

Hipertensión arterial pulmonar en Bogotá: descripción de un grupo de pacientes pertenecientes al Programa Institucional de la Fundación Neumológica Colombiana

Pulmonary hypertension in Bogotá: description of a group of patients belonging to the Institutional Program of the Fundación Neumológica Colombiana

Claudio Villaquirán Torres⁽¹⁾

RESUMEN

Justificación: no se conocen las características de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP) residentes en Bogotá (2.640 msnm). La descripción de una población seleccionada, no necesariamente representativa puede constituir un acercamiento al comportamiento de la HP a esta altura.

Objetivo: describir algunas características clínicas, funcionales y hemodinámicas en una población seleccionada de pacientes con HP de los grupos 1 (hipertensión arterial pulmonar [HAP]) y 4 (hipertensión pulmonar tromboembólica [HPTEC]) de la OMS.

Material y método: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años vistos en la consulta de HP de la Fundación Neumológica Colombiana (Bogotá [2640 m]), entre enero de 2008 y junio de 2009. Se analizaron variables demográficas, clínicas, funcionales y hemodinámicas (estadística descriptiva).

Resultados: se incluyeron 30 pacientes, 24 (80%) mujeres (43±14 años). Distribución (Clasificación de Dana Point - OMS): Grupo 1: idiopática (13%), colágeno-vascular (30%), cortocircuitos (27%), tóxicos (3%), hereditaria (3%) y portopulmonar (7%). Grupo 4: HPTEC (17%). Al diagnóstico, 80% estaban en clase funcional III y IV (NYHA). La DLco fue normal o ligeramente disminuida. La distancia en la caminata de 6 minutos fue 442±115 m (64±15% predicho) y la presión arterial media en arteria pulmonar (PAPm) severamente aumentada (54±16 mmHg).

Conclusión: se documenta un diagnóstico en etapas avanzadas (CF III y IV [80%]), con alteración hemodinámica severa (PAPm 54±16) y limitación al esfuerzo moderada. Es necesario aclarar si la altura contribuye a este comportamiento.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, perfil hemodinámico en la altura, prueba de caminata de 6 minutos.

ABSTRACT

Justification: there is a scarce knowledge about the characteristics of patients with pulmonary hypertension (PH) residing in Bogotá (2.640 meters above sea level). Description of a selected population (not necessarily a representative one) can be an approach to the behavior of PH at this altitude.

Objective: to describe some clinical, functional, and hemodynamic characteristics in a selected population with PH classified as belonging to WHO groups 1 (pulmonary arterial hypertension [PAH]) and 4 (pulmonary hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease [CTEPH]) de la OMS.

Materials and methods: an observational, descriptive, retrospective study, which included patients aged 18 and over seen at the Fundación Neumológica Colombiana (Bogotá [2640 m]), between January 2008 and June 2009. Demographic, clinical, functional, and hemodynamic variables were analyzed (descriptive statistics).

(1) Servicio de Neumología, Clínica de Hipertensión Pulmonar; Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Doctor Claudio Villaquirán Torres, Correo electrónico: claudiovillaquiran@gmail.com

Recibido: 9 de marzo de 2010. Aceptado: 18 de marzo de 2010.

Results: 30 patients were included, 24 (80%) women (43±14 years). Distribution (Dana Point Classification - WHO): Group 1: idiopathic (13%), collagen-vascular (30%), shunts (27%), toxic (3%), hereditary (3%) and portal-pulmonary (7%). Group 4: CTEPH (17%). At the moment of diagnosis, 80% were in functional classes III and IV (NYHA). DLco was normal or slightly reduced. Distance on the six-minute walk test was 442±115 m (64±15% predicted), and mean pulmonary arterial pressure (PAPm) was severely increased (54±16 mmHg).

Conclusion: diagnosis at advanced stages is documented (FC III and IV [80%]), with severe hemodynamic compromise (PAPm 54±16) and moderate stress limitation. It is necessary to clarify whether altitude influences this behavior.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, high-altitude hemodynamic profile, six-minute walk test.

