una segunda visita (el tiempo medio transcurrido entre las dos visitas fue de  $5.1 \pm 4.4$  meses), en la que se les informó del resultado de las

pruebas realizadas y del origen de su HTP cuando se llegó al diagnóstico de la misma (*Cuadro 2*).

Se obtuvo un diagnóstico final en 54 pacientes (93.1%) y no fue posible en 4 ocasiones (6.9%), 3 de ellos porque no quisieron continuar el estudio, por lo que no se completaron las pruebas y en una ocasión por fallecimiento del paciente. En 41 ocasiones (70.7%) se confirmó la sospecha diagnóstica inicial, mientras que en 17 casos (29.3%) el diagnóstico final fue diferente al inicial.

La etiología de HTP asociada a enfermedades del corazón izquierdo y especialmente la valvular fue la más frecuente, con la mitad de los casos. De ellos presentaban valvulopatía mitral no ligera 20 pacientes (69%), 18 de ellos ya conocidos y 2 diagnosticados durante nuestro estudio. Dentro de la patología mitral encontramos estenosis mitral en 5 ocasiones (25%), insuficiencia mitral en 11 (55%) y doble lesión mitral en 4 (20%).

**Cuadro 2.** Resultados: sospecha inicial-diagnóstico final según clasificación de Venecia.

1. Hipertensión arterial pulmonar		
1.1. Idiopática	3 (5.2%)	7 (12.1%)
1.2. Familiar	1 (1.7%)	1 (1.7%)
1.3. Asociada a:		
Enfermedad del tejido conectivo	2 (3.4%)	2 (3.4%)
Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos		1 (1.7%)
Hipertensión portal	3 (5.2%)	2 (3.4%)
Infección por VIH	1 (1.7%)	1 (1.7%)
Fármacos y toxinas		
Otros (enfermedades del tiroides, enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedad mieloproliferativa, esplenectomía)		1 (1.7%)
1.4. Asociada con afección venosa o capilar significativa		
Enfermedad venooclusiva pulmonar		
Hemangiomatosis capilar pulmonar		
1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido		
2. HTP asociada con enfermedades del corazón izquierdo		
2.1. Enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdos	3 (5.2%)	3 (5.2%)
2.2. Enfermedad de válvulas del corazón izquierdo 35	(60.4%)	29 (50%)
3. HTP asociada a enfermedades respiratorias pulmonares y/o hipoxia		
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica		1 (1.7%)
3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar	1 (1.7%)	3 (5.2%)
3.3. Apnea del sueño		
3.4. Enfermedad de hipoventilación alveolar	1 (1.7%)	1 (1.7%)
3.5. Exposición crónica a altitudes elevadas		
3.6. Anormalidades del desarrollo		
4. HTP debida a enfermedad trombótica y/o embólica crónica		
4.1. Obstrucción tromboembólica de art. pulmonares proximales	4 (6.9%)	2 (3.4%)
4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales		
4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)		
5. <i>Miscelánea</i> . Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosa)		1 (1.7%)

Los 9 (31%) pacientes restantes presentaban valvulopatía mitro-aórtica con predominio de estenosis aórtica en 3 (33.3%), y en el resto ambas válvulas se encontraban afectadas de forma similar.

Respecto a las prótesis valvulares, 15 pacientes (25.86%) eran portadores de prótesis en la primera entrevista. Durante el estudio se intervinieron o están actualmente pendientes de cirugía de recambio valvular 5 pacientes, lo que supone un porcentaje final de 34.5% de pacientes intervenidos por patología valvular.

No se observó que ninguna etiología presentara cifras significativamente más altas de PAP.

Aunque se ha atribuido un diagnóstico final único a los pacientes para poder clasificarlos correctamente, hemos encontrado en nuestro estudio 10 pacientes (17.2%) en los que el origen de su HTP es mixto, atribuyendo la que consideramos principal como diagnóstico final.

## DISCUSIÓN

En la literatura, la inmensa mayoría de los trabajos relacionados con el tema que nos ocupa se han desarrollado en el ámbito de la hipertensión pulmonar idiopática y familiar<sup>13,14</sup> y algunos, como el registro francés,<sup>15</sup> el PHC<sup>16</sup> y el estudio CAMPHOR<sup>17</sup> amplían estas causas a las incluidas en el grupo I de la clasificación de Venecia o una mezcla de varios.<sup>18</sup> Es por tanto evidente la escasez de estudios poblacionales que traten la hipertensión pulmonar con todas sus posibles etiologías. Además dichos estudios presentan diferentes criterios de inclusión, lo que dificulta su comparación. En el *cuadro 3* se muestran los estudios más relevantes con las etiologías incluidas en ellos.