Rev Colomb Neumol 2010; 22(1): 3-10.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar se define como la elevación en la presión de arteria pulmonar media (PAPm) >25 mmHg, con una presión de oclusión en arteria pulmonar (POAP) = 15 mmHg y unas resistencias pulmonares (RVP) > 240 dyn·seg·cm⁻⁵ (1). Dicha elevación resulta de la proliferación endotelial, vasoconstricción y trombosis in situ característicos de la enfermedad (2). El síntoma más común y principal motivo de consulta es la disnea de esfuerzo la cual se hace progresiva con la evolución de la enfermedad. Las alteraciones hemodinámicas a largo plazo son causantes de disfunción ventricular derecha y muerte. En el caso específico de la hipertensión pulmonar idiopática, la sobrevida media a 3 años sin tratamiento es de 2,8 años a partir del diagnóstico (3). Dichos datos son obtenidos del registro Nacional de los Estados Unidos temprano en los años ochenta (4), razón por la cual se considera como una patología con un pobre pronóstico. El entendimiento de las múltiples vías fisiopatológicas involucradas ha permitido el desarrollo de medicamentos que han logrado modificar los parámetros hemodinámicos, la clase funcional, tolerancia al esfuerzo (5-7) y la mortalidad (8). El alto costo de la terapia, el agresivo curso de la enfermedad y la necesidad para su diagnóstico de exámenes especializados e invasivos hacen que el manejo de esta patología se derive a centros de "referencia" para brindar un manejo multidisciplinario (9). En el país, no existen "centros de referencia" certificados en HP y mucho menos un registro nacional que nos permita conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestro medio, el cual podría ser diferente ya que la "vasoconstricción pulmonar hipóxica crónica" podría favorecer la aparición y la progresión de la enfermedad mediante la inducción remodelado vascular pulmonar (proliferación células musculares lisas y fibroblastos), como ha sido previamente descrito en modelos animales (10). Este factor tendría un alto impacto si consideramos que 30%

de la población colombiana vive en la altura. Con la conformación de un programa para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con HAP en la Fundación Neumológica Colombiana, se inició el trabajo de la creación de un registro institucional. En este trabajo se presentan los datos de 30 pacientes diagnosticados con HAP e HPTEC hasta la fecha en la institución.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de ser considerada una enfermedad infrecuente, su curso es altamente incapacitante y su abordaje diagnóstico y terapéutico es de alto costo. El hecho de vivir en la altura (2.600 msnm) con una hipoxia relativa, podría potenciar aun más el fenómeno vasoconstrictor aumentando su frecuencia y severidad, aunque de otro lado, mecanismos adaptativos a la altura, permitirían que aunque más frecuente o más severa, tal vez, ser mejor tolerada. No existen bases de datos en el país respecto a incidencia ni prevalencia y tampoco se conoce el comportamiento funcional o hemodinámico de los pacientes con HAP o HPTEC en la altura.

OBJETIVO

El objetivo primario es describir las características clínicas de función pulmonar y hemodinámicas de los pacientes con diagnóstico de HAP e HPTEC vistos en la consulta de HP de la Fundación Neumológica Colombiana.

MÉTODOS

Grupos de estudio

El estudio es observacional, retrospectivo, descriptivo de corte longitudinal y los datos presentados corresponden a los de 30 pacientes (24 mujeres), mayores de 18 años y vistos en la consulta de HP de

la Fundación Neumológica Colombiana, en Bogotá-Colombia, a una altura de 2.640 msnm y durante el periodo comprendido entre enero de 2008 y junio de 2009. No se realizó la obtención de consentimiento informado por tratarse sólo del análisis de datos pertenecientes a un registro institucional, en donde no se revelan datos adicionales que identifiquen específicamente a algún paciente.

Pacientes

Los pacientes asistieron a la consulta de HP de la Fundación Neumológica Colombiana por mediante: remisión (medicina general u otro especialista) para valoración específica por conocimiento o sospecha de HP o por cuenta propia con o sin conocimiento de la patología.

La HAP fue definida como la presencia de una PAPm mayor de 25 mmHg en reposo, con una presión en cuña menor de 15 mmHg mediante cateterismo cardiaco derecho. En concordancia con la clasificación de Dana Point (11), la HAP fue estratificada como idiopática (HAPI), hereditaria o asociada a: anorexígenos, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad cardiaca congénita, hipertensión portal o infección por VIH. La HPTEC fue definida como la persistencia de HP posterior a uno o varios episodios de embolia pulmonar y luego de un periodo de 3 meses de anticoagulación con rangos de INR entre 2 y 3, con persistencia de defectos de perfusión en la gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión, defectos de llenamiento sugestivos de embolia crónica en angiografía por tomografía computarizada (AngioTAC) de tórax o angiografía selectiva (9). Se excluyó a los pacientes con enfermedad cardiaca izquierda (Grupo 2) o enfermedad parenquimatosa pulmonar y/o hipoxemia crónica (Grupo 3) con HP acorde.

Procedimientos

Los procedimientos para el ingreso y caracterización incluyeron: 1. Valoración clínica y examen físico; 2. Pruebas de la función pulmonar y 3. Mediciones llevadas a cabo para confirmar el diagnóstico.

Valoración clínica y determinación de la clase funcional: en la consulta inicial, aparte de la realización de una historia clínica y examen físico, los pacientes fueron clasificados clínicamente por el nivel de limitación funcional manifiesta y en base a la escala de la clasificación de Nueva York (NYHA) de la Organización Mundial de la Salud.

Función pulmonar en reposo: espirometría forzada (todos) y capacidad de transferencia de monóxido de carbono (DLco) (21 sujetos) fueron determinados,

con el objetivo de descartar enfermedad parenquimatosa pulmonar que explicara la HP. Todas las pruebas fueron realizadas acorde a las normativas ATS/ERS (12, 13). Así mismo, se realizó la toma de gases arteriales para el análisis de la presión arterial de oxígeno (PaO_2), la presión de dióxido de carbono (PaCO_2) y el pH y de manera indirecta se calculó la diferencia alveolo-arterial de oxígeno (AaPO_2).

Ecocardiografía: a todos los pacientes con sospecha o confirmación previa de HP se les realizó ecocardiograma transtorácico Doppler color. Fueron llevados a cateterismo cardiaco derecho diagnóstico aquellos pacientes con una presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) mayor de 40 mmHg calculada mediante la determinación de un gradiente pico de insuficiencia de la válvula tricúspide (GPIT) o con PSAP menor de 40 mmHg pero con hallazgos clínicos funcionales o radiológicos sugestivos de HAP.

Cateterismo cardiaco derecho: estos fueron realizados principalmente en sala de hemodinamia y la unidad de cuidados intensivos mediante la utilización de catéter multipropósito o catéter de Swan-Ganz. Las mediciones hemodinámicas de PSAP, presión diastólica en arteria pulmonar (PDAP) y PAPm fueron realizadas en reposo, al igual que el gasto cardiaco (GC), POAP y presión en aurícula derecha (PAD) según descripciones previas (14). Con base a estas medidas se realizaron los cálculos de otras variables como el índice cardiaco (IC) y las resistencias vasculares pulmonares (RVP). La determinación de la reactividad vascular pulmonar se realizó con óxido nítrico inhalado, adenosina o prostanglandina inhalada. Se consideró como una reactividad vascular positiva: la caída de 10 mmHg de la PAPm alcanzando valores menores de 40 mmHg, sin disminución del gasto cardiaco (GC). La severidad de la HTP se determinó como: leve (25-34 mmHg), moderada (35-45 mmHg) y severa (>45 mmHg).

Prueba de caminata de 6 minutos: con el diagnóstico de HAP o HPTEC y previo al inicio de manejo farmacológico se realizó la prueba de marcha de 6 minutos para tener cuantificación de el grado de limitación funcional, sin importar la clase funcional y basados en las normativas ATS (15).

Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 17,0, realizándose un análisis estrictamente descriptivo donde las medidas cuantitativas fueron expresadas como medias y desviaciones estándar (DS).

RESULTADOS

Grupo de estudio

Un total de 30 pacientes con HP (26 con HAP y 4 HPTEC) fueron incluidos. Los datos clínicos y hemodinámicos en el momento del diagnóstico se presentan en la tabla 1. La relación entre mujeres/hombres fue 4:1, la edad media (\pm DS) cuando los pacientes ingresaron fue 43 ± 15 años (43 ± 14 para mujeres y 35 ± 16 para hombres). 10% de los pacientes eran mayores de 60 años. El índice de masa corporal (IMC) fue normal (24 ± 4). En 13% de los sujetos se observó IMC superior a 30.

Los pacientes presentaban una espirometría normal o levemente restrictiva, con una DLco normal o ligeramente disminuida. Los gases arteriales mostraban hipoxemia leve (58 ± 11 mmHg) con normocapnia (31 ± 4 mmHg) y una diferencia alveolo-arterial normal o ligeramente aumentada.

En su mayoría, estaban altamente sintomáticos en el momento del diagnóstico con 80% en CF III y IV de la NYHA (CF II 20%; CF III 60% y clase funcional IV 20%). La prueba de 6-MWT fue realizada en el 97% de

Tabla 1. Características antropométricas y funcionales de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) e Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC).

	Media		SD
Género F/M	24/6		
Edad	43	\pm	15
IMC, Kg/m ²	24	\pm	4
CF NYHA III-IV %	80		
CVF, L	2,84	\pm	0.64
CVF, %pred	82	\pm	13
VEF ₁ , L	2,26	\pm	0,53
VEF ₁ , %pred	78	\pm	14
VEF ₁ /CVF%	80	\pm	10
DLco, %pred*	70	\pm	19
PaO ₂ , mmHg	58	\pm	11
PaCO ₂ , mmHg	31	\pm	4
AaPO ₂ , mmHg	15	\pm	10
PAPm, mmHg	54	\pm	16
IC, L/min/m ² *	2.7	\pm	0.8
IRVP, U Wood*	12.4	\pm	9.1
6-MWD	442	\pm	115
6-MWD (% pred)	64	\pm	15

los pacientes previo al inicio de tratamiento, evidenciando en la mayoría una disminución (442 ± 115 m) de la tolerancia al esfuerzo según los predichos ($64\pm 15\%$) para hombres y mujeres (16). La distancia alcanzada en la prueba de caminata de 6 minutos disminuyó a medida que empeoró la CF (Figura 1).

El cateterismo cardiaco derecho diagnóstico se realizó en 93% de los pacientes. La variabilidad y falta de estandarización del procedimiento intra e inter-institucional, hace que variables diferentes a la PAP (como GC, IC, PAOP, PAD) y las calculadas a partir de estas (RVP) no fuesen reportadas en todos los pacientes. Los datos mostraron una HP severa (PAPm 54 ± 16 mmHg) en el momento del diagnóstico. La PAPm se incrementó al empeorar la CF (Figura 2). El índice cardíaco encontrado fue $2,7\pm 0.8$ L/min/m², con unas resistencias de $12,4\pm 9,1$ U Wood (equivalente a 992 ± 728 dyns·seg·cm⁻⁵). Ningún paciente presentó una reactividad vascular positiva.

Análisis de subgrupos

La distribución de los pacientes por subgrupos se presenta en la figura 3. En nuestra institución la causa más frecuente de HP es la asociada a enfermedad colágeno vascular (30%) y debido a que la Fundación Cardiología Infantil es centro de referencia para cardiopatías congénitas, es razonable encontrar a esta como la segunda causa en importancia (27%). Entre las enfermedades del colágeno la más frecuente fue la escleroderma difusa (56%) seguida de la limitada (CREST) (22%).