Tras realizar las pruebas recomendadas por las guías de práctica clínica, en pacientes en los que se detecta HTP, en 41 ocasiones (70.7%) se confirmó la sospecha diagnóstica inicial, mientras que en 17 casos (29.3%) el diagnóstico final fue diferente al inicial. Esto apoya la necesidad de seguir dichos criterios para un mejor enfoque del paciente, tanto desde el punto de vista clínico como terapéutico.

En algunos casos el cambio de etiología supuso un cambio de tratamiento e incluso la curación o mejora de su patología como puede ser el caso del hipertiroidismo o el recambio valvular. También en otras ocasiones supone la posibilidad de descartar o minimizar alguna causa que se creía principal, especialmente en el caso de algunos enfermos con etiología de sospecha valvular, que tras realización de cateterismo derecho, demostraron una menor influencia de la alteración valvular en la génesis de su HTP.

Sin embargo, aunque hemos encontrado un número importante de pacientes con varias causas (17%) que, en distinta medida, pueden afectar al aumento de su pre-

sión pulmonar, no hemos hallado otros estudios que describan ese hecho. Suponemos que esta falta de literatura al respecto pueda estar relacionada con las etiologías que se recogen en nuestro estudio y no en otros, especialmente cardiopatías izquierdas y enfermedades pulmonares que muchas veces se encuentran relacionadas entre sí y en ocasiones suponen criterios de exclusión de otros estudios de HTP.<sup>13-16</sup>

En muchas ocasiones los pacientes con patología valvular izquierda no congénita, que en nuestro trabajo suponen la mitad de los pacientes, no son tenidas en cuenta en otros trabajos. Sin embargo, la enfermedad cardíaca izquierda es la causa más frecuente de HTP ya que está presente en el 30-40% de los pacientes con cardiopatía izquierda.<sup>4,19</sup> Esto supone cambios en las determinaciones hemodinámicas, especialmente la presión pulmonar enclavada, elevada generalmente en este tipo de pacientes. También se modifica la edad media, ya que las valvulopatías son más frecuentes en edades avanzadas.

Los pacientes con enfermedad respiratoria importante también son excluidos habitualmente de los estudios de HTP, lo cual puede influir en nuestra opinión en la verdadera prevalencia de la enfermedad, al igual que la exclusión de las enfermedades del corazón izquierdo.

El número de pacientes con HTP asociada a infección de VIH es bajo comparado con otras series,<sup>15,16</sup> lo cual pone de manifiesto la posible infravaloración de la HTP en pacientes VIH. Por otra parte estos pacientes presentan comorbilidades que pueden pesar más en la clínica y que muchas veces frenan el estudio y la derivación a centros de referencia de HTP.

También presentamos una frecuencia menor de pacientes con enfermedades cardíacas congénitas, posiblemente influenciado por el hecho de que nuestro hospital no es de referencia de este tipo de patología y que al ser estos pacientes derivados desde edades tempranas, el seguimiento posterior se hace fuera de nuestro centro.

Por el contrario, nuestro hospital es referencia para el trasplante hepático en Aragón, por lo que se evalúa un gran número de pacientes con patología hepática y en ellos es obligado el estudio de las presiones pulmonares previo al trasplante. Hemos encontrado una frecuencia de hipertensión portopulmonar ligeramente menor que la descrita en otras series<sup>15,20</sup> aunque concuerda con la prevalencia expresada para pacientes que están esperando un trasplante hepático.<sup>21-23</sup>

Llama la atención, la ausencia de esclerodermia en el grupo de HTP asociada a enfermedades del tejido conectivo, ya que en la literatura se describen prevalencias de HTP entre el 5 y el 35%, lo que motivó la recomendación de la OMS de efectuar un estudio ecocardiográfico anual en este grupo de pacientes, a modo de diagnóstico precoz.<sup>20</sup>