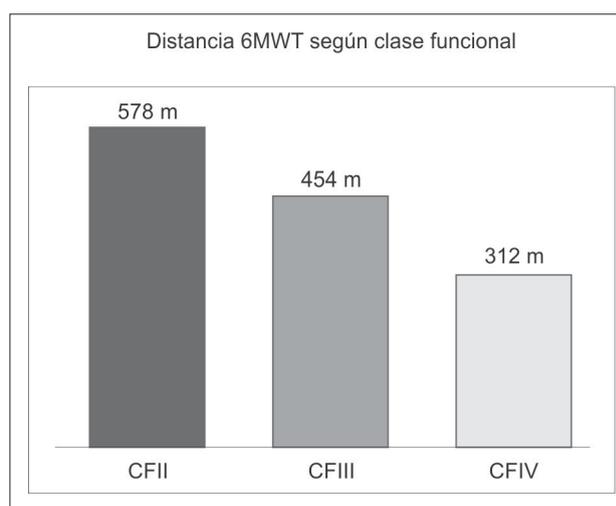


Figura 1. Distancia en la prueba de caminata de 6 minutos (6MWD) de acuerdo a la clase funcional de la NYHA en los 30 pacientes.

Cuando se evalúa la PAPm en relación con los subgrupos (Figura 4), las presiones más altas las presenta el grupo de la HAP idiopática (65 ± 9 mmHg) seguida de la asociada a corto circuitos y tromboembólica (55 ± 21 y 53 ± 16 mmHg respectivamente).

La 6MWT fue menor en casos tradicionalmente conocidos como de mal pronóstico tal como la HAPI (413 ± 150 m), HAP colágeno vascular asociada (417 ± 134 m) y la porto-pulmonar (447 ± 21 m), y aunque otras tenían mayores PAPm (corto circuito y la tromboembólica) la limitación durante la prueba en ellas fue menor (452 ± 123 y 511 ± 102 m, respectivamente) (Figura 5).

TRATAMIENTO

Todos los pacientes recibieron manejo médico convencional: oxígeno para corregir hipoxemia, diurético si presentaban signos de sobrecarga hídrica, digital ante la presencia de arritmia o disfunción severa del ventrículo derecho y anticoagulación en todos, excepto en portopulmonares y casos de Eisenmenger. Debido a que ningún paciente presentó una reactividad vascular positiva, todos los pacientes iniciaron tratamiento con antiproliferativos. El inicio de un determinado medicamento depende de numerosos factores dependientes del paciente, pero se tuvo principalmente en cuenta la CF, prefiriendo un medicamento oral en una CF II o III, y para casos más severos como CF IV un prostanoides, que ante la ausencia de uno intravenoso (epoprostenol) se compensó con uno inhalado (iloprost) más un inhibidor de fosfodiesterasa (sildenafil) para

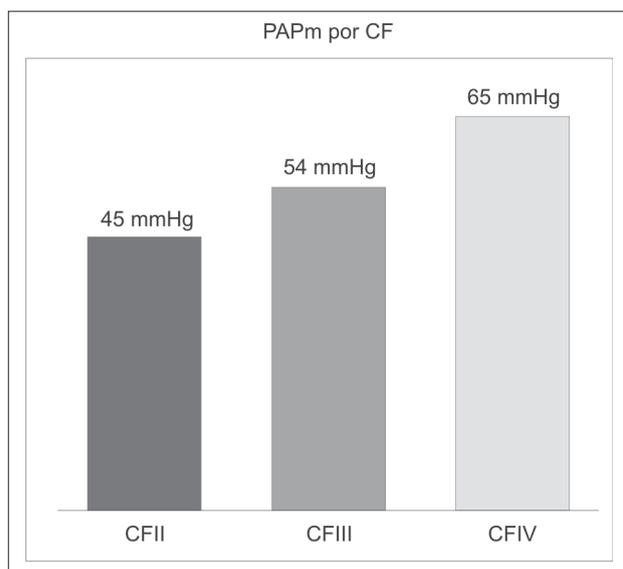


Figura 2. Presión en arteria pulmonar media (PAPm) de acuerdo a la clase funcional de la NYHA en los 30 pacientes.

potenciar su acción. Generalmente se inició en monoterapia con seguimiento clínico y funcional a las 12 semanas donde se mantiene si se han alcanzado metas (mejoría en una CF, mejoría distancia caminada), de lo contrario se adiciona un segundo medicamento. Actualmente, 84% de los pacientes se encuentran en monoterapia, 14% de los pacientes en terapia con 2 medicamentos específicos y 3,5% con los 3 medicamentos disponibles.

DISCUSIÓN

El entendimiento de los diferentes y posibles mecanismos fisiopatológicos ha permitido en los últimos años modificar el curso de una enfermedad altamente incapacitante y con una mortalidad elevada. Sin embargo, y a pesar de estas terapias, el diagnóstico sigue realizándose en fases tardías de la enfermedad donde existen severas alteraciones clínicas (CF), hemodinámicas (PAPm, PAD, IC) y funcionales (6MWT). Dichas variables son consideradas, entre otras, como marcadores claros de mal pronóstico (17,18). El registro del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (19), presentó hace 20 años que la mayoría de los pacientes (>80%) eran diagnosticados en etapas tardías de la enfermedad (CF III y IV). Repor-

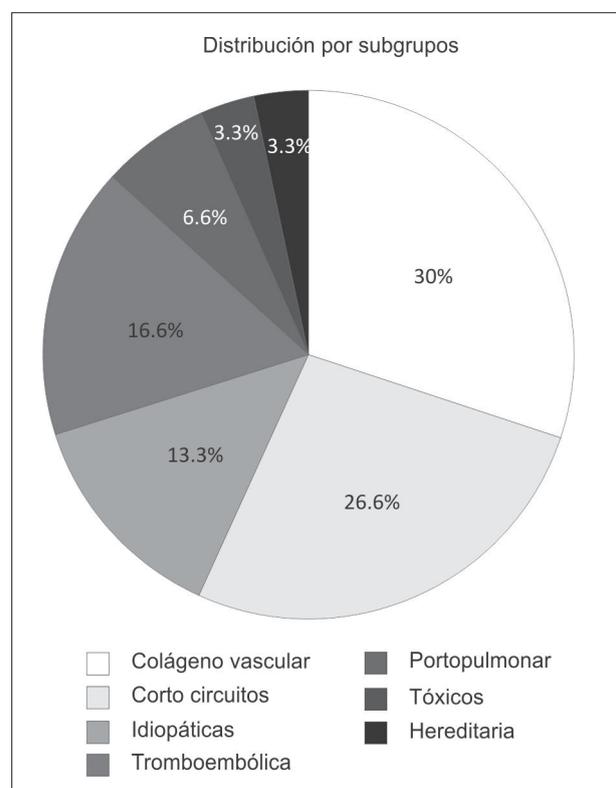


Figura 3. Distribución por causas de la HP (HAP e HPTEC) en los 30 pacientes.

tes más recientes como el Registro Nacional Francés (20), presenta una realidad similar. En nuestra población no existen datos epidemiológicos respecto al comportamiento de la enfermedad, sabiendo que existen factores que podrían jugar en contra y favorecer el desarrollo de la misma.

No obstante, en los datos presentados lejos de considerarse un registro nacional se observa una tendencia similar, ya que el 80% de los pacientes se encuentran en una CF III y IV en el momento del diagnóstico. Esto implica que a pesar del conocimiento sobre la enfermedad, las medidas para un diagnóstico temprano podrían estar siendo insuficientes o muchos pacientes pueden estar demorando su remisión a centros más especializados, acudiendo sólo en etapas más severas (13). En los datos presentados, también existe un predominio de la enfermedad en las mujeres (4:1) un poco mayor a lo observado en los registros de Estados Unidos y Francia, posiblemente afectado por el alto número de pacientes con enfermedad autoinmune en nuestro grupo. Aunque la edad media de presentación fue 43 ± 15 años, esta puede verse también en pacientes de cualquier edad, incluso un 10% de los pacientes eran mayores de 60 años. El comportamiento espirométrico encontrado fue similar a lo reportado en la literatura (21), donde habitualmente es normal o existe un patrón restrictivo leve (dado por el remodelado y fibrosis vascular). En el análisis de gases arteriales se encontró hipoxemia leve con niveles de dióxido de carbono normales, donde lo primero es lo regularmente descrito, pero lo segundo podría sugerir un componente de leve hipoventilación (habitualmente existe hipocapnia) por la altura.