**Cuadro 3.** Etiologías recogidas en los distintos estudios de HTP.

	HCU Lozano Blesa (Ridruejo) (n = 58)	Registro Francés (Humbert et al) (n = 674)	Registro Chile (Zagolin et al) (n = 29)	Registro NIH (Rich et al) (n = 187)	Registro PHC (Thenappan et al) (n = 578)	Camphor (Gomberg-Maitland) (n = 147)
Idiopática	12.1% (7)	39.2% (264)	37.93% (11)	93.6% (175)	44% (254)	55% (81)
Familiar	1.7% (1)	3.9% (26)		6.4% (12)	4% (23)	
Asoc. a ETC	3.4% (2)	15.3% (103)	24.13% (7)		30% (173)	26% (38)
Enf. card. cong.	1.7% (1)	11.3% (76)	31.04% (9)		11% (64)	12% (17)
HT. portopulmonar	3.4% (2)	10.4% (70)			7% (40)	7% (40)
Anorexígenos	0	9.5% (64)			3% (17)	4% (6)
VIH	1.7% (1)	6.2% (42)			1% (6)	1% (1)
Enf. tiroides	1.7% (1)					
Enf. corazón izq.						
• A o V	5.2% (3)					
• Válvulas	50% (29)					
Enf. respiratorias/hipoxia						
EPOC	1.7% (1)					
Enf. intersticial	5.2% (3)					
Hipoventilación alveolar	1.7% (1)					
Enf. trombótica y/o embólica	3.4% (2)		6.89% (2)			
Miscelánea	1.7% (1)					
Criterios de inclusión	PAP sistólica > 60 mmHg en ecocardiograma	PAPm > 25 mmHg o > 30 mmHg en reposo en cateterismo der. sólo incluye HTP idiopática y familiar. Excluye el resto	PAP m > 25 mmHg en reposo PCP < 15 en cateterismo der. Se excluyen pacientes con patología pulmonar severa (FEV1<60%; CVF<60%) y enfermedad cardíaca no congénita.	PAPm > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg en ejercicio en cateterismo der. en ausencia de enfermedad parenquimatosa pulmonar o cardíaca izquierda	PAPm > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg en ejercicio en cateterismo der. en pacientes del grupo I de HTP. Se excluyen pacientes con PAP enclavada > 15 mmHg, enf. pulmonar (FEV1/CVF < 70%), enf. intersticial y TEP	Etiologías del grupo I de la Organización Mundial de la Salud

Asimismo, destaca la modificación en el número de pacientes con HTP asociada a enfermedad trombótica y/o embólica del inicio al final del estudio, con las implicaciones terapéuticas que eso supone, debido en gran parte a las pruebas realizadas. De los 4 casos inicialmente conocidos: 2 de ellos habían desarrollado HTP tras TEP agudo que se considera causa final de su HTP, y los otros 2 lo hicieron en el contexto de conectivopatías (LES con síndrome antifosfolípido y enfermedad de Takayasu) por lo que se incluyen finalmente en ese grupo. Hubo un caso de TEP crónico descubierto durante el estudio que formaba parte de la etiología de un paciente con una miocardiopatía dilatada que fue considerada como causa principal, siendo el tromboembolismo crónico menos importante en esta etiología mixta. Por todo esto y porque nuestra serie recoge HTP severa, resulta difícil la comparación a otras series que muestran incidencias que varían del 0.1 al 3.8%<sup>24-26</sup> según el tiempo transcurrido sin distinguir el grado de HTP.

También sorprende el descarte de sospechas iniciales sobre todo valvulares que incrementan notablemente el porcentaje de HTP idiopática, o la descartan cuando se encuentra una etiología que lo justifica, como un caso catalogado inicialmente de idiopático que resultó ser una disección crónica de la arteria pulmonar. Todo esto ratifica aún más la necesidad de realizar pruebas que ayuden a demostrar la verdadera etiología de la HTP, pues como se demuestra en nuestro estudio tras aplicar las guías de práctica clínica en el estudio sistemático de pacientes con HTP severa casi un tercio de los pacientes cambió su diagnóstico etiológico.

## REFERENCIAS

1. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S-47S.
2. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, Jul 2004; 126: 78S-92S.
3. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 523-66.
4. Barberá JA, Escribano P, Morales P, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 87-99.
5. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*, 2004; 126: 14S-34S.
6. Machado RD, Alfred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*. 2006; 27(2): 121-132.
7. Morse JH. Bone morphogenetic protein receptor-2 mutations in pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 50-3.
8. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.
9. Müllenbach R, Lagoda R, Welter C. An efficient salt-chloroform extraction of DNA from blood and tissues. *Trends Genet* 1989; 5: 391.
10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
11. Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for the primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92-102.
12. Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Takashima A, Tomoike H, Morisaki T. BMPR2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat* 2004; 23: 632.
13. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
14. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, Levy PC, Reid LM, Vreim CE, Williams GW. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030.
16. Thenappan T, Shah S J, Rich S and Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007; 30: 1103-1110.
17. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res* 2006; 15: 103-15.
18. Zagolin B, Mónica, Wainstein G, Eduardo, Uriarte G De C, Polentzi, et al. Caracterización clínica, funcional y hemodinámica de la población con hipertensión pulmonar arterial evaluada en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev Med Chile Mayo* 2006; 134(5): 589-595. ISSN 0034-9887.
19. Delgado JF. Evaluación hemodinámica del paciente con hipertensión pulmonar. En: *Hipertensión Arterial Pulmonar. Documento de Consenso. Meditext* 2002: 49-55.
20. Rich S, et al. Primary pulmonary hypertension. Executive Summary from the World Symposium. *Primary Pulmonary Hypertension. World Health Organization*, 1998.



21. Huffmer JL, Nemergut EC. Respiratory dysfunction and pulmonary disease in cirrhosis and other hepatic disorders. *Respir Care* 2007; 52(8): 1030-1036.
22. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-8.
23. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
24. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al.. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
25. Rich S, Lvitsky S, Brundage BH. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988; 108: 425-430.
26. Pengo V, Lensing WA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Illiceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.