La prueba de caminata de 6 minutos es una prueba útil en patologías como EPOC, enfermedad intersticial y como se ha descrito recientemente, también en HAP con el fin de determinar la limitación al esfuerzo y pronóstico (18), el cual es fácil de realizar en nuestro medio, reproducible y de bajo costo. Su interpretación es establecida respecto a valores absolutos y porcentajes de predicho, sin embargo, los puntos escogidos para determinar el beneficio o no de una terapia durante el seguimiento en HAP son menos claros a diferencia que en la EPOC. Observamos que existe una disminución de la distancia caminada tanto en valores absolutos como en el porcentaje de predicho, y que esta disminución es mayor a la medida que empeora la CF, similar a lo descrito por otros autores (19, 20). Debido a que el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, la PAPm encontrada en el momento del diagnóstico permite clasificarla como severa (54 ± 16 mmHg). Aunque el cateterismo cardiaco sigue siendo la herramienta para realizar el diagnóstico de la enfermedad, encontramos que en el sistema de salud actual existen dificultades para su autorización (no está especificado en el MAPIPOS) y cuando este es autorizado, la toma de medidas en muchos casos se limita a las presiones pulmonares sin tener en cuenta parámetros fundamentales como GC, PAOP y PAD necesarios para cumplir con la definición y establecer una reactividad y por lo tanto un pronóstico. En nuestra institución el 93% tiene cateterismo cardiaco diagnóstico, cifra superior incluso a la encontrada para registros Nacionales como el Chino (22) donde éste se realizó tan sólo en 28%. Posiblemente debido al pequeño número de pacientes, en nuestra población no

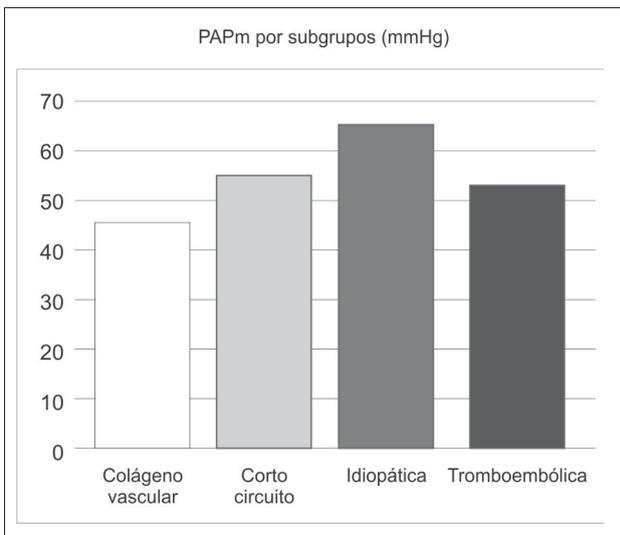


Figura 4. Valores de la presión de arteria pulmonar media (PAPm) según los subgrupos.

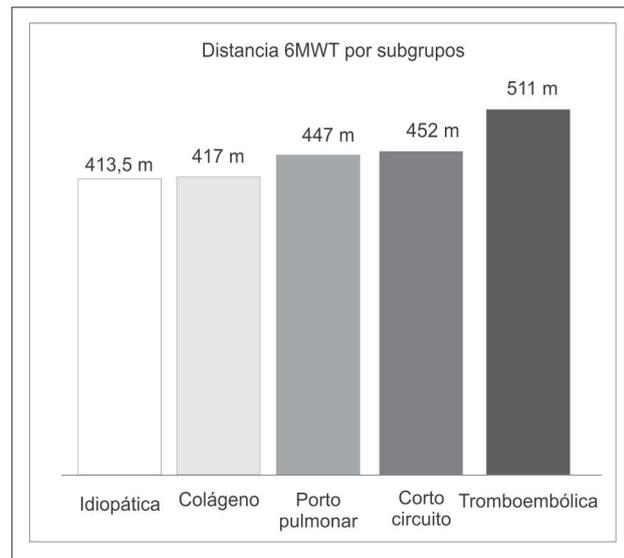


Figura 5. Distancia en la prueba de caminata de 6 minutos según los subgrupos en los 30 pacientes.

encontramos casos con reactividad vascular positiva (descrito como positiva en 5,8% de 674 pacientes del registro Francés).

Es interesante conocer que en nuestra población existe mayor número de casos de HAP asociada a enfermedad colágeno vascular (30%), mientras en otras series predominan los casos de HAP idiopática. Pero al igual a lo reportado por otros autores, encontramos que la escleroderma difusa y limitada es la enfermedad autoinmune más asociada a HAP (56% y 22% respectivamente). El comportamiento hemodinámico más severo se encontró en los casos idiopáticos (65 ± 9 mmHg), seguida de la asociada a corto circuitos y tromboembólica (55 ± 21 y 53 ± 16 mmHg). No obstante, ser las de mayores presiones aparentemente la HP por corto circuito y HPTEC parecen ser mejor toleradas, manifiesto por una menor limitación en la prueba de caminata de 6 minutos. Esto ha sido descrito por autores como McLaughlin (23) donde son precisamente estos grupos de mayor limitación funcional (HAPI, colágeno vascular y portopulmonar), los de mayor mortalidad.

Este trabajo tiene múltiples limitaciones: primero, es una corte retrospectiva, con un pequeño número de pacientes, que no permite generalizar ni tipificar una población. sin embargo y a pesar de lo limitado del volumen, observamos ciertos comportamientos clínicos, funcionales y hemodinámicos presentes en poblaciones mayores. Segundo, la no inclusión de otras herramientas para determinar limitación al esfuerzo y capaces de aportar mayor información como es la ergoespirometría. A favor, podemos anotar, que había pacientes con una muy mala clase funcional y una severa alteración hemodinámica al diagnóstico, donde realizar el procedimiento constituía un alto riesgo para complicaciones asociadas. Dado que el 6 MWT y la ergoespirometría son exámenes que aportan información complementaria, estos dos deben realizarse siempre que las condiciones del paciente lo permitan.

CONCLUSIONES

Este trabajo permite conocer algunos aspectos respecto al comportamiento de la enfermedad a nivel institucional y donde se observa que el diagnóstico sigue realizándose cuando existe un compromiso clínico, hemodinámico y funcional severo, igual a lo reportado por registros con gran número de pacientes. Es necesario implementar estrategias de tamizaje en poblaciones de alto riesgo que permitan un diagnóstico temprano e igualmente, el desarrollo de registros institucionales que permitan consolidar datos locales y 16 nacionales para conocer más respecto a las características de la enfermedad en nuestra población.

REFERENCIAS

1. Barst R, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and Differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S-47S.
2. Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin L, Rich S, eds. Primary pulmonary hypertension. New York: Marcel Dekker, 1997:83-129.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
4. Rich S, Danzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
5. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galié N, Black C, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
6. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2148-57.
7. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
8. Rich S, Brundage B, Levy P. The effect of vasodilator therapy on the clinical outcome of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1985; 71(6): 1191-6.
9. Barberá JA. 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(2):87-99
10. Rabinovitch M, Konstam MA, Gamble WJ, et al. Changes in pulmonary blood flow affect vascular response to chronic hypoxia in rats. *Circ Res* 1983; 52: 432-41.
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(1 Suppl): S43-54.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
13. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, et al. 18 Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-35.
14. Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314-31.
15. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
16. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 270-4.
17. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
18. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 287-492.

19. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2): 216-23.
20. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
21. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, and Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6):1028-35.
22. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, et al. Registry and Survival Study in Chinese Patients With Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2007; 132: 373-9.
23. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, Mc-Crory DC, Fortin T, Ahearn G. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126: 78S-92S.